

Ângela Miranda Scippa
Flávio Kapczinski

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento



SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br



(21) 99165-6798 [Facebook.com/editoraatheneu](https://www.facebook.com/editoraatheneu) [Twitter.com/editoraatheneu](https://twitter.com/editoraatheneu) [Youtube.com/atheneueditora](https://www.youtube.com/atheneueditora)

Transtorno Bipolar

Diagnóstico e Tratamento

Editores

Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa

Flávio Kapczinski



Rio de Janeiro – São Paulo

2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Vinícius Soares

PRODUÇÃO EDITORIAL: EBK Projetos Editoriais – Elke Braga Kropotoff

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T696

Transtorno bipolar : diagnóstico e tratamento / editores Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa, Flávio Kapczinski. - 1. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.
: il. ; 24 cm.

Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-65-5586-679-7

1. Saúde mental. 2. Transtorno bipolar - Diagnóstico. 3. Transtorno bipolar - Tratamento. I. Scippa, Angela Marisa de Aquino Miranda. II. Kapczinski, Flávio.

23-82055

CDD: 616.895

CDU: 616.895



Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643
18/01/2023 24/01/2023

SCIPPA AMAM, KAPCZINSKI F.

Transtorno Bipolar – Diagnóstico e Tratamento

© Direitos reservados à EDITORA ATHENEU – Rio de Janeiro, São Paulo, 2023.

OS EDITORES

Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa

Professora Titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (DNCSM-FMB-UFBA). Professora Permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS-UFBA). Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA). Coordenadora da Liga Acadêmica de Ciências (LAC-FMB-UFBA). Membro da Academia de Medicina da Bahia.

Flávio Kapczinski

Psiquiatra pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutorado em Psiquiatria pela University of London, Reino Unido e Pós-doutorado na McGill University, Canadá. Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Sul-Rio-Grandense de Medicina. Professor Titular do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Professor Emérito da McMaster University.

COLABORADORES

Adriane Ribeiro Rosa

Professora Adjunta no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Programa de Pós-graduação em Psiquiatria e Farmacologia da UFRGS. Doutora em Ciências Médicas pela UFRGS.

Amaury Cantilino

Psiquiatra. Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Vice-coordenador da Comissão de Estudos e Pesquisas em Saúde Mental da Mulher da Associação Brasileira de Psiquiatria (2017-2022). Ex-Professor Associado do Centro de Ciências Médicas da UFPE.

Ana Paula Francisco

Psiquiatra pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Psiquiatra da Infância e da Adolescência pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Participação por três anos da equipe de avaliação no Programa de Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar (ProCAB) do HCPA. *Fellowship* em TDAH pela McMaster University, Canadá. Doutorado em Psiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

André Carvalho Caribé de Araújo Pinho

Preceptor da Residência de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgar Santos da Universidade Federal da Bahia (HUPES-UFBA). Professor Adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Médico pela EBMSP. Psiquiatra pela UFBA. Mestre e Doutor em Neurociências pela UFBA.

André Comiran Tonon

Médico pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). PhD em Psiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFRGS. Residente de Psiquiatria no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Pós-doutorando e Assistente de pesquisa no Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Alumni and Research Assistant* no SCOPE: The Health Humanities Learning Lab na University of Toronto, Canadá.

Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa

Professora Titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (DNCSM-FMB-UFBA). Professora Permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS-UFBA). Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA). Coordenadora da Liga Acadêmica de Ciências (LAC-FMB-UFBA). Membro da Academia de Medicina da Bahia.

Benicio Noronha Frey

Professor at the Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences at McMaster University, Canadá. Academic Head do Mood Disorders Program, McMaster University and Medical Director of the Women's Health Concerns Clinic at St. Joseph's Healthcare.

Bianca Pfaffenseller

Biomédica. Mestre e Doutora em Bioquímica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pós-doutorado na UFRGS e na McMaster University, Canadá.

Bianca Wollenhaupt de Aguiar

Research Laboratory Manager do Centre for Clinical Neurosciences da McMaster University, Canadá. Biomédica. Mestre em Ciências Médicas e Doutora em Bioquímica pelo Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas: Bioquímica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pós-doutorado no Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences da McMaster University, Canadá.

Carolina Goldman Bergmann

Assistant Professor do Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences da McMaster University, Canadá. Médica pela Universidade Federal de Pelotas (UFPeL). Psiquiatra e Mestre em Medicina pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Fellowship Clínico em TDAH em adultos na McMaster University, Canadá.

Caroline Dalallana

Psiquiatra. Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina em Saúde (PPgMS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA).

Claudio Gaspar

Médico Psiquiatra da Infância e Adolescência pela Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Supervisor do DICA – Ambulatório de Desenvolvimento Integral de Crianças e Adolescentes do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Eduardo César Queiroz Gonçalves

Médico Psiquiatra pelo Hospital de Base do Distrito Federal e Psicogeriatra pelo Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (IPq-HCFMUSP). Colaborador do Grupo PROTER – Programa Terceira Idade – IPq-HCFMUSP.

Eduardo Pondé de Sena

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Residência médica em Psiquiatria no Hospital Juliano Moreira, Salvador, Bahia. Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde pela UFBA. Professor Associado de Farmacologia e Coordenador do Programa de Pós-graduação Interdisciplinar e Multidisciplinar em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas, do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA.

Fabiana Nery

Médica Psiquiatra. Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora Adjunta do Departamento de Neurociências e Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFBA. Pesquisadora do Centro de Estudos dos Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA).

Fabiano Alves Gomes

Médico Psiquiatra. Mestre e Doutor em Psiquiatria. *Assistant Professor* do Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences, McMaster University, Canadá.

Flávio Kapczinski

Psiquiatra pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Doutorado em Psiquiatria pela University of London, Reino Unido e Pós-doutorado na McGill University, Canadá. Membro da Academia Brasileira de Ciências e da Academia Sul-Rio-Grandense de Medicina. Professor Titular do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da UFRGS. Professor Emérito da McMaster University.

Gabriel Rodrigo Fries

Assistant Professor da University of Texas Health Science Center at Houston, EUA. Graduação em Biomedicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Mestrado e Doutorado em Bioquímica pela UFRGS. *Research fellowship* no Max Planck Institute of Psychiatry, Alemanha. Pós-doutorado na University of Texas Health Science Center at Houston, EUA.

Gabriela Léda Rêgo de Amorim

Psicóloga. Mestre e Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (PPgMS-UFBA). Especialista em Terapia Cognitivo-comportamental e Pós-graduada em Cuidados Paliativos. Colaboradora do Centro de Estudos em Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA). Psicóloga Hospitalar e Pesquisadora do Hospital Córdio Pulmonar, Bahia.

Heydrich Lopes Virgulino de Medeiros

Psiquiatra pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre e Doutor em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor Adjunto da Universidade Federal da Paraíba (UFPB).

Ives Cavalcante Passos

Professor de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pós-doutor pela University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), EUA. Coordenador do Programa de Residência Médica em Psiquiatria do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Coordenador do Programa de Transtorno Bipolar do HCPA/UFRGS.

João Vitor Rezende Fonseca

Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA). Membro da Liga Acadêmica de Medicina da FMB-UFBA.

José Alberto Del Porto

Professor Titular do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Graduação e Especialização pela Unifesp. Mestrado e Doutorado em Psicobiologia pela Unifesp. Pós-doutorado pela University of Illinois, Chicago, EUA.

Juliana Socorro Casqueiro

Psiquiatra pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (PPgMS-UFBA). Professora de Psiquiatria da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Colaboradora do Centro de Estudos em Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA).

Katia Regina Oddone Del Porto

Mestrado em Psiquiatria pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp).

Kyara Rodrigues de Aguiar

Psicóloga. Formação em Terapia Cognitivo-comportamental pelo Centro de Estudos Luís Guedes e pelo Instituto de Neurociências e Terapias Cognitivas. Mestre e Doutoranda em Psiquiatria e Ciências do Comportamento pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Pesquisadora no Laboratório de Psiquiatria Molecular do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Lauro Estivalet Marchionatti

Psiquiatra. Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Residência em Psiquiatria pelo Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Doutorando em Psiquiatria e Ciências do Comportamento pela UFRGS. Pesquisador Associado do Child Mind Institute, Nova York, EUA.

Lucas de Castro Quarantini

Psiquiatra. Coordenador do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professor do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde e de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA).

Luiz Fernando de Almeida Lima e Silva

Psiquiatra. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), São Paulo. Pesquisador do Laboratório de Neurociências do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). Coordenador do Serviço de Psiquiatria Geriátrica e Neuropsiquiatria do Hospital de Clínicas da Unicamp (2011-2021).

Maria Paz Hidalgo

Professora Titular do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Coordenadora do Laboratório de Cronobiologia e Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA/UFRGS).

Mariana de Alencar Fontes

Psiquiatra. Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Orestes Vicente Forlenza

Psiquiatra. Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Paula Mendonça Studart Bottó

Mestra e Doutora em Medicina e Saúde pelo Programa de Pós-graduação de Medicina e Saúde da Universidade Federal da Bahia (PPgMS-UFBA). Pesquisadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA-UFBA). Especialista em Terapia Cognitivo-comportamental pela Faculdades Integradas de Taquara (FACCAT) e Neuropsicologia pela UFBA.

Raíza Alves-Pereira

Médica. Pesquisadora do Laboratório de Neuropsicofarmacologia, Serviço de Psiquiatria do Hospital Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Ricardo Henrique-Araújo

Psiquiatra pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Mestre e Doutor em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas pela UFBA. Especialista em Dependência Química pela Unidade de Pesquisa em Álcool e Drogas (UNIAD) da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp). Coordenador da Residência Médica em Psiquiatria e Professor na Faculdade de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, Paraíba. Psiquiatra no Hospital Universitário Lauro Wanderley da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e no Complexo Hospitalar de Doenças Infectocontagiosas Clementino Fraga (Secretaria Estadual de Saúde, Paraíba – SES/PB).

Rodolfo Braga Ladeira

Psicogeriatra. Mestre e Doutorando pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Pesquisador do Laboratório

de Neurociências do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas (LIM-27, IPq-HCFMUSP). Preceptor voluntário no ambulatório didático de Psicogeriatría do LIM-27.

Rodrigo da Silva Dias

Psiquiatra. Doutor em Psiquiatria pelo Programa de Pós-graduação do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HCFMUSP). Professor Voluntário do Programa de Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) e Programa de Inovação (Inova-IPq) do Instituto de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Founder* e CEO da Healthtech – DM Health.

Santiago Mozart Fernandes

Médico. Pesquisador do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Severino Bezerra Filho

Médico Psiquiatra. Mestrado e Doutorado em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia (UFBA). Pesquisador do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade da Universidade Federal da Bahia (CETHA-UFBA).

Sheila Cavalcante Caetano

Médica Psiquiatra da Infância e Adolescência. Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM-Unifesp). Professora Adjunta do Departamento de Psiquiatria da Unifesp. Coordenadora do Programa DICA – Desenvolvimento Integral de Crianças e Adolescentes da EPM-Unifesp.

Taiane de Azevedo Cardoso

Psicóloga, Mestre e Doutora em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel), com período sanduíche na University of Texas Health Science Center, Houston, EUA. Pós-doutorado na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e na UCPel. Pós-doutoranda no Department of Psychiatry and Behavioural Neurosciences da McMaster University, Canadá.

Thais Barbosa de Oliveira

Acadêmica de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia (FMB-UFBA). Membro da Liga Acadêmica de Ciências (LAC) da UFBA.

DEDICATÓRIA

Dedicamos este livro aos pacientes que sofrem de transtorno bipolar e a seus familiares.

PREFÁCIO

É um prazer especial prefaciá *Transtorno Bipolar – Diagnóstico e Tratamento*, organizado pelos Professores Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa e Flávio Kapczinski. O transtorno (*do humor ou afetivo*) bipolar (*maníaco-depressivo*) é um dos poucos transtornos mentais e do comportamento que resistiu e se manteve tão íntegro e consistente apesar das flutuações em sua abrangência conceitual nos últimos tempos. Entre as principais razões para a atual saliência nosológica desse quadro, encontram-se: o renascimento da Psiquiatria como especialidade médica nos Estados Unidos, desde 1970, com significativo investimento em pesquisas financiadas por organismos públicos e privados; o desenvolvimento de tratamentos eficazes para prevenção secundária da mania, da depressão e dos estados mistos; a comprovação da efetividade diferencial dos sais de lítio, tanto nas fases agudas quanto na prevenção de recaídas e riscos, como o suicídio; o advento das comunicações instantâneas e o incremento da colaboração científica entre centros outrora isolados ou distantes; a cristalização de grupos para estudo, pesquisa e atendimento, os quais precederam e levaram à constituição de entidades, como a Sociedade Internacional para o Transtorno Bipolar (ISBD – do inglês, International Society for Bipolar Disorders), com suas conferências e encontros; a criação e a circulação de revistas especializadas, como *Journal of Affective Disorders* e *Bipolar Disorder*; a interação de pacientes, familiares, amigos e profissionais de Saúde em associações de apoio, como a Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos (ABRATA) e a Associação dos Usuários de Estabilizadores do Humor, Familiares e Amigos (Stabilitas), no Brasil; os investimentos em Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) na indústria farmacêutica, atualmente em recesso e “entressafra”, aguardando descobertas de novos alvos terapêuticos; e, não menos importante, a qualidade e a credibilidade dos profissionais que passaram a se dedicar integralmente a essa afecção humana.

Em março de 2005, Kapczinski, Scippa e muitos dos autores deste livro reuniram-se em Porto Alegre com o então presidente da ISBD, Lakshmi Yatham, para discutir a criação de uma “*rede brasileira para pesquisa em transtorno bipolar*”. Pouco tempo depois, foi constituída a Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB), inicialmente como um capítulo da ISBD e logo como uma entidade autônoma e muito ativa. A ABTB passou a organizar eventos e a congregar profissionais das principais instituições universitárias de quase todas as regiões do país e seus parceiros (brasileiros e estrangeiros), aqui e no exterior.

Graças a todo o investimento material e humano nas últimas décadas, o atendimento a pacientes com transtorno bipolar pode, atualmente, ser predominantemente ambulatorial, com esporádicas e breves internações hospitalares em casos de crises, promovendo remissão completa e sem qualquer disfunção. Entretanto, para que isso continue sendo possível, abrangente e irrestrito, os sistemas públicos de saúde mental requerem adequação em seu modelo assistencial a fim de que possam oferecer acesso imediato a serviços qualificados, e permanente atualização. Somado a isso, é fundamental investir na prevenção primária, a partir dos fatores de vulnerabilidade e precipitação já identificados, como o uso de subs-

tâncias psicoativas lícitas e ilícitas, além da busca intensiva de outros componentes causais do transtorno bipolar.

Este livro é fruto do trabalho e da dedicação de uma geração de destacados especialistas brasileiros e seus colaboradores no Brasil e no exterior. Ele nos apresenta informações atualizadas, fidedignas e úteis para a atividade clínica em toda a sua complexidade e indica caminhos para solucionar os problemas que nos desafiam há milênios. Faça votos de que os leitores se inspirem e continuem com a tarefa de cuidar e prevenir o sofrimento de uma parcela significativa da população. Parabéns aos organizadores, aos autores e à Editora Atheneu por esta importante contribuição.

Valentim Gentil Filho

*Professor Emérito da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (FMUSP) e Professor Sênior do
Departamento de Psiquiatria da FMUSP.*

APRESENTAÇÃO

Vivemos um momento em que as informações se propagam com grande velocidade, sendo divulgadas, muitas vezes, sem o rigor adequado da Medicina Baseada em Evidências, portanto, este livro objetiva transmitir informações atualizadas sobre os vários aspectos do transtorno bipolar. Para tanto, os autores convidados, ao longo dos capítulos desta obra, escreveram sobre temas que fazem parte de suas respectivas linhas de pesquisa e de suas atuações na prática clínica, unindo assim conhecimento teórico-científico e prática clínica. A prevalência das formas clássicas do transtorno bipolar no Brasil é estimada em 1,1%, porém, se consideramos as formas subsindrômicas, essa estimativa alcança 2,1%. Doença de caráter crônico e com recorrências frequentes, o transtorno bipolar pode ser classificado em vários tipos que abrangem desde formas leves, pouco sintomáticas e bem controladas, até formas graves com perda significativa da cognição e, conseqüentemente, da funcionalidade. Os portadores desse transtorno apresentam cinco vezes mais chances de evoluírem para quadros demenciais. Além disso, entre as doenças mentais, é a que apresenta a mais alta taxa de comportamento suicida. Ademais, é importante ressaltar que o sofrimento mental ocasionado pelas crises de mania, de hipomania e de depressão nos pacientes acometidos também repercute negativamente na saúde mental dos familiares/cuidadores. Diante desse cenário, para que haja controle adequado da patologia, os primeiros passos para evitar uma evolução desfavorável são o reconhecimento e o tratamento precoces.

Desejamos a todos uma boa leitura e que os conhecimentos aqui cuidadosamente abordados pelos autores contribuam para melhorar a qualidade de vida dos portadores do transtorno bipolar e de seus familiares. Gostaríamos de acrescentar que, em face do preconceito social ainda vigente, é essencial o trabalho de conscientização dos pacientes, alertando-os de que: **“eles não são bipolares, mas portadores do transtorno bipolar”**.

Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa
Flávio Kapczinski

SUMÁRIO

Capítulo 1	Transtorno Bipolar: História e Classificação Atual	1
	José Alberto Del Porto Katia Regina Oddone Del Porto	
Capítulo 2	Transtorno Bipolar e as Comorbidades Médicas Gerais	9
	Eduardo César Queiroz Gonçalves Fabiano Alves Gomes	
Capítulo 3	Transtorno Bipolar Induzido por Substâncias Lícitas	25
	Caroline Dalallana Thais Barbosa de Oliveira Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa	
Capítulo 4	Comorbidade com Transtornos de Ansiedade: Pânico, Transtorno de Ansiedade Generalizada e Fobias	39
	João Vitor Rezende Fonseca Fabiana Nery	
Capítulo 5	Transtorno Obsessivo-compulsivo	47
	Raíza Alves-Pereira Mariana de Alencar Fontes Lucas de Castro Quarantini	
Capítulo 6	Transtorno Bipolar e Drogas Ilícitas	61
	Ricardo Henrique-Araújo Eduardo Pondé de Sena Heydrich Lopes Virgulino de Medeiros	
Capítulo 7	A Interface entre o Transtorno Bipolar e os Transtornos de Personalidade	73
	Santiago Mozart Fernandes Severino Bezerra Filho Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa	
Capítulo 8	Transtorno Bipolar Comórbido com Transtorno de Déficit de Atenção/ Hiperatividade: Como Diagnosticar e Tratar	89
	Carolina Goldman Bergmann Taiane de Azevedo Cardoso Ana Paula Francisco	
Capítulo 9	Aspectos Clínicos e Neurobiológicos das Alterações do Ciclo Sono/ Vigília no Transtorno Bipolar	99
	André Comiran Tonon Maria Paz Hidalgo Benicio Noronha Frey	

Capítulo 10	Alterações Imunoinflamatórias no Transtorno Bipolar.....	115
	Bianca Wollenhaupt de Aguiar Gabriel Rodrigo Fries Bianca Pfaffenseller	
Capítulo 11	Estadiamento e Neuroprogressão no Transtorno Bipolar	125
	Santiago Mozart Fernandes Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa Flávio Kapczinski	
Capítulo 12	Investigação Laboratorial: O Papel da Neuroimagem e da Neuropsicologia.....	139
	Kyara Rodrigues de Aguiar Lauro Estivaleta Marchionatti Ives Cavalcante Passos	
Capítulo 13	Farmacoterapia e Outros Tratamentos das Fases Agudas de Mania e Depressão	161
	Juliana Socorro Casqueiro Gabriela Léda Rêgo de Amorim Rodrigo da Silva Dias	
Capítulo 14	Transtorno Bipolar na Gravidez e no Puerpério	183
	Amaury Cantilino	
Capítulo 15	Transtorno Bipolar na Infância e na Adolescência	203
	Claudio Gaspar Sheila Cavalcante Caetano	
Capítulo 16	Tratamento do Transtorno Bipolar em Idosos	221
	Luiz Fernando de Almeida Lima e Silva Rodolfo Braga Ladeira Orestes Vicente Forlenza	
Capítulo 17	Abordagens Psicossociais: O Papel do Apoio Social e da Religiosidade no Transtorno Bipolar	235
	Paula Mendonça Studart Bottó André Carvalho Caribé de Araújo Pinho Ângela Marisa de Aquino Miranda Scippa	
Capítulo 18	Funcionamento: Para Além da Recuperação Sintomatológica	247
	Adriane Ribeiro Rosa	
Índice Remissivo		257

Transtorno Bipolar: História e Classificação Atual

1

José Alberto Del Porto
Katia Regina Oddone Del Porto

◇ Introdução

Os termos “mania” e “melancolia” remontam a vários séculos antes de Cristo.¹ Entre os antigos, Aretaeus da Capadócia, médico que viveu em Alexandria no século I depois de Cristo, escreveu os principais textos sobre o conceito unitário dos quadros de mania e melancolia, e antecipou o conceito dos estados mistos.²

Aretaeus foi o mais proeminente representante dos “ecléticos”, distinguindo-se pela acurácia de suas descrições clínicas, de acordo com Angst³ e Marneros.⁴ O médico foi o primeiro a estabelecer explicitamente a conexão entre mania e melancolia, considerando-as aspectos diferentes da mesma doença. No capítulo V de seu livro *Sobre a etiologia e sintomatologia das doenças crônicas* (citado por Angst e Marneros),^{3,4} escreveu Aretaeus: “Eu acredito que a melancolia seja o início, e, como tal, parte da mania, mais do que a evolução para outra doença”. Mais explicitamente, escreveu: “Em muitos pacientes melancólicos, a tristeza é convertida em alegria; e então os pacientes desenvolvem o que se conhece como mania”.

É interessante notar que Aretaeus^{3,4} fazia distinção entre melancolia (atribuída a causas biológicas) e estados de tristeza (causados por influências ambientais e, atualmente, conhecidas como “depressões reativas”).

Na metade do século XIX, na França, Falret e Baillarger (de acordo com Sedler, em 1983),⁵ de maneira independente, descreveram formas alternantes de mania e depressão, designadas como *folie circulaire* pelo primeiro e *folie à double forme* pelo segundo. Em 1854, Falret escreveu o estudo intitulado *Memoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caracterisée par la reproduction successive et regulière de l'état maniaque, de l'état melancolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé* (Memória sobre a loucura circular, forma de doença mental caracterizada pela reprodução sucessiva e regular do estado maníaco, do estado melancólico e de um intervalo lúcido mais ou menos prolongado).⁶ Esse estudo foi traduzido para o inglês, com comentários, por Sedler,⁵ no *American Journal of Psychiatry*, sob o título *Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness*; o que permite ao leitor atual fácil acesso ao texto de Falret. Baillarger leu seu estudo sobre a “loucura de dupla

forma” (*folie à double forme*) diante da Academia de Medicina (francesa), em 1854, três meses depois da comunicação original de Falret, mas antes da publicação do trabalho descrito anteriormente.

Para Berrios,⁷ a questão da precedência não parece ser importante, uma vez que outros autores, na França, tais como Billod (*folie à double phase*) e Legrand du Saullé (*folie alterne*) estavam também trabalhando sobre o mesmo tema. O conceito introduzido por Falret,⁶ de fato, difere daquele de Baillarger, pois considera os “intervalos lúcidos” entre as fases. Assim, mesmo as fases maníacas e as depressivas separadas por longos períodos ainda estariam dentro do seu conceito. Ao contrário, Baillarger não considerou esses intervalos, mas apenas as fases que se sucediam consecutivamente.

Kahlbaum deu suporte a Falret, em oposição a Baillarger, lembrando que as ideias de Griesinger, publicadas em 1845, influenciaram Falret. Griesinger escreveu que a mudança da melancolia para a mania seria “comum”.⁴

No entanto, ainda ao fim do século XIX e apesar das contribuições já citadas, muitos clínicos ainda continuavam a considerar que a mania e a melancolia eram entidades distintas, e com curso deteriorante.⁸

Foi Kraepelin quem consolidou a importância dos conceitos discutidos anteriormente aqui, separando as psicoses em dois grandes grupos: demência precoce e insanidade maníaco-depressiva. É desnecessário citar que as modernas classificações (DSMs, CID-11, entre outras) se baseiam ainda, em grande parte, nos conceitos kraepelinianos.

Até o final da década de 1890, Kraepelin dividia os estados maníacos e depressivos em numerosos e complexos subtipos. Na sexta edição do seu Tratado, em 1899,⁹ Kraepelin adotou o ponto de vista unitário, propondo que a insanidade maníaco-depressiva abarcaria os estados depressivos, a mania simples e a insanidade circular.

Por volta de 1913, ano da publicação da oitava edição do seu Tratado,^a Kraepelin incluiu em seu conceito de *insanidade maníaco-depressiva* praticamente todas as formas de melancolia (exceto algumas formas da melancolia involutiva) e de mania.

Kraepelin⁹ enfatizou as características que diferenciariam a insanidade maníaco-depressiva da demência precoce, são elas: o curso periódico ou episódico, o prognóstico mais favorável e a história familiar homóloga.

Em um período relativamente curto de tempo, as ideias de Kraepelin ganharam ampla aceitação, contribuindo para a relativa unificação conceitual da psiquiatria europeia.⁶

As ideias extremamente valiosas introduzidas por Kraepelin trouxeram o modelo médico estabelecido por meio da observação clínica (em que se registra a sintomatologia e sua evolução ao longo do tempo) ao campo da Psiquiatria. Cumpre citar que o psiquiatra não excluía os fatores psicológicos e sociais de suas observações; ao contrário

^a Ver a tradução para o inglês publicada em 1919.

disso, ele os valorizava como poucos no seu tempo o fizeram. Ademais, a partir de suas viagens pelo mundo, ele contribuiu com suas observações na psiquiatria transcultural.

Kraepelin também incluiu as formas leves da doença em seu conceito de insanidade maníaco-depressiva, aquelas que chegavam aos limites do temperamento; lançou, então, a semente do que seria depois considerado o *espectro bipolar*.⁸

Uma das mais importantes contribuições de Kraepelin⁹ e de seu discípulo Weigandt (1899) foi o conceito de estados mistos maníaco-depressivos. De fato, a pedra angular para a formação do conceito unitário da doença maníaco-depressiva foi o reconhecimento dos estados mistos.⁹

Os estados mistos já haviam sido mencionados por outros autores, no entanto nenhum deles haviam dado a importância que Kraepelin e Weigandt lhes deram. Griesinger escreveu que, durante a transição de um estado para outro, “um conglomerado de sintomas maníacos poderia ocorrer”.⁴ Wernicke,¹⁰ em seu *Tratado de Psiquiatria*, traduzido para o espanhol por Outes e Tabasso (1996), dedicou um capítulo às psicoses compostas. Nesse capítulo, Wernicke incluiu a “melancolia agitada”, na qual há intensa ansiedade, pressão para falar e fuga de ideias. A melancolia agitada, nessa conceitualização, combinaria elementos depressivos e maníacos.

De acordo com Salvatore *et al.*,¹¹ o trabalho de Weigandt provavelmente influenciou Kraepelin em sua formulação de um modelo unitário da insanidade maníaco-depressiva; no entanto, esse é um tópico controverso, desde que Weigandt era discípulo de Kraepelin, e é provável que ambos tivessem trabalhado juntos na formulação dos estados mistos. De qualquer maneira, Kraepelin menciona Weigandt no seu capítulo sobre os estados mistos.⁹ Salvatore¹¹ traduziu a monografia escrita por Weigandt para o italiano, que foi posteriormente publicada em inglês, com seus comentários. Weigandt remontou à tradição platônico-aristotélica ao dividir a atividade psíquica nos domínios do afeto, pensamento e atividade (motora). A mesma divisão é encontrada no manual de Kraepelin: emoção, volição e intelecto.

Nos estados maníacos “puros”, os três domínios são alterados no mesmo sentido: exaltação dos afetos (euforia), volição e aceleração motora (com hiperatividade). Na depressão “pura”, observam-se tristeza (no plano do afeto), abulia (no plano da vontade) e inibição psicomotora. Nos estados mistos, alternativamente, haveria alterações em diferentes sentidos, considerando-se os domínios do afeto, da vontade e da atividade motora. Assim, p. ex., na “depressão agitada”, haveria humor triste, hiperatividade e inibição do pensamento. Na “depressão com fuga-de-ideias”, haveria humor triste, aumento da atividade e aceleração dos pensamentos. Na “mania ansiosa ou depressiva”, haveria tristeza, hiperatividade e aceleração do pensamento.

Embora o conceito de estados mistos tenha sido bem aceito pela maioria dos seus contemporâneos, Kraepelin sofreu críticas conceituais por parte de Jaspers, que con-

siderava uma simplificação a divisão das esferas afetiva, volitiva e intelectual. Afirmou Jaspers: “O procedimento é ambíguo desde que as conexões de sentido são abordadas como componentes objetivos da vida psíquica (capazes assim de serem divididos e mecanicamente combinados)”.¹² Schneider¹³ foi ainda mais enfático: “Nós não mais acreditamos em estados mistos. O que pode dar a aparência de estados mistos consiste na alteração de um estado para outro, de forma que simplesmente podemos chamá-los de ciclotimia^b”.

Por outro lado, Leonhard,¹⁴ discípulo de Kleist, não apenas aceitava como enfatizava a importância das características mistas: “...o rápido curso de todas essas variações não pode ser avaliado como expressão de fases distintas, mas mostra o potencial da doença exibir características do polo oposto”.

Nos Estados Unidos, quando se renovou o interesse pela acurácia diagnóstica, na década de 1970, reapareceu a importância dos textos de Kraepelin, incluindo aqueles sobre os estados mistos.

McElroy *et al.*¹⁵ propuseram uma definição operacional para a “mania ou hipomania disfórica”: episódio maníaco ou hipomaníaco com três ou mais sintomas depressivos.

Na Itália, Perugi *et al.*,¹⁶ trabalhando em conjunto com o grupo de San Diego (Akiskal)¹⁷ incluíram o item “perplexidade” na definição dos estados mistos (característica similar àquela encontrada na *bouffée delirant* da literatura francesa).

De acordo com Marneros,⁴ Hagop Akiskal deu importante contribuição aos estados mistos ao sugerir que eles pudessem emergir quando um episódio afetivo se manifestasse sobre um temperamento da polaridade oposta (p. ex., um episódio depressivo em pessoa com temperamento hipertímico; ou um episódio maníaco em pessoa com temperamento depressivo). Em estudo realizado na França, Hantouche *et al.*,¹⁸ realizaram uma pesquisa com mulheres, segundo a qual o temperamento contribuiu para a gênese de mania disfórica, alinhando-se com a hipótese de Akiskal.

Um dos tópicos que permanece controverso na área dos transtornos do humor é a distinção entre a depressão unipolar e a depressão bipolar. Goodwin e Jamison⁸ resumizam as características que as diferenciam: idade de início (unipolar > bipolar); número de episódios (bipolar > unipolar); duração dos ciclos (unipolar > bipolar); retardo psicomotor (bipolar > unipolar); tempo total de sono (bipolar > unipolar); início no puerpério (bipolar > unipolar); ansiedade (unipolar > bipolar); e queixas físicas (unipolar > bipolar). Essas características não são, todavia, absolutas, e nem patognomônicas, devendo ser consideradas como indícios de probabilidade. A depressão unipolar é mais prevalente em mulheres, enquanto a depressão bipolar (pelo menos a bipolar tipo 1) é igualmente distribuída entre os sexos.

^b Ciclotimia era o termo genérico que Schneider empregava para designar os estados maníaco-depressivos.

À medida que o chamado “espectro bipolar” se expandiu, a extensão das depressões unipolares se reduziu; no entanto, a polêmica relativa à extensão do “espectro bipolar” tem gerado embates entre os seus proponentes² e aqueles que adotam o conceito mais estrito de “bipolaridade”.¹⁹

Questões como as fronteiras entre a doença maníaco-depressiva e a esquizofrenia; a distinção entre a depressão uni e bipolar; e a questão relativa à posição nosológica das chamadas psicoses cicloides (Kleist e Leonhard) ainda permanecem polêmicas e bastante controversas.

◇ **Controvérsias sobre os estados mistos**

Os estados mistos, depois da descrição por Weigandt e Kraepelin, tiveram sua importância minimizada por muitos, até sua “redescoberta” pelo *Research Diagnostic Criteria*²⁰ e, posteriormente, pelo DSM III.²¹ De acordo com o DSM III, o estado misto foi conceituado como uma combinação de critérios completos para o polo maníaco da doença com um determinado número de critérios do polo depressivo, e pertenceria exclusivamente ao transtorno bipolar (TB) tipo 1. De acordo com Faedda *et al.*,²² as mais notáveis “vítimas” desses critérios foram estados depressivos mistos, em especial a “depressão com fuga-de-ideias” e a “depressão agitada”.²³⁻²⁵

O DSM-5, segundo Koukopoulos *et al.*,²³⁻²⁵ crítico acerbo dessa classificação, continuou “errado” no que tange ao conceito de estados mistos, assim como seu predecessor, o DSM IV.²⁵ O DSM-5 traz o conceito de estado misto como um “especificador”, e não como uma categoria à parte, sendo possível aplicar esse “especificador” a estados maníacos, hipomaníacos e depressivos, tanto do TB tipos 1 e 2, quanto do transtorno depressivo maior.²² Koukopoulos escreveu que o DSM-5 permaneceu ignorando as principais características dos estados mistos, porque estariam presentes em ambos os polos. Esse fato justamente ocorre por serem o núcleo dos estados mistos (p. ex., agitação em estados depressivos). A exclusão de sintomas comuns a ambos os polos (irritabilidade, agitação, distraibilidade) reduz em aproximadamente 50% o diagnóstico dos estados mistos, segundo Faedda *et al.*²²

Os critérios de Benazzi e Koukopoulos²⁴ para a “depressão agitada” como estado misto incluem: falar muito (*talkativeness*), fuga de ideias, aumento da atividade dirigida a metas, comportamentos de risco (incluindo, por vezes, a hipersexualidade), redução da necessidade de sono, distraibilidade e grandiosidade, além do humor depressivo de base. Faedda *et al.*²² estimam que os sintomas hipomaníacos na chamada “depressão maior” cheguem a um quarto dos pacientes. Esses sintomas aumentam o risco de suicídio, e, muitas vezes, se associam ao temperamento hipertímico de base. Ainda de acordo com os autores citados,²² os antidepressivos agravam esses estados mistos e

aumentam o risco de suicídio; os antipsicóticos (em particular, os atípicos) são úteis para o tratamento, em conjugação com estabilizadores do humor.

♦ O transtorno bipolar no DSM-5 e na CID-11

Em Psiquiatria, a adoção de critérios operacionais para o diagnóstico, a partir do DSM III, inegavelmente aumentou sua “confiabilidade”, criando uma linguagem comum. Muitas críticas, no entanto, se fazem tanto em relação ao DSM quanto à CID, uma vez que essas classificações são apenas sindrômicas e carecem de embasamento nas neurociências, que ainda não dispõem, na verdade, de marcadores biológicos válidos e aplicáveis para a absoluta maioria das condições psiquiátricas.²⁶ O *Research Domain Criteria* (RDoC) é um projeto que, ao contrário, parte da busca de marcadores com base nas neurociências para estudar dimensões que vão da normalidade aos quadros psicopatológicos; seus resultados, no entanto, ainda estão em estágios incipientes.²⁷

O DSM-5 mantém, como o DSM III e o DSM IV, a requisição de um certo número de critérios, de inclusão e de exclusão, para cada diagnóstico. A CID-11 oferece uma abordagem mais descritiva, e permite ao clínico avaliar se o paciente se enquadra em determinada categoria diagnóstica. O DSM é mais adequado para pesquisa, enquanto a CID se ajusta mais à forma de pensar dos clínicos.²⁶

A CID-11 inclui o TB dentro dos transtornos do humor, da mesma forma que a CID-10, enquanto o DSM-5 coloca o TB em um capítulo à parte, ou seja, em categoria à parte.²⁶ A mudança mais significativa em relação à CID-10 talvez seja o fato de a CID-10 requerer dois ou mais episódios de exaltação do humor, enquanto a CID-11 baixou o limiar para um (ou mais) episódio(s) maníaco(s) ou misto(s) para fazer o diagnóstico de TB tipo 1. Um episódio maníaco, agora, não é mais uma condição diagnóstica independente, como o era na CID-10.²⁶ Adicionalmente, a CID-11 requer a duração de, pelo menos, uma semana para a mania. Os episódios mistos são definidos pela CID-11 como a rápida alternância ou a mescla de sintomas maníacos e depressivos, com duração mínima de 2 semanas ao contrário do DSM-5, que os descreve como um “especificador”. A ciclagem rápida é definida com base na frequência dos episódios, requerendo no mínimo quatro episódios nos últimos 12 meses, como já era requerido nas edições anteriores.²⁶

Na CID-11, as diretrizes diagnósticas para a mania aludem a euforia, irritabilidade ou expansividade, junto com o aumento da atividade ou aumento subjetivo da energia, além dos outros sintomas maníacos característicos, sem especificar o número de sintomas. O requerimento do aumento da atividade ou da energia constitui-se em uma importante mudança, alinhando-se em conformidade com a hipótese de alterações bifásicas na geração da energia mitocondrial como possível núcleo da biologia do TB.²⁸

Enquanto a CID-10 descrevia a hipomania e o TB tipo 2 na categoria “outros transtornos afetivos”, a CID-11 alinha-se com o DSM-5 ao descrever o TB tipo 2 como um diagnóstico com igual *status* ao do TB tipo 1.²⁶ Há controvérsia a respeito da duração mínima da hipomania, portanto definiu-se a duração como “pelo menos vários dias”.²⁶

A CID-11 permite ainda o uso de “qualificadores” para refinar a descrição dos episódios, incluindo: ansiedade proeminente, padrão sazonal, melancolia (para os episódios depressivos) e ciclagem rápida. Não há, no entanto, menção à polaridade dominante, o que poderia ter implicações práticas quanto à escolha da terapêutica.²⁶

De um modo geral, a harmonização da CID-11 com o DSM-5 avançou, o que é bastante importante, pois promove a uniformização da linguagem e o entendimento entre os psiquiatras e os pesquisadores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marneros A. Handbuch der unipolaren und bipolaren Erkrankungen. Stuttgart: Thieme; 1999.
2. Akiskal HS. The prevalent clinical spectrum of bipolar disorders: beyond DSM-IV. *J Clin Psychopharmacol*. 1996;16(2 Suppl 1):4S-14S.
3. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology*. 1986;19(Suppl 2):47-52.
4. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):229-240.
5. Sedler M. Falret's discovery: the origin of the concept of bipolar affective illness. Translated by M. J. Sedler and Eric C. Dessain. *Am J Psychiatry*. 1983;140(9):1127-1133.
6. Falret JP. Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancholique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongué. *Bull Acad Méd*. 1854;19:384-415.
7. Berrios GE. The history of mental symptoms: descriptive psychopathology since the nineteenth century. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1996.
8. Goodwin F, Jamison K. Manic-depressive Illness. Oxford: Oxford University Press; 1990.
9. Kraepelin E. Dementia praecox and manic-depressive insanity. Reed 1989, New York, NY: The classics of psychiatry and behavioural sciences library; 1919.
10. Wernicke C. Tratado de psiquiatria. Tradução de Outes DL, Tabasso JV. Buenos Aires, Argentina: Polemus Editorial; 1996.
11. Salvatore P, Baldessarini RJ, Centorrino F, Egli S, Albert M, Gerhard A et al. Weigandt's on the mixed states of manic-depressive insanity: a translation and commentary on its significance in the evolution of the concept of bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2002;10(5):255-275.
12. Jaspers K. General psychopathology. Translated by Hoenig J, Hamilton MW. Baltimore (Md): Johns Hopkins University Press; 1997.
13. Schneider K. Clinical psychopathology. Translated by Hamilton MW, Anderson EW. New York, NY: The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library; 1993.

14. Leonhard K. *The Classification of endogenous psychoses*. Translated by Berman R. New York, NY: John Wiley and Sons; 1979.
15. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG, Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry*. 1992;149(12):1633-1644.
16. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Toni C, Madaro D. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):105-114.
17. Akiskal HS. Delineating irritable and hyperthymic variants of the cyclothymic temperament. *J Personal Disord*. 1992;6(3):326-342.
18. Hantouche EG, Allillaire JP, Bourgeois JM, Azorin JM, Sechter D, Chatenêt-Duchêne L et al. The feasibility of dysphoric mania in the French EPIMAN study. *J Affect Disord*. 2001;67(1-3):97-103.
19. Soares JC, Gershon S. The diagnostic boundaries of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2000;2(1):1-2. Comment on: *Bipolar Disord*. 2000;2(1):3-7.
20. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35(6):773-782.
21. American Psychiatric Association 1980 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Third Edition (DSM III) APA Publishing Washington DC.
22. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos' criteria. *J Affect Disord*. 2015;176:18-23.
23. Koukopoulos A, Sani G. DSM-5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;129(1):4-16.
24. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of a new definition of agitated depression as a bipolar mixed state (mixed depression). *Eur Psychiatry*. 2004 ;19(2):85-90.
25. Koukopoulos A, Sani G, Ghaemi SN. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *Br J Psychiatry*. 2013;203(1):3-5.
26. Stein DJ, Szatmari P, Gaebel W, Berk M, Vieta E, Maj M et al. Mental, behavioral and neurodevelopmental disorders in the ICD-11: an international perspective on key changes and controversies. *BMC Med*. 2020;18(1):21-24.
27. Cuthbert BN, Insel TR. Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med*. 2013;11:126.
28. Morris G, Walder K, McGee SL, Dean OM, Tye SJ, Maes M, Berk M. A model of the mitochondrial basis of bipolar disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;74(Pt A):1:20.