

## ■ Artigo Original

# Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar

Mixed States and Rapid Cycling in Bipolar Disorder

DORIS HUPFELD MORENO<sup>1</sup>  
RICARDO ALBERTO MORENO<sup>2</sup>

## Resumo

Estados mistos foram esquecidos por quase um século e os modernos critérios diagnósticos operacionais do DSM-IV e da CID-10 os caracterizam como episódios simultâneos de síndromes depressiva e maníaca, denominados mania mista, mania disfórica ou depressão durante a mania. Estudos de validação têm investigado várias linhas de corte dos estados mistos maníacos, dependendo do número de sintomas depressivos presentes no episódio maníaco. Paralelamente, crescem evidências acerca da existência de estados mistos depressivos, anteriormente descritos por Kraepelin, caracterizados por episódios depressivos com pelo menos três sintomas maníacos. O conhecimento sobre a terapêutica é limitado, pois deriva de ensaios clínicos de pacientes em mania que incluíram sujeitos em estados mistos. A ciclagem rápida é um tipo de curso do transtorno bipolar, definida pela presença de pelo menos quatro episódios distintos de mania, hipomania, depressão ou misto durante um ano. O tratamento é difícil e inclui a identificação de fatores de risco, como hipotireoidismo e transtornos relacionados ao uso de substâncias. Tanto nos estados mistos como na ciclagem rápida, preconiza-se evitar antidepressivos, quando possível. Neste trabalho são apresentadas formas clínicas dos estados mistos e algoritmos para o tratamento seqüencial de estados mistos maníacos e da ciclagem rápida baseadas nas evidências disponíveis na literatura.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, estados mistos, ciclagem rápida, apresentação clínica, tratamento, algoritmos.

Recebido: 17/11/2004 - Aceito: 07/01/2005

1 Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2 Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Endereço para correspondência: Doris Hupfeld Moreno. Rua Capote Valente, 432, cj. 35 – 05409-001 – São Paulo – SP. Tel: (11) 3068-0150; fax: (11) 3063-3417; e-mail: rmoreno@sti.com.br

## Abstract

Mixed states were almost forgotten during the last century and in modern diagnostic criteria of DSMIV and ICD 10 they were characterized as episodes with manic and depressive syndromes simultaneously, described as mixed mania, dysphoric mania or depression during mania. Validation studies investigated various cutoff points, depending on the number of depressive symptoms during manic episodes. There are also growing evidences on the existence of depressive mixed states, already described by Kraepelin; they are characterized by depressive episodes with at least 3 manic symptoms. Data on therapeutics are limited and were derived from clinical studies in manic episodes, which included patients with mixed states. Rapid cycling is defined as the presence of at least 4 distinct affective episodes in a one year period, i.e. manic, hypomanic, depressive or mixed, in the course of the bipolar disorder. Treatment is difficult and includes identification of risk factors, such as hypothyroidism and substance related disorders. In mixed states and rapid cycling antidepressants should be avoided, if possible. In this study we present different clinical forms of mixed states, as well as guidelines for the sequential treatment of mixed states and rapid cycling affective disorders, according to existing evidences in the literature.

Key words: Bipolar disorder, mixed states, rapid cycling, clinical presentation, treatment, guidelines

## Estados mistos

### Introdução

Existem descrições de estados mistos, como os conhecemos hoje, desde a época dos antigos gregos, mas foi Kraepelin (1976), auxiliado por seu aluno Weygandt (*apud* Marneros, 2001), que desenvolveu e detalhou o conceito. Kraepelin os classificou em seis tipos, três de acordo com uma combinação dos três sintomas fundamentais da mania (fuga de idéias, euforia e hiperatividade) com os depressivos e três baseavam-se nos sintomas fundamentais da depressão (inibição do pensamento, humor depressivo e abulia) associados aos sintomas maníacos (Marneros, 2001):

1. Mania depressiva ou ansiosa (*depressive oder ängstliche Manie*);
2. Depressão agitada ou excitada (*erregte Depression*);
3. Mania com pobreza de pensamentos (*ideenarme Manie*);
4. Estupor maníaco (*manischer Stupor*);
5. Depressão com fuga de idéias (*ideenflüchtige Depression*);
6. Mania inibida (*gehemmte Manie*).

Além desses subtipos, Kraepelin descreveu duas classes gerais, conforme a evolução. A forma transitória representava uma transição entre mania e depressão e vice-versa, e a forma autônoma, um episódio distinto da doença. Este subtipo era o de pior prog-

nóstico, pela duração mais prolongada e pela tendência a cronificar, o que vem sendo confirmado em estudos recentes (Marneros, 2001). As idéias de Kraepelin e Weygandt sofreram oposição sistemática de Karl Jaspers (1979) e de Kurt Schneider (1979), que influenciaram sobremaneira o ensino da psicopatologia no Brasil. Schneider (1979) negou completamente a existência dos estados mistos, restringindo-os às formas transitórias.

Somente a partir da década de setenta ressurgiu nos Estados Unidos o interesse pelos estados mistos, designados por mania mista, mania disfórica e depressão durante a mania, como sinônimos (Akiskal *et al.*, 2000). Entretanto, a definição ampla de Kraepelin foi substituída no DSM-IV (APA, 1994) por critérios que requerem a presença simultânea de um episódio de mania e de depressão maior. Atualmente existem várias linhas de corte para definir uma mania mista, mas faltam estudos prospectivos que investiguem os sintomas depressivos discriminatórios. Desde a presença de um ou mais, dois ou mais e três ou mais sintomas depressivos durante um episódio maníaco foram descritos como mania mista (Akiskal *et al.*, 2000).

Apesar da relevância clínica e da declaração de que “muitos clínicos experientes na avaliação e no tratamento de toda extensão do transtorno bipolar sustentariam que todos os episódios de humor alternantes em pacientes bipolares raramente são puramente depressivos ou maníacos, mas mais frequentemente mistos” (Cassano *et al.*, 1999), os estados mistos depressivos continuam negligenciados, quando não

ignorados pelos sistemas diagnósticos oficiais. Eles são representados por episódios depressivos com alguns sintomas hipomaníacos (por exemplo, pensamentos rápidos ou grandiosos, aumento da libido, ativação psicomotora) e têm importância clínica fundamental, porque tais deprimidos “unipolares” respondem mal a antidepressivos e necessitam tratamento com estabilizadores do humor, antipsicóticos ou eletroconvulsoterapia (Akiskal *et al.*, 2000; Marneros, 2001).

## Quadro clínico

Segundo Marneros (2001), o único acréscimo conceitual desde Weygandt (1899; *apud* Marneros, 2001) foi introduzido por Akiskal *et al.* (2000) e vem sendo sistematicamente investigado nos últimos anos, pois partiu da observação de que estados mistos surgem quando um temperamento irrompe no episódio de pólo oposto (Tabela 1). Resultaria de temperamento hipertímico + depressão, temperamento depressivo + mania psicótica ou ciclotímico + depressão (Tabela 1). O primeiro tipo aparece com o tratamento de depressões lentificadas “unipolares” em indivíduos de temperamento hipertímico estável, que nunca tiveram episódios de euforia. Frequentemente são diagnosticados como tendo “depressão agitada” e abusam de estimulantes e álcool. O segundo grupo foi investigado em mais de 200 pacientes e geralmente é psicótico, incongruente com o humor. O abuso de álcool pode contribuir com o quadro clínico ou complicá-lo, e pode superpor-se a transtornos esquizoafetivos e aos *buffées delirantes* dos franceses (Marneros, 2001). A associação de depressão retardada a um fundo ciclotímico instável de base modifica sua

fenomenologia e também pode associar-se a abuso de estimulantes e substâncias sedativo-hipnóticas com finalidade terapêutica ou à procura de sensações.

No estudo EPIMAN os principais sintomas preditivos de mania mista encontrados foram humor depressivo e idéias de suicídio (Akiskal *et al.*, 1998). Nesse sentido, os estados mistos depressivos em bipolares tipo I recentemente vêm sendo validados (Perugi *et al.*, 2001). Os principais sintomas encontrados foram agitação, depressão psicótica com humor irritável, pressão de discurso e/ou fuga de idéias. Estudando estados mistos depressivos em bipolares tipo II deprimidos e deprimidos unipolares, ainda não incluídos no DSM-IV, Akiskal e Benazzi (2003) relataram uma associação de agitação psicomotora com o transtorno afetivo bipolar (TAB), na tentativa de validar o estado misto depressivo por meio de características demográficas e clínicas, curso e história familiar. Compararam pacientes com depressão maior e TAB tipo II pelo DSM-IV e definiram o estado misto pela presença de depressão associada a pelo menos três sintomas maníacos: o risco de agitação psicomotora foi 30 vezes maior no quadro misto, que esteve mais associado a TAB tipo II, sexo feminino, sintomas depressivos atípicos e história familiar de TAB. Em estudo mais recente observaram que 23% dos deprimidos e 76,9% dos TAB tipo II tinham estados mistos caracterizados pela combinação de irritabilidade, agitação psicomotora e aceleração de pensamentos (Benazzi *et al.*, 2004).

Koukopoulos e Koukopoulos (1999) já haviam descrito a depressão agitada como um estado misto depressivo (Tabela 2) e preferiram a terminologia “depressão ansiosa excitada” ou “depressão excitada”.

**Tabela 1.** Quadro clínico dos estados mistos em função do temperamento de base.

<b>Temperamento depressivo + mania psicótica</b>	<b>Temperamento ciclotímico + depressão maior</b>	<b>Temperamento hipertímico + depressão maior</b>
Choro Idéias de suicídio Irritabilidade e raiva Euforia Aceleração de pensamentos Grandiosidade Hipersexualidade Agitação psicomotora Insônia grave Delírios persecutórios Alucinações auditivas Confusão  Abuso de álcool	Humor depressivo Hiperfagia Hipersonia Fadiga Baixa auto-estima Aceleração de pensamentos Jocosidade Ataques de ira Tensão Inquietação Hipersexualidade impulsiva Outros comportamentos desinibidos: jogo, tentativas de suicídio dramáticas Abuso de estimulantes (inclusive café) e sedativo-hipnóticos (inclusive álcool)	Disforia implacável, ódio Agitação num fundo de lentificação Fadiga extrema Pânico e insônia intratáveis Obsessões e impulsos suicidas Excitação sexual temporária Aceleração de pensamentos Aparência histriônica (mas expressões de puro sofrimento)  Abuso de estimulantes e álcool

Fonte: Marneros, 2001.

Deve ser diagnosticada se o indivíduo preencher os seguintes critérios:

- a) Episódio de depressão maior;
- b) Pelo menos dois dos seguintes sintomas:
  1. Agitação motora;
  2. Agitação psíquica ou acentuada tensão interior;
  3. Pensamentos acelerados ou muitos ao mesmo tempo.

Consideramos que os quadros mistos, nos quais se superpõem sintomas depressivos e (hipo)maníacos, representam formas clínicas verdadeiramente torturantes, seja pela “energização” de um episódio depressivo, seja por “deprimir” uma mania. O resultado fenomenológico dessa combinação traduz-se por grave irritabilidade, tipicamente sentimentos de ira e ódio, com demonstrações de violência e auto ou heteroagressividade incontroláveis.

Quando sintomas acentuados de ambos os pólos interagem, sentimentos de puro desespero e sofrimento psíquico inigualável (aumentados pela incompreensão do estado clínico pelo próprio paciente, pelos que o cercam e pelos profissionais de saúde mental) podem levar à vontade de morrer ou matar (Tabela 2). A impulsividade aumentada da mania é potencializada, mas com sentimentos depressivos (sofrimento) gerando comportamentos por vezes incontroláveis, diversos em cada paciente: tentativas de suicídio repetidas, quebrar objetos, agredir verbal e fisicamente, aumentar o uso de cigarros, álcool e outras substâncias, aumentar sintomas obsessivo-compulsivos, aumentar vontade de comer etc.

Apesar de os pacientes se queixarem de ansiedade intensa e constante, os sentimentos que melhor descrevem esta “ansiedade” são agitação, inquietação e desassossego mental e/ou físico – e não tensão ou apreensão. Podem alternar-se várias vezes grupamentos de sintomas depressivos e eufóricos ao longo de um mesmo dia, de forma que o paciente não saiba como se sentirá nos próximos minutos ou horas, gerando instabilidade afetiva prolongada.

Quando os sintomas de ambos os pólos se “desgarram” ao longo do dia e o estado misto é mais leve ou está melhorando, o paciente freqüentemente troca o dia pela noite: não consegue levantar de manhã, sente um sono letárgico, melhora ao entardecer e não consegue dormir à noite porque se sente extremamente revigorado, retoma uma série de planos, devaneia, passa as madrugadas vendo TV, em festas ou na Internet, ou realizando outras atividades, mas não consegue “desligar” e freqüentemente abusa de substâncias. Pode sentir-se agitado, acelerado e ter ataques de pânico.

Apesar de ainda não terem sido suficientemente pesquisados, deve-se levar em conta a possibilidade de que, assim como existem quadros depressivos e eufóricos de gravidade variável, haja estados mistos de intensidade variável, bastando, para seu diagnóstico, a presença de sintomas de polaridade oposta ao episódio atual.

**Tabela 2.** Sintomas gerais dos estados mistos, maníacos e depressivos.

<b>Aceleração/Agitação + Lentificação/Cansaço Mental e/ou Físico</b>
<b>Alternância entre sintomas depressão e (hipo)mania no mesmo dia ou superposição de ambos, associados a:</b>
Raiva, ódio, hostilidade ↑↑ ansiedade = aflição, desassossego (insatisfação constante) desespero
↑↑↑ impulsos
dependendo do paciente predominam:
↑↑ fome (comer compulsivo) ↑↑ cigarros
↑↑ uso de: álcool/drogas/tranquilizantes ↑↑ sintomas obsessivo-compulsivos ↑ sexo, para alívio de ansiedade ataques de pânico
Quando mais grave: ↑↑ idéias de suicídio
↑ vontade de: morrer quebrar coisas bater/agredir ou até idéias de homicídio
Quando mais leve: <b>Trocar o dia pela noite:</b> demorar a “desligar” à noite e ter dificuldade ou não conseguir levantar pela manhã
<b>Agitação / sonolência vespertina</b> pensar muito / programar tudo / idéias fantásticas à noite, mas não conseguir realizar no dia seguinte

## Diagnóstico diferencial

Foi visto que o quadro clínico dos estados mistos é extremamente variável, oscilante na intensidade e no predomínio de sintomas depressivos ou maníacos ao longo do tempo, favorecendo a confusão diagnóstica com uma série de transtornos psiquiátricos. Dependendo do tipo de comportamento acionado por meio do aumento da energia e da impulsividade, por exemplo, o paciente com transtorno bipolar facilmente pode ser confundido como tendo: transtornos de personalidade – *borderline*, se for mulher, e psicopática, se for homem; bulimia, abuso/dependência de álcool e outras substâncias, além de transtornos de ansiedade, como transtorno de ansiedade generalizada e síndrome do pânico, sem falar no transtorno obsessivo-compulsivo. A manutenção da sintomatologia e da instabilidade afetivas de base pode causar genuínas

comorbidades com tais transtornos, que eventualmente se instalam a partir da infância e adolescência (Lewinsohn *et al.*, 1995).

## Tratamento

A terapêutica de pacientes em estados mistos pode ser difícil, dadas as características clínicas e de comorbidade mencionadas. Sintomas psicóticos e risco de suicídio ou heteroagressividade são mais comuns e frequentemente é necessário internar o paciente. Estados mistos são preditores de resposta pobre ao lítio e, em geral, requerem mais tratamentos combinados que outros tipos de episódios (Montgomery *et al.*, 2000; Hirschfeld *et al.*, 2004).

A maioria dos estudos psicofarmacológicos na mania engloba episódios maníacos e mistos indistintamente, de modo que a literatura a respeito da terapêutica dos estados mistos se superpõe à do tratamento antimaníaco. Por conta disso, resultados específicos acerca de estados mistos se originam de análises secundárias dos dados pesquisados em estudos clínicos de mania.

De acordo com a segunda edição do *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder* (Hirschfeld *et al.*, 2004), os medicamentos de primeira escolha para estados mistos graves e episódios maníacos graves são combinações de lítio e antipsicótico ou valproato e algum antipsicótico, recomendados com “confiança clínica substancial”. Em pacientes com estados mistos menos graves, pode ser suficiente a monoterapia com o lítio, o valproato ou algum antipsicótico atípico, como a olanzapina, podendo-se dar preferência ao valproato em relação ao lítio. Antipsicóticos típicos possuem perfil de efeitos colaterais mais benigno que os atípicos e as evidências favorecem a indicação da olanzapina, seguida pela risperidona. Alternativas incluem a carbamazepina (CBZ) ou a oxcarbazepina (OXC) em substituição a lítio ou valproato. Antidepressivos devem ser suspensos na medida do possível.

Os antidepressivos poderiam ser usados quando o tratamento com estabilizadores do humor reduziu significativamente os sintomas maníacos, mas não os depressivos, ou quando a gravidade da mania é muito menor que a da depressão e o paciente está em tratamento vigoroso com estabilizadores do humor (Montgomery *et al.*, 2000).

Nos casos de recaídas, apesar da adesão ao tratamento, a conduta é a mesma descrita na mania: otimizar doses dos tratamentos de primeira escolha e adicionar ou suspender algum antipsicótico, e nos casos de resposta insuficiente recomenda-se acrescentar outra medicação de primeira escolha. Opções alternativas, em ordem decrescente de evidências, incluem adicionar CBZ ou OXC, em vez de outro tratamento de primeira escolha, adicionar um antipsicótico,

caso não tenha sido prescrito, ou trocar o antipsicótico (Hirschfeld *et al.*, 2004).

Em casos resistentes há duas opções a indicar: a clozapina ou a eletroconvulsoterapia (ECT), esta particularmente em estados mistos ou mania grave na gestação (Hirschfeld *et al.*, 2004). Apesar de não existirem estudos randomizados, controlados com ECT especificamente nos estados mistos, no estudo desse tipo realizado na mania o maior preditor de resposta à ECT foi a presença de sintomas depressivos no início do tratamento (Hirschfeld *et al.*, 2004). Episódios mistos psicóticos geralmente necessitam tratamento com antipsicóticos.

## Anticonvulsivantes

Análises secundárias de um estudo controlado duplo-cego, que comparou ácido valproíco, lítio e placebo, sugeriram que pacientes com sintomas depressivos acentuados durante a mania e múltiplos episódios anteriores respondiam melhor ao valproato que ao lítio. Dois outros estudos controlados em estados mistos, um deles randomizado, apontaram para a superioridade do valproato em relação ao lítio, tanto na melhora dos sintomas maníacos, como dos depressivos (Montgomery *et al.*, 2000; Hirschfeld *et al.*, 2004).

Nos estudos com a carbamazepina seus efeitos foram confundidos pela administração concomitante de outros medicamentos, inclusive antidepressivos (Hirschfeld *et al.*, 2004). Uma análise posterior de recente estudo duplo-cego controlado com placebo evidenciou eficácia na subamostra de pacientes em estados mistos (Weisler *et al.*, 2004). A oxcarbazepina, apesar de não ter sido investigada em estados mistos, poderia ser indicada em substituição à CBZ por não induzir o próprio metabolismo, melhor perfil de efeitos colaterais e menor taxa de interações farmacológicas (Hirschfeld *et al.*, 2004).

Entre os anticonvulsivantes mais novos, não há evidências de eficácia da lamotrigina nos estados mistos e a gabapentina se mostrou inferior ao placebo como coadjuvante ao tratamento com lítio ou valproato (Yatham *et al.*, 2002; Hirschfeld *et al.*, 2004). Entretanto, ela foi eficaz no tratamento da fobia social e possivelmente do transtorno do pânico, podendo ser indicada em combinação com outros estabilizadores do humor na comorbidade de TAB com transtornos ansiosos (Yatham *et al.*, 2002). Em estudos abertos o topiramato apresentou evidências de melhora em mania, hipomania e estados mistos, mas faltam resultados a partir de estudos controlados (Yatham *et al.*, 2002). Seu potencial efeito na redução de peso pode torná-lo uma opção interessante no uso combinado com alguns estabilizadores do humor (Yatham *et al.*, 2002).

## Antipsicóticos atípicos

Em análises secundárias de estudos abertos de continuação com amostras suficientes, a olanzapina se

mostrou eficaz nos pacientes com estados mistos (Hirschfeld *et al.*, 2004) e, em estudos controlados duplos-cegos, a olanzapina foi superior ao placebo nas subamostras de estados mistos (Baldessarini *et al.*, 2003). Faltam estudos acerca dos outros antipsicóticos atípicos nestes quadros clínicos.

### Combinações

Em pacientes que tiveram recaídas maníacas, ou resposta incompleta ao tratamento, é necessário adicionar outro medicamento e estudos controlados de lítio com antipsicótico e valproato com antipsicótico sugeriram maior eficácia ou início de ação mais rápido com as combinações, comparadas às monoterapias (Hirschfeld *et al.*, 2004). Apesar de não fazerem menção particular aos estados mistos, em estudos controlados, randomizados, duplos-cegos com placebo, foram estudados neuroleptícos adicionados a valproato ou placebo, lítio ou valproato a olanzapina ou placebo, lítio ou valproato a risperidona ou placebo, e lítio, valproato ou carbamazepina a risperidona ou placebo. Nesta última combinação, o tratamento foi mais eficaz quando se excluiu o grupo da CBZ (Hirschfeld *et al.*, 2004).

## Ciclagem rápida

A definição de TAB com ciclagem rápida é arbitrária e se originou da observação de pacientes resistentes à litioterapia (Kilzieh e Akiskal, 1999). Representa um diagnóstico realizado *a posteriori*, o que explicaria a discrepância da literatura referente aos fatores de risco (Akiskal *et al.*, 2000). O TAB cujo episódio inicial é depressivo tem risco maior de desenvolver ciclagem rápida que o que se inicia com estados mistos ou mania/hipomania. O tratamento com antidepressivos provavelmente favorece a evolução para ciclagem rápida.

De acordo com a CID-10 e o DSM-IV pacientes com ciclagem rápida (CR) apresentam pelo menos quatro episódios afetivos ao ano de depressão, mistos e mania ou hipomania, representando, portanto, um especificador de curso do TAB. O TAB com ciclagem rápida pode ser definido de acordo com a duração dos sintomas maníacos e depressivos: ciclagem rápida:  $\geq 4$  episódios ao ano; ciclagem ultra-rápida:  $\geq 4$  por mês; ciclagem ultradiana  $\geq 4$  durante o dia (Akiskal *et al.*, 2000). Distingue-se da ciclotimia, cujo curso e sintomas não preenchem critérios sindrômicos. Aparentemente esta condição é transitória durante a evolução da doença e não representa um novo subtipo. Depois de dois a quatro anos, a maioria dos pacientes retorna a um padrão com ciclos mais longos (Akiskal *et al.*, 2000).

A ciclagem rápida ocorre em torno de 20% dos bipolares, principalmente nos de tipo II, mas as maiores prevalências foram encontradas em pacientes com formas resistentes ou provenientes de serviços especializados. Entre os fatores de risco estão sexo feminino, temperamento ciclotímico, abuso/dependência de substâncias, hipotireoidismo subclínico e uso excessivo de antidepressivos (Akiskal *et al.*, 2000).

### Tratamento

Em geral, a ciclagem rápida é de difícil tratamento e, em virtude dos fatores de risco, o primeiro passo no tratamento é a identificação das condições que podem contribuir para a ciclagem rápida, como hipotireoidismo e uso de álcool ou drogas (Hirschfeld *et al.*, 2004). Os antidepressivos devem ser retirados, na medida do possível, pois podem agravar o curso do transtorno bipolar.

O tratamento inicial da ciclagem rápida deve incluir lítio ou valproato e a lamotrigina serve de alternativa. Muitos pacientes necessitarão de combinação de medicamentos (Hirschfeld *et al.*, 2004). Na fase aberta de um estudo de estabilização de ciclagem rápida com lítio e valproato, a maioria dos pacientes apresentava depressão, não estados mistos ou mania, sugerindo que a ação do lítio ou dele com o valproato é mais antimaniaca e que a ciclagem rápida se caracterizava principalmente por depressões recorrentes (Hirschfeld *et al.*, 2004).

### Anticonvulsivantes

Em relatos de casos e estudos abertos com cicladores rápidos, o valproato demonstrou ser eficaz, assim como a carbamazepina (Soares, 2000). Em um estudo aberto de valproato em monoterapia ou associação, efeitos benéficos foram observados nos pacientes que entraram no estudo em mania ou estado misto, não em depressão (Hirschfeld *et al.*, 2004). Não há estudos controlados confirmando a superioridade destes em relação ao lítio. No único estudo duplo-cego randomizado, controlado com placebo, 100 mg a 300 mg de lamotrigina foram administrados a cicladores rápidos tipo I e II por seis meses. Ela foi superior ao placebo em TAB tipo II, não em tipo I, provavelmente pela eficácia antidepressiva superior à ação antimaniaca (Hirschfeld *et al.*, 2004). Poucos estudos abertos e relatos de casos de topiramato associado a outros medicamentos sugerem possível benefício em cicladores rápidos, mas não há estudos com a gabapentina (Yatham *et al.*, 2002).

### Antipsicóticos atípicos

Estudos abertos com pequenas amostras apontam para a utilidade do uso coadjuvante da olanzapina (Gonzalez-Pinto *et al.*, 2002) e da quetiapina (Vieta *et al.*, 2002)

em cicladores rápidos, mas não há estudos clínicos controlados ou randomizados. A clozapina também se mostrou eficaz em bipolares resistentes a partir de relatos de casos e estudos retrospectivos (Soares, 2000).

## Conclusões

Estados mistos e ciclagem rápida são considerados quadros de difícil tratamento medicamentoso, condição agravada pelo fato de serem pouco estudados. A diversidade psicopatológica dos estados mistos gera problemas no diagnóstico diferencial com transtornos ansiosos, associados ao uso de substâncias e de

personalidade, faltando esclarecer melhor o quadro clínico de estados mistos que não preenchem os critérios rígidos do DSM-IV. O tratamento, em princípio, é o mesmo do da mania, mas podem necessitar mais de tratamentos combinados de lítio ou anticonvulsivantes (valproato) com antipsicóticos ou entre si, sendo reservado ECT para casos resistentes. Na ciclagem rápida, antes de mais nada, deve-se afastar possíveis fatores associados, como hipotireoidismo ou abuso de substâncias, e por caracterizarem quadros de mais difícil controle, via de regra, respondem melhor a tratamentos combinados e são menos responsivos ao lítio.

## Referências bibliográficas

- AKISKAL, H.S.; BENAZZI, F. - Family History Validation of the Bipolar Nature of Depressive Mixed States. *J Affect Disord* 73(1-2): 113-122, 2003.
- AKISKAL, H.S.; BOURGEOIS, M.L.; ANGST, J. *et al.* - Re-evaluating the Prevalence of and Diagnostic Composition within the Broad Clinical Spectrum of Bipolar Disorders. *J Affect Disord* 59: S5-S30, 2000.
- AKISKAL, H.S.; BOURGEOIS, M.L.; ANGST, J. *et al.* - Gender, Temperament and the Clinical Picture in Dysphoric Mixed Mania: Findings from a French National Study (EPIMAN). *J Affect Disord* 50: 175-186, 1998.
- BALDESSARINI, R.J.; HENNER, J.; WILSON, M. *et al.* - Olanzapine versus Placebo in Acute Mania: Treatment Responses in Subgroups. *J Clin Psychopharmacol* 23: 370-376, 2003.
- BENAZZI, F.; KOUKOPOULOS, A.; AKISKAL, H.S. - Toward a Validation of New Definition of Agitated Depression as a Bipolar Mixed State (Mixed Depression). *European Psychiatry* 19: 85-90, 2004.
- CASSANO, G.B.; DELL'OSSO, L.; FRANK, E. *et al.* - The Bipolar Spectrum: a Clinical Reality in Search of Diagnostic Criteria and an Assessment Methodology. *J Affect Disord* 54: 319-328, 1999.
- GONZALEZ-PINTO, A.; TOHEN, M.; LALAGUNA, B. *et al.* - Treatment of Bipolar I Rapid Cycling Patients during Dyphoric Mania with Olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* 22: 450-454, 2002.
- HIRSCHFELD, R.M.A.; BOWDEN, C.L.; GITLIN, M.J. *et al.* - *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder*. 2.ed. American Psychiatric Press, 2004.
- JASPERS, K. - *Psicopatologia Geral*. (Trad.: Samuel Penna Reis.). 2nd ed. Atheneu, Rio de Janeiro, 1979.
- KILZIEH, N.; AKISKAL, H.S. - Rapid-Cycling Bipolar Disorder. An Overview of Research and Clinical Experience. *The Psych Clin North America* 22: 585-607, 1999.
- KRAEPELIN, E. - *Manic: Depressive Insanity and Paranoia*. Livingstone, Edinburgh, 1921. Reprinted Arno Press, New York, 1976.
- KOUKOPOULOS, A.; KOUKOPOULOS, A. - Agitated Depression as a Mixed State and the Problem of Melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 22(3): 547-564, 1999.
- LEWINSOHN, P.M.; KLEIN, D.; SEELEY, J. - Bipolar Disorder in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34: 454-463, 1995.
- MARNEROS, A. - Origin and Development of Concepts of Bipolar Mixed States. *J Affect Disord* 67: 229-240, 2001.
- MONTGOMERY, A.S.; SCHATZBERG, A. F.; GHELFI, J.D. *et al.* - Pharmacotherapy of Depression and Mixed States in Bipolar Disorder. *J Affect Disord* 59: S59-S56, 2000.
- PERUGI, G.; AKISKAL, H.S.; MICHELI, C. *et al.* - Clinical Characterization of Depressive Mixed State in Bipolar I Patients: Pisa-San Diego Collaboration. *J Affect Disord* 67: 105-114, 2001.
- SOARES, J.C. - Recent Advances in the Treatment of Bipolar Mania, Depression, Mixed States, and Rapid Cycling. *Int Clin Psychopharmacol* 15: 183-196, 2000.
- SCHNEIDER, K. - *Psicopatologia Clínica*. (Trad.: Emanuel Carneiro Leão). 3rd ed. Mestre Jou, São Paulo, 1979.
- VIETA, E.; PARRAMON, G.; PADRELL, E. *et al.* Quetiapine in the Treatment of Rapid Cycling Bipolar Disorder. *Bipolar Disord* 4(5):335-340, 2002.
- WEISLER, R.H.; KALALI, A.H.; KETTER, T.A. - A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Extended-Release Carbamazepine Capsules as Monotherapy for Bipolar Disorder Patients with Manic or Mixed Episodes. *J Clin Psychiatry* 65: 478-84, 2004.
- YATHAM, L.N.; KUSUMAKAR, V.; CALABRESE, J.R. *et al.* - Third Generation of Anticonvulsants in Bipolar Disorder: a Review of Efficacy and Summary of Clinical Recommendations. *J Clin Psychiatry* 63: 275-283, 2002.