

Estado-misto: considerações diagnósticas e terapêuticas a partir de um relato de caso

Mixed Affective State: Implications for Diagnosis and Therapeutics

PEDRO GOMES DE ALVARENGA¹
MÁRCIA MACEDO SOARES²
CILLY ISSLER³
FRANCISCO LOTUFO-NETO⁴

Resumo

A partir de um relato de caso, os autores discutem a evolução histórica do conceito de estado-misto. Objetiva-se questionar as limitações do manejo clínico destes pacientes, além de se ressaltar o papel da eletroconvulsoterapia nesses casos. Os dados relatados foram obtidos pela anamnese com o paciente e com seus familiares, além de notas em prontuários médicos.

Palavras-chave: Estado-misto, mania mista, ECT.

Abstract

A clinical case-report is presented to discuss the evolution of the mixed state concept and the limitations faced on its clinical management. It is emphasized the role of electroconvulsive therapy on this case. The following data were obtained by patient and family interview as well as medical notes.

Key-words: Mixed states, mixed mania, ECT.

Introdução

A existência de episódios mistos é reconhecida desde 1679, quando Brouchier relatou um caso em que percebeu alternância entre melancolia e mania (apud

Goodwin e Jamison, 1990). Kraepelin definiu os estados mistos como uma combinação de sintomas de mania e depressão em três domínios: humor, atividade e pensamento. Considerava que sua ocorrência se dava em estágios mais avançados da doença. Em 1921, descre-

Recebido: 02/05/2005 - Aceito: 25/07/2005

Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP).

1 Médico residente do IPq-HC-FMUSP.

2 Médica colaboradora do Projeto de Assistência e Pesquisa em Transtorno Bipolar (PROMAN) do IPq-HC-FMUSP.

3 Médica assistente do HC-FMUSP, colaboradora do PROMAN.

4 Professor associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Endereço para correspondência: Pedro Gomes de Alvarenga. Instituto de Psiquiatria, Rua Ovídeo Pires de Campos 785 – 05403-010 – São Paulo – SP. Fone: (11) 3069-6648; (11) 8303-1661; e-mail: pedroalva@terra.com.br

veu seis variáveis de estados afetivos, que fugiam dos padrões clássicos da “psicose maníaco-depressiva”, com as fases depressiva e maníaca bem definidas e distintas, sendo estas: “depressão agitada”, “depressão com fuga de idéias”, “mania ansiosa-depressiva”, “mania inibida”, “mania improdutiva” e “estupor maníaco” (apud Goodwin e Jamison, 1990). Em 1953, Campbell sugere a mudança constante e fluidez das emoções que ocorrem nesses quadros (apud Goodwin e Jamison, 1990). Himmelhoch, em 1976, descreveu, minuciosamente, os sintomas depressivos, maníacos e psicóticos (apud Goodwin e Jamison, 1990).

Na atualidade, o diagnóstico de estado-misto ainda permanece um desafio. O DSM IV preconiza a concomitância de critérios para episódio depressivo e episódio maníaco durante ao menos uma semana para preenchimento de critérios de estado misto (APA, 1994). A CID-10, além de propor a concomitância de sintomas depressivos e eufóricos por duas semanas, define o estado-misto como uma rápida alternância entre estes sintomas (OMS, 1993).

Na prática clínica, é difícil encontrar-se as duas síndromes completas simultaneamente. Por isso, recentemente, alguns autores propuseram conceitos mais abrangentes para o diagnóstico de um episódio misto: Mc Elroy *et al.* (1992) propõem uma definição para mania mista ou disfórica nos “Critérios de Cincinatti”, que implicaria na simultaneidade do diagnóstico de mania de pelo menos três sintomas depressivos (Tabela 1). Perugi *et al.* (1997) sugerem que a presença de instabilidade emocional, com a rápida alternância de humor (depressivo, ansioso, expansivo e irritável) e com conseqüente alteração de comportamento (inibição a explosões de agressividade), associados a alterações do sono, seriam suficientes para o diagnóstico de estado-misto (Tabela 2).

O manejo clínico destes pacientes difere do manejo de pacientes bipolares clássicos. Alguns estudos sugerem pior resposta ao lítio, em relação a outros estabilizadores de humor em estados-mistos (Disalver *et al.*, 1993). O ácido valpróico vem apresen-

Tabela 1. Critérios de Cincinatti para diagnóstico de estado-misto (Mc Elroy, 1992).

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

Tabela 2. Critérios de Perugi para diagnóstico de estado-misto (Perugi, 1997).

| | |
|----|--|
| A. | Estado de instabilidade emocional e/ou perplexidade em que sintomas depressivos e maníacos ocorrem simultaneamente ou de maneira flutuante. Manifestação de extremos opostos de pelo menos dois dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Humor (ansioso, depressivo e/ou expansivo, irritável); 2. Curso do pensamento (lentificado e/ou acelerado); 3. Alterações senso-perceptuais (depressivas e/ou expansivas); 4. Movimentação (retardo e/ou aceleração). |
| B. | Pelo menos dois dos seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ressonância afetiva aumentada ou humor lábil; 2. Baixo limiar para raiva/hostilidade, especialmente descontrole de impulsos; 3. Mudança do comportamento sexual habitual; 4. Alteração de sono marcante; 5. Variação diurna de pelo menos um sintoma do item (A). |
| C. | Relações interpessoais e respostas afetivas adequadas na história pré-mórbida ou período interfásico. |

tando melhor eficácia nestes doentes (Swann *et al.*, 1997). A troca ou associação com a carbamazepina poderá fundamentar-se, se houver pouca ou nenhuma resposta ao ácido valpróico, em níveis séricos adequados (Post *et al.*, 1996). A lamotrigina, apesar das poucas evidências, apresentou eficácia de 50% em redução de episódios maníacos em estados-mistos, podendo apresentar-se como uma opção a estes tipos de pacientes (Calabrese *et al.*, 1998). Associações com lítio ou ácido valpróico parecem ser mais eficazes que o uso destes dois últimos estabilizadores isoladamente (Sachs, 1996). Estudos com olanzapina têm demonstrado eficácia em estado-misto e mania pura, com redução do tempo de resposta a sintomas depressivos e maníacos (Baldessarini *et al.*, 2003). A eletroconvulsoterapia (ECT) tem sido proposta como alternativa eficaz de tratamento nestes casos (Macedo-Soares *et al.*, 2005; Devanand *et al.*, 2000).

A seguir, descreve-se um caso clínico com o intuito de ilustrar a elaboração diagnóstica dos estados-mistos e levantar questões quanto às particularidades e limitações do manejo clínico desta paciente, além de se ressaltar o importante papel da eletroconvulsoterapia no caso. As informações que seguem foram extraídas de anamnese com a paciente, com familiares e relatos em prontuários médicos. Escalas de quantificação de sintomas depressivos – *Hamilton-D* (Hamilton, 1960) e maníacos – *Young mania rating score* (Young *et al.*, 1978), aceitas internacionalmente, foram aplicadas na admissão e semanalmente, durante a internação, até a paciente ter recebido alta hospitalar.

Relato de caso

Identificação

FS, 28 anos, sexo feminino, parda, solteira, religião espírita, empregada doméstica em inatividade há quatro anos (aposentada por incapacitação).

História da moléstia atual: a paciente foi encaminhada à internação por apresentar tentativa de suicídio, ingerindo grandes quantidades de psicofármacos após “um momento de descontrole e impulsividade”, segundo ela mesma relatou. De acordo com relatos de familiares, havia um mês (após separar-se do namorado) estava muito agitada e irritada. Havia agredido fisicamente a mãe diante dos médicos, durante a última consulta. A avó referia que a paciente andava nua pela casa, masturbando-se diversas vezes ao dia. Apresentava, ainda, solilóquios com conteúdo erótico. Segundo a avó, a paciente mudava de humor incessantemente: ora chorava e lamentava-se, ora cantava e dizia estar muito feliz. Apresentava logorréia e agitação psicomotora. Referia sentimentos de culpa inadequada e desvalia.

Antecedentes psiquiátricos

Diagnosticada como portadora do transtorno bipolar do humor tipo I, apresentou seu primeiro episódio de mania acompanhado por quadro delirante e alucinatório aos 15 anos, sem fatores desencadeantes evidentes. Tivera sido internada por seis vezes (todas motivadas por episódios maníacos), uma das quais motivada por tentativa de suicídio por meio de ingestão de benzodiazepínicos. Em sua última internação, há oito meses, permaneceu hospitalizada por aproximadamente 30 dias.

Havia feito uso de diversas medicações estabilizadoras de humor (lítio, ácido valpróico e carbamazepina) atingindo níveis séricos terapêuticos, entretanto, houve períodos de baixa aderência. Obteve resposta insatisfatória ao lítio e satisfatória quando associado à carbamazepina e a neurolépticos (flufenazina e haloperidol). No momento que precedeu a atual internação estava em uso irregular de lítio (1.350 mg/d), carbamazepina (1.200 mg/d), olanzapina (30 mg/d) e haloperidol decanoato 150 mg/mês.

Comorbidade clínica

Apresentou hipotireoidismo lítio-induzido controlado com levotiroxina 100 µg/dia.

Antecedentes pessoais e hábitos

Nascida a termo, através de parto normal, sem complicações, apresentou baixo peso ao nascimento, não apresentando, aparentemente, anomalias em seu desenvolvimento neuropsicomotor. O pai é desconhecido, a mãe portadora de esquizofrenia com graves déficits

cognitivos. Viveu uma infância regular supervisionada pela avó, a quem chama “mãe”. Apesar da condição psiquiátrica, a paciente finalizou o segundo grau com êxito. A família relatou que a paciente sempre “tirava boas notas”. Teve apenas um parceiro sexual, com quem terminara o relacionamento havia dois meses. Não há evidências de tabagismo, etilismo ou uso de qualquer substância entorpecente.

Antecedentes familiares

Mãe diagnosticada portadora de esquizofrenia e tia materna diagnosticada portadora de transtorno bipolar do humor (em tratamento em outro serviço).

Exame psíquico no momento da internação

Apresentação pouco cuidada, penteado extravagante, postura desafiadora e sensual em relação ao médico. Vigil, orientada temporal e espacialmente, mas com atenção seletiva diminuída e atenção espontânea aumentada; pequenos déficits de memória de fixação foram detectados; o humor apresentou-se disfórico/irritável com afeto ressonante, hipermodulante e de tônus elevado; o pensamento apresentou curso acelerado, arboriforme e conteúdos diversos (culpa, minusvalia, grandeza, erotismo e ideação suicida); discurso logorréico e crítica parcial em relação a seu estado de saúde; inquietude, mímica facial aumentada e hiperbulia. Não apresentou alterações de sensopercepção.

Exames complementares iniciais

Sorologias para Lues, hepatites B e C e HIV 1,2 negativas. Função hepática, renal, eletrólitos e hemograma complexo dentro dos limites da normalidade. Tomografia de crânio sem alterações para a faixa etária.

Manejo clínico e evolução durante a presente internação

Evoluiu com rigidez, ataxia central e diplopia após reintrodução das doses habituais de lítio, carbamazepina e olanzapina. Apresentou, na ocasião, litemia de 1,5 mEq/L (níveis séricos adequados 0,6-1,2) e carbazepinemia de 6,2 µg/mL (níveis séricos adequados 8-12). A enzima CPK apresentou-se normal; enzimas hepáticas e canaliculares, função renal e TSH/T4 livre inalterados. Optou-se pela suspensão de olanzapina e haloperidol decanoato intramuscular, bem como redução das doses de lítio e carbamazepina suspeitando-se de intoxicação medicamentosa pelo lítio, carbamazepina ou ambos. Introduziu-se biperideno 4 mg/d e gradualmente trifluoperazina até 30 mg/d, como a paciente tivesse apresentado melhora clínica com seu uso em outra ocasião. Após 45 dias de internação, com níveis séricos de carbamazepina e lítio dentro da faixa terapêutica e sem evidências de intoxicação medicamentosa, a paciente persistia com humor polarizado para mania e sem redução dos sintomas depressivos. Optou-se por introduzir risperidona

gradualmente até 6 mg/d e realizar programação de ECT, como não houvesse resposta clínica satisfatória após seis semanas de medicação em doses e níveis séricos adequados (Gráfico 1).

Eletroconvulsoterapia

Estipulou-se previamente em 14 o número total de aplicações da ECT-bilateral da série (com frequência de três vezes por semana) conforme recomendação do serviço de ECT, tendo esta sido finalizada por resposta clínica favorável. Utilizou-se anestesia e relaxamento muscular e registro eletroencefalográfico para avaliação da duração da crise. Consentimento informado foi obtido da família e da própria paciente que, após ter recebido explicações acerca do procedimento, concordou em submeter-se. Optou-se manter apenas risperidona (6 mg/d) durante a ECT, retirando-se o lítio para minimizar perdas de memória e retirando-se carbamazepina, a fim de não se elevar o limiar convulsivo. A paciente apresentou perda de memórias de fixação e evocação durante a administração de ECT, a despeito de qualquer outro efeito adverso decorrente do procedimento propriamente dito ou de anestesia. Recebeu alta hospitalar eutímica após re-introdução gradual de lítio (1.200 mg/d) e carbamazepina (1.000 mg/d), totalizando 12 semanas de hospitalização (Gráfico 1).

Discussão

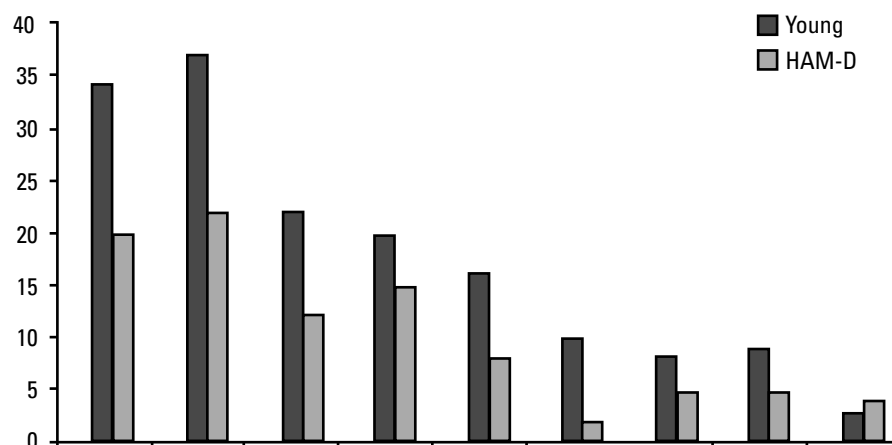
É interessante notar que no momento de sua admissão e, durante as seis primeiras semanas de internação, a paciente preencheu critérios diagnósticos de estado-misto nas classificações internacionalmente aceitas do DSM IV e da CID-10, mas também nos critérios recentemente propostos por McElroy *et al.* (1992) e Perugi *et al.* (1997), que enfatizam a instabilidade e oscilação rápida de humor. Possivelmente, a concomitância de sintomas depressivos e maníacos seja uma condição suficiente, mas não necessária para o diagnóstico do episódio misto, o que justifica a utilização de instrumentos mais abrangentes.

Pode-se considerar a paciente como portadora de episódio maníaco resistente devido à não-resposta à associação de lítio (em níveis séricos terapêuticos), aos anticonvulsivantes, bem como a neurolépticos, após um período superior a seis semanas (apud Goodwin e Jamison, 1990; Sachs, 1996). Possivelmente, o início precoce do transtorno bipolar, a quantidade e a gravidade dos episódios maníacos anteriores, associados à má aderência medicamentosa e à apresentação não-clássica são os principais fatores responsáveis pela resistência a medicamentos observada no caso em discussão (apud Goodwin e Jamison, 1990).

A ECT apresenta-se como alternativa de tratamento para episódios mistos (Macedo-Soares *et al.*, 2005),

Gráfico 1. Evolução de sintomas depressivos e maníacos ao longo da internação.

| Semana | 1 – 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | Alta |
|--------------------|-------|----|----|----|----|----|----|----|------|
| lítio (1.2g) | + | – | – | – | – | – | – | + | + |
| carbamazepina(1 g) | + | – | – | – | – | – | – | + | + |
| risperidona (6 mg) | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| ECT | – | + | + | + | + | + | – | – | – |
| Young | 34 | 37 | 22 | 20 | 16 | 10 | 8 | 9 | 3 |
| Ham-D | 20 | 22 | 12 | 15 | 8 | 3 | 5 | 5 | 4 |



tendo sido indicada de maneira precisa no caso apresentado, devido à gravidade e à resistência observadas. Estudando-se pacientes bipolares em mania, depressão e estado-misto, encontrou-se boa resposta da ECT nos três grupos, apesar dos pacientes em estado-misto apresentarem maior tempo de internação e necessitarem maior número de aplicações em relação aos deprimidos bipolares (Devanand *et al.*, 2000). Assim, optou-se por realizar 14 sessões de ECT, com frequência de três vezes por semana, observando-se melhora clínica inquestionável já a partir da segunda semana em relação a sintomas maníacos e depressivos (Gráfico 1), quantificados por escalas aceitas internacionalmente (Hamilton 1960; Young *et al.*, 1978). Não se teve, entretanto, a oportuni-

dade de verificar o papel isolado da ECT, uma vez que o uso do neuroléptico não foi suspenso em nenhum momento do tratamento.

O caso apresentado exemplifica que o estado-misto representa um quadro sem consenso diagnóstico e prognóstico mais reservado (Goodwin e Jamison, 1990). A ECT-bilateral vem sendo apontada como alternativa eficaz e auxiliadora para o controle de estado-misto e da mania disfórica (Macedo-Soares *et al.*, 2005; Devanand *et al.*, 2000) e teve eficácia considerável para a paciente em discussão, levando-se em conta a resistência ao tratamento clínico (Sachs, 1996) e apresentação não-clássica da doença bipolar (Goodwin e Jamison, 1990; Akiskal *et al.*, 2003).

Referências bibliográficas

- AKISKAL, H.S.; AZORIN, J.M.; HANTOUCHE, E.G. - Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *J Affect Disord* 73(1-2):7-18, 2003.
- APA – AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION: - *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th revision. Washinton D. C., 1994.
- BALDESSARINI, R.J.; HENNEN, J. *et al.* - Olanzapine versus placebo in acute mania: treatment responses in subgroups. *J Clin Psychopharmacol* 23(4):370-6, 2003.
- CALABRESE, J.R.; BOWDEN, C.L.; McELROY, S.L. - Spectrum of activity of lamotrigine in refractory bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 156:1119-23, 1998.
- DEVANAND, D.P.; POLANCO, P.; CRUZ, R. *et al.* - The efficacy of ECT in mixed affective states. *J ECT* 16: 32-7, 2000.
- DILSALVER, S.C.; SWANN, A.C.; SHOAB, A.M. *et al.* - Depressive mania associated with non-response to antimaniac agents. *Am J Psychiatry* 150: 1548-51, 1993.
- GOODWIN, F.K.; JAMISON, K.R. - *Maniac-depressive illness*. New York-Oxford University Press, 1990.
- HAMILTON, M. - A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56-62, 1960.
- MACEDO-SOARES, M.B.; MORENO, R.A.; RIGONATTI, S.P.; LAFER, B. - Electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *J ECT* 21:21-4, 2005.
- McELROY, S.L.; KECK, P.E.; POPE, H.G. *et al.* - Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hipomania. *Am J Psychiatry* 149:1633-44, 1992.
- OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - Classificação dos Transtornos Mentais do CID-10, Porto Alegre, 1993.
- PERUGI, G.; AKISKAL, H.S.; MICHELLI, C. *et al.* - Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition. *J Affect Disord* 43:169-80, 1997.
- POST, R.M.; KETTER, T.A.; DENICOFF, K. *et al.* - The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology* 128:115-29, 1996.
- SACHS, G.S. - Treatment-resistant bipolar depression. *The Psychiat Clin North Am* 19: 215-36, 1996.
- SWANN, A.C.; BOWDEN, C.L.; MORRIS, D. *et al.* - Depression during mania: Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 54:37-42, 1997.
- YOUNG, R.C.; BIGGS, T.J.; ZIEGLER, V.E. *et al.* - A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 133:429-35, 1978.