

ESPECTRO BIPOLAR

**Paulo Martins*

A perturbação bipolar é uma perturbação crónica que causa incapacidade e disfuncionalidade, com consequências na qualidade de vida não só dos doentes como nos familiares e nos que com ele se relacionam. Esta doença representa um problema de saúde pública, requer frequentemente hospitalização e está associada a uma elevada mortalidade por suicídio. O termo “Spectrum” foi utilizado inicialmente por Kety (1968) na sua descrição do espectro da esquizofrenia. Em 1977, Akiskal referiu-se pela primeira vez ao “espectro bipolar”.

As perturbações que se enquadram no espectro bipolar incluem a mania, novos subtipos bipolares que estão ligados a vários níveis de hipomania, o fenómeno excitatório, e uma desregulação temperamental subjacente ao longo das linhas ciclotímica e hipertímica.

Este conceito clínico representa um valioso método de observação das perturbações do humor. Segundo o mesmo, a depressão não se divide em categorias independentes como acontece na DSM-IV-TR, mas ao longo de um *continuum* em que as fronteiras se diluem nas várias categorias de acordo com o método dimensional.

Convém conhecer e compreender a breve história da evolução da classificação americana (DSM) desde o seu início (1952) com a publicação da DSM-I. Nessa primeira publicação distinguiram-se as perturbações “orgânicas” das “reactivas”, definindo-se como as que não estavam associadas de forma clara a uma causa orgânica, surgindo secundariamente a outras circunstâncias quer ambientais quer psicosociais. A DSM-II (1968) diferenciou as psicoses das neuroses e as condições endógenas das exógenas, termos estes que foram introduzidos na RDC (Research Diagnostic Criteria). Em 1980, a DSM-III deu um passo significativo no desenvolvimento da terminologia utilizada, melhorando a segurança no diagnóstico, a validação das categorias *sindromáticas* e a sua eficácia na prática clínica pela aproximação à validação biológica. As categorias *sindromáticas* passaram a designar-se *perturbações mentais*.

A DSM-IV (1994) é considerada um sistema de classificação categorial, segundo a qual cada perturbação poderá estar presente ou ausente em qualquer indivíduo doente. Caracteriza-se pela aplicação de critérios claros entre o que se considera normal ou anormal, aceitando-se que os doentes podem apresentar múltiplos diagnósticos (*comorbilidade*). Este sistema está amplamente

limitado à perturbação afectiva bipolar tipo I. Quando comparada com a DSM-III, nota-se uma aproximação ao conceito de espectro, uma vez que menciona formalmente as perturbações bipolar tipo II, a bipolar SOE, a ciclotímia e os cicladores rápidos.

Contrastando com o modelo *categorial*, o sistema de classificação *dimensional* prevê a existência de uma amplitude na avaliação e aplicação do conhecimento entre o normal e o anormal e em que os doentes com um determinado diagnóstico podem variar de acordo com os sintomas, a sua intensidade e gravidade bem como na disfuncionalidade por eles causada. Esta noção dimensional ou de *espectro* refere-se a um sistema de classificação com menos categorias de diagnóstico, reduzindo os diagnósticos de comorbilidade associada e admitindo formas moderadas de perturbações psiquiátricas. Muitos investigadores sugeriram que fosse efectuada uma aproximação a este modelo, utilizando espectros para a esquizofrenia (nele se incluindo a personalidade esquizotípica), para a depressão (incluindo a distímia e a personalidade dependente), para a perturbação bipolar (incluindo-se a ciclotímia e a personalidade histriónica), para o autismo (incluindo a perturbação persistente do desenvolvimento e a doença de Asperger), para a ansiedade social (incluindo a personalidade evitante e o mutismo) e para a perturbação obsessivo-compulsiva (que incluiria a personalidade obsessivo-compulsiva). No entanto a DSM-IV-TR veio a aderir basicamente à distinção entre bipolar e unipolar sendo a favor das condições clínicas não-bipolares, sendo a Perturbação Depressiva Major a que domina as perturbações afectivas, reconhecendo as variantes da depressão crónica e residual, a distímia e a dupla depressão. Por outro lado, em estudos europeus, usando critérios de diagnóstico da CID-10 (Classificação Internacional das Doenças publicada pela OMS), concluiu-se que apenas um quarto (25%) das categorias de diagnóstico são usadas para cerca de 1% dos doentes, sendo a grande maioria dos doentes diagnosticados numa das categorias (esquizofrenia, alcoolismo ou outras adições, perturbações da personalidade, perturbações associadas ao stress, a perturbação bipolar, a depressão, ou a depressão mista com ansiedade). Sugeriu-se que fossem efectuadas alterações ao sistema de diagnóstico. Foi proposto a inclusão de dados objectivos actuais (genéticos, biológicos, fisiológicos e neuropsicológicos) nos critérios de diagnóstico, uma maior flexibilidade nos critérios actuais (pelo uso de endofenotipos ou de espectro) e a inclusão de outras informações objectivas no diagnóstico (história familiar, resposta ao tratamento e informação da evolução clínica). A melhor abordagem para a inclusão de todas

estas informações seria então um sistema multiaxial de diagnóstico. Sabemos como actualmente o sistema multiaxial da DSM-IV-TR nem sempre é utilizado na investigação ou na prática clínica. Para alguns investigadores a mudança do sistema classificativo pode trazer riscos quer em relação aos diagnósticos (não os utilizando) quer em relação ao tratamento. Dar-se-ia mais importância à biologia do que às considerações psicosociais, queixam-se alguns investigadores.

Contudo persiste uma fervorosa discussão quanto às fronteiras dos subtipos de doenças afectivas. Este debate decorre há uma centena de anos. Toda a variedade clínica que conceptualiza a bipolaridade e que é reconhecida na prática clínica está em risco de se tornar uma perturbação Afectiva Major ou uma Perturbação do Eixo II, nomeadamente uma Perturbação Borderline. Reportando-nos ao trabalho de Kretchmer há algumas décadas atrás, alguns investigadores questionam-se sobre as semelhanças fenotípicas entre as perturbações do Eixo I e Eixo II, considerando alguns subtipos de perturbações da personalidade como variante MINOR dos síndromes do Eixo I. A esquizofrenia, a título de exemplo, seria representada pela perturbação da personalidade esquizóide, a perturbação delirante pela perturbação da personalidade paranóide, a fobia social pela perturbação da personalidade evitante, a ciclotímia pelo grupo das personalidades instáveis pertencentes ao Cluster B, a Mania pela perturbação da personalidade antisocial e a perturbação bipolar pela perturbação da personalidade histriónica. Convém realçar que sob o ponto de vista clínico, a distinção “Estado-Traço” entre sintomas reflectindo uma evolução longa de traços de personalidade e as respectivas representações transitórias de estado do Eixo I, pode tornar-se uma tarefa difícil em muitas situações clínicas.

O CONCEITO DE ESPECTRO BIPOLAR

| Este conceito foi introduzido pela primeira vez em 1977 por Akiskal num artigo sobre ciclotímia (Akiskal HS, Djenderedjian AH) . Foi um estudo de avaliação familiar, comunitário, efectuado em Memphis numa amostra de 50 doentes, em que foi avaliada a resposta ao tratamento. Eram doentes com relações interpessoais intempestivas e com consequências sociais valorizáveis que apresentavam mudanças de humor sem que cumprissem os critérios de diagnóstico descritos por Feighner (1972).

Concluiu-se que estes doentes alternavam clinicamente entre estados subdepressivos e períodos de hipomania que duravam poucos dias. Observou-se de igual modo que possuíam um número significativo de familiares directos portadores de doença bipolar. Durante o seu acompanhamento verificou-se a ocorrência de episódios de mania, hipomania, episódios depressivos e ciclos rápidos associados à terapêutica antidepressiva. Embora a “perturbação ciclotímica” só tenha surgido em 1980 (DSM-III), mantém-se por reconhecer o conceito de “espectro”.

Do mesmo modo a OMS na sua 10ª edição revista da Classificação das doenças mentais e comportamentais é mais limitada na amplitude do conceito dos subtipos bipolares. A Bipolar Tipo II só é mencionada como se tratasse de uma forma mais ou menos equivalente a uma perturbação bipolar atípica. Além disso a sintomatologia moderadamente expansiva pode ser considerada como se fizesse parte da perturbação depressiva. Este sistema classificativo surpreendeu muitos autores e críticos deste sistema restritivo do que consideram ser território da doença bipolar e sendo esta uma concepção essencialmente europeia e de raízes germânicas.

FONTES HISTÓRICAS

Uma breve revisão sobre os antecedentes históricos do desenvolvimento do conceito da doença afectiva e das perturbações da personalidade, pode direccionar-nos para as origens da actual confusão que existe entre ambas e pode por essa mesma razão, inspirar-nos em seguir uma nova ordem, a qual emerge sem dúvida, do conhecimento e da profunda capacidade de compreensão da psiquiatria clássica.

Embora Aretaeus tenha observado a relação entre a melancolia e a mania no primeiro século DC, a conceptualização moderna destas doenças como entidades clínicas nosológicas só ocorreu dezoito séculos depois, em França, por Falret (1854) e Baillarger (1854) que descreveram a alternância cíclica destes episódios seguidos de intervalos livres de sintomas. Falret descreveu um curso trifásico enquanto Baillarger um curso bifásico, com um intervalo sem sintomas. Foi um dos seus seguidores, Magnan, quem se referiu à

possibilidade de ocorrência de ambas as formas no mesmo doente e ligadas por um “estado misto” (características maniformes numa melancolia ou características melancólicas durante a mania). Estes autores contribuíram para a síntese kraepeliniana (1921) das perturbações afectivas numa concepção unitária. Kraepelin separou as duas doenças psicóticas - insanidade maníaco-depressiva e a demência precoce - e de uma forma clara delimitou o perímetro em redor da doença maníaco-depressiva. Na sua 6ª edição publicada em 1908, o termo maníaco-depressivo agrupava as psicoses circulares e as manias simples. Kraepelin manifestou inicialmente algumas dúvidas em como a melancolia e as psicoses circulares (termo que nos dias de hoje incluem a perturbação bipolar e a perturbação esquizo-afectiva) fossem doenças separadas, embora não o admitisse totalmente. Na sua 8ª edição, em 1913, Kraepelin agrupou todas as formas “major” de melancolia na doença maníaco-depressiva, incluindo as depressões recorrentes, sob um único tema, a “depressão maníaca”. Observando longitudinalmente os doentes deprimidos. Kraepelin notou fases de hipomania ou mania em alguns deles e antecedentes familiares de psicose maníaco-depressiva noutros. Do mesmo modo notou a ocorrência de sintomas depressivos na mania, ou a imbricações hipomaníacas em episódios depressivos. Reparou que estas apresentações clínicas ocorriam numa grande proporção de casos observados e denominou-os “estados mistos”, definindo-os e caracterizando-os de uma forma mais vasta e ampla do que a definida quer pela DSM quer pela CID.

Kraepelin acreditava que constitucionalmente, algumas predisposições pessoais a que hoje denominamos temperamento, representavam estados fundamentais dos quais emergiam estados afectivos diferentes. A sua conceptualização destes estados assentava num conceito de desregulação afectiva que daria origem a múltiplos quadros afectivos entre os quais as psicoses agudas confusionais, estados maniformes agudos ou crónicos, depressões retardadas, depressões seguidas de elações breves, melancolias agitadas, a mania ango-depressiva, depressão com fuga de ideias e outros estados de labilidade afectiva no continuum com a normalidade. Para Kraepelin, o curso clínico seria fundamental,

constando na sua monografia e estando representada graficamente. Talvez por essa razão algumas perturbações depressivas “unipolares” consideradas resistentes à terapêutica respondam à potenciação do efeito antidepressivo com o Lítio. Estes doentes geralmente não apresentam episódios maníacos ou hipomaníacos mas são portadores de um temperamento hipertímico . Kraepelin ilustrou em diagrama 18 padrões diferentes do espectro da doença maníaco-depressiva, afirmando que a doença progredia num indefinido número de diferentes cursos.

Esta abordagem clínica de Kraepelin foi posteriormente desenvolvida por Kretschmer (1936), que se referiu às “psicoses endógenas” como formas exageradas de temperamento”. Kretschmer acreditava na *predisposição central ciclotímica*, que em alguns indivíduos se manifestava com traços irritáveis ou depressivos e noutros com traços hipomaníacos. Esta concepção aproxima-se bastante à que hoje é defendida. Baseada na genética molecular e na teoria oligogénica dos traços, esta teoria menciona a elevada prevalência dos traços afectivos distribuídos normalmente na comunidade, colocando a perturbação bipolar num dos extremos da distribuição positiva, imperceptivelmente separada de um temperamento afectivo mais normativo.

Kurt Schneider (1958) teve uma influência profunda nesta matéria. Na sua obra “*personalidade psicopática*”, actualmente considerada como um conceito de personalidade perturbada, acreditava que as disposições depressiva, a lábil e a hipertímica, pouco se relacionariam com as perturbações “ciclotímicas”, termo por ele usado para a depressão maníaca. Esta posição defendida por Schneider é a que se aproxima de forma clara à DSM-IV. Neste modelo, as perturbações da personalidade são ortogonais ao que hoje denominamos “perturbação bipolar” .

O esquema da DSM-IV deriva do pensamento psicodinâmico, classificando como “psicopático”, “histriónico” ou “borderline”, estados com claros sinais afectivos. Doentes com “dupla depressão” podem ser caracterizados como “passivos”, “evitantes” ou “obsessivos” em vez de serem classificados como sendo portadores de um “temperamento depressivo”.

A grande questão da DSM-IV, é que ainda hoje os doentes constitucionalmente portadores de perturbações afectivas, se encontram em risco de serem conotados como sendo portadores de uma personalidade “imperfeita”. A conceptualização actual do Eixo II da DSM-IV desencoraja na prática clínica que se faça o diagnóstico da doença afectiva em pacientes com disfuncionalidade interpessoal comprovada, limitando-a a perturbações afectivas “major” com variação periódica ou cíclica.

Muito embora o conceito kraepeliniano não seja oficialmente considerado de acordo com as classificações internacionais, alguns dos padrões evolutivos por ele descritos são identificados na prática clínica actual, reconhecendo-se a existência de uma heterogeneidade nas perturbações afectivas e em que o significado clínico destas considerações se baseia no facto de muitos dos subtipos afectivos da DSM-IV-TR não serem entidades clínicas puras, ocorrendo uma sobreposição considerável entre várias situações clínicas, bem como uma mudança na polaridade.

O TEMPERAMENTO E A BIPOLARIDADE

Ao longo das últimas três décadas de estudos de observação longitudinal efectuados em clínicas de perturbações afectivas, torna-se clinicamente útil a utilização de uma subclassificação baseada no temperamento. Este sistema fornece um auxílio à interpretação do diagnóstico num terreno que é considerado vasto e que é interpretado como uma depressão que está associada a uma personalidade perturbada. Akiskal (1987) prefere denominar esta perturbação como “a bipolaridade atenuada” (“soft bipolar”), surgindo o temperamento numa linguagem natural das perturbações afectivas e referindo-se à emocionalidade, à reactividade ou à sua ausência, ao controlo do impulso, às mudanças de energia e às alterações circadianas. Muito do que se considera na literatura por “expressão emocional” elevada ou diminuída ou a sua associação às atitudes hiper-críticas, reflecte o conflito entre o temperamento do doente e temperamento dos que o rodeiam. Resumindo, o temperamento surge como uma construção

próxima de uma sequência e à custa da atmosfera emocional, como resultado da adversidade pessoal, a qual define o contexto psicossocial das perturbações afectivas. Para Akiskal, o temperamento tem um papel determinante não só na classificação dos subtipos afectivos como no seu entendimento evolutivo e das suas complicações.

A tese de Akiskal e seus colaboradores, baseia-se no facto de que para os autores, muitas das depressões são fases depressivas da doença bipolar, se observarmos o seu temperamento (1987, 1996), progredindo para episódios francos, de acordo com estudos prospectivos (1985) efectuados em familiares de portadores de doença bipolar.

DESCRIÇÃO DO ESPECTRO BIPOLAR

Como já foi referido por Akiskal e defendido por Angst e Cassano, parece existir para estes investigadores um subdiagnóstico da doença bipolar, pela forma desatenta com que se faz o diagnóstico da hipomania (Cassano, 1999). O facto de ser necessário, pelo conceito actual, um episódio que preencha os critérios da DSM ou da ICD quer para a mania quer para a depressão, faz com que de acordo com a nosologia corrente, não se incluam sintomas ou sinais que possam ser considerados moderados. Sabe-se que estes sintomas são importantes, quer pelo aumento da prevalência da perturbação para valores de cerca de 6,5% (Heun, 1993) quer pelo valor predictivo destes sintomas nos adolescentes e o respectivo aparecimento da perturbação na idade adulta (Lewinsohn, 2002).

Akiskal considera a existência de cinco tipos, I,II,III,IV e V e como seria expectável numa noção de espectro, os tipos intermédios I ½, II ½, III ½ (1999). Nele se incluem a Bipolar I, a Bipolar II, a Bipolar III, e a Depressão Hipertímica (Tipo IV) tendo sido propostos como fenótipos categoriais para uma investigação posterior. Contudo e como é proposto na noção de espectro, existem fenótipos intermediários de acordo com a prática clínica, nomeadamente a Esquizobipolar (I/2), a depressão com hipomania prolongada (I ½, entre a Bipolar I e II), a depressão ciclotímica (II ½, entre a Bipolar II e III).

Bipolar Tipo I: inclui a mania com proporções psicóticas. Predomina no sexo masculino e caracteriza-se por um curso maniforme numa base de temperamento hipertímico.

As manias disfóricas, de aparecimento episódico, surgem contudo com uma maior predominância nas mulheres numa base de temperamento depressivo.

Bipolar Tipo II: foi delineada por Dunner (1976). É caracterizada por uma depressão anérgica recorrente, com episódios de hipomania no período final da fase depressiva, podendo mais raramente ocorrer o contrário. Foram denominados, especialmente estas últimas, como pertencendo ao tipo “sunny” da perturbação bipolar tipo II. Os episódios são menos frequentes e beneficiam de períodos de hipomanias adaptativas. Estas hipomanias são mais limitadas, ocorrem de forma mais discreta que a definida pelos critérios actuais e têm uma duração mais curta, entre 4 a 2 dias (Memphis, 1970; Zurich, 1991), representando uma alteração da sua linha de base.

Bipolar II ½ : representa a parte mais “sombria” (“dark”) da perturbação bipolar. É a mais instável, com uma grande recorrência quer da hipomania irritável quer da depressão e à qual se sobrepõe um temperamento ciclotímico. A desregulação afectiva é mais intensa que a da bipolar do tipo II e é difícil a discriminação entre estados afectivos e o temperamento. Predomina um humor hostil e lábil misturado com a depressão, originando estados mistos, de grande instabilidade, podendo ser diagnosticados como “borderline”. Associadas a esta perturbação estão também os estados fóbicos sociais e as crises de pânico que ocorrem num contexto de depressões ciclotímicas (Peruggi, 1999). As crises de pânico na Bipolar tipo II, representam para alguns autores um subtipo genético que é específico da perturbação bipolar (MacKinnon, 1998).

Bipolar Tipo III: a hipomania ocorre secundariamente à terapêutica antidepressiva, à fototerapia, à privação do sono ou à electroplexia. É de curta duração e de baixa recorrência. De acordo com estudos publicados (Memphis, 1980; EPIDEP, 2003), os doentes são

portadores de um temperamento depressivo/distímico, configurando o padrão de depressão dupla e possuindo antecedentes familiares de doença bipolar, o que constitui um marcador clínico predictor dos distímicos ou depressivos, com viragens reversíveis de hipomania.

Bipolar III ½: ocorrem períodos de excitação e depressão associados ao abuso de álcool ou outras substâncias e em que é difícil dissociar dos períodos sem consumos. A ocorrência nestes doentes de mudanças afectivas frequentes ao longo dos anos, constitui a base do diagnóstico diferencial especialmente se possuem antecedentes familiares de doença bipolar. A relação entre doença bipolar e o uso de substâncias é de extrema importância, quer pela vulnerabilidade genética quer para a saúde pública. A sua inclusão neste espectro abre novas perspectivas à utilização de classes específicas de psicofármacos (anticonvulsivantes).

Bipolar IV : inclui os estados depressivos que ocorrem em portadores de temperamento hipertímico. A história familiar de doença bipolar apoia a sua inclusão no espectro. Tipicamente trata-se de uma depressão de início tardio (>50 anos), com características anérgicas, em que há uso breve de múltiplos antidepressivos, sem a eficácia desejada após alguns meses, e o desenvolvimento de um estado depressivo misto (“agitação”) com inquietação motora, aceleração do pensamento e excitação/desinibição sexual. São geralmente doentes do sexo masculino, ambiciosos, activos, de elevada energia psíquica e níveis de confiança, com fácil relacionamento interpessoal, extrovertidos. Ao contrário da perturbação bipolar II, nestes doentes a hipomania constitui um estado de “base temperamental” (não é episódica nem breve). São as “depressões hipertímicas”, ou seja um estado depressivo inoportuno num temperamento hipertímico que evolui para um estado misto. É considerado clinicamente grave e de desfecho perigoso. São indivíduos intolerantes, mesmo em estados de depressão leve. Toleram mal a disfunção afectiva associada ao estado depressivo misto. Também podem ser considerados “narcisistas” (pelos critérios da DSM-IV) mas são melhor classificados como hipertímicos, mantendo estas

características durante toda a vida. São muito confiantes, exuberantes, optimistas, descontraídos e despreocupados, cheios de planos, com actividades pouco previdentes, versáteis, com interesses em várias áreas, muito envolvidos, intrometendo-se na vida dos outros, desinibidos, correndo riscos e com um sono de curta duração.

Para Akiskal, está documentada no espectro a existência de alterações afectivas com manifestações maniformes “abafadas”, misturadas com o temperamento. Na verdade muitos destes doentes são classificados como “unipolares”, “borderline”, “estados induzidos por substâncias” ou como sendo portadores de “psicopatias”. Segundo o autor, as depressões destes doentes são na prática clínica, “pseudounipolares” .

Os doentes que se apresentam com uma grande recorrência de depressões, considerados “unipolares”, evoluem para a perturbação bipolar de acordo com estudos prospectivos. Podem evoluir tanto para a bipolar tipo I como para a bipolar tipo II (Akiskal HS, 1995), sendo a história familiar de bipolaridade um instrumento de validação clínica, mesmo na ausência de episódios discretos de hipomania. Estes doentes podem ser considerados “fenotipicamente unipolares” e “genotipicamente bipolares”. Habitualmente respondem ao lítio e não aos antideressivos. A necessidade do aumento da acção antidepressiva com o Lítio nos doentes (pseudo)unipolares depressivos considerados resistentes aos antidepressivos pode ser interpretada como pertencendo a este subtipo (Akiskal, 1985, 1987; Hantouche, 2005). Estes doentes não só apresentam uma evolução recorrente (5 episódios) como apresentam sintomas hipomaníacos durante os episódios depressivos (Akiskal, 2005) e são classificados pelo autor como pertencendo ao Tipo V.

O Tipo VI: forma pouco comum (<5%) de perturbação bipolar tipo I. Apresenta-se sob a forma de mania crónica. Esta manifestação da doença evolui no sentido da deterioração. Dominada por episódios maníacos recorrentes que se sobrepõem a um temperamento hipertímico e uma má adesão à terapêutica pelo fraco “insight” (acham que não necessitam de terapêutica). O alcoolismo

episódico ou crónico nestes doentes agrava o prognóstico. Alguns investigadores consideram que a ocorrência de patologia orgânica associada no idoso, é responsável pela irreversibilidade desta forma clínica e ao aumento da mortalidade destes doentes

Segundo Angst (2005), existem três subtipos de perturbação bipolar que ocorrem num eixo de gravidade que se estende do psicótico ao não psicótico, do subsindromático ao normal: a mania pura (M), a mania predominante com sintomas de depressão moderada (Md) e a depressão grave que cursa com a mania também grave (MD). Entre as formas puras depressivas e os subtipos da bipolar tipo I situa-se a bipolar tipo II, que se caracteriza por episódios depressivos major e hipomania (Dm). Este conceito não rejeita no seu todo as categorias afectivas da DSM ou da ICD-10 e possibilita o alargamento das fronteiras dos sintomas, permitindo uma distinção menos clara entre as diferentes categorias do humor descritas pela DSM, reduzindo desta forma o problema da comorbilidade que se encontra na aplicação dos sistemas categoriais

OUTRAS SITUAÇÕES CLÍNICAS INCLUIDAS NO ESPECTRO

Provavelmente existem outras situações de interesse clínico dentro do espectro, ou são consideradas para além dos conceitos trazidos por Akiskal. Situam-se à periferia do terreno da perturbação bipolar. Quer Klerman (1981) quer Endicott (1989) se referiram ao amplo conceito da bipolar, mantendo-se num trajecto semelhante à categorização (de I a V) trazida por Akiskal e seus colaboradores. Ghaemi (2002) classifica como “perturbação do espectro bipolar” todos aqueles que se apresentam clinicamente com níveis insidiosos de bipolaridade para além da Bipolar I e II (p.e . a mania farmacologicamente induzida, o temperamento hipertímico, a recorrência elevada de depressões e a resistência ao tratamento). Esta classificação é idêntica ao esquema proposto por Akiskal-Pinto (1999). Segundo a experiência destes autores, existem outras situações clínicas que poderão estar associadas à perturbação bipolar. Nela poderemos incluir a depressão sazonal com características periódicas sem hipomania observável, os estados bulímicos que representam uma variante deste padrão sazonal, os

sintomas obsessivo-compulsivos episódicos, estados periódicos de irritabilidade, crises suicidárias sem sintomas afectivos observáveis, parafilias e adições sexuais com exacerbações periódicas e ainda outras perturbações do controlo dos impulsos (p. e jogo patológico). Por fim surgem as neurastenias episódicas ou queixas em relação ao sono e ainda as depressões breves recorrentes que não se relacionam com o ciclo menstrual. É necessário referir que a relação destes estados ou situações clínicas descritas com a perturbação bipolar ainda não está estabelecida.

Discute-se hoje a relação da perturbação bipolar juvenil com a PHDA (Perturbação da Hiperactividade e Défice da Atenção). Para alguns autores a hiperactividade juvenil surge como se fosse uma derivação da bipolaridade juvenil. Isto não significa que a hiperactividade na criança seja um precursor obrigatório da perturbação bipolar, nem que todos os casos de PHDA são bipolares. Cerca de 1/3 dos casos iniciais de bipolaridade juvenil fornecem uma história de alguma hiperactividade antes do aparecimento das manifestações clínicas mais marcadas da doença bipolar. Da mesma forma Biderman (2000) relacionou a PHDA com a perturbação do espectro bipolar. A relação entre a doença bipolar e a PHDA é apoiada por um estudo clínico observacional (Dalsaver, 2003), considerando-a um subtipo de Perturbação Bipolar e pertencente ao espectro.

CRÍTICA AO ESPECTRO BIPOLAR

O conceito de “espectro bipolar” é discutido nos dias de hoje de uma forma um tanto ou quanto apaixonada, quer na clínica quer na investigação genética. Pode suscitar dúvidas e gerar críticas atendendo ao alargamento de um conceito que é accionado por considerações clínicas e terapêuticas. No entanto, para os defensores do conceito, este alargamento pode ajudar os doentes que se encontram na “fronteira” e nos quais os antidepressivos poderão ter uma acção estabilizadora, trazendo benefícios à intervenção terapêutica da doença bipolar (Akiskal, 1999).

Ao mesmo tempo que se investiga geneticamente a doença, alguns autores acreditam que seria mais fácil a investigação molecular

focalizando-nos num fenótipo “*nuclear*” maníaco - depressivo (Duffy, 2000), enquanto outros (Kelsoe, 2003) apelam para uma maior inclusão nesses estudos de doentes portadores da forma atenuada da doença bipolar o que favoreceria o conhecimento da base oligogénica da doença.

Recentemente, Baldessarini (2000) criticou o alargamento do conceito por reear a diluição da noção clássica, tornando-o heterogéneo e dificultando a sua investigação. Contudo, a maioria dos autores citados, de Aretaeus (150 AD) a Akiskal (1983), apresentaram um conceito clínico alargado. Angst (2003), um defensor da distinção unipolar-bipolar no passado, também citado por Baldessarini, aprovou recentemente uma visão mais alargada do conceito.

Uma outra linha de crítica ao conceito de espectro bipolar é representada pela sua visão dominadora e sacrificando a perturbação borderline da personalidade. Para os defensores da noção de espectro, a visão dominadora é benigna, criando oportunidades terapêuticas para um grupo complexo de doentes. Consideram também que a actual visão dominadora da perturbação bordedrlne, é responsável por reacções de contra – transferência por parte dos profissionais, negligenciando os tratamentos farmacológicos cuja eficácia está comprovada. Nos estudos realizados em que se comparam as duas patologias, encontra-se uma sobreposição de sintomas em cerca de 80%. A vulnerabilidade da estrutura psíquica e sua natureza transnosológica fazem mais sentido que o próprio conceito de perturbação de personalidade (Akiskal, 1985; 2004).

PREVALÊNCIA NA COMUNIDADE E NAS POPULAÇÕES CLÍNICAS.

No centro do debate sobre as fronteiras do espectro bipolar, coloca-se a questão da identificação fiável das formas “atenuadas” (*soft*) nas populações epidemiológicas e clínicas, e uma vez identificadas, quais as estratégias a utilizar para a sua validação.

Um bom ponto de partida para validação de um conceito de espectro é a sua prevalência na população em geral. Sabe-se que a prevalência do conceito clássico de perturbação bipolar é de cerca de 1% (Regier, 1988 ; Weissman, 1996) e que a mesma tem vindo a ser alterada em vários estudos efectuados, situando-se entre os 0,3-1.5 (Weissman , 1996) e os 8,3 (Angst, 1998) dadas as elevadas percentagens encontradas na comunidade (Angst, 1998; Szadoczky, 1998; Hirschfield, 2003), baseando-se na definição progressivamente alargada do conceito de bipolaridade. Este resultado também foi replicado por Akiskal e Judd (2002) usando a mesma definição numa amostra representativa (National ECA, USA). De uma forma global, a variação modal dos estudos realizados situou-se nos 5%.

De acordo com a definição da perturbação bipolar do tipo II, o resultado obtido nos estudos mencionados desvia-se dos resultados encontrados de acordo com a definição da DSM-IV, que se baseia na duração de 4 ou mais dias para a hipomania. É hoje aceite que as depressões com fases episódicas de hipomanias de 2 ou mais dias pertencem ao espectro bipolar. A validação e aceitação dos 2 dias como ponto de partida baseia-se na idade de início, frequência dos episódios depressivos recorrentes, taxa dos sintomas depressivos atípicos e presença de antecedentes familiares de doença bipolar. A variação das percentagens da doença bipolar ou da bipolaridade na população, devem-se às variações das respectivas definições e estão relacionadas com as manifestações subsindromáticas que não são contempladas pela DSM.

Então como classificar as populações clínicas? Como resposta aos inquéritos efectuados pela American Psychiatric Association em que se pretendia saber se a DSM-III cobriria todos os doentes sofrendo de doenças afectivas, concluíram alguns autores (Akiskal, 1987) que a relação UP:BP num centro de cuidados psiquiátricos era de 1:1. Deve notar-se de igual modo que a perturbação bipolar do tipo II será no mínimo tão prevalente como a perturbação bipolar do tipo I. Existem estudos, quer nos EUA quer na Europa que indicam que cerca de 30% a 70% dos doentes que se apresentam com episódios de depressão “major” têm critérios para a perturbação

bipolar do tipo II (Akiskal, 2000). Num estudo francês realizado em quatro regiões diferentes (French National Study, EPIDEP) concluiu-se que 40% dos doentes com depressões “major” apresentavam o diagnóstico de perturbação bipolar tipo II (Hantouche, 1998). Se a este número juntarmos os outros grupos (BP-II ½-IV) do estudo EPIDEP, a percentagem de bipolares atingirá os 65%.

De acordo com o Ravenna- San Diego Collaborative Study, a percentagem total de doentes pertencentes ao espectro bipolar e no qual se incluíram os estados depressivos mistos, atingiram os 70% (Akiskal, 2003).

Dos estudos efectuados sobre os temperamentos subclínicos da perturbação bipolar, o obtido no questionário nacional italiano dos estudantes considerados “cl clinicamente bem” (Placidi,1998) foi o mais elucidativo. Este estudo revelou uma prevalência de indivíduos com resultados elevados (baseados em z- scores mais elevados que dois desvios padrão “*standard*”) nos traços avaliados para a ciclotímia (6,3%), depressivo (3,6%) e irritável (2,2%). O traço ciclotímico é o que tem maior relevância para a perturbação bipolar e foi validado em follow-up prospectivo e história familiar da doença (Akiskal, 1977). Se à prevalência de ciclotímia de 6,3% juntarmos um valor modal de 5% (Placidi,1998) para uma população estudantil, obtém-se uma população com traços de bipolaridade estimada em cerca de 10 -11%, valor próximo do reportado por Angst (2003). Para Akiskal (2005), estes resultados sugerem que a perturbação bipolar se estende desde a rara manifestação psicótica à mais elevada prevalência da predisposição ciclotímica subclínica.

CONSIDERAÇÕES GENÉTICAS

Nos estudos genéticos efectuados em familiares de doentes portadores de doença bipolar, o fenótipo mais comum e que foi encontrado nos familiares em 1º grau, foi o da depressão (Gershon , 1982). Os estudos de adopção demonstraram que a linhagem biológica dos ascendentes mais próximos dos portadores de doença bipolar, ressaltando os ascendentes directos sem doença afectiva, apresentavam formas moderadas e “neuróticas” de

depressão (Mendlewicz, 1977). Os estudos mais importantes efectuados em gémeos monozigóticos de doentes maníaco-depressivos, não só são concordantes para o fenótipo estrito da doença como também se estendem de um excesso de patologia psicótica esquizofreniforme a um temperamento instável. Estes resultados sugerem que o genótipo da doença se alarga desde a mania psicótica que requer hospitalização à “desregulação temperamental” que se mantém sem tratamento em ambulatório.

Estudos de genética molecular também demonstraram a existência de uma sobreposição entre a esquizofrenia e a perturbação bipolar (Gershon , 2000) sustentada posteriormente por estudos genómicos convergentes com estes resultados (Nicutescu, 2000). Um outro estudo evidenciou a sobreposição entre a perturbação bipolar tipo II e a perturbação de pânico (Mackinnon DF, 1988). Estes resultados, de certa forma provocadores, direccionam-nos no sentido da “desregulação “ afectiva que ocorre na perturbação bipolar, ultrapassando a perturbação do humor no sentido estrito e estendendo-se da psicose a outras formas afectivas “*de fronteira*”, nela se incluindo também a ansiedade (Akiskal HS, 2003). Gershon (2000) e Kelsoe (2003) contribuíram de forma significativa para esse conhecimento, com a teoria oligogénica da perturbação bipolar.

O modelo de espectro bipolar pode ser representado genética e epidemiologicamente, colocando num extremo a forma rara esquizobipolar e bipolar tipo I e no extremo oposto o amplo terreno das formas bipolares consideradas atenuadas (“soft bipolar”), a bipolar tipo II com hipomania de 4 ou 2 dias de duração, as depressões recorrentes e ainda os portadores de traços ciclotímicos. Num estudo efectuado em familiares jovens de doentes portadores de doença bipolar, encontraram-se mais casos de perturbação depressiva “major”, distímia e estados mistos, do que as formas clínicas com mania episódica (Akiskal , 1985). A sua evolução faz-se geralmente no sentido da perturbação bipolar tipo II e tipo I. Estes aspectos clínicos são de relevada importância para a prevenção em psiquiatria, apoiando-nos no facto de que muitas das

formas clínicas exibirem uma instabilidade ciclotímica antes da sua progressão para a bipolaridade.

CONSIDERAÇÕES CLÍNICAS

A história familiar, o temperamento e a alternância do estado de humor são os princípios mais importantes que podem validar a natureza bipolar de uma situação clínica afectiva determinada. A presença de um temperamento ciclotímico (p.e a ciclotímia) é um indicador de uma perturbação bipolar de início precoce e quase sempre familiar (Musetti, 1989). A indução farmacológica de estados de mania/hipomania constitui uma forte evidência da diátese bipolar.

As seguintes formas clínicas “depressivas” devem ser consideradas “bipolares atenuadas” (“soft bipolar”): Depressão + hipomania intraepisódica (estado depressivo misto); Depressão agitada (estado depressivo misto grave); Depressão pós-parto (em especial as apresentações psicóticas); Depressão atípica e/ ou queixas neurasténicas episódicas; Depressão refractária (falência terapêutica a três classes diferentes de antidepressivos); Depressão com história familiar de doença bipolar (depressão “*pseudounipolar*”); Depressão com perturbação da personalidade (Cluster B). Estas são as manifestações clínicas do que habitualmente é interpretado como pertencendo, na sua natureza, a uma perturbação “major” recorrente. Alguns autores (Akiskal, 2005) apoiam a sua afinidade para com a bipolaridade apesar de não constarem na definição da perturbação bipolar SOE (DSM-IV). Sabe-se hoje que a inibição ansiosa pode substituir a fase depressiva em alguns doentes tendenciosamente hipertímicos e ciclotímicos, surgindo sob a forma de fobia social, pânico e o variante obsessivo-compulsivo da doença (Himmelhoch, 1998; Perugi G, 1999). Estes doentes são portadores de depressões ansiosas e apresentam um humor instável. O carácter pseudounipolar destes doentes coloca questões importantes de saúde pública dado que podem evoluir para estados mistos com impulsividade suicida se não forem tratados com estabilizadores de

humor. O recente alerta da FDA (Food and Drug Administration) sobre o comportamento suicida de jovens submetidos a tratamento com SSRI refere-se segundo alguns investigadores, à activação de doentes depressivos lábeis (Akiskal, 2005). Não foi a associação da utilização dos SSRI que terá levado a uma diminuição posterior do suicídio (Rhimer, 2004) mas sim o facto de se ter evitado o tratamento em monoterapia com antidepressivos, dos doentes com formas “atenuadas” (“soft bipolar”) de bipolaridade, uma vez que requerem a utilização de estabilizadores do humor ou de neurolépticos atípicos (Akiskal HS, 2005).

COMENTÁRIOS E CONCLUSÕES

O conceito de espectro na doença bipolar, é um conceito heurístico, enraizado em tradições clínicas descritivas, validado posteriormente por um movimento recente de estudos epidemiológicos (demonstrativos de uma elevada prevalência de casos subsindromáticos), estudos de avaliação familiar, estudos dos descendentes de alto-risco, análise de discordância monozigótica e estudos de ligação molecular.

Embora nos dois extremos, a perturbação bipolar e a perturbação depressiva podem ser clínica e terapêuticamente discriminadas quanto à sua observação e prática clínica. Podemos afirmar que ocorrem numa vasta sobreposição entre esses extremos. Desta forma, as diferenças entre os vários subtipos afectivos não são tão sólidas como a DSM-IV-TR evidencia.

Num conceito mais amplo, num espectro de doenças afectivas, Angst (2000, 2005) descreveu a depressão bipolar tipo I (com história de mania) e vários subtipos de depressão bipolar tipo II (com história de hipomania) e baseando-se na gravidade da hipomania (hipomania com ou sem compromisso funcional) e na gravidade da depressão (depressão “major”, distímia depressão “minor” e depressão breve recorrente). Angst também descreveu vários subtipos de depressão não-bipolar, nomeadamente a perturbação depressiva “major”, distímia, depressão “minor” e a depressão breve recorrente.

Akiskal (1999, 2003) descreveu a depressão bipolar tipo I (história de mania), vários subtipos de depressão bipolar tipo II baseando-se na gravidade da hipomania (“sunny” e a “dark”) e com a co-ocorrência do temperamento ciclotímico (definido por instabilidade do humor, do pensamento e do comportamento), a depressão bipolar tipo III relacionada com o uso de substâncias e a depressão bipolar tipo IV em que se combinam a depressão e os sintomas da hipomania (estado misto depressivo ou depressão mista).

Para Cassano (2004) os sintomas depressivos e hipomaníacos/maníacos poder-se-iam misturar sob várias formas. Ainda segundo o autor, os doentes com uma perturbação depressiva “major” (sem história de mania ou hipomania) apresentavam maioritariamente no seu curso e ao longo da vida, episódios de hipomania ou mania.

Benazzi (2003) foi o seguidor da abordagem iniciada por Kendell e Jablensky (2003) em relação à validação do diagnóstico, segundo uma orientação da distribuição bimodal da distinção de sintomas entre dois síndromes relacionados. Estudou a distribuição dos sintomas atípicos e a co-ocorrência dos sintomas hipomaníacos na depressão bipolar tipo II e na perturbação depressiva “major”. Para o autor, os sintomas atípicos e a co-ocorrência de sintomas de hipomania são mais frequentes na depressão bipolar tipo II. Agrupou esses sintomas não numa distribuição bimodal mas de uma forma linear, apoiando a continuidade entre a perturbação bipolar tipo II e a perturbação depressiva “major”.

Por vezes podemos depararmo-nos com uma perturbação bipolar que se sobrepõe a uma perturbação ciclotímica e que tem tendência a manter-se, mesmo depois do termo dos episódios maníacos ou depressivos. Mais frequentemente encontramos uma perturbação depressiva que se sobrepõe ou agrava o curso de uma ciclotímia, o que obriga à reformulação do diagnóstico, (re)classificando-a como uma perturbação bipolar tipo II. Sabe-se hoje, pelos dados clínicos que dispomos, que a perturbação distímica pode preceder a perturbação depressiva “major” em um terço dos casos. Sabe-se também que cerca de 50% dos doentes portadores de uma perturbação depressiva “major”, aquando um

acompanhamento prospectivo, de longa duração, desenvolvem episódios hipomaníacos ou maníacos sendo (re)classificados como bipolares (tipo II ou I). Em muitos doentes a alternância de polaridade pode ser simplesmente devida à classificação precoce e indevida de uma perturbação depressiva. Também podemos assistir à passagem de uma distímia a episódios hipomaníacos ou maníacos, admitindo-se que algumas formas de distímia sejam precursores subafectivos de uma perturbação bipolar. O conceito de distímia sub-bipolar, não sendo uma categoria formal da DSM, pode-nos chamar a atenção para este subgrupo de doentes. No espectro das doenças afectivas, considera-se a depressão bipolar tipo I, a depressão bipolar tipo II, a depressão mista (“mixed depression”), a depressão atípica, a depressão melancólica, a depressão breve recorrente, a perturbação depressiva “minor”, a depressão sazonal e a perturbação distímica. Estes vários subtipos de depressão são úteis na prática clínica (Benazzi, 2006).

A importância da história familiar de doença bipolar, o temperamento ciclotímico e a viragem sob o efeito medicamentoso antidepressivo ou de psicoestimulantes são elementos clínicos que representam os princípios de maior validade para o diagnóstico sempre que observarmos doentes deprimidos sem evidência clínica de episódios de hipomania. O início precoce ou o início pós-parto, o carácter misto dos episódios, a recorrência episódica elevada, a apresentação cíclica bem como o seu carácter sazonal são considerados, de igual modo, critérios clínicos úteis para validação do diagnóstico.

A presença de comorbilidade específica no curso evolutivo da depressão, como o alcoolismo, o uso abusivo de psicoestimulantes, a fobia social, o pânico e a POC, podem conduzir à suspeita clínica da doença. Para os autores que apoiam este conceito, o trato clínico desta perturbação não melhorará significativamente enquanto não se reconhecer que sob o ponto de vista clínico, as depressões diagnosticadas evoluem numa grande proporção para a perturbação bipolar. Este princípio também é válido para os cuidados de saúde primários. Nestes centros, um em cada três doentes deprimidos podem ser considerados “*pseudounipolares*”

(Manning, 1997). Limitar o conceito de unipolaridade e estender-se o conceito de bipolaridade beneficia aspectos terapêuticos, limitando a utilização antidepressivos em monoterapia. O diagnóstico de uma perturbação no Eixo II é pejorativa para os doentes na grande maioria das vezes, gerando uma atitude de contra-transferência por parte do médico. Uma abordagem clínica em que se reconheça o temperamento, nestes casos, ajuda à consolidação da relação com o doente, melhorando o apoio e a ajuda. Os autores consideram útil a incorporação do temperamento nesta construção conceptual das perturbações afectivas. Os traços temperamentais nos doentes bipolares representam uma acentuação dos traços que encontramos nos seus familiares em primeiro grau (Akiskal, 1988; 2000). A realização pessoal, o sucesso e a criatividade que encontramos nos familiares “saudáveis” dos doentes bipolares, indiciam a existência de uma diluição do genótipo da doença que podem estar envolvidos numa função adaptativa facilitadora como a pesquisa e a procura constantes, assumindo nesses indivíduos um risco agradável.

Bibliografia

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

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Ed 4 Text Revision (DSM-IV-TR), Washington DC: APA Press, 2000.

Kraepelin E. *Manic-Depressive Insanity and Paranoia*. Edinburgh: E&S Livingstone, 1921.

Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive spectrum diagnosis. *Compr Psychiatry*. 2000;41(2 suppl 1):39-47.

Angst J, Cassano G. The mood Spectrum: improving the diagnosis of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2005;7(suppl 4):4-12.

Akiskal HS. Validating 'hard' and 'soft' phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity. *J Affect Disord*, 2003; 73:1-5.

Benazzi F, Bipolar II disorder and major depressive disorder: continuity or discontinuity? *World J Biol Psychiatry*, 2003;4:166-171

Akiskal HS, Pinto O. The evolving bipolar spectrum: prototypes I,II,III and IV. *Psychiatr Clin North Am*, 1999;22:517-534.

Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnosis. *Am J psychiatry*, 2003;160:4-12.

Akiskal HS, Benazzi F. family history validation of bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord*, 2003,73:113-122.

Akiskal HS. The bipolar spectrum: new concepts in classification and diagnosis. In: Grinspoon L, ed. *Psychiatry Update: The American Psychiatric Association Annual Review*. Vol 2, Washington, DC: American Psychiatric Press, 1983:271-281.

Akiskal HS. Classification, diagnosis and boundaries of bipolar disorder. In: Maj M.

Akiskal HS, Mallya G, Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull*.; 1987; 23:68-73.

Akiskal HS, ed. Bipolarity: Beyond Classic mania. WB Saunders, *Psychiatric Clinics of North America*, September 1999.

World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Geneva: World Health Organization, 1992.

Akiskal HS, The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: Beyond DSM – IV. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16 (suppl 1) 4s-14s.

Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R. Moller HJ,Hirschfeld RMA. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59(suppl 1)5s-30s.

Akiskal HS. The bipolar spectrum in psychiatric and general medical practice. *Primary Psychiatry* 2004; 11: 25-40.

Akiskal HS, ed, Validating the Bipolar Spectrum. *J Affect Disord* 2003; 73:1-205.

Akiskal HS, Djenderedjian AH, Rosenthal RH, Khani MK. Cyclothymic disorder validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Am J Psychiatry* 1977; 134: 1227-1233.

Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Jr, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:57-63.

Kendell RE. The classification of depressions: a review of contemporary confusion. *Br J Psychiatry* 1976; 129:15-28.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington DC. American Psychiatric Association Press, 1980.

Aretaeus of Cappadocia. The Extand Works of Aretaeus the Cappadocia. London Sydenham Society, 1956.

Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire. *Bull Acad Natl Méd* 1854;19:382-415.

Baillarger J. Notes sur un genre de folie don't les accès sont caractérisés par deux périodes régulières, l'une de dépression, l'autre d'excitation. *Bull Acad Natl Méd*, 1854; 19:340.

Kraepelin E. Manic-Depressive Insanity and Paranoia. Edinbough: E&S Livingstone, 1921.

Kretscmer E: Physique and Character. London:Kegan. Paul, trench, Trubner and Co. Ltd., 1936.

Kelsoe JR. Arguments for the genetic basis of the bipolar spectrum. *Affect Disord* 2003;73:183-197.

Schneider K. Psychopatic Personalities. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1958.

Akiskal HS. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. *J Personal Disord* 1992; 6:326-342.

Akiskal HS. Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders. In: Tasman A, Riba MB, eds. *Annual Review*. Vol II, Washington, DC. American Psychiatric Press, 1992: 43-62.

Akiskal HS, Downs J, Jordan P, Watson S, Daugherty D, Pruitt DB, Affective disorders in the referred children and younger siblings of manic-depressives: mode of onset and prospective course. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:996-1003.

Dunner DL, Gershon ES, Goodwin FK. Hereditary factors in the severity of affective illness. *Biol Psychiatry* 1976; 11:31-34.

Akiskal HS, Hantouche EG, Lancrenon S. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord* 2003; 73:49-57.

Wicki W, Angst J, The Zurich Study. X. Hypomania in a 28-to 30-year old cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240:339-348.

Perugi G, Akiskal HS, Ramacciotti S, Nassini S, Toni C, Milanfranchi A, Musetti L. Depressive comorbidity of panic, social phobic and obsessive-compulsive disorders: is there a bipolar II connection? *Psychiatr Res* 1999; 33:53-61.

Mackinnon DF, Xu J, McMahon FJ, Simpson SG, Stine OC, McInnis MG, DePaulo JR. Bipolar disorder and panic disorder in families: an analysis of chromosome 18 data. *Am J psychiatry* 1998; 155:829-831.

Akiskal HS. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolarIII). A systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 2003;73:65-74.

Akiskal HS. A proposed clinical approach to chronic and resistant depressions evaluation and treatment. *J Clin Psychiatry* 1985;46(Sec. .2):32-36.

Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Chatenêt-Duchène L. Mood stabilizer augmentation in apparently “unipolar” MDD: predictors of response in the naturalistic French national EPIDEP study. *J Affect Disord* 2005; 84:243-249.

Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Disord* 2003; 73:113-122.

Klerman GL. The spectrum of mania. *Compr Psychiatry* 1981; 22: 11-20.

Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. “Cade disease beyond: misdiagnosis antidepressant use a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002;47:125-134.

Biederman J, Mick E, Faraone SV, Spencer T, Wilens TE, Wozniak J. Pediatric mania: a developmental subtype of bipolar disorder? *Biol Psychiatry* 2000; 48: 458-466.

Dilsaver SC, Henderson-Fuller S, Akiskal HS. Occult mood disorders in 104 consecutively presenting children referred for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a community mental health clinic. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1170-1176.

Duffy A, Grof P. Psychiatric diagnosis in the context of genetic studies of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2001; 3:270-275.

Baldessarini R. A plea for integrity of the bipolar disorder concept. *Bipolar Disord* 2000; 2:3-7.

Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-
definition of subthreshold bipolarity; epidemiology proposed criteria for bipolar –
II minor bipolar disorders hypomania. *J Affect Disord* 2003; 73:133-146.

Akiskal HS. Demystifying borderline personality: critique of the concept and
unorthodox reflections on its natural kinship with the bipolar spectrum. *Acta
Psychiatr Scand* 2004; 110:401-407.

Akiskal HS, Yerevanian BI, Davis GC, King D, Lemmi H. The nosologic status
of Borderline personality: clinical and polysomnographic study. *Am J Psychiatry*
1985;142:192-198.

Regier DA, Boyd JH, Burke JD Jr, Rae DS, Myers JK, Krammer M, Robins LN,
George LK, Karno M, Locke BZ, One-month prevalence of mental disorders in
the United states. Based on five epidemiologic catchment area sites. *Arch Gen
Psychiatry* 1988;45: 977-986.

Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenswald S, Hwu HG,
Joyce PR, Karam EG, Lee CK, Lellouch J, Lepine JP, Newman SC, Rubio-
Stipic M, Wells JE, Wickramaratne PJ, Wittchen H, Yeh EK. Cross-national
epidemiology of major depression and bipolar disorder. *J Am Med Assoc* 1996;
276: 293-299.

Lewinsohn PM, Klein DN, Seely JR. Bipolar disorders in a community sample
of older adolescents; prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *J
Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995; 34: 454-563.

Szadoczky E, Papp Z, Vitrai J, Rihmer Z, Furedi J. The prevalence of major
depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national
epidemiologic survey. *J Affective Disord* 1998; 50: 153-162.

Judd LL, Akiskal HS. The prevalence and disability of bipolar spectrum
disorders in the U.S. population: reanalysis of the ECA database taking into
account subthreshold cases. *J Affect Disord* 2002; 73:123-131.

Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, Reed M, Davis MA, Frye MA,
Keck PE Jr, Lewis L, McE SL, McElroy SL, McNulty JP, Wagner KD. Screening
for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 53-59.

Hantouche EG, Akiskal HS, Lancrenon S, Allilaire JF, Sechter D, Azorin JM,
Bourgeois M, Fraud JP, Châtenet-Duchêne L. Systematic clinical methodology
for validating bipolar-II disorder. Data in mid-stream from a French national
multisite study (EPIDEP). *J Affect Disord* 1998; 50: 163-173.

Placidi GF, Signoretta S, Liguori A, Gervasi R, Maremmani I, Akiskal HS. The
semi-structured affective temperament interview (TEMPS-I): reliability and

psychometric properties in 1010 14-26 year students. *J Affect Disord* 1998; 47: 1-10.

Gershon Es, Hamovit J, Guroff JJ, Dibble E, Leckman JF, Sceery W, Targum SD, Nurnberger JI Jr, Goldin LF, Bunney WE Jr; A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar and control probands. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 30: 1157-1167.

Mendlewicz J, Rainer JD. Adoption study supporting genetic transmission in manic-depressive illness. *Nature* 1977; 268: 327-329.

Gershon ES. Bipolar illness and schizophrenia as oligogenic disease: implications for the future. *Biol Psychiatry* 2000; 130: 330-351.

Niculescu AB, Segal DS, Kuczenski R, Barrett T, Haugher RL, Kelsoe JR. Identifying a series of candidate genes for mania and psychosis: a convergent functional genomics approach. *Physiol Genomics* 2000; 4: 83-91.

Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord* 2003; 73: 7-18.

Himmelhoch JM. Social anxiety, hypomania and the bipolar spectrum: data, theory and clinical issues. *J Affect Disord* 1998; 50: 203-213.

Akiskal HS, Benazzi F, Perugi G, Rihmer Z, The nosologic status of agitated "unipolar" depression: re-conceptualization as a depressive mixed state and implications for the antidepressant suicide controversy. *J Affect Disord* 2005; 85:245-258.

Rihmer Z. Decreasing national suicide rate-fact or fiction? *World J Biol Psychiatry* 2004; 5: 55-56.

Akiskal HS, The Jean Delay Prize Paper: from dysthymia to the bipolar spectrum bridging practice and research. Published address at the opening ceremony of the XII World Congress of Yokohama, Japan, World Psychiatry Association, 2002.

Manning JS, Haykal RF, Connor PD, Akiskal HS. On the nature of depressive and anxious states in a family practice setting. The high prevalence of bipolar II and related disorders in a cohort followed longitudinally. *Compr Psychiatry* 1977; 38:102-118.

Akiskal HS, Akiskal K. Re-assessing the prevalence of bipolar disorders: clinical significance and artistic creativity. *Psychiatr Psychobiol* 1988; 3:29s-36s.

Verdoux H, Bourgeois M. Social class in unipolar and bipolar probands and relatives. *J Affect Disord* 1995; 33:181-187.

Akiskal HS. Dysthymia, cyclothymia, and related chronic subthreshold mood disorders. In: Gelder M, Lopez-Ibor J, Andreasen N, eds *New Oxford Textbook of Psychiatry* London; *Oxford University Press*, 2000: 736-749.

* Assistente Hospitalar . (Clínica Psiquiátrica Universitária. Centro Hospitalar Lisboa Norte)

Docente Livre da FML

.