

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Escalas de avaliação do estado maníaco e de depressão: concordância na
resposta a medicações estabilizadoras do humor em pacientes bipolares com
sintomatologia mista**

Flávio Milman Shansis

Porto Alegre, 2015

**Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas**

**Escalas de avaliação do estado maníaco e de depressão: concordância na
resposta a medicações estabilizadoras do humor em pacientes bipolares com
sintomatologia mista**

Flávio Milman Shansis

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Medicina.

Porto Alegre, 2015

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo, ao meu orientador Edison Capp pela sua enorme generosidade, acolhimento amigo e respeito científico. Sem o seu apoio e total incentivo, essa tese não teria existido.

Aos colegas professores e residentes do PROPESTH (Programa de Pesquisa e Ensino em Transtornos de Humor) que participaram ativamente desse estudo.

Aos pacientes atendidos no PROPESTH, no Hospital Psiquiátrico São Pedro, que aceitaram participar do estudo, contribuindo, através da sua doença, para um melhor entendimento desse processo tão doloroso que é o Transtorno de Humor Bipolar.

Aos amigos, pelo encorajamento no término desse trabalho.

DEDICATÓRIA

Dedico essa Tese à memória do meu pai, Milton Shansis, exemplo de psiquiatra e ser humano. Ao aprendizado recebido, por toda minha vida, de minha mãe, Rosa Milman Shansis, do valor do afeto e da tolerância; ao carinho e cumplicidade de minha irmã e colega, Dóris Milman Shansis e a quase paternidade emprestada pela minha sobrinha, Luiza Shansis.

Dedico, ainda, à memória dos meus tios e tias, falecidos, que sempre foram a minha grande família e meus pais e mães emprestados.

Dedico, finalmente, esse trabalho aos que amo e me respeitam, sempre e acima de tudo.

SUMÁRIO

Abstract	8
1 Introdução.....	10
2 Revisão da literatura.....	15
2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações	15
2.2 História e avaliação dos Estados Mistos	17
2.2.1 Visão histórica da evolução do conceito de estados mistos	17
2.2.1.1 Da Grécia antiga aos pré-Kraepelinianos	17
2.2.1.2 As contribuições de Emil Kraepelin e Wilhelm Weygandt	19
2.2.1.3 A evolução pós-kraepeliniana	23
2.2.1.4 A importante mudança conceitual no DSM5	24
2.2.2 Avaliação dos estados mistos	26
2.2.2.1 Escalas de avaliação de sintomas mistos	26
2.2.2.1.1 Scale for Manic States	26
2.2.2.1.2 Scale for Measuring Mixed States.....	30
2.2.2.1.3 CUDOS-M (Clinically Useful Depression Outcome Scale – Mixed features specifier).....	31
2.2.2.2 Escalas de avaliação de sintomas depressivos	33
2.2.2.2.1 Escala Hamilton de depressão.....	34
2.2.2.2.1.1 Confiabilidade da HAM-D	34
2.2.2.2.1.2 Validade da HAM-D	37
2.2.2.2.1.3 Outras características da escala Hamilton de depressão	41
2.2.2.3 Escalas de avaliação do estado maníaco	42
2.2.2.3.1 Escala de Bech-Rafaelsen ou escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)	45
2.2.2.3.2 Escala de Altman ou Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M)	49
2.2.2.3.3 Escala de Mania de Young ou Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)	53

2.2.3.4 Guia para Avaliação do Estado Maníaco (GAEM).....	54
2.2.3.5 Estudo comparativo entre as versões em Português das escalas de Young (EAM-m), de Altman (EACA-M) e de Bech-Rafaelsen(EAM-BR).....	57
3 Marco conceitual	59
4 Justificativa	61
5 Objetivos.....	61
5.1 Objetivo geral.....	61
5.2 Objetivos específicos.....	62
6 Referências bibliográficas	63
7 Artigo em inglês.....	73
8 Considerações finais	110
9 Perspectivas	112
10 Anexos	113

Resumo

Introdução: Comparados com pacientes bipolares com episódios maníacos/hipomaníacos e depressivos, os que apresentam estados mistos tendem a curso mais grave da doença, início mais precoce, ocorrência mais frequente de sintomas psicóticos, maior risco de suicídio, altas taxas de comorbidade e tempo maior para remissão. Portanto, medidas objetivas de avaliação desses estados são necessárias. **Objetivo:** Avaliar a concordância entre três pares formados por uma de três escalas de mania (Young Mania Rating Scale (YMRS), Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMS) ou Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M)) e uma de depressão (21-item Hamilton Depression) na avaliação da resposta a estabilizadores do humor em pacientes mistos. **Método:** Sessenta e oito (n=68) consecutivos pacientes ambulatoriais bipolares Tipo I e II com sintomatologia mista pelo DSM-IV-TR e pelos critérios de Cincinatti foram incluídos nesse estudo aberto de 8 semanas entre 2010 e 2014 foram randomizados para receberem em monoterapia, ácido valproico, carbamazepina ou carbonato de lítio. **Resultados:** O padrão de resposta (diminuição de, pelo menos, 50% em uma das escalas de mania e na de depressão) foi muito semelhante: 21-HAM-D + YMRS = 22,1%, 21-HAM-D + BRMS = 20,6% e 21-HAM-D + CARS-M = 23,5%; $p < 0,368$). Os resultados referentes à concordância de resposta revelam valores de kappa bastante altos: 21-HAM-D + YMRS X 21-HAM-D + CARS-M, Kappa = 0,87; 21-HAM-D + YMRS X 21-HAM-D + BRMS, Kappa = 0,78 e 21-HAM-D + CARS-M X 21-HAM-D + BRMS, Kappa = 0,91 ($p < 0,001$). **Conclusões:** O presente estudo sugere que qualquer uma das três escalas de mania utilizadas (YMRS, BRMS, CARS-M) pode ser associada à 21-HAM-D na avaliação da resposta em bipolares mistos.

Unitermos: Escala de avaliação de depressão, escalas de avaliação de mania, estabilizadores do humor, estudo de concordância, sintomas mistos, transtorno de Humor Bipolar

Abstract

Background: Compared with patients with bipolar disorder who exhibit pure manic/hypomanic or depressive episodes, the presence of mixed mood states is associated with a more severe course of illness, younger age of onset, more frequent occurrence of psychotic symptoms, major risk of suicide, higher rates of comorbidities and longer time to achieve remission. Therefore, objective evaluation of these states are necessary. **Objective:** To evaluate the concordance among three pairs of three scales (Young Mania Rating Scale (YMRS), Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMS) or Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M)) and a depression scale (21-item Hamilton Depression) in the assessment of response to mood stabilizer drugs in mixed bipolar patients. **Methods:** Sixty eight (n=68) consecutive bipolar type I and II outpatients with mixed symptomatology according to DSM-IV-TR and Cincinatti Criteria were included in these 8 weeks open-trial, from 2010 through 2014, to, randomly, receive monotherapy valproic acid, carbamazepine or lithium carbonate. **Results:** The response answer (decrease of, at least 50 %, in one of the mania and depression scales) were very similar: 21-HAM-D + YMRS = 22.1%, 21-HAM-D + BRMS = 20.6% e 21-HAM-D + CARS-M = 23.5%; $p < 0,368$). The kappa values were : 21-HAM-D + YMRS X 21-HAM-D + CARS-M , Kappa = 0.87; 21-HAM-D + YMRS X 21-HAM-D + BRMS, Kappa = 0.78 e 21-HAM-D + CARS-M X 21-HAM-D + BRMS, Kappa = 0.91 ($p < 0,001$). **Conclusions:** The present study suggests that any of the three mania scales used (YMRS, BRMS, CARS-M) may be associated to 21-HAM-D in the assessment of the response of bipolar patients.

Keywords: Bipolar disorder, concordance study, depression rating scale, mania rating scales, mixed symptoms, mood stabilizers

1 Introdução

Os Transtornos de Humor Bipolar (THB) são comuns e importantes na clínica psiquiátrica(1), trazendo sérios prejuízos para seus portadores e familiares. A sua real prevalência é tema de debate e varia em função dos instrumentos utilizados para realizar o seu diagnóstico, assim como das populações estudadas. As taxas relatadas variam entre 0,5 a 5%, em amostras baseadas na comunidade, na dependência do próprio conceito de THB ser mais restritivo ou mais amplo, como o conceito de espectro bipolar (1). Recentemente, uma revisão sistemática e uma metanálise sobre a prevalência na população geral de THB tipo I e tipo II, encontrou a prevalência ao longo da vida para THB tipo I de 1,06% e de tipo II de 1,57%, e no último ano de 0,71% e 0,50% para os tipos I e II, respectivamente (1). A respeito desse estudo, Balanza-Martinez e Tabares-Seisdedos (2) afirmam que essas taxas podem estar subestimadas porque, comparadas a estudos longitudinais, os dados de estudos populacionais transversais podem subestimar a real prevalência dos THB. De qualquer forma, os THB são prevalentes e incapacitantes, em maior ou menor grau. As apresentações sintomatológicas podem ser maníaca, hipomaníaca, depressiva ou mista. Especificamente sobre a sintomatologia mista, apesar de sua significativa gravidade pela maior recorrência, maior comorbidade, maior taxa de suicídio e menor resposta ao tratamento usual, essa permanece sendo uma área de debate, tanto no que diz respeito ao conceito propriamente dito de estado misto, quanto ao tipo de tratamento farmacológico que melhor teria resposta nessa situação (3).

Os estados mistos foram primeiramente descritos por Emil Kraepelin e Wilhem Weygandt em 1899(4, 5). Nas décadas imediatamente após o delineamento Kraepeliniano da doença maníaco-depressiva, o papel crucial dos estados mistos foi quase que negligenciado por completo (6). O renascimento dos estados mistos ocorreu, nos Estados Unidos, a partir dos anos 1970, do século passado, através das contribuições de Winokur (7), Kotin e Goodwin (8), Himmelhoch(9), Akiskal (10), Secunda (11) Goodwin e Jamison (12), McElroy (13, 14), Swann (15) e, na Europa, através de Koukopoulos (16, 17), Perugi (18), Benazzi (19), Hantouche (20) e Angst (18, 21, 22). Após a publicação de um importante artigo de revisão sobre os estados mistos, publicado por McElroy em 1992 (13),houve um crescente interesse clínico e científiconessa questão(23).

A definição de estados mistos pela nosologia vem sofrendo diversas mudanças desde a primeira edição do Manual Diagnóstico e Estatístico (DSM) da Associação Americana de Psiquiatria (24).Na primeira edição do DSM, em 1952, o termo “reação maníaco-depressiva, tipo misto foi utilizado. A segunda edição, em 1968, requeria que “sintomas maníacos e depressivos aparecessem quase que simultaneamente” para que pudesse ser feito o diagnóstico de maníaco-depressivo “misto”. Em 1980 e em 1987, no DSM-III e no DSM-III-R, consecutivamente, o diagnóstico de transtorno bipolar, misto, requeria o “retrato sintomático completo de ambos os episódios maníaco e depressivo, intermistos ou rapidamente alternando a cada poucos dias”. No DSM-IV e no DSM-IV-TR, em 1994 e em 2000, o termo “episódio misto” foi introduzido e requeria que o critério para tal diagnóstico fosse preencher tanto um episódio maníaco, quanto um episódio depressivo, cada dia por pelo menos uma semana. As definições de estado misto tanto para o DMS-IV-TR

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Formatado: Inglês (EUA)

Código de campo alterado

Formatado: Inglês (EUA)

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

Código de campo alterado

quanto para a CID-10 eram muito restritivas e raramente eram satisfeitas em situações clínicas, resultando na exclusão de muitos pacientes que deveriam clinicamente ser considerados como experimentando tal estado (25, 26). Finalmente, no DSM-5, o episódio misto como definido no DSM-IV-TR foi removido e os sintomas subsindrômicos não sobreponíveis do polo oposto foram identificados usando um “especificador” de características mistas que passou a ser aplicado à mania, à hipomania e a um episódio depressivo maior (27). O DSM-5 introduziu um especificador menos rigoroso, para suplementar o diagnóstico categorial com abordagens dimensionais, com uma abordagem mista categórico-dimensional, na qual três sintomas do polo oposto são suficientes para criar um quadro de mania ou de depressão com características mistas (3, 28). Os efeitos e implicações clínicas associados ao uso desse novo especificador “com características mistas”, incluindo a presença de características clínicas específicas, ainda não foram completamente avaliados (26). Para a futura edição da CID-11, há autores que acreditam que o diagnóstico de sintomas mistos deveriam receber especial atenção nesse processo de revisão (29).

Comparada a pacientes bipolares com episódios puros de mania/hipomania e de depressão, a presença de estados mistos de humor está associada a um curso mais grave da doença, à idade de início mais precoce, à maior ocorrência de sintomas psicóticos, ao maior risco de suicídio, a altas taxas de comorbidade e a um tempo maior necessário para ser atingida a remissão (25, 26, 30, 31).

Já é bem reconhecido que, naqueles pacientes com depressão bipolar, a ocorrência simultânea de sintomas maníacos tem sido associada a um aumento de taxas de comportamento suicida, curso longitudinal mais pobre da doença, aumento do risco para sintomas maníacos em pacientes que recebem antidepressivos, um número maior de episódios depressivos e um risco aumentado para ciclagem rápida (32). Por outro lado, naqueles pacientes com transtorno depressivo, a ocorrência simultânea de sintomas maníacos tem sido associada, do mesmo modo, a um incremento no risco de comportamento suicida, a mais episódios depressivos, a uma pior resposta ao tratamento, a mais características atípicas de depressão, à idade de início mais precoce e a um risco familiar aumentado para Transtorno Bipolar (32).

Por tudo isso, tornam-se importantes medidas objetivas da avaliação dos sintomas mistos. Escalas padronizadas deveriam ser rotineiramente usadas para avaliar o desfecho quando tratados tanto pacientes depressivos, quanto pacientes bipolares. O termo “cuidados baseados em medição” tem sido cunhado em referência ao uso de escalas padronizadas para avaliar o desfecho do tratamento da depressão, por exemplo. Ainda que exista uma discussão sobre a possibilidade de serem criados instrumentos específicos para medir a sintomatologia mista em pacientes bipolares (33), até o presente momento a utilização concomitante de uma escala de mania com uma depressão tem sido a estratégia mais comumente aceita para esse fim. Nesse sentido, ainda não foi definido se existe diferença na frequência da resposta a uma medicação estabilizadora do humor se forem aplicadas escalas distintas de avaliação sintomatológica maníaca em pacientes bipolares mistos.

O presente estudo tem por objetivo avaliar a concordância entre três pares formados, cada um, por uma escala de mania e uma escala de depressão, na avaliação da resposta às medicações estabilizadoras do humor em pacientes bipolares com sintomatologia mista.

Formatado: Recuo: Primeira linha: 1,25 cm, Espaço Depois de: 0 pt, Espaçamento entre linhas: Duplo

2 Revisão da literatura

2.1 Estratégias para localizar e selecionar as informações

Essa revisão da literatura está focada na apresentação clínica de sintomas mistos no Transtorno de Humor Bipolar. O foco foi a mensuração quantitativa da resposta dessa sintomatologia ao tratamento farmacológico, em especial através de instrumentos psicométricos válidos e confiáveis. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, e PubMed, no período de 1960 a 2015, excluindo-se estudos que envolviam aspectos relacionados ao Transtorno de Humor Bipolar na infância e adolescência. A avaliação de artigos levou a busca de artigos adicionais. Foram realizadas buscas através dos termos “bipolar Disorder”, “mixed symptoms”, “mixed episode”, “clinical aspects”, “historical aspects”, “epidemiological aspects”, “mania rating scale”, “depression rating scale”, “mania and depression rating scales”, “mixed symptoms rating scale”, “psychometric properties” e suas combinações.

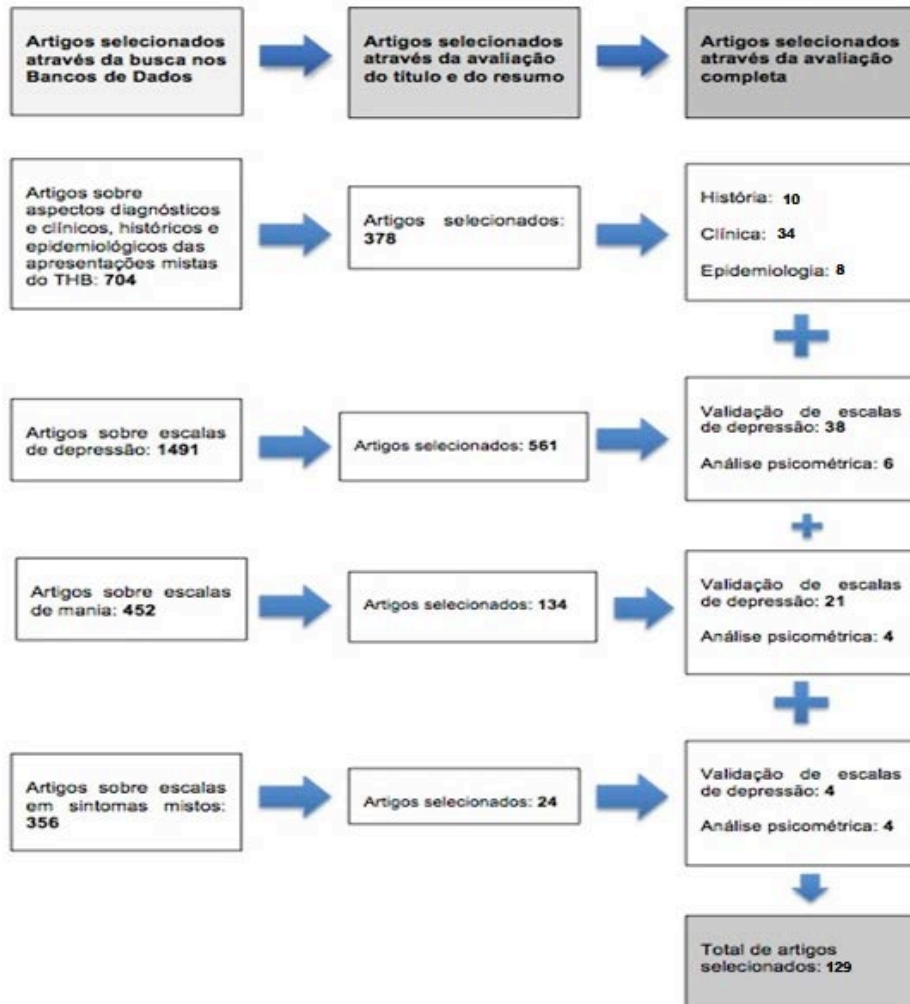


Figura 1. Estratégia de busca da literatura.

Formatado: Fonte: Negrito

2.2 História e avaliação dos Estados Mistos

2.2.1 Visão histórica da evolução do conceito de estados mistos

2.2.1.1 Da Grécia antiga aos pré-Kraepelinianos

As primeiras descrições de “estados mistos” podem ser atribuídas a Hipócrates (460-337 A.C) e a Arateus da Capadócia (Século I d.C.) na Grécia antiga. No entanto, os criadores do conceito, como hoje é entendido, foram, sem dúvida, o psiquiatra alemão Emil Kraepelin(4) com o auxílio de seu colega e pupilo Wilhelm Weygandt (5, 34).

Arateus da Capadócia percebeu a coexistência de sintomas maníacos e depressivos. Ele supunha que a melancolia e a mania não eram duas doenças separadas, mas dois tipos fenomenológicos diferentes de um mesmo transtorno, no qual a mania seria o estágio mais grave da melancolia (35). Logo, a evolução do conceito de Arateus para uma forma de mania disfórica-agressiva foi apenas um passo seguinte. No seu *opus* “Causas e Sintomas de Doenças Crônicas” ele escreve (I Livro, Capítulo VI):

“Em alguns pacientes a mania é manifestada como euforia... Esse tipo de mania não causa qualquer preocupação aos familiares de pacientes. Mas outros pacientes demonstram raivas furiosas e em outros, ainda, têm sido relatado que eles têm rasgado suas roupas e matado pessoas que estão cuidando deles e alguns têm se matado.”

Heróis da mitologia e da literatura grega foram utilizados por Hipócrates, Aristóteles ou por Arateus como paradigmas de “depressão agitada”. Os médicos

romanos adaptaram a visão de seus colegas gregos em relação à mania e à melancolia nas suas descrições mais amplas, como Asclepiades, Aurelius Cornelius Celsus, Soranus de Efesus, Caelius Aurelianus e Galenus de Pergamo(34).

Essa conceituação ampla permaneceu até o final do século XIX, embora sem delinear claramente os “estados mistos”. Por exemplo, nosologistas do século XVIII, como Bossier de Sauvages e William Cullen, classificaram, dentre as melancolias, diferentes formas como “*melancolia moria*”, “*melancolia saltans*”, “*melancolia errabunda*”, “*melancolia silvestres*”, “*melancolia furens*” e “*melancolia entusiástica*”, as quais são, em algum sentido, mistas(16). O primeiro professor de Medicina Mental da Universidade de Leipzig, Heinroth (1773-1843), classificou os transtornos mentais em três grandes categorias, no seu livro texto “Transtornos da Vida Mental ou Transtornos Mentais”(36).Ele usou a palavra em alemão *mischung* que poderia ser traduzida como mistura. A primeira categoria compreendia as “exaltações” (hipertimias), a segunda, abarcava as “depressões” (astenias) e a terceira, os “estados mistos de exaltação e fraqueza”. Essa última categoria de “estados mistos” estava dividida em “transtornos de humor mistos” (*animi morbi complicati*), em “transtornos mentais mistos”(*morbi mentis mixti*) e em “transtornos de volição mistos”(*morbi voluntati mixti*). É evidente que, especialmente, nas categorias “transtornos de humor mistos” e “transtornos de volição mistos”, os transtornos afetivos mistos como hoje são compreendidos estariam contemplados (34).

Um dos mais importantes fundadores da psiquiatria científica alemã, Wilhelm Griesinger, descreveu os estados mistos de melancolia e excitação no seu livro “Patologia e Tratamento das Doenças Mentais” (37). Ele dividiu as doenças mentais

em três grandes categorias: “estados depressivos mentais” (*Psychische Depression-szustande*), “estados de exaltação mental” (*Psychische exaltationszustade*) e “estados de fraqueza mental” (*Psychische Schwachezustande*). A melancolia pertencia à primeira categoria e a mania à segunda. Griesinger também descrevia as “formas intermediárias” (*Mittelformen*) “nas quais a mudança de depressão para a exaltação maníaca ocorre”. Dentre essas formas intermediárias estavam a “melancolia com impulsos destrutivos” e a “melancolia com exaltação de longa duração de volição”. Ainda, Griesinger supunha uma relação entre depressão e mania de uma maneira similar a de Arateus da Capadócia: ele também descrevia estados maníacos como originários de estados melancólicos e pontuava que, durante o desenvolvimento da melancolia em mania, um conglomerado de “*sintomas maníacos e depressivos eram observados*”. Por essa mesma época, no ano de 1852, na cidade de Praga, Pohl descreveu, em uma extensa monografia sobre melancolia, estados mistos que ocorriam durante a transição da melancolia para mania. Para ele, a melancolia “poriomaníaca” assim como marcados estados de ansiedade, ocorriam como fenômenos transicionais da depressão (38).

De qualquer forma, de um ponto de vista prático, poderia ser dito que quase todos os autores da era pré-Kraepeliniana descreveram, de uma ou outra forma, os estados mistos (34).

2.2.1.2 As contribuições de Emil Kraepelin e Wilhelm Weygandt

Foi, de fato, Emil Kraepelin quem acabou por conceitualizar e categorizar o conhecimento prévio que existia sobre os estados mistos. Ele utilizou, pela primeira

vez, os termos “estados mistos” (*Mischzustande*) ou “formas mistas (*Mischformen*)” na quinta edição de seu livro-texto (39) e completou a sua conceitualização teórica na sexta edição (Kraepelin, 1899), embora a sua categorização terminológica veio somente na oitava edição (40) (**Tabela 1**).

Tabela 1- A evolução do conceito de estados mistos Kraepelin ao longo do tempo*

4 edição (1893)	6 edição (1899)	7 edição (1904)	8 edição (1913)
1. Estupor maníaco	1. Estado maníaco com inibição	1. Mania furiosa	1. Mania depressiva ou ansiosa
	2. Estados depressivos com excitação	2. Excitação depressiva	2. Depressão excitada
		3. Mania improdutiva com pobreza de pensamento	3. Mania com pobreza de pensamento
		4. Estupor maníaco	4. Estupor maníaco
		5. Depressão e fuga de ideias	5. Depressão com fuga de ideias
		6. Inibição maníaca	6. Inibição maníaca

* Baseada em Marneros, 2001(34)

O seu colega e pupilo da Universidade de Heidelberg, Wilhelm Weygandt publicou, no mesmo ano da sexta edição do livro-texto de Kraepelin, o primeiro livro na literatura psiquiátrica dedicado apenas aos estados mistos: *Über die*

Mischzustände des Manisch-Depressiven Irreseins (Sobre os estados mistos na Insanidade Maníaco-Depressiva) (Weygandt, 1899).

Na realidade, em 1893, Kraepelin, apesar de não ter feito uso do termo “estados mistos”, fez uma formulação em que afirmava que “os casos eram mistos” (pp. 366-367) (41). Mas mesmo antes do primeiro uso do termo “estados mistos” em 1896, Kraepelin já descrevera o estupor maníaco; sendo, mais tarde, caracterizado por ele próprio como o mais convincente tipo de estado misto. Na última edição de seu livro-texto, de 1913, Kraepelin (Kraepelin, 1913) realiza uma definição final de seis tipos de estados mistos, que se consagraria como o principal modelo até hoje reconhecido: mania depressiva ou ansiosa, depressão excitada, mania com pobreza de pensamento, estupor maníaco, depressão com fuga de idéias e mania inibida. (Figura 2) Os três primeiros tipos de estados mistos seriam baseados nos três sintomas fundamentais de mania: fuga de idéias, euforia e hiperatividade. Já os três últimos tipos se embasariam na sintomatologia fundamental da depressão: inibição do pensamento, humor depressivo e volição diminuída. Importante ressaltar que além desses seis subtipos, Kraepelin distinguiu entre dois tipos gerais de estados mistos: (1) “Formas Transicionais” que seria um estágio intermediário, quando a depressão muda para mania ou vice-versa; e (2) “Formas Autônomas” que seria um transtorno misto por si próprio. Ele afirma que entre essas duas formas há diferenças significativas. O grupo autônomo seria “a forma mais desfavorável da insanidade maníaco-depressiva” (Kraepelin, 1899, 1904, 1913), teria um curso mais longo, com tendência à cronicidade, um achado que acabou, de fato, por se confirmar mais de 100 anos após (14, 22, 42-44).

Figura 2. Classificação de Emil Kraepelin, de 1899, dos estados mistos segundo a sua alteração no humor, no pensamento e na motricidade.

No entanto, apesar de Emil Kraepelin ser, sem dúvida, o criador do conceito de estados mistos e de sua sistematização, o importante trabalho de Wilhelm Weygandt torna difícil distinguir os respectivos papéis desses dois estudiosos em relação ao desenvolvimento do conceito final. Esse conceito final acabou por se basear na descrição clínica, na categorização e na coleta sistemática de dados representados pelo trabalho comum de ambos (34).

Na sua refinada monografia de 1899, Weygandt descreve os estados mistos em um estilo muito similar ao de Kraepelin(34). Entretanto, um ano antes da publicação de sua monografia, Weygandt já havia apresentado os seus achados durante o 29º Encontro de Alienistas Alemães do Sudoeste na cidade de Heidelberg, em 27 de novembro de 1898. Na sua monografia, ele descreve sobre muitos tipos possíveis de estados mistos, dos quais três seriam os mais importantes: estupor

maníaco, depressão agitada e mania improdutiva (Weygandt, 1899). Weygandt conclui:

“A coexistência dos sintomas principais de ambos episódios típicos da insanidade maníaco-depressiva, principalmente apenas de curta duração, é extraordinariamente frequente; em alguns casos as características mistas podem ocupar o episódio inteiro ou, pelo menos, a grande parte de sua duração; usualmente, os episódios finais possuem a tendência de mudar para se tornarem estados mistos de longa duração; o curso é, em muitos aspectos, um pouco mais crônico do que os episódios puros de mania ou depressão, mas de outro modo o prognóstico em relação à recuperação é exatamente o mesmo.” (Weygandt, 1899, p.63).

A literatura mais recente tem confirmado dois dos principais achados de Kraepelin e Weygandt: as mulheres são mais frequentemente representadas nos estados mistos e, quando são utilizadas definições mais amplas, mais de dois terços dos pacientes com doença maníaco-depressiva apresentam estados mistos (em geral, a “forma transicional”) ou, quando é utilizada uma definição mais estreita, pelo menos 15 a 40% experimentam esses estados(12).

2.2.1.3 A evolução pós-kraepeliniana

Após os fundamentais trabalhos de Kraepelin e Weygandt, ocorre um período, que se inicia em torno da terceira década do século passado, em que o interesse sobre os estados mistos diminuiu consideravelmente. Houve uma forte oposição ao conceito unitário kraepeliniano de insanidade maníaco-depressiva, especialmente entre proeminentes psiquiatras alemães, como Karl Jaspers (45)e Kurt Schneider

(46).Basicamente, a Escola de Carl Wernicke, Karl Kleist e Karl Leonard foi a grande opositora à taxonomia de Emil Kraepelin na Alemanha(35). Apenas a Universidade de Hamburgo permaneceu, de alguma forma, fiel às idéias originais de Kraepelin e Weygandt sobre estados mistos.

É somente nos últimos 25 anos do século passado que irá ocorrer, nos EUA, um “renascimento” do interesse no estudo dos estados mistos(34). Akiskal sugere que os estados mistos surgiriam quando um temperamento se introduz em um episódio afetivo de polaridade oposta. Por exemplo, um paciente com temperamento depressivo em um episódio maníaco, outro com temperamento hipertímico em um episódio depressivo. Esse “renascimento” do interesse nos estados mistos ficou bem estabelecido no DSM-III-R e no DSM-IV os quais incluíram definições e critérios diagnósticos; no entanto, receberam muitas críticas por utilizarem um conceito muito restrito que exige que sejam feitos diagnósticos simultâneos de episódio depressivo e maníaco, o que acabou, de certa forma, sendo retomado na quinta edição do DSM que, nesse aspecto, acaba por ser um retorno kraepeliniano ao conceito de estados mistos.

2.2.1.4 A importante mudança conceitual no DSM5

Pelo DSM-IV o episódio misto possuía critérios bidimensionais restritivos. Essa quarta edição do Manual norte-americano não reconhecia os estados mistos subsindrômicos. Seus críticos sempre afirmaram que o DSM-IV negava a clínica, na medida em que exigia a presença de sintomas concomitantes de polaridade oposta, o que seria um erro conceitual, especialmente à luz do conceito kraepeliniano.

O novo diagnóstico de “Especificador com características mistas” do DSM-5 é uma abordagem categórico-dimensional. É um especificador tanto para episódios maníacos, quanto para os episódios depressivos. A principal vantagem desse novo especificador é de que captura sintomas subsindrômicos do polo oposto. Isso se dá para episódios maníacos de Transtorno de Humor Bipolar Tipo I, para episódios hipomaníacos de Transtorno de Humor Bipolar Tipo II, para episódios depressivos de Transtorno de Humor Bipolar Tipo I, de Transtorno de Humor Bipolar Tipo II e de Transtorno de Humor Bipolar sem outra especificação (SOE) e - a grande mudança conceitual nessa quinta edição do DSM - também pode ser aplicado a um episódio depressivo de um Transtorno de Humor Unipolar. Essa última mudança contempla e é um retorno ao antigo conceito de doença maníaco-depressiva e parece ser, de fato, uma aproximação do DSM-5 ao modelo de *continuum* de Emil Kraepelin.

Dessa forma, é interessante pensar que uma possibilidade desse novo construto do “Especificador com características mistas” do DSM-5 será o da captura de sintomatologia subsindrômica do polo oposto(3).

O DSM-5, em relação à sintomatologia mista, é, em algum sentido, um retorno ao conceito de uma doença maníaco-depressiva sobre o da dicotomia Unipolar/Bipolar dos antigos DSMs. Representa o reconhecimento de uma ligação entre o Transtorno de Humor Bipolar e a Depressão Maior e é, também, o reconhecimento de uma “bipolaridade subsindrômica” em alguns indivíduos com Depressão Maior. Ainda, provavelmente esse especificador do DSM-5 irá auxiliar na diminuição do super diagnóstico de THB SOE (sem outra especificação), quando houver a presença de poucos sintomas subsindrômicos do polo oposto (3).

Portanto, a evolução histórica do conceito de estados mistos parece ter trazido, aos tempo atuais, três diferentes formas de abordar essa questão (34, 47):

- a) **uma definição ampla:** a presença de um sintoma depressivo único dentro de um episódio maníaco é considerada suficiente para o diagnóstico de um episódio misto;
- b) **uma definição estrita:** apenas a coexistência de uma sintomatologia completa ou cardinal de um episódio maníaco e depressivo permite o diagnóstico de um episódio misto. Essa era a posição, por exemplo, do DSM-IV;
- c) **uma definição moderada:** aqui, a coexistência de uma síndrome completa de mania e melancolia não é necessária; sintomas depressivos proeminentes inseridos em um estado maníaco ou hipomaníaco é suficiente. Essa parece ser a posição do DSM5.

2.2.2 Avaliação dos estados mistos

2.2.2.1 Escalas de avaliação de sintomas mistos

2.2.2.1.1 Scale for Manic States

Cassidy *et al.*(48)entendiam que se fazia necessário um novo instrumento especificamente criado para o estudo de estados mistos. Dessa forma, desenvolveram e publicaram, em 1998, a *Scale for Manic States* que inclui sinais e sintomas relevantes tanto à mania pura (15 itens), quanto à mania mista (5 itens). Cada um dos 20 itens é avaliado em uma extensão na qual 0 = não presente e 5 =

muito grave. O procedimento para o preenchimento da escala se faz através de uma entrevista clínica, assim como a partir de informações de prontuários e, eventualmente, a partir da equipe que cuida do paciente. As avaliações dizem respeito ao período de 3 a 4 dias anteriores. Os autores realizaram a validade concorrente pela comparação com a Escala de Mania de Beigel-Murphy (49), assim como foi realizada a confiabilidade inter-avaliadores através da correlação intraclasse (ICC). O estudo se utilizou de em uma amostra com 316 pacientes bipolares internados dos quais 273 foram diagnosticados como maníacos e 43 haviam recebido o diagnóstico, pelo DSM-III-R, de THB misto. Os resultados do estudo de validação da escala demonstraram que os itens com alta sensibilidade para o diagnóstico de Transtorno de Humor Bipolar misto foram: humor disfórico (93-98%), labilidade do humor (84-95%), irritabilidade (77-91%), ansiedade (67-87%), suicídio (39-56%) e culpa (30-49%) e, esses, seriam os únicos sintomas significativamente mais comuns no grupo com características mistas. A especificidade desses sinais e sintomas para THB misto variaram desde baixos valores, como para irritabilidade (27-53%) e labilidade do humor (35-64%), a valores intermediários para o humor disfórico (71-81%) e ansiedade (68-83%), até valores altos para suicídio (91-98%) e culpa (95-97%). Contudo, apenas dois itens (culpa e suicídio) atingiram um valor preditivo positivo maior do que 50% para o diagnóstico de THB misto. Os autores concluem que os dados do estudo indicam que disforia, labilidade do humor, irritabilidade e ansiedade são frequentemente vistos também em quadros maníacos e que é notável que essas características disfóricas não são limitadas apenas a episódios mistos, ocorrendo também em apresentações maníacas. Portanto, afirmam que os dados do seu estudo confirmam a observação

de que sinais e sintomas disfóricos não são incomuns durante um episódio de mania “pura”(48). Esses achados estão de acordo com os de González-Pinto *et al.*(50)que, a partir de um estudo de componentes principais das escalas Hamilton de depressão (HAM-D-21) e da escala Young de mania (YMRS), observaram a existência de uma dimensão depressiva mesmo na mania dita “pura”.

De fato, alguns pacientes maníacos experimentam simultaneamente sintomas depressivos sem terem uma síndrome depressiva maior. Por essa razão, a mania não é um estado puramente eufórico e a existência de uma dimensão depressiva na mania pura tem se tornado cada vez mais clara(20, 51). González-Pinto *et al.*(52)realizaram um estudo para avaliar as dimensões da mania, a partir de uma amostra com 103 pacientes bipolares, sendo 78 com mania pura pelo DSM-IV e 25 com THB misto. Os pacientes foram avaliados na sua admissão através da HAM-D-21 e da YMRS. Foi, então, realizada uma análise fatorial, através da rotação varimax, na qual 5 fatores explicaram 6,080% da variância. Os fatores encontrados foram: depressão (humor depressivo, ideação suicida, culpa, obsessões e ansiedade psíquica), disforia (comportamento agressivo, irritabilidade e falta de *insight*), hedonismo (aparência, interesse sexual, euforia e sono), psicose (sintomatologia psicótica, obsessões e ansiedade física) e ativação (fala acelerada, energia motora aumentada e, fala e pensamento alterados). Os autores compararam os cinco fatores entre os grupos maníaco e misto e observaram que para o Fator 1 (depressão) a diferença entre os grupos foi significativa ($P=0,001$). Também foi encontradadiferença para o Fator 3 (hedonismo) ($P=0,03$). Em relação ao Fator 5 (ativação) houve uma tendência estatística para maior ativação no grupo maníaco. Não houve diferenças encontradas no Fator 2 (disforia) e no Fator 4 (psicose).

Ainda, não foi encontrada uma distribuição normal para o Fator 1 (depressão) no grupo com mania pura, o que sugere que há duas populações diferentes nesse grupo: uma com a dimensão depressiva e a outra sem essa dimensão. Os autores concluem que o hedonismo e a ativação (as dimensões mais típicas de mania) aparecem em menor grau nos estados mistos, enquanto a disforia e a psicose são similares nos estados de mania pura e mista. Finalmente, enfatizam que a principal diferença entre os grupos é a existência de sintomas depressivos. Esses resultados estão de acordo com um outro estudo recente que também se utilizou de análise fatorial a partir da *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) em uma amostra composta por 187 pacientes bipolares tipo I hospitalizados (53), Pacchiarotti *et al.* concluíram que as classificações que utilizam critérios clínicos categoriais para estados mistos não conseguem captar o que emerge de um análise fatorial dos escores de escalas usadas na avaliação de sintomas. Encontram um fator que denominaram de “misticidade” e que seria caracterizado por ansiedade e hiperatividade motora, e pela ausência de retardo motor. Esse fator de “misticidade” seria caracterizado por maiores taxas de ideação suicida, mais episódios misto maior frequência do uso de antidepressivos, polaridade predominantemente depressiva e temperamento ansioso.

2.2.2.1.2 Scale for Measuring Mixed States

Em 2009, Cavanagh *et al.*(54)publicaram um estudo em que apresentam um novo instrumento delineado para avaliar a sintomatologia bipolar mista. A escala foi como uma medida de autoavaliação. Concebido como um instrumento bivariado

inclui sintomas clinicamente relevantes tanto de mania, quanto de depressão. Os itens foram incluídos para cobrir os seguintes tópicos: atividade física, atividade verbal, processo de pensamento, nível da voz, humor, autoestima, contato social, sono, interesse sexual, hábitos alimentares, mudanças no peso, sentido na vida, ansiedade, sentimentos de pressão, passagem do tempo, planos futuros, sensibilidade à dor e capacidade para o trabalho. Cada item foi dividido em aspectos “depressivos” e “maníacos” e estão centrados em torno de um valor normativo de zero. Cada um desses dois polos possui quatro descrições de gravidade gradual (variando de 1 a 4) tanto para a versão maníaca, quanto para a versão depressiva do item. O estudo se baseou em duas amostras: uma clínica (n=189) e outra originária da comunidade (n=122). A consistência interna dos 18 itens que formaram a escala resultou em um alfa de Cronbach de 0.904. A análise fatorial resultou em dois fatores que responderam por 61.2% da variância. O Fator 1 está representado pela atividade física, atividade verbal, processos de pensamento e humor. O Fator 2 está representado por hábitos alimentares, mudanças no peso, passagem do tempo e sensibilidade à dor. Os autores entendem que essa escala parece capturar as características-chaves dos estados mistos.

2.2.2.1.3 CUDOS-M (Clinically Useful Depression Outcome Scale – Mixed features specifier)

A definição restrita do DSM-IV de episódio misto foi expandida no DSM-5 de maneira que, aqueles pacientes com transtorno depressivo maior que apresentam sintomas subliminares para a mania preenchem, nessa nova edição do DSM,

critérios para o subtipo misto, agora denominado de especificador misto. Portanto, com a atenção crescente à chamada depressão com especificador misto, torna-se importante que escalas sejam desenvolvidas no intuito de avaliar tanto sintomas de depressão, quanto de mania. Zimmerman *et al.*(32) recentemente, em 2014, desenvolveram um instrumento, a partir da modificação de uma escala de depressão, no qual incluíram uma subescala de avaliação dos sintomas maníacos existentes no especificador misto do DSM-5. Esse instrumento foi baseado na escala autoaplicada denominada CUDOS (*Clinically Useful Depression Outcome Scale*) (55) e foi suplementada com questões do especificador misto do DSM-5 sendo, então, denominada de CUDOS-M (56). A CUDOS é uma escala breve de medida da gravidade de depressão que se refere aos sintomas de depressão maior do DSM-IV e DSM-5. Os critérios dos sintomas de depressão do DSM-IV se referem a mais de um construto (por exemplo, aumento ou diminuição do apetite, insônia ou hipersônia) e a CUDOS foi escrita para cada componente. Distinguir características vegetativas típicas ou reversas (atípicas) da depressão é de particular importância em uma escala de depressão que pretende ser utilizada na depressão bipolar, uma vez que características atípicas da depressão são mais comuns na depressão bipolar do que na unipolar. Cada um dos itens é qualificado em uma escala ordinal de 5 pontos para indicar a frequência dos sintomas durante a última semana. A consistência interna da escala de depressão, avaliada através do coeficiente de confiabilidade (Alfa de Cronbach = 0,90) e da confiabilidade teste-reteste ($r=0,92$), mostraram-se altos. A CUDOS foi mais relacionada com outras medidas de depressão do que com medidas de outros sintomas, dessa forma demonstrando a validade convergente e discriminante da escala. Por outro lado, o conteúdo dos itens da CUDOS-M foi

baseado nos critérios do DSM-5 para depressão mista. Os sete sintomas do subtipo misto são: humor elevado, diminuição da necessidade de sono, envolvimento excessivo em atividades que possuam um alto potencial para consequências danosas, aumento de energia, grandiosidade, estar mais falante que o usual ou pressão para falar, e pensamentos acelerados. Os itens para especificador misto que foram incluídos na CUDOS-M foram retirados de uma série maior de 28 itens que mediam sintomas hipomaniacos e maníacos. A série de itens foi revista por clínicos experientes no tratamento de transtornos de humor e um consenso foi atingido em relação aos 7 itens desse especificador do DSM-5. Todos os pacientes foram entrevistados por um avaliador treinado para administrar a entrevista clínica estruturada do DSM-IV suplementada pelas questões do *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS) para aferir a gravidade dos sintomas durante a semana anterior à avaliação. Embora agitação e irritabilidade não estejam contemplados como sintomas de especificador misto do DSM-5, vários autores têm sugerido que esses dois sintomas são aspectos centrais na depressão mista(57, 58). A CUDOS-M apresenta parâmetros adequados em relação a sua validade convergente e discriminante, a sua consistência interna e a sua confiabilidade teste-reteste. A CUDOS-M é um questionário breve autoaplicado, confiável e válido, que avalia tanto sintomas depressivos, quanto os sintomas do especificador misto do DSM-5 e que poderá, por isso, ser incorporado à rotina clínica diária. Por razões óbvias, os resultados do estudo inicial de sua validação necessitam, ainda, ser replicados em amostras com diferentes características demográficas e clínicas (32).

2.2.2.2 Escalas de avaliação de sintomas depressivos

Várias escalas foram desenvolvidas para avaliar a gravidade da depressão. Na prática clínica, instrumentos autoaplicados têm sido preferidos às escalas aplicadas por clínicos, como a escala Hamilton de depressão (59) ou a escala de depressão de Montgomery-Asberg (60), uma vez que as escalas autoaplicadas são menos dispendiosas em termos de tempo profissional necessário para sua administração. Existem três escalas autoaplicadas que se baseiam diretamente nos critérios do DSM-IV para depressão maior como a *Clinically Useful Depression Outcome Scale* (CUDOS) (55), o *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS) (61) e o *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) (62) e, cada um desses instrumentos, possui pontos de corte para distinguir pacientes com depressão leve, moderada e grave. Há autores que, por outro lado, sugerem que uma avaliação completa da sintomatologia depressiva deveria incluir ambos tipos de escalas: as auto e as heteroaplicadas (63). Ainda, Uher *et al.* (64) sugerem que a escala aplicada pelo clínico de Montgomery e Asberg (60) e a escala autoaplicada de Beck (*Beck Depression Inventory* ou BDI) (65) deveriam ser recomendadas como medidas complementares da gravidade de depressão. No entanto, em nosso meio, devido a questões educacionais, na dependência das características da amostra, nem sempre é possível a utilização de instrumentos auto-aplicados.

Como foge do escopo da presente revisão bibliográfica abranger todas as escalas de depressão existentes (tanto auto, quanto heteroaplicadas), nas páginas seguintes, será revisado com mais detalhes a literatura concernente à escala Hamilton de depressão, instrumento que foi utilizado no presente trabalho.

2.2.2.2.1 Escala Hamilton de depressão

A escala Hamilton de depressão (HAM-D)(ANEXO 1)(59) foi desenvolvida no final dos anos 50 para avaliar a efetividade da primeira geração de antidepressivos e foi originalmente publicada em 1960. Embora Hamilton (59) reconhecesse que a escala “tinha o que melhorar” (p.56), e que uma revisão posterior seria necessária, sua escala rapidamente tornou-se a medida padrão de gravidade da depressão em ensaios clínicos que utilizam antidepressivos (66). Essa escala manteve sua função ao longo dos anos e acabou se tornando a medida mais utilizada no campo da depressão eo instrumento mais amplamente empregado para avaliar a gravidade da depressão (66). Como o seu uso, existem estudos em abundância que avaliam as suas propriedades psicométricas (66-68). Importante ressaltar que ocorreu um desenvolvimento significativo na teoria e na prática psicométricas desde os anos 50, quando da elaboração da escala de Hamilton, e esse avanço seria esperado de ser aplicado aos instrumentos atualmente utilizados (68); entretanto, infelizmente, isso nem sempre tem ocorrido. Dessa forma, é importante revisar alguns estudos que elucidam as principais propriedades psicométricas da escala Hamilton de depressão, o que será a seguir apresentado.

2.2.2.2.1.1 Confiabilidade da HAM-D

Instrumentos avaliados por clínicos deveriam demonstrar três tipos de confiabilidade, a saber: a) consistência interna; b) confiabilidade teste-reteste e c)

confiabilidade interavaliadores. O coeficiente alfa de Cronbach é utilizado para avaliar a consistência interna e estimativas maiores ou iguais a 0,70 refletem confiabilidade adequada. A consistência interna de itens individuais, por sua vez, é calculada pelo uso do coeficiente de correlação de Pearson e os itens devem ter uma correlação maior do que 0,20. A confiabilidade teste-reteste avalia a extensão na qual múltiplas administrações da escala geram os mesmos resultados. Quando escores de um instrumento são esperados a apresentarem mudanças em resposta a um tratamento efetivo, faz-se necessário demonstrar que esses escores permanecem os mesmos na ausência do tratamento. A confiabilidade interavaliadores avalia a extensão na qual múltiplos avaliadores geram o mesmo resultado. Embora o coeficiente de correlação de Pearson seja, com frequência, usado para esse fim, o método mais adequado acaba sendo o coeficiente de correlação intraclass (ICC ou *Intraclass correlation*), o qual permite o ajuste para a concordância ao acaso. Os valores para a confiabilidade teste-reteste e a de interavaliadores deve estar no mínimo em 0,70 (se utilizado Pearson) e de 0,60 (para ICC). Para a confiabilidade teste-reteste de itens individuais de uma dada escala, um coeficiente de Pearson maior que 0.70 é considerado aceitável.

Confiabilidade interna da HAM-D: os valores, em relação à confiabilidade interna dessa escala, variaram entre 0,46 a 0,97 em cerca de 30 estudos e, em pelo menos 10 estudos, revelou-se maior que 0,70 (68). A maioria dos itens da escala de Hamilton mostram adequada confiabilidade. Seis itens preencheram o critério de confiabilidade em cada uma das amostras dos estudos delineados para esse fim: culpa, insônia intermediária, ansiedade psíquica, ansiedade somática, queixas

gastrointestinais e somáticas gerais. O item que obteve os achados mais variados foi o de “ falta de insight”, sugerindo um problema potencial com esse item.

Confiabilidade interavaliadores da HAM-D: o coeficiente de correlação de Pearson variou de 0,82 a 0,98 e o ICC variou de 0,46 a 0,99. Em relação a itens individuais, a confiabilidade interavaliadores é pobre para muitos itens. Cichetti e Prusoff (69) avaliaram a confiabilidade antes do tratamento e após 18 semanas. Apenas a insônia inicial apresentava confiabilidade antes do tratamento e apenas o item humor deprimido apresentava após o tratamento. Rehm e O’Hara (70) realizaram uma análise semelhante e encontraram dez itens que mostravam confiabilidade adequada: humor depressivo, culpa, pensamento suicida, insônia inicial, insônia intermediária, insônia terminal, trabalho/interesses, ansiedade somática, queixa gastrointestinal e perda da libido. Mais uma vez, o item “falta de *insight*” mostrou a menor concordância inter-avaliadores. Craig *et al.*(71) encontraram apenas um item com adequada confiabilidade interavaliadores: trabalho/interesses. Moberg *et al.*(72) relataram que nove itens demonstraram adequada confiabilidade quando uma HAM-D comum (sem entrevista padronizada) foi administrada (humor depressivo, culpa, pensamento suicida, insônia inicial, insônia intermediária, agitação, ansiedade psíquica, hipocondria, falta de insight); no entanto, quando a escala foi administrada a partir de uma entrevista padronizada, todos os itens mostraram adequada confiabilidade. Potts *et al.*(73), utilizando uma entrevista estruturada para a HAM-D, encontraram um ICC de 0,92; contudo, dois psiquiatras treinados diferiram em, pelo menos, 20% do tempo em suas avaliações dos itens ansiedade psíquica, agitação psicomotora e retardo psicomotor. Eles diferiram em 50% do tempo em relação à agitação psicomotora, em 60% do tempo em relação a

sintomas hipocondríacos, 50% em relação à perda da libido e em 100% do tempo em relação à perda de energia.

Confiabilidade teste-reteste da HAM-D: esse tipo de confiabilidade variou entre 0.81 e 0.98 em vários estudos (68). Williams (74) argumenta a favor de usar guias para uma entrevista estruturada e desenvolveu um guia para a HAM-D. Esse esforço aumentou a média da confiabilidade teste-reteste, através de itens individuais, para 0,54, embora apenas quatro itens apresentaram uma confiabilidade adequada: humor deprimido, insônia inicial, ansiedade psíquica e perda da libido.

2.2.2.2.1.2 Validade da HAM-D

A validade de escalas em psiquiatria compreende: a) de conteúdo, b) convergente, c) discriminante, d) preditiva e e) fatorial. A validade de conteúdo é avaliada examinando-se os itens da escala para determinar a correspondência com características conhecidas de uma síndrome. A validade convergente é adequada quando uma escala mostra valores de Pearson de, pelo menos, 0,50 na correlação com outras medidas da mesma síndrome. A validade discriminante mostra que, grupos que diferem em seu diagnóstico, podem ser separados pelo uso da escala em estudo. A validade preditiva, para medidas da gravidade sintomatológica, é determinada por uma capacidade estatisticamente significativa em prever mudanças ao tratamento. Finalmente, a validade fatorial é estabelecida através do uso da análise fatorial ou de técnicas relacionadas (como, por exemplo, a análise dos componentes principais) para demonstrar que uma estrutura com significado pode ser encontrada, a partir da mesma escala, em múltiplas amostras. Um critério, a

priori, de 0,40 de carga fatorial tem sido utilizado para identificar quais os itens fazem parte de que fatores.

Validade de conteúdo da HAM-D: existem versões mais longas da HAM-D que incluem itens adicionais como, por exemplo, características vegetativas reversas que ocorrem na depressão atípica (ganho de peso, hiperfagia e hipersonia). Contudo, os itens nucleares da HAM-D têm permanecido imutáveis há mais de 50 anos. E, dessa forma, é razoável de se perguntar se esse instrumento consegue capturar a depressão como hoje em dia é conceitualizada. Vários sintomas contidos na HAM-D não fazem parte dos critérios de depressão de várias versões do DSM, embora sejam reconhecidos como características associadas em quadros depressivos (por exemplo, ansiedade psíquica). Ainda, outros sintomas que fazem parte como itens da HAM-D, como falta de insight e sintomas hipocondríacos, possuem uma ligação ainda mais tênue com a depressão (68).

Validade convergente da HAM-D: uma série de instrumentos têm sido utilizados para examinar a validade convergente com a escala de Hamilton, como o Inventário de Beck, a escala de impressão clínica global (ICG), a escala de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS), a entrevista clínica estruturada para o DSM-IV, a escala visual análoga, a escala auto-aplicada de depressão de Zung, entre outros. A maioria dos coeficientes de correlação preenchem critérios pré-estabelecidos e a HAM-D tem mostrado adequada validade convergente na correlação com a grande maioria de escalas existentes (uma exceção, por exemplo, ocorre com a entrevista estruturada para o DMS-IV).

Validade discriminante da HAM-D: há diferentes abordagens que são utilizadas para avaliar a validade discriminante da escala de Hamilton. Muitos estudos acabam por utilizar, como medida estatística, a curva operacional para determinar os pontos de corte para detectar depressão e, então, fornecer as taxas correspondentes de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo para a HAM-D para distinguir sujeitos deprimidos de não-deprimidos ou, ainda, para diferenciar diferentes grupos de apresentações clínicas (depressão endógena *versus* não-endógena, pacientes deprimidos *versus* pacientes com ansiedade) (70, 75-78). A sensibilidade, especificidade e o valor preditivo negativo têm se mostrado geralmente consistentes; por outro lado, o valor preditivo positivo tem se mostrado com resultados menos consolidados.

Validade preditiva da HAM-D: uma metanálise feita a partir de 19 estudos com um total de 1150 pacientes comparou a validade preditiva da HAM-D com o Inventário Beck de depressão (79). Os tratamentos incluíam farmacoterapia, terapias comportamental, cognitiva, dinâmica e várias combinações. A HAM-D mostrou-se mais sensível a mudanças comparada ao inventário de Beck. Uma outra metanálise (80) incluiu 36 estudos e 1850 pacientes e comparou a HAM-D ao inventário de Beck e à escala autoaplicada de depressão de Zung. Mais uma vez, a escala de Hamilton se mostrou mais sensível a mudanças do que os outros dois instrumentos. Por outro lado, é importante ressaltar que uma desvantagem de um instrumento multidimensional como a HAM-D em detectar mudanças é de que tratamentos específicos podem afetar apenas uma única dimensão. Por exemplo, se os escores totais incluem sintomas somáticos que reflitam efeitos colaterais de tratamentos somáticos, as estimativas de resposta ao tratamento podem ser baixas de forma

espúria. Como mencionado anteriormente, uma sub-escala de apenas 6 itens desenvolvida por Bech *et al.*(81) demonstrou ser, pelo menos, tão responsiva quanto a HAM-D completa. Uma metanálise de 8 estudos com fluoxetina com 1658 paciente demonstrou que diferentes sub-escalas unidimensionais eram mais sensíveis do que a versão completa da escala de Hamilton. Esses resultados foram replicados em uma segunda metanálise de estudos que envolviam a utilização de quatro antidepressivos tricíclicos(82).

Validade fatorial da HAM-D: a maioria dos estudos de análise fatorial da HAM-D utilizaram *eigenvalue* maiores ou iguais a 1, como regra, para determinar o número de fatores, extraído daqueles fatores de dados a partir da análise dos componentes principais e, então, determinando a configuração ótima dos itens nos fatores, usando a rotação de varimax. O número de fatores identificados, nesses estudos, variou de dois a oito(75, 83-93). Os itens de insônia apareceram consistentemente no mesmo fator em vários estudos, sugerindo um fator de transtorno de sono. Também há evidências de da presença de um fator geral de depressão, com humor deprimido, culpa e suicídio formando um mesmo fator. Ainda, aparece, em vários estudos, um fator que seria denominado de ansiedade/agitação constituído por agitação, ansiedade psíquica e ansiedade somática. Claramente, a escala de Hamilton não é unidimensional; contudo, a estrutura exata dessa multidimensionalidade da HAM-D ainda não está clara (68).

2.2.2.2.1.3 Outras características da escala Hamilton de depressão

Apesar de a escala Hamilton de depressão ser a escala mais amplamente utilizada para medir a gravidade da sintomatologia depressiva, não existe um consenso na literatura sobre quais, de fato, seriam os pontos de corte para definir a gravidade de quadros depressivos como leve, moderado e grave(94-98). Recentemente, Zimmerman *et al.*(99), a partir de um amplo estudo com pacientes ambulatoriais, recomendam que os intervalos de gravidade para o uso da HAM-D sejam os seguintes: sem depressão (0-7 pontos), depressão leve (8-16 pontos), depressão moderada (17-23 pontos) e depressão grave (acima de 24 pontos). Logo, segundo esses autores, o ponto de corte que diferencia a depressão leve da moderada é de 17 pontos (sensibilidade = 60,5%, especificidade = 66,0%) e o que diferencia a depressão moderada da grave é de 24 pontos (sensibilidade = 50,9% e especificidade = 86,3%). Os pontos de corte que são usados para definir as categorias de gravidade possuem implicações para interpretar os estudos de eficácia de antidepressivos e o efeito moderador da gravidade na seleção e no desfecho do tratamento. Estudos que utilizam, por exemplo, 20 pontos como ponto de corte para definir depressão grave acabam por incluir um grande número de pacientes moderadamente deprimidos dentro de um grupo supostamente grave. Dessa forma, estudos que sugerem que a psicoterapia possa ser efetiva no tratamento de pacientes graves ou que os antidepressivos seriam apenas efetivos em depressões graves, podem ser errôneos uma vez que a maioria dos pacientes considerados graves podem, de fato, apresentar depressão moderada (99).

Finalmente, cabe salientar que, para além da discussão sobre a capacidade das escalas de depressão avaliarem a gravidade de sintomas depressivos – como a escala de Hamilton, por exemplo – existe um outro debate ainda mais amplo que diz respeito ao próprio conceito de depressão(100-102). Alguns autores contemporâneos discutem a validade do construto do conceito de Transtorno depressivo apresentado pelos manuais classificatórios atuais, como o DSM-5, insistindo que existiriam alguns “marcadores clínicos” que seriam mais adequados para ser realizado o diagnóstico de uma verdadeira depressão clínica, como os de sintomas melancólicos e atípicos, por exemplo(22, 103-106). Parker e Paterson(107) sugerem a necessidade de se diferenciar uma depressão “clínica” de uma outra, chamada de “não clínica”. A utilização mais rígida de alguns parâmetros clínicos e de instrumentos diagnósticos com maior especificidade e construídos para esse fim, pode ser uma alternativa(108, 109).

2.2.3 Escalas de avaliação do estado maníaco

Avaliar adequadamente os estados maníacos e suas inúmeras e complexas apresentações e quantificá-los em dados objetivos - através de instrumentos psicométricos padronizados - é uma tarefa desafiadora de um ponto de vista psicopatológico. Nesse sentido, torna-se bastante importante a disponibilidade de escalas de avaliação do estado maníaco. No entanto, apesar da alta prevalência dos Transtornos de Humor Bipolar (THB) na população em geral, chama a atenção a relativa escassez de instrumentos que avaliem a apresentação maníaca(110).

Foi somente em 1971 que Beigel *et al.*(49)elaboraram a primeira escala de avaliação do estado maníaco. Esta escala foi concebida para ser administrada por enfermeiras que observassem pacientes maníacos em Unidades de Internação psiquiátrica. Desde então, surgiram mais escalas de avaliação de pacientes maníacos para serem administradas por enfermeiras(111, 112), cinco escalas de avaliação do estado maníaco para serem administradas por clínicos (113-117) e, ainda, uma escala para avaliação conjunta a ser realizada por clínicos e enfermeiras(11). A maioria dessas escalas (113-116)é derivada da primeira escala elaborada por Beigel (49). Além disso, a escala de Secunda *et al.*(11)é derivada de uma combinação de instrumentos já existentes e a escala de Altman ou CARS-M (117) - que é a escala para avaliação de mania mais recentemente elaborada - é derivada do SADS (*Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*) (118).

Como se observa, portanto, o número de escalas de avaliação de mania é relativamente limitado. Por outro lado, sabe-se que a avaliação de drogas antimaníacas requer instrumentos adequados para medir tanto a severidade da mania ,quanto a eficácia de uma determinada medicação(119). Infelizmente, nem todas as escalas de mania foram testadas em relação a diferentes qualidades psicométricas. Testar tais qualidades é algo necessário para se confirmar se os instrumentos são efetivamente adequados. Por exemplo, todas as escalas de mania apresentam relatos de fidedignidade aceitáveis (113), mas apenas algumas apresentam validade concorrente contra escalas de avaliação global ou contra outras escalas de mania (49, 111, 114, 116, 117). A validade externa foi avaliada em apenas quatro dessas escalas (11, 113, 116, 117), com base em mudanças nos seus escores durante o tratamento. Já a validade interna foi avaliada por meio da

análise de correlação em quatro escalas (49, 114-116) ou da análise dos componentes principais em três desses instrumentos (113, 115, 117); entretanto, estes procedimentos de avaliação da consistência interna são mais sugestivos do que conclusivos (67). Esses dados permitem concluir que, além do número limitado de escalas de avaliação de mania disponíveis, muitas delas não foram ainda completamente testadas em relação às suas qualidades psicométricas. A maioria, portanto, apresenta limitações metodológicas que restringem a sua utilidade clínica e diagnóstica (120).

Em países de Língua Portuguesa, como o Brasil, a situação é ainda mais problemática, na medida em que havia, até há pouco tempo, apenas um instrumento de avaliação de mania disponibilizado e testado: a escala de mania de Young modificada para o português por Vilela e Loureiro(121). Apesar de ser uma escala bastante fácil na sua utilização, possui uma série de limitações metodológicas (como por exemplo, a escolha arbitrária de três itens que recebem pontuação maior do que os oito itens restantes, e a pouca valorização de sintomas psicóticos). Buscando disponibilizar outras escalas de avaliação do estado maníaco para a Língua Portuguesa, Shansis et al (122-124)publicaram a versão em Português da Escala de Mania de Altman para ser administrada pelo clínico (EACA-M)(123) e a versão em Português da Escala de Mania de Bech-Rafaelsen(122), assim como criaram um Guia para Avaliação do Estado Maníaco (GAEM)(124), em português, o qual permite serem preenchidas simultaneamente as escalas de Young, de Altman e de Bech-Rafaelsen. O procedimento para a adaptação dessas das escalas de Altman e de Bech-Rafaelsen para a Língua Portuguesa obedeceu às seguintes etapas: a) Inicialmente, um grupo formado por dois psiquiatras e três acadêmicos de medicina

brasileiros traduziu as escalas originais para o português; b) Em seguida, uma tradutora especializada fez a versão destas escalas do português para o inglês (retro-tradução); c) Essa versão em inglês foi, então, enviada para os autores principais das Escalas de Altman e Bech-Rafaelsen (Edward Altman, do Canadá, e Per Bech, da Dinamarca) para que confrontassem essas versões com as escalas originais em inglês; d) As discrepâncias encontradas foram discutidas entre estes autores e o grupo brasileiro com trocas de e-mails, baseando-se nas traduções definitivas para o português. Esse procedimento, abrangendo a um só tempo o conhecimento dos dois idiomas e do construto clínico de mania, favoreceu a obtenção de versões equivalentes às originais tanto do ponto de vista da estrutura lingüística, quanto do ponto de vista do conteúdo semântico.

2.2.3.1 Escala de Bech-Rafaelsen ou escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)

A escala intitulada *Bech-Rafaelsen Mania Scale* (BRMaS)(115)(**ANEXO 2**), de 1978, foi desenvolvida para ser aplicada na forma de uma entrevista semiestruturada breve conduzida pelo clínico. O objetivo da elaboração por parte de seus autores foi o de incluí-la como um dos polos de avaliação de “estados maníaco-melancólicos”, no qual o polo da melancolia seria avaliado pela escala de Hamilton para depressão(59). A BRMaS investiga a presença *versus* a ausência de sintomas maníacos, sua gravidade e sua mudança em resposta ao tratamento. Ela é derivada primeiramente das escalas de mania Beigel(49) e de Peterson(113) e contém 11 itens. Cada item é pontuado em uma escala de Likert de 5 categorias, na qual 0=

não presente, 1 = bastante leve ou duvidoso, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = grave. O último dos itens da escala – referente a “trabalho” - é pontuado na primeira avaliação do paciente e nas avaliações subsequentes de forma diferente e, por isso, está representado como dois subitens distintos. Na construção da escala, os itens foram selecionados pela sua relevância teórica e prática para o comportamento maníaco em oposição à escala de depressão de Hamilton(59). A BRMaS é administrada, em geral, em 15 a 30 minutos, e sua pontuação contempla tanto aspectos relatados pelo paciente, quanto os observados pelo entrevistador.

Por outro lado, chama a atenção algumas limitações importantes nesta escala, em especial no que diz respeito aos sintomas psicóticos. A BRMaS não possui item que avalie alucinações – sintoma comum em quadros de mania grave. Também, avalia pobremente alterações de pensamento. Por exemplo, apenas no item de “autoestima” aparecem ideias supervalorizadas de grandeza, assim como delírios grandiosos; entretanto, outros tipos de delírios (persecutórios, por exemplo) não são avaliados. Chama a atenção que o mesmo se dá com a escala de Young(116) que é a escala de mania mais utilizada na literatura. Essa também apresenta importantes falhas na avaliação de sintomas psicóticos, tão comuns em apresentações maníacas mais graves.

Em relação à fidedignidade interavaliadores, a BRMaS apresenta uma excelente concordância entre os pontuadores para a grande maioria dos itens avaliada pelo Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC), considerado o melhor padrão de mensuração dessa qualidade psicométrica. Em relação aos estudos de validade, a BRMaS apresenta excelentes resultados quando são avaliados a sua

consistência interna e validação concorrente. Interessante observar que essa escala mostrou-se ser bastante sensível às mudanças abruptas ocorridas após o uso de antipsicóticos em quadros maníacos e esta variação se deu em paralelo àquelas ocorridas na escala de Impressão Clínica Global (CGI).

Em relação à avaliação da consistência interna, além do Coeficiente alfa de Cronbach e da Análise dos componentes principais que geralmente são descritos em estudos dessa natureza, a escala de Bech-Rafaelsen é a única escala de avaliação de mania que apresenta estudos com análise de dimensionalidade. Por exemplo, a análise da estrutura latente desta escala – a partir do modelo de Rash – demonstrou, tanto em pacientes com mania leve e moderada, quanto naqueles com mania grave, que se trata de uma escala unidimensional: mede, portanto, a gravidade dos estados maníacos. Licht e Jensen(119) utilizaram diferentes métodos para análise de estrutura latente da BRMaS e, a partir disso, o item “trabalho” foi excluído, pois todos os pacientes estavam internados e, por definição na escala, todos receberiam pontuações 3 ou 4. Além disso, este modelo estatístico permitiu simplificar as categorias de escores (a escala passou a possuir apenas dois escores). Dos dez itens restantes (sem o item “trabalho”), quatro apresentaram parâmetros de baixa discriminação (humor, autoestima, sono e interesse sexual). A escala que resultou desse cuidadoso trabalho, passou a ser chamada de BRMaS-M ou *Bech-Rafaelsen Mania Scale Modified*. Essa escala modificada, que resultou desse estudo, possui robustez na análise psicométrica utilizada; apesar disso, a versão modificada tem sido pouco utilizada. É possível afirmar, portanto, que a escala de Bech-Rafaelsen trata-se de uma escala fácil de ser preenchida, simples e já testada para vários parâmetros psicométricos e está disponibilizada Língua

Portuguesa(122). Já foi traduzida para o francês(125) e para várias línguas nórdicas como o dinamarquês, o finlandês, o norueguês e o sueco(126). A escala em Língua Portuguesa recebeu a denominação de “Escala para Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen” (EAM-BR) ou “Escala de Mania de Bech- Rafaelsen”(122).

A versão em português da Escala de Avaliação de Mania Bech-Rafaelsen (EAM-BR) mostrou ser um instrumento objetivo e fácil de ser utilizado. Não possui, entretanto, “âncoras” explicativas como as existentes na Escala de Altman original(117) e na sua versão para o Português (123), assim como na Escala de Young na sua versão modificada em português(127). Estas âncoras, existentes em algumas escalas, proporcionam uma segurança maior ao entrevistador, o que não ocorre na maioria das escalas existentes em psiquiatria. As explicações aparecem tanto como definições conceituais ao lado do título de cada item, como também na forma de exemplos em cada um dos níveis de gravidade. A presença de “âncoras” explicativas acaba por facilitar a tarefa de pontuação.

Pode-se, concluir, portanto que a EAM-BR é um instrumento de fácil manejo e que possibilita uma boa avaliação de um quadro maniaco eufórico clássico. Apresenta, entretanto, limitações para avaliação de quadros mais graves (não há itens para alucinações, por exemplo, nem pontua outros delírios que não os do tipo grandiosos), assim como traz dificuldade na avaliação de quadros sub-sindrômicos (como ocorre, aliás, em quase todas as escalas de mania).

2.2.3.2 Escala de Altman ou Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M)

A escala intitulada *Clinician-Administered Rating Scale for Mania* (CARS-M)(117)(**ANEXO 3**), de 1994, foi desenvolvida para ser aplicada na forma de uma entrevista semiestruturada breve conduzida pelo clínico. A CARS-M investiga a presença *versus* a ausência de sintomas maníacos, sua gravidade e sua mudança em resposta ao tratamento. Ela é derivada primariamente da *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (SADS)(118) e contém 15 itens cuja pontuação, em seis graus, pode variar entre 0 (ausente) a 5 (extremo); um dos itens da escala (*insight*) é pontuado entre 0 a 4. Estes itens foram selecionados da SADS com base na sua habilidade em caracterizar a apresentação maníaca. Dentre os itens, são incluídos todos os sintomas maiores listados na definição de fase maníaca pelo DSM-III-R, além de itens que avaliam a presença de sintomas psicóticos, como alucinações e delírios. Itens específicos para depressão e ansiedade foram excluídos de forma proposital pois são, provavelmente, mais bem avaliados por escalas específicas, como, por exemplo, a escala de depressão de Hamilton(59). Por fim, diferentemente de muitas escalas, a maioria dos itens contém perguntas padronizadas que auxiliam o clínico na coleta das informações. A CARS-M é administrada, em geral, em 15 a 30 minutos, e sua pontuação contempla aspectos outros que não apenas os relatados pelo paciente ou observados pelo entrevistador (como, por exemplo, o comportamento do paciente observado pela equipe da Unidade de Internação, fora da entrevista). O período de tempo para a avaliação dos sintomas refere-se, geralmente, aos sete últimos dias, ainda que possa ser mais curto se for necessário para propósitos clínicos ou de investigação.

Essa escala representa um avanço em relação às demais escalas que avaliam o estado maníaco, não apenas por ser a escala mais recente elaborada mas, principalmente, pela forma como foi concebida e avaliada. Em função disso, a CARS-M é considerada como o instrumento de avaliação do estado maníaco com as melhores propriedades psicométricas(117). Diferentemente da escala de Young (116) que é considerada a escala “padrão-ouro” em estudos com pacientes bipolares, a CARS-M preencheu, desde sua elaboração, uma série de pré-requisitos que, nos tempos atuais, são exigidos quando da criação de uma nova escala. A começar pela validação de conteúdo que se deriva de um instrumento já reconhecido pela comunidade científica: o SADS(118). Comparativamente, o conteúdo que originou a escala de Young (116)derivou-se apenas de revisão da literatura e da experiência clínica dos autores, no ano de 1978. Em função disso, é compreensível que a escala de Young apresente falhas na avaliação de sintomas tão importantes em apresentações maníacas, como os sintomas psicóticos por exemplo, que são pontuados em apenas um dos 11 itens que formam aquela escala. Além disso, a escala de Youngfaz uma escolha absolutamente arbitrária de três itens que recebem pontuação maior do que os oito restantes. Em relação a fidedignidade inter-avaliadores, a CARS-M apresenta resultados bem consistentes utilizando-se do Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC) que é hoje considerado o melhor padrão de mensuração desta qualidade psicométrica. Em relação à avaliação de sua validade, a CARS-M apresenta excelentes resultados quanto à sua consistência interna e validação concorrente, assim como apresenta uma análise dos componentes principais bastante interessante com dois fatores diversos. É a primeira escala de avaliação de mania que, a partir da análise dos componentes

principais, apresenta dois fatores distintos importantes do ponto de vista de relevância clínica: um fator formado por sintomas classicamente maníacos e um fator formado por sintomas psicóticos. Isso é particularmente importante quando se valoriza cada vez mais a complexidade das diversas apresentações nos Transtornos de Humor Bipolar, assim como também é importante na distinção entre os efeitos antimaniacos e/ou antipsicóticos de novas drogas que vêm sendo testadas no THB (como, por exemplo, os antipsicóticos atípicos).

Entretanto, apesar do avanço que a CARS-M representa em relação às escalas anteriormente criadas e dos cuidados na sua elaboração, alguns pontos merecem críticas. Primeiro, dos 14 pacientes no estudo inicial de fidedignidade inter-avaliadores, apenas 8 eram efetivamente maníacos. Segundo, dos 36 pacientes descritos no segundo estudo de confiabilidade teste-reteste, apenas 16 eram bipolares. Terceiro, na amostra de 96 pacientes, a partir da qual foram realizadas a validade concorrente, a análise dos componentes principais e a consistência interna, apenas 27 eram bipolares em fase maníaca. Estudos com amostras maiores de pacientes bipolares são, dessa forma, esperados. Apesar dessas críticas (em especial no que diz respeito à pouca representação relativa de pacientes maníacos nas amostras estudadas), a concepção da escala e a avaliação criteriosa de suas qualidades psicométricas, tornam essa escala – do ponto de vista teórico – a escala de mania melhor elaborada até o presente momento. Quando ela foi comparada à escala de Young, no artigo que a originou, apresentou resultados bastante semelhantes na avaliação de pacientes maníacos(117). Mais estudos, portanto, comparando a CARS-M a outras escalas de mania são aguardados para confirmar ou não, em diferentes amostras, suas qualidades psicométricas.

Em relação a sua versão em português – a Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M) (123)– todos os cuidados foram tomados para que a mesma mantivesse em outra língua suas características originais, tanto do ponto de vista da estrutura linguística, quanto do ponto de vista do conteúdo semântico. Com isso, entende-se que a versão que foi disponibilizada à comunidade científica de Língua Portuguesa é a mais próxima possível da escala original. Existe apenas um único estudo de versão dessa escala para outra língua que não a Língua Inglesa original ou a Portuguesa. Trata-se do estudo de adaptação da CARS-M para o espanhol, realizado na Espanha(128), no qual foram utilizados 24 pacientes (9 homens e 15 mulheres), sendo 19 internos e 13 ambulatoriais, num total de 81 entrevistas.

A versão em português da EACA-M mostrou ser esse instrumento bastante objetivo e fácil de ser utilizado. As “âncoras” explicativas que existem em cada item proporcionam uma segurança maior ao entrevistador, o que não ocorre na grande maioria das escalas existentes em psiquiatria. Ao final de cada item há perguntas ou orientações que, além de serem extremamente úteis, tornam mais objetiva a entrevista com o paciente e permitem uma maior homogeneização na inquirição e aferição dos sintomas. Ainda, a divisão da avaliação em sintomas mais caracteristicamente maníacos (Fator 1), dos ditos sintomas psicóticos (Fator 2), possibilita uma visão psicopatológica mais rica e definida da apresentação de uma síndrome maníaca. Finalmente, a soma dos escores totais do Fator 1 que possibilitam pontos de corte que permitem a classificação em mania questionável, leve, moderada e grave permite, ao avaliador, confrontar a sua impressão clínica com uma medida mais objetiva.

2.2.3.3 Escala de Mania de Young ou Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)

Foi realizado, em no Brasil, um estudo de validação da *Young Mania Rating Scale* (YMRS)(116)(**ANEXO 4**), criada em 1978, muito bem conduzido por Vilela *et al.*(127). Esse estudo brasileiro realizou, primeiramente, o processo de tradução e adaptação deste instrumento para o português. Além disso, seus autores fizeram modificações importantes na escala original, resultando em um grande aperfeiçoamento da mesma. Por exemplo, os autores brasileiros retiraram dos itens originais na YMRS “distúrbio de pensamento” e “conteúdo de pensamento” exemplos errôneos de manifestações como alucinações e distração que, na realidade, correspondem, respectivamente, a alterações de senso-percepção e de atenção. Além disso, a versão brasileira da YMRS adicionou um excelente roteiro de entrevista semiestruturada com perguntas-guia, o que inexistia na versão original da YMRS. Com isso, a versão em português passou a ser denominada de Escala de Avaliação de Mania Modificada (EAM-m)(127), contribuindo bastante com para a versão original.

Propriedades psicométricas da EAM-m foram testadas em um estudo realizado em uma amostra de 55 pacientes bipolares Tipo I em episódio maníaco(127). A fidedignidade interavaliadores, avaliada pelo Coeficiente de Correlação Intraclasse (ICC), em 93 avaliações conjuntas feitas por dois psiquiatras, apresentou níveis acima de 0,80 ($p < 0,001$). No artigo original da escala de Young não foi realizada uma análise de componentes principais(116); por outro lado, na

versão em português, isso foi feito (127). Na análise final dos componentes principais da EAM-m foram extraídos dois fatores de maior carga. Fator 1 (sintomas maníacos tipicamente afetivos e de aceleração) responsável por 30,5% da variância dos dados e Fator 2 (sintomas mais inespecíficos) responsável por 18,1% da variância. Entretanto, alguns trabalhos de análise dos componentes principais com a escala de Young têm divergido em seus resultados(119). A consistência interna da EAM-m obteve um resultado satisfatório com um alfa de Cronbach de 0,6663 para a escala como um todo e de 0,7249 para cada item padronizado. Quanto à validade preditiva, foi observado que a EAM-m é sensível, como um todo, para diferenciar as alterações na sintomatologia em curto espaço de tempo (sete a dez dias); contudo, entre os itens individuais, apenas os itens 1 (humor e afeto elevados), 4 (sono), 10 (aparência) e 11 (*insight*) demonstraram diferenciar significativamente a mudança de sintomas no espaço de dez dias.

Dessa forma, Vilela *et al.*(127) disponibilizaram, em nosso meio, o primeiro instrumento validado de avaliação do estado maníaco.

2.2.3.4 Guia para Avaliação do Estado Maníaco (GAEM)

Shansis *et al.*(124)(**ANEXO 5**)elaboraram um guia para a entrevista de pacientes com THB adaptado às versões em português das escalas de Young (EAM-m)(127), de Altman (EACA-M)(123) e de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)(122). Este guia foi elaborado, a princípio, para ser utilizado em pesquisa; no entanto, pode, também, ser bastante útil para o clínico entrevistar pacientes com sintomatologia maníaca. Esse instrumento foi criado a partir da necessidade de

padronizar e otimizar a coleta de dados para o preenchimento das várias escalas utilizadas e, até onde se sabe, trata-se do primeiro guia existente que avalia as três escalas simultaneamente.

Os Itens das Escalas de Mania avaliam vinte e uma dimensões psicopatológicas, das quais dezesseis são lidas objetivamente para o paciente e cinco são avaliadas subjetivamente pelo entrevistador. Essas dimensões psicopatológicas, criadas a partir das definições de cada Item das três escalas avaliadas, permitem, ao paciente, expor sua percepção sobre a presença ou ausência dos sintomas e, ao clínico, quantificar a gravidade e os graus de intensidade da sintomatologia medida.

Na construção do GAEM, os Itens das escalas que se referem à mesma dimensão psicopatológica foram agrupados, sendo criadas questões para investigá-los. Assim, por exemplo, todos os Itens das escalas referentes a avaliação do interesse sexual foram colocados em sequência. Ao lado do título de cada dimensão psicopatológica foi colocado o número dos Itens correspondentes nas diferentes escalas. Dessa maneira, por exemplo, na dimensão psicopatológica “interesse sexual” (EAM-m-3, EAM-M-10, EAM-BR-10)”, são respondidos os Itens 3,10 e 10 das Escalas de Young (EAM-m), de Altman (EACA-M) e de Bech-Rafaelsen (EAM-BR), respectivamente. Algumas das dimensões psicopatológicas do GAEM não necessitam ser perguntadas, já que são avaliadas com base tanto na observação objetiva durante a entrevista (por exemplo, “Observar como o paciente está vestido...”), quanto no julgamento clínico (por exemplo, “Observar o nível de atenção do paciente”).

O GAEM foi utilizado em quinze pacientes com Transtorno de Humor Bipolar admitidos na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). A impressão dos profissionais que pontuaram as escalas a partir do GAEM, com base em entrevistas semiestruturadas filmadas, foi a de que, dentre os aspectos positivos, essa entrevista permite abarcar o grande espectro da apresentação sintomatológica de uma síndrome maníaca. Com isso, o clínico obtém informações importantes sobre o estado atual da doença. O GAEM permitiu, também, pontuar facilmente todos os Itens das Escalas originais (YMRS, CARS-M e BRMS). Dentre as dificuldades relatadas pelos pontuadores cita-se a de se obter respostas objetivas quando o paciente apresenta uma síndrome maníaca de maior gravidade, em função da própria característica da doença. Observou-se, também, maior dificuldade no preenchimento das questões que dependiam do julgamento subjetivo por parte do observador (por exemplo, “vestes bizarras”). Entretanto, esse aspecto diz mais respeito às dificuldades inerentes a qualquer avaliação que envolva a subjetividade do entrevistador do que propriamente ao GAEM. Além disso, aqueles pacientes com algum grau de déficit cognitivo apresentam dificuldades na compreensão das questões formuladas. Contudo, muitas dessas dificuldades também são encontradas em qualquer entrevista psiquiátrica, especialmente com pacientes maníacos, uma vez que, realizar uma entrevista estruturada ou semiestruturada em pacientes altamente desorganizados é sempre difícil. Estas são questões metodológicas ainda por serem resolvidas(124).

Por fim, cabe ressaltar que a utilização do GAEM permite ao psiquiatra abarcar a grande maioria dos aspectos psicopatológicos de uma síndrome maníaca facilitando, com isso, o correto preenchimento das três escalas. A elaboração do

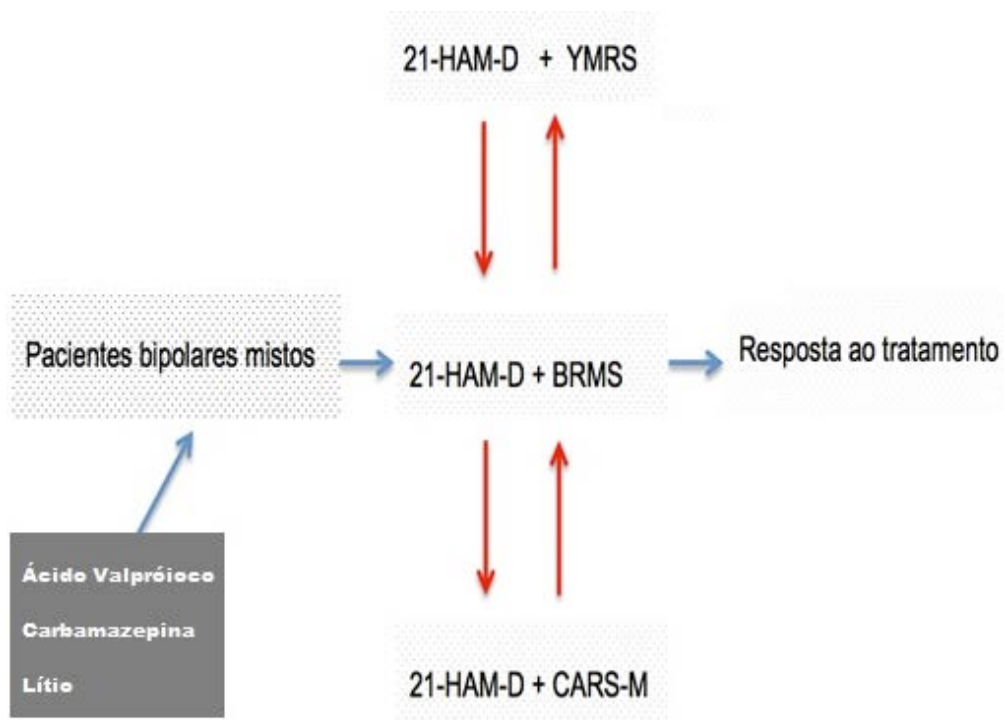
GAEM teve por objetivo proporcionar, aos profissionais envolvidos no atendimento de pacientes bipolares, um aumento nas suas habilidades para a realização de entrevistas clínicas em geral – sejam elas semiestruturadas ou não(124).

2.2.3.5 Estudo comparativo entre as versões em Português das escalas de Young (EAM-m), de Altman (EACA-M) e de Bech-Rafaelsen(EAM-BR)

Shansis *et al.*(129)realizaram um estudo com pacientes bipolares admitidos na Unidade de Internação Psiquiátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Foram realizadas entrevistas gravadas em videotape com 15 pacientes bipolares Tipo I em episódio maníaco e, após, realizada uma pontuação posterior por três avaliadores independentes que assistiram aos videotapes; resultando, então em 45 observações. A amostra era heterogênea para sexo, idade e aspectos clínicos. Foi utilizado um grupo-controle com 15 pacientes portadores de Transtorno de Pânico. Para a entrevista foi utilizado o Guia para Avaliação do Estado Maníaco (GAEM) (124)o qual permite a pontuação dessas três escalas. Um alto coeficiente de correlação intraclassa (ICC) foi observado na avaliação da fidedignidade interavaliadores: EAM-m =0,86 (0,71-0,94), EACA-M = 0,86 (0,71-0,94) e EAM-BR=0,84 (0,68-0,94) ($p<0,001$). Para avaliar a validade foram utilizados uma análise dos componentes principais e o Alfa de Cronbach. Foi construída uma matriz com variância total explicada para a EAM-m, EACA-M e EAM-BR de 61,03%, 72,62% e 71,83% de *eigenvalues* pelo método de Kaiser >1 , resultando em três, cinco e quatro fatores, respectivamente. Os coeficientes de Alfa de Cronbach foram, respectivamente, de 0,66, 0,80 e 0,79. Como esperado, a validade discriminante

(quando comparados os resultados com o grupo-controle de pacientes com Transtorno de pânico) mostrou diferença estatisticamente significativa na avaliação de sintomas maníacos ($p < 0,001$). Embora os resultados desse estudo tenham mostrado que as versões em Português dessas três escalas possuam algumas propriedades psicométricas bastante similares, a análise qualitativa em relação à evidência clínica mostrou que cada um desses instrumentos é mais específico do que outro para diferentes tipos de apresentações maníacas. Chama a atenção que os sintomas psicóticos (com exceção para os delírios grandiosos) não são bem avaliados por essas escalas, especificamente os sintomas paranoides. Essas três escalas de mania são instrumentos interessantes para apresentações de mania eufórica e não-psicótica, mas não para outras apresentações menos clássicas. Os autores concluem que as versões em Português das escalas de Young (EAM-m), Altman (EACA-M) e de Bech-Rafaelsen (EAM-BR) são mais capazes de avaliar pacientes bipolares Tipo I “clássicos” (eufóricos não-psicóticos) do que outros tipos – bastante comuns - de apresentações (129).

3Marco conceitual



Até que surjam instrumentos especificamente delineados para a avaliação de sintomas mistos em pacientes bipolares que sejam válidos, confiáveis e testados em grandes amostras, a utilização concomitante de uma escala de mania com uma depressão tem sido a estratégia mais comumente aceita para avaliar a sintomatologia bipolar mista. Nesse sentido, ainda não foi definido se existe diferença na frequência da resposta a uma medicação estabilizadora do humor se

forem aplicadas distintas combinações de escalas de avaliação sintomatológica maníaca e depressiva em pacientes bipolares mistos.

O presente estudo objetivou avaliar a concordância quando comparados dois pares formados, cada um, por uma escala distinta de mania (YMRS, BRMS e CARS-M) e pela mesma escala de depressão (21-HAM-D) na resposta a três diferentes medicações estabilizadoras do humor (ácido valpróico, carbamazepina e carbonato de lítio) em uma amostra de pacientes bipolares com sintomatologia mista.

4 Justificativa

Uma vez que a sintomatologia mista no Transtorno Bipolar é bastante comum e representa um pior prognóstico para quem a apresenta, tornam-se importantes medidas objetivas de sua avaliação. Ainda que exista uma discussão sobre a possibilidade de serem criados instrumentos específicos para medir a sintomatologia mista, até o presente momento a utilização concomitante de uma escala de mania com uma depressão tem sido a estratégia mais comumente aceita para esse fim. O presente estudo se justifica, portanto, por buscar entender se existe uma concordância entre três pares formados, cada um, por uma de três diferentes escalas de mania quando associadas a uma escala específica de depressão na avaliação da resposta a estabilizadores do humor em pacientes com sintomas mistos.

5Objetivos

5.1 Objetivo geral

Avaliar os níveis de concordância quando comparados dois pares formados, cada um, por uma escala distinta de mania (YMRS, BRMS e CARS-M) e pela mesma escala de depressão (21-HAM-D) na resposta a uma medicação estabilizadora do humor em uma amostra de pacientes bipolares com sintomatologia mista.

5.2 Objetivos específicos

5.2.1 Descrever as características demográficas da amostra estudada de pacientes bipolares com sintomatologia mista;

5.2.2 Comparar a frequência de resposta (queda de, pelo menos, 50% da pontuação em uma escala de mania e na escala de depressão) aos estabilizadores do humor utilizados em cada uma das associações da escala Hamilton de depressão com uma das três escalas de mania utilizadas (YMRS, BRMS e CARS-M);

5.2.3 Avaliar os níveis de correlação quando comparadas, duas a duas, as três escalas de mania utilizadas.

6 Referências bibliográficas

1. Clemente AS, Diniz BS, Nicolato R, Kapczinski FP, Soares JC, Firmo JO, *et al*. Bipolar disorder prevalence: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015 01/05;37(2):155-61.
2. Balanza-Martinez V, Tabares-Seisdedos R. The prevalence of bipolar disorders in the general population: a growing trending topic? *Revista brasileira de psiquiatria*. 2015 Apr-Jun;37(2):91-2.
3. Vieta E, Valenti M. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders*. 2013 May 15;148(1):28-36.
4. Kraepelin E. *Psychiatrie* 6. Auflage ed. Leipzig: Barth; 1899.
5. Weygandt W. *Über die Mischzustände des Manisch-Depressiven Irreseins*. Munich: J.F. Lehmann; 1899.
6. Perugi G, Quaranta G, Dell'Osso L. The significance of mixed states in depression and mania. *Current psychiatry reports*. 2014 Oct;16(10):486.
7. Winokur G. *Manic-Depressive Illness*. St. Louis, MO: C.V. Mosby; 1969.
8. Kotin JaG, F.K. Depression during mania: clinical observations and theoretical implications. *Am J Psychiatry*. 1972;129:686-97.
9. Himmelhoch JM, Mulla D, Neil JF, Detre TP, Kupfer DJ. Incidence and significance of mixed affective states in a bipolar population. *Archives of general psychiatry*. 1976 Sep;33(9):1062-6.
10. Akiskal HS, Rosenthal RH, Rosenthal TL, Kashgarian M, Khani MK, Puzantian VR. Differentiation of primary affective illness from situational, symptomatic, and secondary depressions. *Archives of general psychiatry*. 1979 Jun;36(6):635-43.
11. Secunda SK, Katz MM, Swann A, Koslow SH, Maas JW, Chuang S, *et al*. Mania. Diagnosis, state measurement and prediction of treatment response. *Journal of affective disorders*. 1985 Mar-Apr;8(2):113-21.
12. Goodwin FK, K.R. *Manic-depressive Illness: Bipolar disorders and Recurrent Depression*, second edition. : Oxford University Press; 2007.
13. McElroy SL, Keck PE, Jr., Pope HG, Jr., Hudson JI, Faedda GL, Swann AC. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *The American journal of psychiatry*. 1992 Dec;149(12):1633-44.
14. McElroy SL, Strakowski SM, Keck PE, Jr., Tugrul KL, West SA, Lonczak HS. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive psychiatry*. 1995 May-Jun;36(3):187-94.

Formatado: Português (Brasil)

15. Swann AC, Moeller FG, Steinberg JL, Schneider L, Barratt ES, Dougherty DM. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar disorders*. 2007 May;9(3):206-12.
16. Koukopoulos A, Koukopoulos A. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *The Psychiatric clinics of North America*. 1999 Sep;22(3):547-64.
17. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Manfredi G, Pacchiarotti I, Girardi P. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2007(433):50-7.
18. Perugi G, Akiskal HS, Micheli C, Musetti L, Paiano A, Quilici C, *et al.* Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *Journal of affective disorders*. 1997 May;43(3):169-80.
19. Benazzi F, Akiskal HS. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *Journal of affective disorders*. 2001 Dec;67(1-3):115-22.
20. Hantouche EG, Allilaire JP, Bourgeois ML, Azorin JM, Sechter D, Chatenet-Duchene L, *et al.* The feasibility of self-assessment of dysphoric mania in the French national EPIMAN study. *Journal of affective disorders*. 2001 Dec;67(1-3):97-103.
21. Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, *et al.* Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry*. 2010 Oct;167(10):1194-201.
22. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Rössler W. Melancholia and atypical depression in the Zurich study: epidemiology, clinical characteristics, course, comorbidity and personality. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 2007(433):72-84.
23. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopoulos criteria. *Journal of affective disorders*. 2015 May 1;176:18-23.
24. Pacchiarotti I, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Valenti M, Nivoli AM, Sani G, *et al.* Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of affective disorders*. 2011 Sep;133(1-2):105-13.
25. Shim IH, Woo YS, Jun TY, Bahk WM. A reevaluation of the possibility and characteristics in bipolar mania with mixed features: a retrospective chart review. *Psychiatry research*. 2014 Feb 28;215(2):335-40.
26. Shim IH, Woo YS, Bahk WM. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder "with mixed features" as defined by DSM-5. *Journal of affective disorders*. 2015 Mar 1;173:120-5.

27. Perugi G, Medda P, Swann AC, Reis J, Rizzato S, Mauri M. Phenomenological subtypes of severe bipolar mixed states: a factor analytic study. *Comprehensive psychiatry*. 2014 May;55(4):799-806.
28. Malhi GS, Lampe L, Coulston CM, Tanious M, Bargh DM, Curran G, *et al*. Mixed state discrimination: a DSM problem that wont go away? *Journal of affective disorders*. 2014 Apr;158:8-10.
29. Ostergaard SD, Rothschild AJ, Bertelsen A, Mors O. Rethinking the classification of mixed affective episodes in ICD-11. *Journal of affective disorders*. 2012 Apr;138(1-2):170-2.
30. Undurraga J, Baldessarini RJ, Valenti M, Pacchiarotti I, Vieta E. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry*. 2012 Jun;73(6):778-82.
31. Baldessarini RJ, Bolzani L, Cruz N, Jones PB, Lai M, Lepri B, *et al*. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of affective disorders*. 2010 Feb;121(1-2):143-6.
32. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, Martinez JH. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 mixed features specifier of major depressive disorder. *Journal of affective disorders*. 2014 Oct 15;168:357-62.
33. Berk M, Malhi GS, Cahill C, Carman AC, Hadzi-Pavlovic D, Hawkins MT, *et al*. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar disorders*. 2007 Sep;9(6):571-9.
34. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *Journal of affective disorders*. 2001 Dec;67(1-3):229-40.
35. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *Journal of affective disorders*. 2001 Dec;67(1-3):3-19.
36. Heinroth JCA. *Lehrbuch der Storungen des Seelenlebens oder der Seelenstörung und ihrer Behandlung - aus Rationaler Sicht*. . Leipzig: Vogel; 1818.
37. Griesinger W. *Die Pathologie und Therapie der Psychischen Krankheiten*. . 2 ed. Stuttgart: Krabbe; 1845.
38. Pohl E. *Die Melancholie nach dem neusten Standpunkte der Physiologie und Grundlage Klinischer Beobachtungen*. Prague: Calve' schen Buchlandlung; 1852.
39. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 5 ed. Leipzig: Barth; 1896.
40. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 8 ed: Barth; 1913.
41. Kraepelin E. *Psychiatrie*. 4 ed. Leipzig: Barth; 1893.

42. Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III. *Clinical neuropharmacology*. 1992;15 Suppl 1 Pt A:632A-3A.
43. Himmelhoch JM. The sources of characterologic presentations of mixed bipolar states. *Clinical neuropharmacology*. 1992;15 Suppl 1 Pt A:630A-1A.
44. McElroy SL, Strakowski SM, West SA, Keck PE, Jr., McConville BJ. Phenomenology of adolescent and adult mania in hospitalized patients with bipolar disorder. *The American journal of psychiatry*. 1997 Jan;154(1):44-9.
45. Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie*. 1-9 ed. Berlin: Springer; 1913-1973.
46. Schneider K. *Klinische Psychopathologie*. . 1-14 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1950-1992.
47. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, *et al*. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry*. 1997 Jan;54(1):37-42.
48. Cassidy F, Murry E, Forest K, Carroll BJ. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *Journal of affective disorders*. 1998 Sep;50(2-3):187-201.
49. Beigel A, Murphy DL. Assessing clinical characteristics of the manic state. *The American journal of psychiatry*. 1971 Dec;128(6):688-94.
50. Gonzalez-Pinto A, Ballesteros J, Aldama A, Perez de Heredia JL, Gutierrez M, Mosquera F, *et al*. Principal components of mania. *Journal of affective disorders*. 2003 Sep;76(1-3):95-102.
51. Akiskal HS, Azorin JM, Hantouche EG. Proposed multidimensional structure of mania: beyond the euphoric-dysphoric dichotomy. *Journal of affective disorders*. 2003 Jan;73(1-2):7-18.
52. Gonzalez-Pinto A, Aldama A, Pinto AG, Mosquera F, Perez de Heredia JL, Ballesteros J, *et al*. Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2004 Aug;19(5):307-10.
53. Pacchiarotti I, Nivoli AM, Mazzarini L, Kotzalidis GD, Sani G, Koukopoulos A, *et al*. The symptom structure of bipolar acute episodes: in search for the mixing link. *Journal of affective disorders*. 2013 Jul;149(1-3):56-66.
54. Cavanagh J, Schwannauer M, Power M, Goodwin GM. A novel scale for measuring mixed states in bipolar disorder. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2009 Nov-Dec;16(6):497-509.
55. Zimmerman M, Chelminski I, McGlinchey JB, Posternak MA. A clinically useful depression outcome scale. *Comprehensive psychiatry*. 2008 Mar-Apr;49(2):131-40.

56. Zimmerman M, Chelminski I, Young D, Dalrymple K, Walsh E, Rosenstein L. A clinically useful self-report measure of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014 Jun;75(6):601-7.
57. Benazzi F, Akiskal HS. Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry research*. 2006 Jan 30;141(1):81-8.
58. Judd LL, Schettler PJ, Akiskal H, Coryell W, Fawcett J, Fiedorowicz JG, *et al*. Prevalence and clinical significance of subsyndromal manic symptoms, including irritability and psychomotor agitation, during bipolar major depressive episodes. *Journal of affective disorders*. 2012 May;138(3):440-8.
59. Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
60. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1979 Apr;134:382-9.
61. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, *et al*. The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):573-83.
62. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *Journal of general internal medicine*. 2001 Sep;16(9):606-13.
63. Uher R, Perlis RH, Placentino A, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Mors O, *et al*. Self-report and clinician-rated measures of depression severity: can one replace the other? *Depression and anxiety*. 2012 Dec;29(12):1043-9.
64. Uher R, Farmer A, Maier W, Rietschel M, Hauser J, Marusic A, *et al*. Measuring depression: comparison and integration of three scales in the GENDEP study. *Psychological medicine*. 2008 Feb;38(2):289-300.
65. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Archives of general psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.
66. Williams JB. Standardizing the Hamilton Depression Rating Scale: past, present, and future. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2001;251 Suppl 2:II6-12.
67. Bech P. Rating scales for affective disorders: their validity and consistency. *Acta psychiatrica Scandinavica Supplementum*. 1981;295:1-101.
68. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *The American journal of psychiatry*. 2004 Dec;161(12):2163-77.

69. Cicchetti DV, Prusoff BA. Reliability of depression and associated clinical symptoms. *Archives of general psychiatry*. 1983 Sep;40(9):987-90.
70. Rehm LP, O'Hara MW. Item characteristics of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of psychiatric research*. 1985;19(1):31-41.
71. Craig TJ, Richardson MA, Pass R, Bregman Z. Measurement of mood and affect in schizophrenic inpatients. *The American journal of psychiatry*. 1985 Nov;142(11):1272-7.
72. Moberg PJ, Lazarus LW, Mesholam RI, Bilker W, Chuy IL, Neyman I, *et al*. Comparison of the standard and structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale in depressed geriatric inpatients. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2001 Winter;9(1):35-40.
73. Potts MK, Daniels M, Burnam MA, Wells KB. A structured interview version of the Hamilton Depression Rating Scale: evidence of reliability and versatility of administration. *Journal of psychiatric research*. 1990;24(4):335-50.
74. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of general psychiatry*. 1988 Aug;45(8):742-7.
75. Zheng YP, Zhao JP, Phillips M, Liu JB, Cai MF, Sun SQ, *et al*. Validity and reliability of the Chinese Hamilton Depression Rating Scale. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1988 May;152:660-4.
76. Kobak KA, Greist JH, Jefferson JW, Mundt JC, Katzelnick DJ. Computerized assessment of depression and anxiety over the telephone using interactive voice response. *MD computing : computers in medical practice*. 1999 May-Jun;16(3):64-8.
77. Thase ME, Hersen M, Bellack AS, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Validation of a Hamilton subscale for endogenomorphic depression. *Journal of affective disorders*. 1983 Aug;5(3):267-78.
78. Prusoff B, Klerman GL. Differentiating depressed from anxious neurotic outpatients. *Archives of general psychiatry*. 1974 Mar;30(3):302-9.
79. Edwards BC, Lambert MJ, Moran PW, McCully T, Smith KC, Ellingson AG. A meta-analytic comparison of the Beck Depression Inventory and the Hamilton Rating Scale for Depression as measures of treatment outcome. *The British journal of clinical psychology / the British Psychological Society*. 1984 May;23 (Pt 2):93-9.
80. Lambert MJ, Hatch DR, Kingston MD, Edwards BC. Zung, Beck, and Hamilton Rating Scales as measures of treatment outcome: a meta-analytic comparison. *Journal of consulting and clinical psychology*. 1986 Feb;54(1):54-9.
81. Bech P, Gram LF, Dein E, Jacobsen O, Vitger J, Bolwig TG. Quantitative rating of depressive states. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1975 Mar;51(3):161-70.

82. Faries D, Herrera J, Rayamajhi J, DeBrotta D, Demitrack M, Potter WZ. The responsiveness of the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of psychiatric research*. 2000 Jan-Feb;34(1):3-10.
83. Addington D, Addington J, Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics. *Schizophrenia research*. 1990 Jul-Aug;3(4):247-51.
84. Akdemir A, Turkcapar MH, Orsel SD, Demirergi N, Dag I, Ozbay MH. Reliability and validity of the Turkish version of the Hamilton Depression Rating Scale. *Comprehensive psychiatry*. 2001 Mar-Apr;42(2):161-5.
85. Berrios GE, Bulbena-Villarasa A. The Hamilton Depression Scale and the numerical description of the symptoms of depression. *Psychopharmacology series*. 1990;9:80-92.
86. Fleck MP, Poirier-Littre MF, Guelfi JD, Bourdel MC, Loo H. Factorial structure of the 17-item Hamilton Depression Rating Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1995 Sep;92(3):168-72.
87. Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ. Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *Journal of psychiatric research*. 1993 Jul-Sep;27(3):259-73.
88. Marcos T, Salamero M. Factor study of the Hamilton Rating Scale for Depression and the Bech Melancholia Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1990 Aug;82(2):178-81.
89. O'Brien KP, Glaudin V. Factorial structure and factor reliability of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1988 Aug;78(2):113-20.
90. Onega LL, Abraham IL. Factor structure of the Hamilton Rating Scale for Depression in a cohort of community-dwelling elderly. *International journal of geriatric psychiatry*. 1997 Jul;12(7):760-4.
91. Pancheri P, Picardi A, Pasquini M, Gaetano P, Biondi M. Psychopathological dimensions of depression: a factor study of the 17-item Hamilton depression rating scale in unipolar depressed outpatients. *Journal of affective disorders*. 2002 Feb;68(1):41-7.
92. Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for Depression. *Journal of psychiatric research*. 1988;22(1):21-8.
93. Steinmeyer EM, Moller HJ. Facet theoretic analysis of the Hamilton-D scale. *Journal of affective disorders*. 1992 May;25(1):53-61.
94. Dunner DL, Lipschitz A, Pitts CD, Davies JT. Efficacy and tolerability of controlled-release paroxetine in the treatment of severe depression: post hoc

analysis of pooled data from a subset of subjects in four double-blind clinical trials. *Clinical therapeutics*. 2005 Dec;27(12):1901-11.

95. Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE. The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2003 Feb;23(1):45-50.

96. Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM, Raskin J, Robinson MJ, *et al*. Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *International journal of clinical practice*. 2007 Aug;61(8):1337-48.

97. Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJ, Schutte AJ, Comparative Efficacy Antidepressants Study G. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS drugs*. 2005;19(2):137-46.

98. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Moeller HJ, Jiang Q, Ninan PT, *et al*. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2009 Sep;259(6):329-39.

99. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of affective disorders*. 2013 Sep 5;150(2):384-8.

100. Wakefield JC, Schmitz MF. When does depression become a disorder? Using recurrence rates to evaluate the validity of proposed changes in major depression diagnostic thresholds. *World psychiatry : official journal of the World Psychiatric Association*. 2013 Feb;12(1):44-52.

101. Wakefield JC, Schmitz MF. Can the DSM's major depression bereavement exclusion be validly extended to other stressors? Evidence from the NCS. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013 Oct;128(4):294-305.

102. Wakefield JC, Schmitz MF. Normal vs. disordered bereavement-related depression: are the differences real or tautological? *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2013 Feb;127(2):159-68.

103. Day CV, Williams LM. Finding a biosignature for melancholic depression. *Expert review of neurotherapeutics*. 2012 Jul;12(7):835-47.

104. Kendler KS. The diagnostic validity of melancholic major depression in a population-based sample of female twins. *Archives of general psychiatry*. 1997 Apr;54(4):299-304.

105. Quinn C, Harris A, Kemp A. The interdependence of subtype and severity: contributions of clinical and neuropsychological features to melancholia and non-melancholia in an outpatient sample. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2012 Mar;18(2):361-9.

106. Parker G, Wilhelm K, Mitchell P, Roy K, Hadzi-Pavlovic D. Subtyping depression: testing algorithms and identification of a tiered model. *The Journal of nervous and mental disease*. 1999 Oct;187(10):610-7.
107. Parker G, Paterson A. Differentiating 'clinical' and 'non-clinical' depression. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015 Jun;131(6):401-7.
108. Lamers F, de Jonge P, Nolen WA, Smit JH, Zitman FG, Beekman AT, *et al*. Identifying depressive subtypes in a large cohort study: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010 Dec;71(12):1582-9.
109. Uher R, Dernovsek MZ, Mors O, Hauser J, Souery D, Zobel A, *et al*. Melancholic, atypical and anxious depression subtypes and outcome of treatment with escitalopram and nortriptyline. *Journal of affective disorders*. 2011 Jul;132(1-2):112-20.
110. Shansis F. Escalas de avaliação do estado maníaco em Língua Portuguesa. . In: Del Porto JA, Del Porto, K.O., editor. *Transtorno Bipolar: fenomenologia, clínica e terapêutica* Rio de Janeiro: Editora Atheneu; 2009. p. 688 pp. .
111. Brierley CE, Szabadi E, Rix KJ, Bradshaw CM. The Manchester Nurse Rating Scales for the daily simultaneous assessment of depressive and manic ward behaviours. *Journal of affective disorders*. 1988 Jul-Aug;15(1):45-54.
112. Mazmanian D, Sharma V, Persad E, Kueneman K, Burnham J, Franklin J, *et al*. Development and validation of a scale for rating mood states of psychiatric inpatients. *Hospital & community psychiatry*. 1994 Mar;45(3):238-41.
113. Petterson U, Fyro B, Sedvall G. A new scale for the longitudinal rating of manic states. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1973;49(3):248-56.
114. Blackburn IM, Loudon JB, Ashworth CM. A new scale for measuring mania. *Psychological medicine*. 1977 Aug;7(3):453-8.
115. Bech P, Rafaelsen OJ, Kramp P, Bolwig TG. The mania rating scale: scale construction and inter-observer agreement. *Neuropharmacology*. 1978 Jun;17(6):430-1.
116. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1978 Nov;133:429-35.
117. Altman EG, Hedeker DR, Janicak PG, Peterson JL, Davis JM. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): development, reliability, and validity. *Biological psychiatry*. 1994 Jul 15;36(2):124-34.
118. Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the schedule for affective disorders and schizophrenia. *Archives of general psychiatry*. 1978 Jul;35(7):837-44.

119. Licht RW, Jensen J. Validation of the Bech-Rafaelsen Mania Scale using latent structure analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1997 Nov;96(5):367-72.
120. Poolsup N, Li Wan Po A, Oyebode F. Measuring mania and critical appraisal of rating scales. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1999 Dec;24(6):433-43.
121. Vilela J, Loureiro, S. . Escala de Avaliação de Mania de Young – Estudo das qualidades psicométricas da versão brasileira. . In: Gorenstein C, Andrade, L., Zuardi, A. , editor. *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*São Paulo: Lemos Editorial. p. pp. 113-24.
122. Shansis F BM, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M. . Desenvolvimento da Versão em Português da Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR): “Escala de Bech-Rafaelsen” *Revista Psiq do RS*. 2004;26(1):30-8.
123. Shansis F BM, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M. . Desenvolvimento da Versão em Português da Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M): “Escala de Mania de Altman” *Revista Psiq do RS*. 2003;25(3):412-25.
124. Shansis F, Grevet E, Mattevi B, Berlim M, Maldonado G, Santin A, *et al*. Development and application of the mania rating guide (MRG). *Revista brasileira de psiquiatria*. 2003 Jun;25(2):91-5.
125. Pichot P CO, Poncet F *et al*. . *Echelles d'évaluation des états d'anxiété, de dépression, de manie, de schizophrénie: correspondance avc les syndrome du DSM III*. . 2me éd. ed. Paris: Masson; 1991.
126. Baastrup PC, Alhfors UG, Bjerkenstedt L, Dencker SJ, Fensbo C, Gravem A, *et al*. A controlled Nordic multicentre study of zuclopenthixol acetate in oil solution, haloperidol and zuclopenthixol in the treatment of acute psychosis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 1993 Jan;87(1):48-58.
127. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al]*. 2005 Sep;38(9):1429-39.
128. Livianos L RL, Guillem J, Pino A, Mora R, Vila M, Domínguez A . . Adaptación de la Escala para la Valoración de la Manía por Clínicos (EVMAC). *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28(3):169-77.
129. Shansis F, Fleck, M., Izquierdo, I., Schwatzhaupt, A., Chachamovich, E., Grevet, E., Matevi, B., Maldonado, G., Berlim, M. . Which is the best mania rating scale? A comparison study of psychometrics properties pf Young, CARS-M and Bech-Rafaelsen Scales. . *Bipolar disorders*. 2003;5(Suppl 1):85.

7 Artigo em inglês

Evaluating response to mood stabilizers in bipolar patients with mixed symptoms: a study of agreement between three different mania rating scales and a depression rating scale

Flávio Milman Shansis,^{a,b} , Mateus Reche ^{b, c} ,Edison Capp^{a,c,d}

^aPostgraduate Program in Medicine: Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil

^bTeaching and Research Program in Mood Disorders (PROPESTH), Hospital Psiquiátrico São Pedro, Porto Alegre, RS, Brazil

^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Department of Obstetrics and Gynecology, UFRGS, School of Medicine, Porto Alegre, RS, Brazil

^dDepartment of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Heidelberg, Germany

Financial disclosure: The authors have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: Dr. Flávio Milman Shansis has participated in Advisory Boards for Abbott and Lundbeck from Brazil and has served as speaker for Abbott, Apsen and Lundbeck from Brazil. Prof. Edison Capp has no conflicts of interest.

Author's contribution

Dr. Flávio Milman Shansis has participated in the research and article preparation.

Prof. Edison Capp has participated in the results analysis, and article preparation.

ABSTRACT

Background: The aim of the present study was to evaluate agreement between three pairs formed by one of three mania scales (Young Mania Rating Scale [YMRS], Bech-Rafaelsen Mania Scale [BRMS], or the Clinician-Administered Rating Scale for Mania [CARS-M]) and a single depression scale (21-item Hamilton Depression Rating Scale [21-HAM-D]) for evaluation of response to mood stabilizers in patients with mixed bipolar disorder. **Methods:** Between 2010 and 2014, 68 consecutive bipolar type I and II outpatients with mixed symptoms as per DSM-IV-TR and Cincinnati criteria were included in this 8-week open-label trial to randomly receive carbamazepine, lithium carbonate, or valproic acid as monotherapy. **Results:** Patterns of response (defined as a reduction of at least 50% in one of the mania scales and on the 21-HAM-D) were strikingly similar: 21-HAM-D+YMRS=22.1%, 21-HAM-D+BRMS=20.6%, and 21-HAM-D+CARS-M=23.5% ($p<0.368$). Assessment of agreement revealed very high kappa coefficients: 21-HAM-D+YMRS vs. 21-HAM-D+CARS-M, kappa=0.87; 21-HAM-D+YMRS vs. 21-HAM-D+BRMS, kappa=0.78; 21-HAM-D+CARS-M vs. 21-HAM-D+BRMS, kappa=0.91 ($p<0.001$). **Limitations:** The decision to combine a depression rating scale with any one mania rating scale to assess treatment response in patients with mixed bipolar disorder is questionable.

Conclusions: The present study suggests that any one of the three tested mania rating scales (YMRS, BRMS, and CARS-M) can be combined with the 21-HAM-D to assess treatment response in patients with mixed bipolar disorder. This should give clinicians an added measure of confidence in using this strategy until valid and specific instruments are developed for assessment of mixed states.

Keywords: agreement study, bipolar disorder, depression rating scale, mania rating scales, mixed symptoms, mood stabilizers

INTRODUCTION

Mixed states were first described by Emil Kraepelin and Wilhem Weygandt in 1899 (Kraepelin, 1899; Weygandt, 1899). In the decades immediately after Kraepelinian delineation of manic-depressive illness, the crucial role of mixed states was almost completely neglected (Perugi *et al.*, 2014). The renaissance of mixed states began in the 1970s, in the U.S. and Europe (Akiskal, 1992; Angst *et al.*, 2010; Benazzi and Akiskal, 2001; Bourgeois *et al.*, 1995; Kotin, 1972; Koukopoulos *et al.*, 2007; Koukopoulos and Koukopoulos, 1999; Perugi *et al.*, 1997; Perugi *et al.*, 2014; Swann *et al.*, 2007; Winokur, 1969). Following the publication of an important review article on bipolar mixed states by McElroy in 1992 (McElroy, 1992), there has been increased clinical and research interest in this issue, with more than 2000 articles on bipolar mixed states published since (Faedda *et al.*, 2015). The nosological definition of these states has undergone several changes since the first edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) (Pacchiarotti *et al.*, 2011). In the 1952, in the DSM I, the term “manic depressive reaction, mixed type” was used. The second edition, in 1968, required that “manic and depressive symptoms appear[ed] almost simultaneously” in order to diagnose “mixed” manic-depressive disorder. In 1980 and 1987, in the DSM-III and DSM-III-R, respectively, the diagnosis of “bipolar disorder, mixed” required a “full symptomatic picture of both manic and major depressive episodes, intermixed or rapidly alternating every few days”. In the DSM-IV and DSM-IV-TR, in 1994 and 2000, the term “mixed episode” was introduced and required that criteria were met for both manic and depressive episodes each day for at least one week. Both the DSM-IV-TR and International Classification of Diseases from World Health Organization in its 10th edition (ICD-10

from WHO) definitions of a mixed state were too restrictive and were rarely satisfied in clinical settings, resulting in the exclusion of many patients who may be clinically considered to be experiencing such a state (Shim *et al.*, 2014; Shim *et al.*, 2015). Finally, in DSM-5, the mixed episode as defined in DSM-IV-TR has been removed, and sub-threshold non-overlapping symptoms of the opposite pole are identified using a “mixed features” specifier to be applied to mania, hypomania, and major depressive episode (Perugi *et al.*, 2014). DSM-5 introduced a less stringent specifier to supplement categorical diagnoses with dimensional approaches, with a “mixed categorical-dimensional” approach, in which three symptoms of the opposite pole suffice, thereby creating depression and mania with mixed features, respectively (Malhi *et al.*, 2014; Vieta and Valenti, 2013). The effects and clinical implications associated with use of the DSM-5 specifier “with mixed features”, including the presence of specific clinical characteristics, have yet to be fully assessed (Shim *et al.*, 2015). Some authors believe that the diagnosis of mixed symptoms should receive special attention in the revision process of in future edition ICD-11 from WHO (Ostergaard *et al.*, 2012).

Compared with patients with bipolar disorder who exhibit pure manic/hypomanic or depressive episodes, the presence of mixed mood states is associated with a more severe course of illness, younger age of onset, more frequent occurrence of psychotic symptoms, major risk of suicide, higher rates of comorbidities, and longer time to achieve remission (Baldessarini *et al.*, 2010; Shim *et al.*, 2014; Shim *et al.*, 2015; Undurraga *et al.*, 2012).

Hence, the search for objective measures that can be used to assess mixed symptoms in bipolar patients is particularly important. Despite the need for specific instruments to measure mixed symptoms in patients with bipolar disorder (Cassidy *et al.*, 1998a; Cassidy *et al.*, 1998b; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2003; Pacchiarotti *et al.*, 2013; Zimmerman *et al.*, 2014), to date, the concomitant use of a mania scale and a depression scale has been the most common strategy used for this purpose, however controversial. Whether differences in the frequency of response to mood stabilizer therapy exist when distinct manic rating scales are combined with a single depression rating scale for assessment of patients with mixed bipolar disorder remains unclear.

The present study sought to evaluate agreement between three pairs of instruments, each of which was composed of a distinct mania rating scale and the same depression rating scale, for assessment of response to mood stabilizers in bipolar patients with mixed symptoms.

METHODS

Patients

Volunteers for the present study were recruited through the Teaching and Research Program in Mood Disorders (PROPESTH) of Hospital Psiquiátrico São Pedro, in the city of Porto Alegre, Brazil. The provenance of volunteers varied widely, including public basic health units and private practices; some had responded to advertisements placed on the local media and through PROPESTH profiles on social

media. Subjects aged 18 to 65 years, who were not on psychopharmacological therapy or any other psychoactive drug specifically for mood disorders in the preceding 30 days, were eligible for inclusion. Those with substance abuse disorder were required to be substance-free for at least 30 days. Patients with organic brain syndrome, pregnant women, nursing mothers, individuals at current risk of suicide, and those meeting any criteria for inpatient psychiatric treatment were not included in the study. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital Psiquiátrico São Pedro, Porto Alegre, Brazil, with protocol #09013.

After a full explanation of the purpose of the study, written informed consent was obtained from each participant. First, participants were asked to complete two self-report instruments for mood disorders screening: the Patient Health Questionnaire (PHQ9) for unipolar mood disorder (de Lima Osorio *et al.*, 2009) and the Hypomanic Symptoms Checklist, Brazilian Version (HCL-BV-32) for bipolar mood disorder (Soares *et al.*, 2010). Volunteers who scored above the cutoff point for at least one of the two screening instruments subsequently underwent a structured diagnostic interview with administration of the MINI (Sheehan *et al.*, 1998) and Mini Mental (Folstein *et al.*, 1975). Subjects who received a DSM-IV-TR diagnosis of mood disorder through the MINI (depressive, hypomanic, or mixed episode) underwent a diagnostic clinical interview to confirm or rule out the screening diagnosis. Due to the outpatient nature of the program, volunteers with manic symptomatology were referred for psychiatric admission and were considered ineligible to participate further in the present study. The clinical interview was conducted by a clinical psychiatrist with ample experience in mood disorders. In the clinical interview, the diagnosis of mixed bipolar symptoms was not restricted to the

DSM-IV-TR mixed episode criteria; it was also based on the Cincinnati criteria (McElroy *et al.*, 1992; Swann *et al.*, 2013a) for mixed symptoms, which better approximate the criteria for the current DSM-5 mixed specifier. Patients who received a diagnosis of bipolar mood disorder with mixed symptoms at clinical interview were referred for treatment under a specific protocol. In an open trial design, patients were randomized to receive one of the three protocol mood stabilizers (carbamazepine, lithium carbonate or valproic acid) as monotherapy. After 8 weeks, response to medication was assessed (defined as a reduction of at least 50% in both the depression rating scale score and a mania rating scale score from baseline).

Regarding dosage, carbamazepine doses could range from 800 to 1200 mg/day (corresponding to plasma levels of 8 to 12 mcg/ml), lithium carbonate doses from 900 to 1200 mg/day (serum levels of 0.8 to 1.2 mEq/l) and valproic acid doses from 1000 to 1500 mg/day (plasma levels of 50 to 125 mcg/ml),

Assessments included the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (21-HAM-D) (Hamilton, 1960) and the Mania Rating Guide (MRG) (Shansis *et al.*, 2003). The MRG is a semi-structured interview designed by Shansis *et al.* (Shansis *et al.*, 2003) to aid in simultaneous completion of three mania rating scales: the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young *et al.*, 1978), the Bech-Rafaelsen Mania Scale (BRMS) (Bech *et al.*, 1979), and the Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M) (Altman *et al.*, 1994). The MRG comprises twenty-one psychopathological dimensions, which correspond to the items of the original scales, restructured into question form. The MRG not only enables easy scoring of all items of the

aforementioned scale, but also encompasses the vast spectrum of presentations of manic syndromes.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0; Armonk, NY: IBM Corp). Categorical and numerical variables were expressed as means and percentages. The non-parametric Cochran's Q test for repeated measures of dichotomous variables was used to assess the frequency of response to therapy by means of the depression rating scale and the mania rating scales. Spearman coefficients were used to assess correlations between the different mania scales. Finally, kappa coefficients were used to assess agreement between scales. Sample size calculation was performed for a 50% treatment response rate (95% confidence interval 0.2–0.4) and moderate agreement between scales (kappa = 0.5); this yielded an approximate sample size of $n = 70$. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

Demographic characteristics

A total of 68 consecutive bipolar type I and II outpatients with mixed symptoms completed the 8-week treatment period and were thus included for analysis. Of these, 56 (82.35%) were women and 12 (17.65%) were men, 53 (77.94%) were caucasian and 15 (22.06%) were non-caucasian. The mean age of the sample was

38.85 years (39.21 in females, 38.50 in males). The mean educational attainment was 9.08 years for men, 9.36 years for women, and 9.22 years overall.

Diagnostic criteria and rating scales

Of the 259 patients with mood disorders interviewed between 2010 and 2014 for the PROPESTH Study sample, 68 patients who had mixed symptoms and completed the 8-week study period were included (26.2% of the overall sample). Of these, 38 (55% of the mixed bipolar disorder sample) met the DSM-IV-TR “mixed episode” criteria, as assessed by the MINI, whereas the 30 remaining patients (45% of the mixed bipolar disorder sample) did not meet the strict DSM-IV-TR criteria, but had mixed symptoms as recognized by a clinical assessment based on the Cincinnati criteria (McElroy *et al.*, 1992).

Mean baseline scores for the patients with mixed symptoms who completed the study ($n=68$) were 19.20 for the 21-HAM-D, 10.04 for the YMRS, 7.04 for the BRMS, and 12.06 for the CARS-M. On week 8, mean scores were 13.69 for the 21-HAM-D, 5.75 for the YMRS, 4.98 for the BRMS, and 6.95 for the CARS-M.

Treatment response and agreement in response assessments

When response to the three mood stabilizers used in the study (carbamazepine, lithium carbonate or valproic acid) at 8 weeks was compared by combining the Hamilton Depression Rating Scale and each of the selected mania rating scales, the patterns of response observed were very similar (21-HAM-D +

YMRS = 22.1%, 21-HAM-D + BRMS = 20.6%, 21-HAM-D + CARS-M = 23.5%; $p < 0.368$) regardless of the combination of scales used for assessment (Figure 1). If the treatment response pattern of patients with mixed symptoms in the present sample had been assessed solely with mania rating scales, a statistically significant difference ($p < 0.003$) would have been observed between the response rate as assessed with the BRMS (41.2%) and the response rate as assessed with the YMRS (52.9%), as well as between response assessed by the BRMS (41.2%) and response assessed by the CARS-M (55.9%) ($p < 0.003$) (Figure 2).

Pairwise comparisons of agreement between response as assessed by the Hamilton Depression Rating Scale combined with one mania rating scale and response assessed by the same Hamilton Depression Rating Scale combined with another mania scale were as follows: 21-HAM-D + YMRS vs. 21-HAM-D + CARS-M, kappa = 0.87; 21-HAM-D + YMRS vs. 21-HAM-D + BRMS, kappa = 0.78; 21-HAM-D + CARS-M vs. 21-HAM-D + BRMS, kappa = 0.91 ($p < 0.001$) (Tables 1, 2 and 3).

Figures 3, 4 and 5 show the level of correlation on pairwise comparison across the three tested mania rating scales ($p < 0.001$).

DISCUSSION

The present study included patients with mixed symptoms, using a broader definition than the DSM-IV-TR criteria, at the time of data collection (2010–2014). Of 259 patients with a diagnosis of any mood disorder who took part in the PROPESTH Study, 68 subjects (26.2% of the sample) presented with mixed symptoms and completed the 8-week study period. It is worth noting that, if only those subjects who

completed the 8-week study period and met the restrictive DSM-IV-TR criteria for a mixed episode had been included, the sample size would have been reduced to 38 (i.e., 14.6% of all subjects diagnosed with mood disorder). The 30 remaining subjects (11.6% of the overall sample) accounted for 45% of the mixed-symptom sample, and were included in the study because, despite not meeting the DSM-IV-TR criteria, they presented with mixed symptoms at clinical assessment based on the Cincinnati criteria (McElroy *et al.*, 1992). The prevalence of mixed states is known to vary across different studies depending on the inclusion criteria. Goodwin and Jamison (Goodwin and Jamison, 2007), in an analysis of 18 representative studies in the field, found that the average rate of bipolar patients experiencing mixed symptoms was 28%. This rate is very close to the 26.2% found in the present study. Recently, Shim *et al.* (Shim *et al.*, 2015) enrolled a total of 331 bipolar patients in a study, of whom 65 (19.6%) were diagnosed with any mood episode with mixed features (52 exhibited three or more depressive symptoms during manic/hypomanic episodes and 13 exhibited three or more manic symptoms during depressed episodes). When the more restrictive DSM-IV-TR criteria were used, only 6.0% of patients were considered to have mixed episodes. Therefore, when DSM-5 criteria were applied, there was a greater than threefold increase in the number of bipolar patients (19.6%) in this study by Shim *et al.* (Shim *et al.*, 2015). Likewise, in the present study, when clinical criteria were applied, there was an almost twofold increase in the number of bipolar patients with mixed symptoms who completed the 8-week study period (26.2%). Hence, nearly half of patients in our sample were included through less restrictive criteria than those defined in the DSM-IV-TR; perhaps, similar prevalence

rates would have been observed if the DSM-5 criteria had been employed at the time.

Regarding symptom rating scale scores, the first striking finding was the mean 21-HAM-D score at baseline in the 68 mixed patients included. The baseline score was 19.2 points, which represents moderate depression; after 8 weeks of treatment, the mean score had declined to 13.7 points, which corresponds to mild depression. These 21-HAM-D scores confirm the major presence of depressive symptoms in mixed bipolar episodes, as demonstrated by several studies (Cassidy *et al.*, 1998b; Dilsaver *et al.*, 1999; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2004; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2003); in fact, these were termed “depressive mixed states” by Koukopoulos (Faedda *et al.*, 2015; Koukopoulos *et al.*, 2013). Conversely, in all three mania rating scales employed (YMRS, BRMS, and CARS-M), scores at baseline and after 8 weeks of treatment ranged from mild mania to questionable mania, which suggests that, in many patients with mixed symptoms, the dysphoric component is more frequent than the manic excitement component (Bertschy *et al.*, 2007).

In this 8-week open trial of bipolar patients with mixed symptoms, we assessed response to mood stabilizers (carbamazepine, lithium carbonate or valproic acid) using pairwise combinations of the Hamilton Depression Rating Scale (21-HAM-D) with one of three different mania rating scales (YMRS, BRMS, and CARS-M). The mean rate of response to the three tested mood stabilizers, defined as a $\geq 50\%$ reduction in the depression score in addition to a $\geq 50\%$ reduction in any one mania scale, was approximately 20%, regardless of the combination of scales used for assessment. This low response rate is consistent with the notion that patients in mixed states respond relatively poorly to mood stabilizer monotherapy than do

patients with manic or depressive symptoms alone (McElroy *et al.*, 1995); furthermore, combination pharmacological treatments are commonly encountered in bipolar disorder and, indeed, have been insufficiently studied in mixed states (McIntyre and Yoon, 2012), which also justifies the relatively low response rate found in this monotherapy study. The mean score reductions observed in the 68 patients with mixed symptoms who received mood stabilizer monotherapy in the present study were 5.5 points on the 21-HAM-D, 4.3 points on the YMRS, 2.0 points on the BRMS, and 5.1 points on the CARS-M. McIntyre and Yoon (McIntyre and Yoon, 2012) conducted an extensive review of the literature on the efficacy of each established antimanic agent in mitigating symptom severity in mixed bipolar I patients. They concluded that studies of mixed states are severely limited in their interpretability due to the definitions of mixed states employed across trials. In the present study, we used carbamazepine, lithium carbonate and valproic acid indistinctly and randomly because there is no evidence for any single atypical antipsychotic or second-generation anticonvulsant in mixed states (McIntyre and Yoon, 2012), and there has been surprisingly little research to affirm or refute the notion that mixed states are less responsive to lithium when compared to divalproex (McIntyre and Yoon, 2012; Swann *et al.*, 1997). As noted by McIntyre and Yoon (McIntyre and Yoon, 2012), notwithstanding the prevalence and illness burden associated with mixed states, no study has been conducted wherein the primary aim was to evaluate any agent in a homogeneous mixed-state subpopulation. Finally, it must be stressed that the efficacy of agents in these states cannot be extrapolated to the proposed DSM-5 specifier (McIntyre and Yoon, 2012; Vieta and Valenti, 2013). Interestingly, regarding patterns of response, the three mania rating scales used in

the present study have qualitative differences in the constructs they assess (Altman *et al.*, 1994). However, in the present study, this conceptual difference did not translate into a significant difference in evaluated response when these scales were combined with the 21-HAM-D. On the other hand, while assessing treatment response solely with mania rating scales in patients experiencing mixed symptoms is a highly questionable practice, the present study revealed significant differences in response as assessed with the BRMS alone (41.2%) vs. with the YMRS alone (52.9%) and assessed with the BRMS alone (41.2%) vs. with the CARS-M alone (55.9%) ($p < 0.003$) (Figure 3). These differences between the BRMS and the other two mania rating scales may be due to the aforementioned differences in construct; however, this is simply an exploratory hypothesis, as – it should be stressed – assessment of mixed symptoms using scales that only evaluate manic states does not seem appropriate. Manic-state rating instruments are incomplete because they do not adequately represent the signs and symptoms associated with manic subtypes, of which mixed bipolar state is the most important (Cassidy *et al.*, 1998a). In the present study, the three mania rating scales used have in common their omission of signs and symptoms relevant to mixed states. Cassidy *et al.* (Cassidy *et al.*, 1998a) pointed out the difficulty in psychometric assessment of manic patients by current mania rating scales and its impacts on the testing of treatments for mixed states. None of the mania rating scales comprehensively includes signs and symptoms relevant to mixed mania. Current scales provide very variable coverage even of classical manic symptoms, such as sleep, psychosis, and sexuality, and very poor coverage of dysphoric features (Cassidy *et al.*, 1998a). Therefore, in clinical trials, the dimensional hypothesis of mania might be of paramount importance to

measure the efficacy of new compounds, not only in the dimensions measured by the manic scales, but also in the depressive dimension (Perugi *et al.*, 2014; Swann *et al.*, 1997; Swann *et al.*, 2013b; Vieta and Valenti, 2013). In this respect, it is important to use selected symptoms of depression instead of total scores from depression scales (Cassidy *et al.*, 1998a; Cassidy *et al.*, 1998b; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2003), because some symptoms, such as insomnia and agitation, are shared by manic and depressive states. A decrease in scores of these symptoms does not necessarily mean that depressive symptoms have reduced. It is possible that a patient could experience worsening in core depressive symptoms without a change in total depression score (Gonzalez-Pinto *et al.*, 2003). For mixed depression, the identified factors of the mixed component include irritability/aggressiveness, flight of ideas/racing thoughts, psychomotor agitation, increased talkativeness, and distractibility (Swann *et al.*, 2013b). On the other hand, common to mixed mania are anxiety, one depressive component, irritability/hostility, and one component of psychosis, as well as the classic elevation of mood and psychomotor activation symptoms of mania (Swann *et al.*, 2013a; Swann *et al.*, 2013b).

Despite the aforementioned limitations, in the present study, we employed the most common strategy for assessment of response to psychopharmacological treatment in bipolar disorders with mixed symptoms, i.e., the joint use of a depression rating scale and a mania rating scale. Indeed, this strategy is conceptually questionable, as mixed symptoms are not merely the sum of depressive and manic symptoms, as the DSM-IV-TR suggested. Cassidy *et al.* (Cassidy *et al.*, 1998a) believe that mixed bipolar states cannot be studied by use of a standard depression rating scale along with a standard mania rating scale because standard depression

rating scales contain items such as insomnia, poor concentration, and weight loss, which are irrelevant to the distinctive mixed manic state. Furthermore, McIntyre and Yoon (McIntyre and Yoon, 2012) note that symptom improvement on total scores as measured by YMRS and HAM-D/MADRS perpetuates the unproven notion that mixed states are simply the coexistence of depressive and manic phenomenology. Despite these conceptual dilemmas regarding the most appropriate means of assessing the psychopathological spectrum of mixed states, we sought out to conduct a study of agreement between a depression rating scale combined with three different mania rating scales as a strategy for assessment of treatment response in mixed bipolar patients. Therefore, although our chosen strategy is debatable, we decided to compare whether the rate of response to mood stabilizers would vary across different mania rating scales used in combination with the same depression rating scale. Our key results showed that combinations of the 21-HAM-D with the YMRS, the BRMS, and the CARS-M – three of the main mania rating scales available – had high agreement for evaluation of response to mood stabilizers in this 8-week study. Kappa coefficients were quite high when we compared agreement between the pair formed by the 21-HAM-D and YMRS vs. the pair formed by 21-HAM-D and CARS-M ($\kappa=0.87$); between the pair formed by 21-HAM-D and YMRS vs. 21-HAM-D + BRMS ($\kappa=0.78$); and between the pair formed by 21-HAM-D and CARS-M vs. 21-HAM-D + BRMS ($\kappa=0.91$) ($p < 0.001$). Our findings suggest that, while clinicians await the development of valid and reliable scales that are truly capable of measuring the broad spectrum of mixed bipolar psychopathology, there is no single optimal mania rating scale to be used in combination with the 21-HAM-D for assessment of treatment response in patients with mixed symptoms.

There are few existing psychometric scales that adequately measure the mixed dimension (Berk *et al.*, 2007), but efforts are underway to develop a scale designed specifically for assessment of mixed symptoms in bipolar patients (Cassidy *et al.*, 1998a; Cavanagh, J. *et al.*, 2009; Gonzalez-Pinto *et al.*, 2003; Zimmerman *et al.*, 2014). For example, Cassidy *et al.* (Cassidy *et al.*, 1998a) developed a research instrument, the Scale for Manic States, which includes signs and symptoms relevant to both pure mania (15 items) and mixed mania (5 items). They concluded that dysphoric mood, mood lability, anxiety, guilt, suicidality, and irritability were the only symptoms significantly more common in the mixed group, but only two items (guilt and suicide) achieved a positive predictive value greater than 50% for the diagnosis of Bipolar Disorder, mixed. (32). However, the development of a specific instrument to assess the mixed dimension still requires additional samples for validation, and studies are needed to ascertain psychometric measurements for the mixed component (Pacchiarotti *et al.*, 2013).

Código de campo alterado

Some limitations should be considered in the interpretation of our data. First, the decision to combine a depression rating scale with a mania rating scale to assess response to mood stabilizer monotherapy in bipolar patients with mixed symptoms is questionable. The optimal instrument for this purpose would be a scale specifically designed to assess mixed symptoms; nevertheless, in the absence of a valid, reliable such instrument that has been tested in large samples, we chose to use the aforementioned strategy instead, however debatable. Second, in this study of agreement between pairs composed of a depression scale and a mania scale, the depression scale remained constant (21-HAM-D), whereas three different mania scales were tested. We could have used an additional depression scale designed to

assess a different construct (e.g., the MADRS) in the studied pairs of scales, to compare whether the agreement observed in the 21-HAM-D pairs would remain. Third, although our final sample was consistent with our sample size calculation, a larger sample would have been useful to enhance the precision of our results. A lower margin of error might have provided even more precise measures of agreement. On the other hand, our results were quite consistent, as the patients included in the present study were screened and assessed with valid, reliable instruments and underwent a clinical assessment that took into consideration the complexity of presentations of mixed bipolar disorder beyond the highly restrictive DSM-IV-TR criteria of the time. Despite the open-label design of this study, the response rate of ~20% after 8 weeks of randomization to receive carbamazepine, lithium carbonate or valproic acid, as assessed by combination of the 21-HAM-D and a mania rating scale, is a very interesting finding. Few studies have reported results from samples as homogeneous as ours, which was composed exclusively of mixed bipolar patients.

CONCLUSIONS

Taken together, the findings from the present study suggest, given the high degree of agreement between the tested pairs of depression and mania rating scales, that any of the mania scales commonly used in practice (YMRS, BRMS, CARS-M) can be combined with the HAM-D for assessment of response to mood stabilizer therapy in bipolar patients with mixed symptoms.

ACKNOWLEDGEMENTS

Edison Capp is a CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) scholarship recipient.

REFERENCES

Akiskal, H.S., 1992. The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III. *Clinical neuropharmacology* 15 Suppl 1 Pt A, 632A-633A.

Altman, E.G., Hedeker, D.R., Janicak, P.G., Peterson, J.L., Davis, J.M., 1994. The Clinician-Administered Rating Scale for Mania (CARS-M): development, reliability, and validity. *Biological psychiatry* 36, 124-134.

Angst, J., Cui, L., Swendsen, J., Rothen, S., Cravchik, A., Kessler, R.C., Merikangas, K.R., 2010. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *The American journal of psychiatry* 167, 1194-1201.

Baldessarini, R.J., Bolzani, L., Cruz, N., Jones, P.B., Lai, M., Lepri, B., Perez, J., Salvatore, P., Tohen, M., Tondo, L., Vieta, E., 2010. Onset-age of bipolar disorders at six international sites. *Journal of affective disorders* 121, 143-146.

Bech, P., Bolwig, T.G., Kramp, P., Rafaelsen, O.J., 1979. The Bech-Rafaelsen Mania Scale and the Hamilton Depression Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica* 59, 420-430.

Benazzi, F., Akiskal, H.S., 2001. Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *Journal of affective disorders* 67, 115-122.

Berk, M., Malhi, G.S., Cahill, C., Carman, A.C., Hadzi-Pavlovic, D., Hawkins, M.T., Tohen, M., Mitchell, P.B., 2007. The Bipolar Depression Rating Scale (BDRS): its development, validation and utility. *Bipolar disorders* 9, 571-579.

Bertschy, G., Gervasoni, N., Favre, S., Liberek, C., Ragama-Pardos, E., Aubry, J.M., Gex-Fabry, M., Dayer, A., 2007. Phenomenology of mixed states: a principal component analysis study. *Bipolar disorders* 9, 907-912.

Bourgeois, M., Verdoux, H., Mainard, C.H., 1995. [Dysphoric mania and mixed states]. *L'Encephale* 21 Spec No 6, 21-32.

Cassidy, F., Forest, K., Murry, E., Carroll, B.J., 1998a. A factor analysis of the signs and symptoms of mania. *Archives of general psychiatry* 55, 27-32.

Cassidy, F., Murry, E., Forest, K., Carroll, B.J., 1998b. Signs and symptoms of mania in pure and mixed episodes. *Journal of affective disorders* 50, 187-201.

Cavanagh, J., Schwannauer, M., Power, M., Goodwin, G.M., 2009. A novel scale for measuring mixed states in bipolar disorder. *Clinical psychology & psychotherapy* 16, 497-509.

de Lima Osorio, F., Vilela Mendes, A., Crippa, J.A., Loureiro, S.R., 2009. Study of the discriminative validity of the PHQ-9 and PHQ-2 in a sample of Brazilian women in the context of primary health care. *Perspectives in psychiatric care* 45, 216-227.

Dilsaver, S.C., Chen, Y.R., Shoaib, A.M., Swann, A.C., 1999. Phenomenology of mania: evidence for distinct depressed, dysphoric, and euphoric presentations. *The American journal of psychiatry* 156, 426-430.

Faedda, G.L., Marangoni, C., Reginaldi, D., 2015. Depressive mixed states: A reappraisal of Koukopouloscriteria. *Journal of affective disorders* 176, 18-23.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R., 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research* 12, 189-198.

Gonzalez-Pinto, A., Aldama, A., Pinto, A.G., Mosquera, F., Perez de Heredia, J.L., Ballesteros, J., Gutierrez, M., 2004. Dimensions of mania: differences between mixed and pure episodes. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 19, 307-310.

Gonzalez-Pinto, A., Ballesteros, J., Aldama, A., Perez de Heredia, J.L., Gutierrez, M., Mosquera, F., Gonzalez-Pinto, A., 2003. Principal components of mania. *Journal of affective disorders* 76, 95-102.

Goodwin, F.K., Jamison, K.R. 2007. *Manic-depressive Illness: Bipolar disorders and Recurrent Depression*, second edition. . Oxford University Press.

Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 23, 56-62.

Kotin, J.a.G., F.K., 1972. Depression during mania: clinical observations and theoretical implications. . *Am. J. Psychiatry* 129, 686-697.

Koukopoulos, A., Koukopoulos, A., 1999. Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *The Psychiatric clinics of North America* 22, 547-564.

Koukopoulos, A., Sani, G., Ghaemi, S.N., 2013. Mixed features of depression: why DSM-5 is wrong (and so was DSM-IV). *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 203, 3-5.

Koukopoulos, A., Sani, G., Koukopoulos, A.E., Manfredi, G., Pacchiarotti, I., Girardi, P., 2007. Melancholia agitata and mixed depression. *Acta psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, 50-57.

Kraepelin, E., 1899. *Psychiatrie*. Barth, Leipzig.

Malhi, G.S., Lampe, L., Coulston, C.M., Tanius, M., Bargh, D.M., Curran, G., Kuiper, S., Morgan, H., Fritz, K., 2014. Mixed state discrimination: a DSM problem that wont go away? *Journal of affective disorders* 158, 8-10.

McElroy, S.L., Keck, P.E., Jr., Pope, H.G., Jr., Hudson, J.I., Faedda, G.L., Swann, A.C., 1992. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *The American journal of psychiatry* 149, 1633-1644.

McElroy, S.L., Strakowski, S.M., Keck, P.E., Jr., Tugrul, K.L., West, S.A., Lonczak, H.S., 1995. Differences and similarities in mixed and pure mania. *Comprehensive psychiatry* 36, 187-194.

McIntyre, R.S., Yoon, J., 2012. Efficacy of antimanic treatments in mixed states. *Bipolar disorders* 14 Suppl 2, 22-36.

Ostergaard, S.D., Rothschild, A.J., Bertelsen, A., Mors, O., 2012. Rethinking the classification of mixed affective episodes in ICD-11. *Journal of affective disorders* 138, 170-172.

Pacchiarotti, I., Mazzarini, L., Kotzalidis, G.D., Valenti, M., Nivoli, A.M., Sani, G., Torrent, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Patrizi, B., Girardi, P., Vieta, E., Colom, F., 2011. Mania and depression. Mixed, not stirred. *Journal of affective disorders* 133, 105-113.

Pacchiarotti, I., Nivoli, A.M., Mazzarini, L., Kotzalidis, G.D., Sani, G., Koukopoulos, A., Scott, J., Strejilevich, S., Sanchez-Moreno, J., Murru, A., Valenti, M., Girardi, P., Vieta, E., Colom, F., 2013. The symptom structure of bipolar acute episodes: in search for the mixing link. *Journal of affective disorders* 149, 56-66.

Perugi, G., Akiskal, H.S., Micheli, C., Musetti, L., Paiano, A., Quilici, C., Rossi, L., Cassano, G.B., 1997. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *Journal of affective disorders* 43, 169-180.

Perugi, G., Quaranta, G., Dell'Osso, L., 2014. The significance of mixed states in depression and mania. *Current psychiatry reports* 16, 486.

Shansis, F., Grevet, E., Mattevi, B., Berlim, M., Maldonado, G., Santin, A., Fleck, M., Izquierdo, I., 2003. Development and application of the mania rating guide (MRG). *Revista brasileira de psiquiatria* 25, 91-95.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry* 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Shim, I.H., Woo, Y.S., Bahk, W.M., 2015. Prevalence rates and clinical implications of bipolar disorder "with mixed features" as defined by DSM-5. *Journal of affective disorders* 173, 120-125.

Shim, I.H., Woo, Y.S., Jun, T.Y., Bahk, W.M., 2014. A reevaluation of the possibility and characteristics in bipolar mania with mixed features: a retrospective chart review. *Psychiatry research* 215, 335-340.

Soares, O.T., Moreno, D.H., Moura, E.C., Angst, J., Moreno, R.A., 2010. Reliability and validity of a Brazilian version of the Hypomania Checklist (HCL-32) compared to the Mood Disorder Questionnaire (MDQ). *Revista brasileira de psiquiatria* 32, 416-423.

Swann, A.C., Bowden, C.L., Morris, D., Calabrese, J.R., Petty, F., Small, J., Dilsaver, S.C., Davis, J.M., 1997. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Archives of general psychiatry* 54, 37-42.

Swann, A.C., Lafer, B., Perugi, G., Frye, M.A., Bauer, M., Bahk, W.M., Scott, J., Ha, K., Suppes, T., 2013a. Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis. *The American journal of psychiatry* 170, 31-42.

Swann, A.C., Moeller, F.G., Steinberg, J.L., Schneider, L., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., 2007. Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes. *Bipolar disorders* 9, 206-212.

Swann, A.C., Suppes, T., Ostacher, M.J., Eudicone, J.M., McQuade, R., Forbes, A., Carlson, B.X., 2013b. Multivariate analysis of bipolar mania: retrospectively assessed

structure of bipolar I manic and mixed episodes in randomized clinical trial participants. *Journal of affective disorders* 144, 59-64.

Undurraga, J., Baldessarini, R.J., Valenti, M., Pacchiarotti, I., Vieta, E., 2012. Suicidal risk factors in bipolar I and II disorder patients. *The Journal of clinical psychiatry* 73, 778-782.

Vieta, E., Valenti, M., 2013. Mixed states in DSM-5: implications for clinical care, education, and research. *Journal of affective disorders* 148, 28-36.

Weygandt, W., 1899. *Über die Mischzustände des Manisch-Depressiven Irreseins*. J.F. Lehmann, Munich.

Winokur, G., 1969. *Manic-Depressive Illness*. C.V. Mosby, St. Louis, MO.

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., 1978. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 133, 429-435.

LEGENDS

Figure 1. Comparison of treatment response at 8 weeks in patients with mixed symptoms ($n=68$) as assessed by combining the Hamilton Depression Rating scale with one of three different mania rating scales.

Figure 2. Frequency of treatment response at 8 weeks in patients with mixed symptoms, as assessed by each mania rating scale ($n=68$).

Figure 3. Spearman correlations between the Young and Altman mania rating scales in a sample of patients with mixed symptoms ($n=68$).

Figure 4. Spearman correlations between the Young and Bech-Rafaelsen mania rating scales in a sample of patients with mixed symptoms ($n=68$).

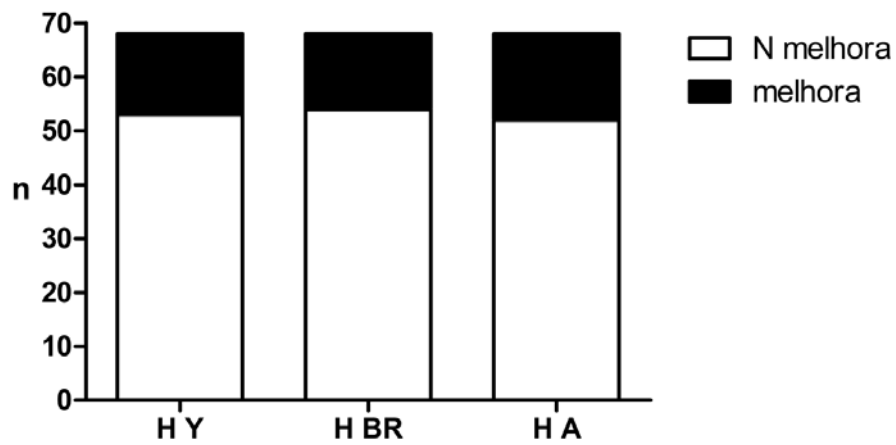
Figure 5. Spearman correlations between the Bech-Rafaelsen and Altman mania rating scales in a sample of patients with mixed symptoms ($n=68$).

Table 1. Agreement of treatment response in patients with mixed symptoms ($n=68$) as assessed by the Hamilton + Altman vs. Hamilton + Young scales.

Table 2. Agreement of treatment response in patients with mixed symptoms ($n=68$) as assessed by the Hamilton + Bech-Rafaelsen vs. Hamilton + Young scales.

Table 3. Agreement of treatment response in patients with mixed symptoms ($n=68$) as assessed by the Hamilton + Altman vs. Hamilton + Bech-Rafaelsen scales.

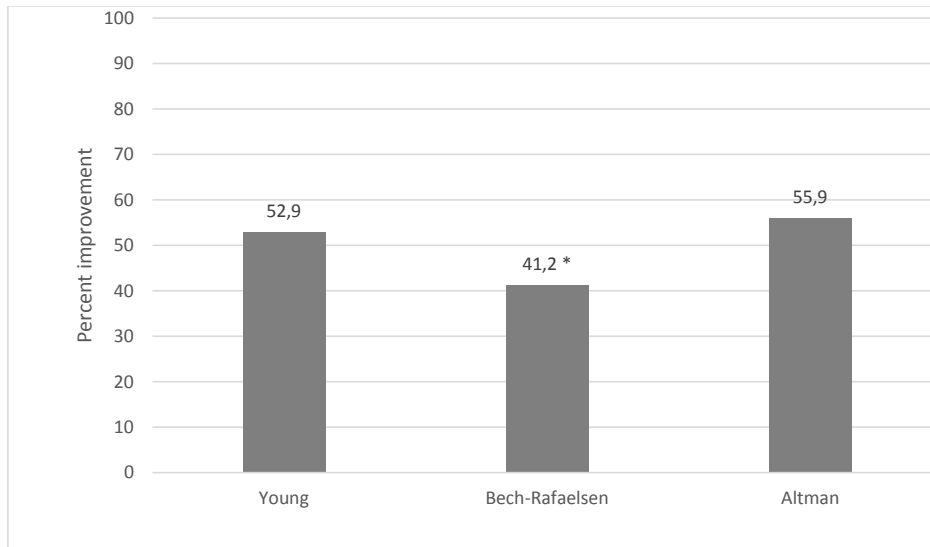
Figure 1



Cochran's Q test, $p < 0.368$

H = Hamilton Depression Rating Scale; Y = Young Mania Rating Scale; BR = Bech-Rafaelsen Mania Scale; A = Altman Clinician-Administered Rating Scale for Mania

Figure 2



Cochran's Q test, $p < 0.003$

H, Hamilton Depression Rating Scale; Y, Young Mania Rating Scale; BR, Bech-Rafaelsen Mania Scale; A, Altman Clinician-Administered Rating Scale for Mania

Figure 3

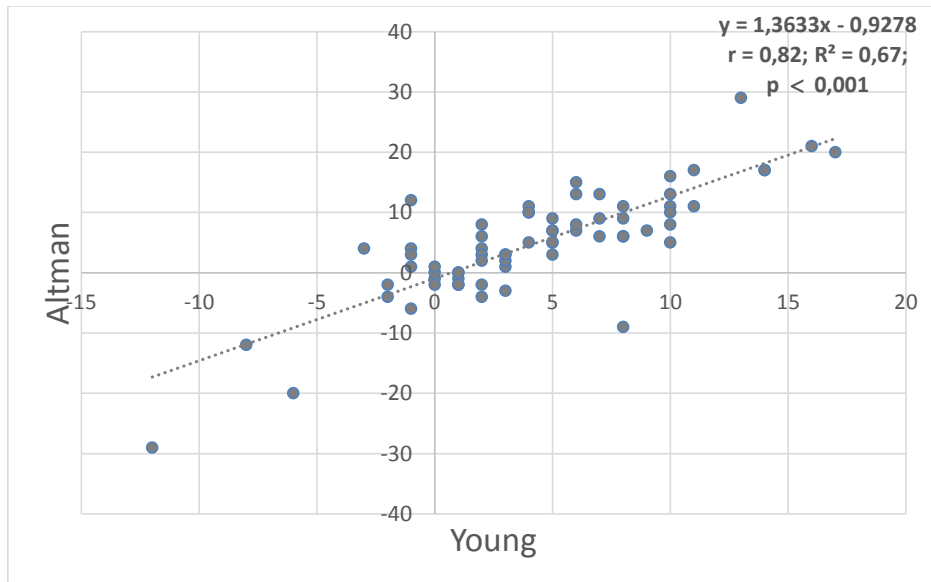


Figure 4

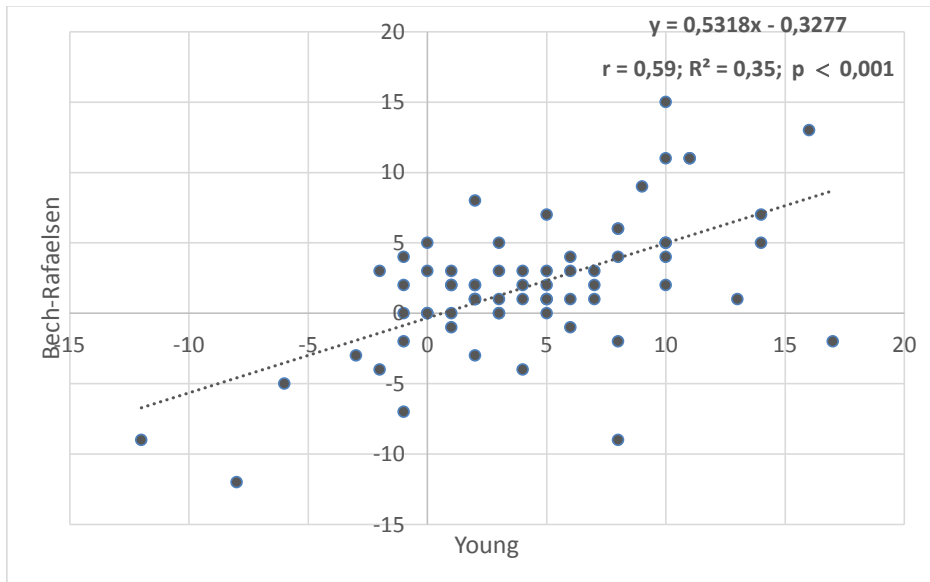


Figure 5

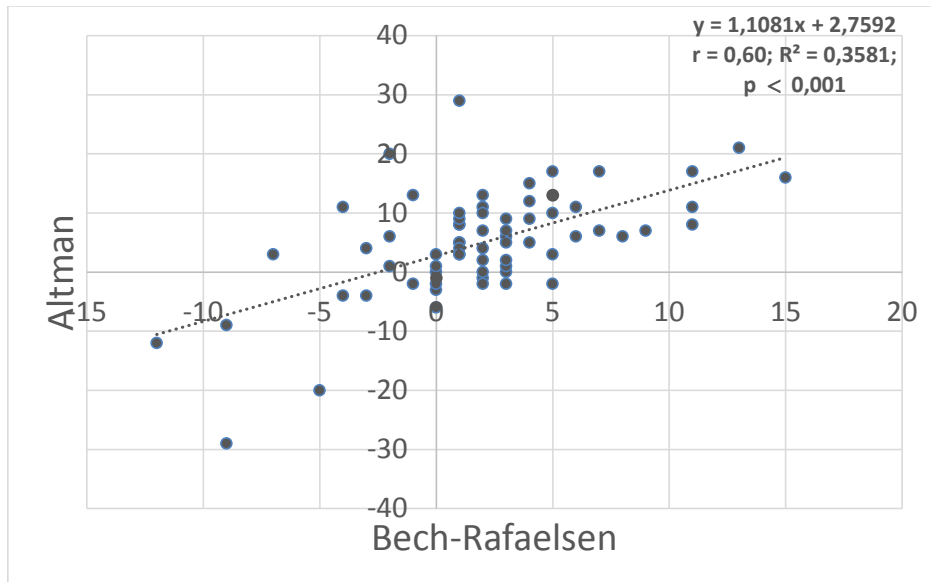


Table 1

Hamilton + Altman			
Hamilton + Young	Response <i>n</i> (%)	No response <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Response	14 (20.6)	1 (1.5)	15 (22.1)
No response	2 (2.9)	51 (75.0)	77.9)
Total	16 (23.5)	52 (76.5)	68 (100)

Kappa = 0.87 (95%CI 0.74–0.99); $p < 0.001$

Table 2

Hamilton + Bech-Rafaelsen			
Hamilton + Young	Response <i>n</i> (%)	No response <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)
Response	12 (17.6)	3 (4.4)	15 (22.1)
No response	2 (2.9)	51 (75.0)	53 (77.9)
Total	14 (20.6)	54 (79.4)	68 (100)

Kappa = 0.78 (95%CI 0.60–0.96); $p < 0.001$

Table 3

Hamilton + Bech-Rafaelsen			
Hamilton + Altman	Response n (%)	No response n (%)	Total n (%)
Response	14 (20.6)	0 (0.0)	15 (22.1)
No response	2 (2.9)	52 (76.5)	53 (77.9)
Total	16 (23.5)	52 (76.5)	68 (100)

Kappa = 0.91 (95%CI 0.80–1.00); $p < 0.001$

8 Considerações finais

No presente estudo, optamos pela estratégia mais frequentemente utilizada para a avaliação da resposta a medicações em pacientes bipolares com sintomatologia mista que é a utilização de uma escala de avaliação de sintomas depressivos em conjunto com uma escala de avaliação de sintomas maníacos. Essa é, de fato, uma estratégia que pode ser conceitualmente questionada, uma vez que - como já descrito aqui - a sintomatologia mista não é a mera soma de sintomas depressivos e maníacos, ou simplesmente a coexistência da fenomenologia depressiva e maníaca. Por outro lado, os poucos instrumentos existentes delineados para avaliação da sintomatologia mista merecem, ainda, de maiores amostras e melhores estudos para sua validação.

No entanto, a despeito desses adequados questionamentos conceituais sobre a forma mais adequada de avaliação do espectro psicopatológico dos estados mistos, nosso objetivo foi o de realizar um estudo de concordância entre uma escala de depressão associada a três diferentes escalas de mania como uma estratégia para avaliar a resposta de pacientes bipolares mistos a um determinado tratamento. Apesar de optarmos, portanto, por essa estratégia discutível, decidimos comparar se essa resposta a estabilizadores do humor iria variar se utilizadas diferentes escalas de avaliação de mania nesse conjunto formado sempre pela mesma escala de avaliação de sintomas depressivos. Nossos resultados principais evidenciaram que a utilização da 21-HAM-D associada a YMRS, a BRMS ou a CARS-M – três das principais escalas de mania existentes – possui alta concordância ao avaliar a resposta a medicações estabilizadoras do humor nesse estudo com duração de 8

semanas. Os valores de Kappa foram bastante altos (0.78, 0.87 e 0.91). Nossos resultados sugerem que, enquanto se aguardam escalas válidas e confiáveis que, de fato, possam medir o amplo espectro da psicopatologia bipolar mista, não haveria a preferência por uma escala de mania específica para ser associada à 21-HAM-D na avaliação da resposta a um tratamento em pacientes com sintomatologia mista.

Cabe salientar, ainda, que, embora esse tenha sido um estudo aberto, a resposta em torno de 20% ao tratamento em 8 semanas através da randomização para ácido valpróico, carbamazepina ou carbonato de lítio, avaliada pela associação da 21-HAM-D com uma escala de mania, é um achado bastante interessante. Poucos estudos trazem resultados a partir de amostras bastante homogêneas, como a nossa, que foi formada apenas por pacientes bipolares mistos.

Em conclusão, os achados do presente estudo sugerem, pelo alto grau de concordância entre os diferentes pares de escalas utilizadas, que qualquer uma das três principais escalas de mania (YMRS, BRMS, CARS-M) pode ser utilizada em associação à escala Hamilton de Depressão na avaliação da resposta a estabilizadores do humor em pacientes bipolares com sintomatologia mista.

9 Perspectivas

Pela gravidade da apresentação clínica, assim como pela importante prevalência e em função de uma pior resposta ao tratamento convencional, quando comparada com as sintomatologias maníaca e depressiva, a sintomatologia mista merece receber mais atenção de pesquisadores na área do Transtorno de Humor Bipolar.

Nesse sentido, um ponto de partida que parece ser fundamental seja a criação de escalas específicas para avaliação de sintomas mistos. Apesar de algumas poucas tentativas já terem sido realizadas nesse sentido, os estudos necessitam de maiores e mais homogêneas amostras para sua validação. Sabe-se, portanto, que são necessários estudos para buscar instrumentos com boas qualidades psicométricas capazes de melhor avaliar a dimensão mista no Transtorno de Humor Bipolar. Uma possível perspectiva que me coloco como pesquisador, junto ao grupo que coordeno de Transtornos de Humor, é o de realizar uma tentativa de criação desse tipo de instrumento psicométrico em nível de pós-doutorado, assim como seguir na linha de pesquisa implementada no PROPESTH da busca de um tratamento efetivo com as medicações atualmente disponíveis no Sistema Público.

10 Anexos

ANEXO 1 – Escala Hamilton de Depressão

**ESCALA DE HAMILTON
AVALIAÇÃO DA DEPRESSÃO (HAM-D 21 itens)**

1	HUMOR DEPRIMIDO	ESCORE
	0. Ausente 1. Sentimentos relatados apenas ao ser perguntado 2. Sentimentos relatados espontaneamente, com palavras 3. Comunica os sentimentos com expressão facial, postura, voz e tendência ao choro 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente	
2	SENTIMENTOS DE CULPA	
	0. Ausentes 1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros 2. Idéias de culpa ou ruminção sobre erros passados ou más Acções 3. A doença atual é um castigo. Delírio de culpa 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras	
3	SUCÍDIO	
	0. Ausente 1. Sente que a vida não vale a pena 2. Desejaria estar morto; pensa na possibilidade de sua morte 3. Idéias ou gestos suicidas 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria)	
4	INSÔNIA INICIAL	
	0. Sem dificuldade 1. Tem alguma dificuldade ocasional, isto é, mais de meia hora 2. Queixa de dificuldade para conciliar todas as noites	
5	INSÔNIA INTERMEDIÁRIA	
	0. Sem dificuldade 1. Queixa-se de inquietude e perturbação durante a noite 2. Acorda à noite; qualquer saída da cama (exceto para urinar)	
6	INSÔNIA TARDIA	
	0. Sem dificuldade 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono ao deixar a cama	
7	TRABALHOS E ATIVIDADES	
	0. Sem dificuldade 1. Pensamento/sentimento de incapacidade, fadiga, fraqueza relacionada às atividades; trabalho ou passatempos 2. Perda de interesse por atividades (passatempos, trabalho) – quer diretamente relatada pelo paciente, ou indiretamente, por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa se esforçar para o trabalho ou atividades). 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda da produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente passa menos de 3h em atividades externas (passatempos ou trabalho hospitalar) 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar de outras atividades além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem auxílio	
8	RETARDO	
	0. Pensamento e fala normais	

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Leve retardo durante a entrevista 2. Retardo óbvio à entrevista 3. Estupor completo 	
9	AGITAÇÃO <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhuma 1. Brinca com as mãos ou com os cabelos, etc 2. Troce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios 	
10	ANSIEDADE PSÍQUICA <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem ansiedade 1. Tensão e irritabilidade subjetivas 2. Preocupação com trivialidades 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou fala 4. Medos expressos sem serem inquiridos 	
11	ANSIEDADE SOMÁTICA (sintomas fisiológicos de ansiedade: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructações; palpitações, cefaléia, hiperventilação, suspiros, sudorese, freqüência urinária) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Leve 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante 	
12	SINTOMAS SOMÁTICOS GASTROINTESTINAIS <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Perda do apetite, mas alimenta-se voluntariamente; sensações de peso no abdome 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos 	
13	SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL <ol style="list-style-type: none"> 0. Nenhum 1. Peso nos membros, costas ou cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgia. Perda de energia e cansaço 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2 	
14	SINTOMAS GENITAIS (perda da libido, sintomas menstruais) <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausentes 1. Leves distúrbios menstruais 2. Intensos 	
15	HIPOCONDRIA <ol style="list-style-type: none"> 0. Ausente 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo) 2. Preocupação com a saúde 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc 4. Idéias delirantes hipocondriacas 	
16	PERDA DE PESO (Marcar A ou B; A – pela história; B – pela avaliação semanal do psiquiatra responsável) <p>A.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Sem perda de peso 1. Provável perda de peso da doença atual 2. Perda de peso definida <p>B.</p> <ol style="list-style-type: none"> 0. Menos de 0,5kg de perda por semana 1. Mais de 0,5kg de perda por semana 2. Mais de 1kg de perda por semana 	

17	CONSCIÊNCIA DA DOENÇA 0. Reconhece que está deprimido e doente 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, necessidade de repouso 2. Nega estar doente	
18	VARIAÇÃO DIURNA (se há variação dos sintomas pela manhã ou à noite; caso não haja variação, marcar 0) 0. Ausentes 1. Leve 2. Grave	
19	DESPERSONALIZAÇÃO E DESREALIZAÇÃO (Idéias nihilistas, sensações de irrealidade) 0. Ausentes 1. Leves 2. Moderadas 3. Graves 4. Incapacitantes	
20	SINTOMAS PARANOIDES 0. Nenhum 1. Desconfiança 2. Idéias de referência 3. Delírio de referência e perseguição	
21	SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS 0. Nenhum 1. Leves 2. Graves	

ESCORE TOTAL = _____ PONTOS

ANEXO 2 – Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-m)

**ANEXO 1: Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR)
(Bech P, Rafaelsen O, Kramp P, Bolwig T, 1978)
Versão em português: Shansis F, Berlim M, Mattevi B, Maldonado G,
Izquierdo I, Fleck M, 2003**

Lista de Definições

1. Atividade (motora)

- 0: Atividade motora normal, expressão facial adequada.
- 1: Atividade motora levemente aumentada, expressão facial vívida (animada).
- 2: Atividade motora um tanto excessiva, gestos vívidos (animados).
- 3: Atividade motora francamente excessiva, movimentando-se a maior parte do tempo. Levanta-se uma ou várias vezes durante a entrevista.
- 4: Constantemente ativo, inquieto e com muita energia. Mesmo se solicitado, o paciente não consegue sentar sossegado.

2. Atividade (verbal)

- 0: Atividade verbal normal.
- 1: Um tanto falante.
- 2: Muito falante, sem intervalos espontâneos na conversação.
- 3: Difícil de interromper.
- 4: Impossível de interromper, domina completamente a conversação.

3. Fuga de idéias

- 0: Discurso coeso, sem fuga de idéias.
- 1: Descrições vívidas (animadas), explicações e elaborações sem perder a conexão com o tópico da conversação. O discurso ainda é coeso.
- 2: Repetidamente, é difícil para o paciente permanecer no tema, uma vez que o paciente é distraído por associações ao acaso (freqüentemente faz rimas, sons, trocadilhos, partes de versos ou música).
- 3: A linha de pensamento é regularmente interrompida por associações dispersivas.
- 4: É difícil a impossível seguir a linha de pensamento do paciente, uma vez que o paciente constantemente pula de um assunto para outro.

4. Voz/Nível de ruído

- 0: Volume de voz normal.
- 1: Fala alto sem ser barulhento.
- 2: Voz discernível à distância, um tanto barulhenta.
- 3: Vociferante, voz discernível à longa distância, barulhento, cantando.
- 4: Gritando, berrando, ou usando outras formas de barulho devido à rouquidão.

5. Hostilidade/destrutividade

- 0: Sem sinais de impaciência ou hostilidade.
- 1: Um tanto impaciente ou irritável, mas o controle está mantido.
- 2: Marcadamente impaciente ou irritável. Provocação mal tolerada.
- 3: Provocativo, faz ameaças, mas pode ser acalmado.
- 4: Violência física manifesta. Fisicamente destrutivo.

6. Humor (sentimentos de bem-estar)

- 0: Humor neutro.
- 1: Humor levemente elevado, otimista, mas ainda adaptado à situação.
- 2: Humor moderadamente elevado, gracejando, rindo.
- 3: Humor marcadamente elevado, exuberante tanto nas atitudes quanto no discurso.
- 4: Humor extremamente elevado, completamente inadequado à situação.

7. Auto-estima

- 0: Auto-estima normal.
- 1: Auto-estima levemente aumentada, vangloriando-se um pouco.
- 2: Auto-estima moderadamente aumentada, vangloriando-se. Uso freqüente de superlativos.
- 3: Gabando-se, idéias irreais.
- 4: Idéias grandiosas; impossível de ser corrigido.

8. Contato

- 0: Contato normal.
- 1: Levemente intrometido, "metendo o bedelho".
- 2: Moderadamente intrometido e argumentador.
- 3: Dominador, manipulador, diretivo, mas ainda dentro do contexto.
- 4: Extremamente dominante e manipulador, fora do contexto.

9. Sono (média das últimas 3 noites)

- 0: Duração habitual do sono.
- 1: Duração do sono reduzida em 25%.
- 2: Duração do sono reduzida em 50%.
- 3: Duração do sono reduzida em 75%.
- 4: Ausência de sono.

10. Interesse sexual

- 0: Interesse e atividades sexuais habituais.
- 1: Leve aumento do interesse e das atividades sexuais.
- 2: Moderado aumento do interesse e das atividades sexuais.
- 3: Marcado aumento do interesse e das atividades sexuais, como demonstrado pelas atitudes e discurso.
- 4: Completamente e inadequadamente absorto na sexualidade.

11. Trabalho*A. Na primeira avaliação do paciente*

- 0: Atividade de trabalho normal.
- 1: Atividade levemente aumentada, mas a qualidade do trabalho está levemente reduzida, uma vez que a motivação está mudando; o paciente está relativamente suscetível a distrações.
- 2: Atividade aumentada, mas motivação claramente flutuante. O paciente tem dificuldades em julgar a qualidade de seu próprio trabalho e a qualidade está de fato diminuída. Frequentemente discute no trabalho.
- 3: Capacidade para trabalho claramente reduzida e de tempos em tempos o paciente perde o controle. Tem que parar de trabalhar e ser afastado. Se o paciente é hospitalizado, ele pode participar algumas horas por dia das atividades da enfermaria.
- 4: O paciente está (ou deveria estar) hospitalizado e incapaz de participar de atividades de enfermaria.

B. Em avaliações semanais

- 0: a) O paciente retomou o trabalho no seu nível de atividade normal.
b) Quando o paciente não terá nenhum problema em retomar o trabalho normal.
- 1: a) O paciente está trabalhando, mas o esforço está um pouco reduzido devido a ter mudado a sua motivação.
b) É duvidoso se o paciente pode retomar o trabalho normal em escala completa, devido à tendência à distração e mudança de motivação.
- 2: a) O paciente está trabalhando, mas a um nível claramente reduzido, por exemplo, devido a episódios de não-comparecimento.
b) O paciente ainda está hospitalizado ou em dispensa. Ele só está hábil a retomar o trabalho se precauções especiais forem tomadas: supervisão próxima e/ou redução do tempo.
- 3: O paciente ainda está hospitalizado ou afastado e é incapaz de retomar o trabalho. No hospital, ele participa algumas horas por dia nas atividades da enfermaria.
- 4: O paciente ainda está hospitalizado e, em geral, incapaz de participar das atividades da enfermaria.

ANEXO 3 – Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-m) ou Escala de Altman

Anexo 1: Escala Administrada pelo Clínico para Avaliação de Mania (EACA-M) (Altman e cols, 1994): versão em português Adaptação: Shansis F, Berlim M, Mattevi B, Maldonado G, Izquierdo I, Fleck M.

Paciente: _____

Data: ____/____/____ Avaliador: _____

Fator 1 (item 1-10): _____ Fator 2 (item 11-15): _____ Pontuação total: _____

Nota: Para completar esta escala, as informações devem ser obtidas não apenas a partir da entrevista com o paciente, mas também de outras fontes confiáveis, incluindo familiares, equipe de enfermagem, registros hospitalares, etc. Em geral, o período de tempo para a aferição dos sintomas deve ser o dos últimos 7 dias, podendo ser mais longo quando for necessário.

1. Humor Elevado/Eufórico (Otimismo inapropriado relacionado com o presente ou com o futuro, que tenha se mantido por pelo menos várias horas e que tenha sido desproporcional às circunstâncias).

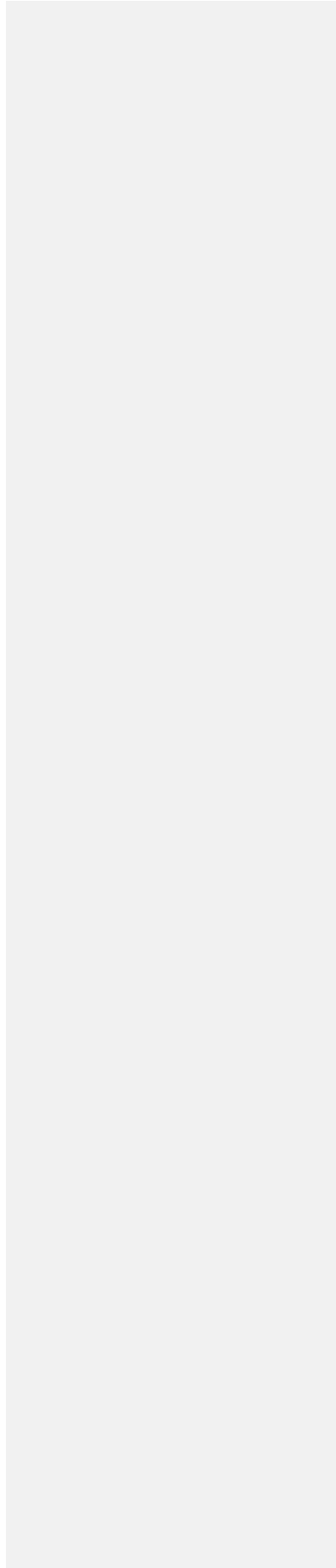
- 0 Ausente
- 1 Discreto, por exemplo, animado, mais alegre do que os outros, de questionável significância clínica.
- 2 Leve, mas com o humor definidamente elevado ou expansivo, excessivamente otimista e relativamente desproporcional às circunstâncias.
- 3 Moderado, humor e “visão de mundo” claramente desproporcionais às circunstâncias.
- 4 Severo, humor claramente eufórico.
- 5 Extremo, claramente exaurido, sentimentos extremos de bem-estar, riso inapropriado e/ou cantando.

- Houve momentos, na última semana ou mês, em que você se sentiu estranhamente bem, alegre ou feliz?
- Você sentiu como que se todas as coisas fossem se realizar exatamente da maneira como você queria?
- Isso difere de seu humor normal? Quanto tempo durou?

2. Irritabilidade/Agressividade (O paciente demonstrou, recentemente, tanto na entrevista quanto fora dela, expressão evidente de raiva, irritabilidade ou aborrecimento. Não incluir meros sentimentos subjetivos de raiva/aborrecimento, a menos que sejam expressados abertamente).

- 0 Ausente
- 1 Discreta, aborrecimento ocasional, de questionável significância clínica.
- 2 Leve, relativamente argumentativo, expressa prontamente aborrecimento com pacientes, equipe ou entrevistador, ocasionalmente irritado durante a entrevista.
- 3 Moderada, freqüentemente pragueja, perde a calma, ameaça, irrita-se excessivamente com alguns tópicos, isolamento pode ser necessário, freqüentemente irritável durante a entrevista.
- 4 Severa, ocasionalmente agressivo, pode arremessar objetos, danificar bens, é necessário impor limites, irritação inapropriada ou excessiva, contenção pode ser necessária, a entrevista tem de ser interrompida devido a excessiva irritabilidade.
- 5 Extrema, episódios de violência contra as pessoas ou objetos, contenção física é necessária.

- Como você tem lidado, em geral, com as pessoas?
- Você tem se sentido irritável ou raivoso? O quanto do seu dia você se sente assim?
- Você se envolveu mais do que o usual em discussões ou brigas? Com que freqüência?



3. Atividade Hipermotora (Demonstrou, recentemente, tanto na entrevista quanto fora dela, manifestações visíveis de hiperatividade motora generalizada. Não incluir meros sentimentos subjetivos de inquietação não relacionados à medicação).

- 0 Ausente
 - 1 Discreto aumento, de duvidosa significância clínica.
 - 2 Leve, caminha ocasionalmente, incapaz de sentar calmamente na cadeira.
 - 3 Moderada, caminha com frequência na Unidade, incapaz de ficar sentado.
 - 4 Marcada, movimentando-se ou caminhando de forma quase constante.
 - 5 Extrema, sinais contínuos de hiperatividade, tal que o paciente precisa ser contido para evitar exaustão.
- Houve momentos nos quais você era incapaz de ficar sentado ou momentos em que você teve que ficar se movimentando ou dando passos para trás e para a frente?

4. Pressão para Falar (Quantidade e ritmo de discurso aumentado, acelerado ou premente, tanto na entrevista quanto fora dela).

- 0 Ausente
- 1 Discreto aumento, de duvidosa significância clínica.
- 2 Leve, notadamente mais verborréico do que o normal, mas a conversação não é difícil.
- 3 Moderada, tão verborréico que a conversação é difícil; alguma dificuldade para interromper o discurso do paciente.
- 4 Marcada, a conversação do paciente é tão rápida que é difícil mantê-la, marcadamente difícil interromper o discurso.
- 5 Extrema, o discurso é tão rápido ou contínuo que o paciente não pode ser interrompido.

5. Fuga de Idéias/Pensamentos Acelerados (Discurso acelerado com mudanças abruptas de tópico para tópico, usualmente baseado em associações compreensíveis, estímulos distrativos ou jogos de palavras. Quando severa, as associações podem ser tão difíceis de entender que frouidão de associação ou incoerência também podem estar presentes. Aceleração de pensamento refere-se ao relato subjetivo do paciente quanto a estar tendo pensamentos rápidos dentro de sua mente).

- 0 Ausente
 - 1 Discreta, episódios ocasionais de duvidosa significância clínica.
 - 2 Leve, episódios ocasionais de mudança abrupta de tópico com pequeno prejuízo na compreensibilidade ou paciente relata pensamentos acelerados ocasionais.
 - 3 Moderada, episódios freqüentes com algum prejuízo na compreensibilidade, ou o paciente relata pensamentos acelerados freqüentes que são disruptivos ou aflitivos.
 - 4 Severa, episódios muito freqüentes com prejuízo definido.
 - 5 Extrema, a maior parte do discurso consiste de rápidas mudanças de tópico que são difíceis de acompanhar.
- Você se sentiu incomodado por ter muitos pensamentos de uma só vez?
 - Você teve pensamentos acelerados dentro de sua mente? Com que frequência? Isso impediu seu funcionamento?

6. Distração (A atenção é muito facilmente direcionada para estímulos externos não importantes ou irrelevantes; i.e., barulho de uma sala contígua, livros numa prateleira, roupas do entrevistador, etc. **Excluir** distração devida a intrusões de alucinações visuais e/ou auditivas ou delírios. Pontue baseado apenas na **observação**).

- 0 Ausente
- 1 Discreta, de duvidosa significância clínica.
- 2 Leve, presente, mas não interfere na tarefa ou na conversação.
- 3 Moderada, alguma interferência na conversação ou na tarefa.
- 4 Severa, freqüente interferência na conversação ou na tarefa.
- 5 Extrema, impossível direcionar a atenção do paciente para uma tarefa ou conversação.

7. Grandiosidade (Auto-estima aumentada e avaliação não realista ou inapropriada do valor, importância, poder, conhecimento ou habilidade pessoal).

- 0 Ausente.
- 1 Auto-estima ou confiança discretamente aumentada, mas de questionável significância clínica.
- 2 Leve, auto-estima definitivamente inflada ou percepção exagerada das habilidades relativamente desproporcional às circunstâncias.
- 3 Moderada, auto-estima inflada claramente desproporcional às circunstâncias, idéias de intensidade delirante fronteiriça.
- 4 Severa, delírios de grandeza definidos.
- 5 Extrema, absorto em delírios de grandeza.

- Você se sentiu mais auto-confiante do que o usual?
- Você sentiu que era uma pessoa particularmente importante ou que você tinha poderes especiais, conhecimento ou habilidades fora do comum?
- Há alguma missão ou propósito especial para sua vida?
- Você tem alguma relação especial com Deus?

8. Necessidade Diminuída de Sono (Menor necessidade de sono do que o usual para sentir-se descansado. **Não** pontue dificuldade na forma de insônia inicial, intermediária ou tardia).

- 0 Ausente
- 1 Até 1 hora a menos de sono do que o usual.
- 2 Até 2 horas a menos de sono do que o usual.
- 3 Até 3 horas a menos de sono do que o usual.
- 4 Até 4 horas a menos de sono do que o usual.
- 5 Quatro ou mais horas a menos de sono do que o usual.

- Quanto tempo você precisa dormir normalmente?
- Você vem necessitando dormir menos do que o usual para se sentir descansado?
- Quanto tempo a menos de sono você precisa/precisou?

9. Energia Excessiva (Com energia incomum ou mais ativo do que o usual sem a esperada fadiga, durando pelo menos vários dias).

- 0 Ausente.
- 1 Discretamente com mais energia, de questionável significância.
- 2 Aumento definido no nível de atividade ou menos fatigado do que o usual, não atrapalha o funcionamento.
- 3 Claramente mais ativo do que o usual com pouca ou nenhuma fadiga, interferência ocasional no funcionamento.
- 4 Muito mais ativo do que o usual com pouca fadiga e clara interferência no funcionamento normal.
- 5 Extrema, ativo durante todo o dia com pouca ou nenhuma fadiga ou necessidade de dormir.

- Você teve mais energia do que o usual para fazer as coisas?
- Você tem sido mais ativo do que o usual ou teve o sentimento de que você poderia funcionar por todo o dia sem se sentir cansado?

10. Julgamento Empobrecido (Excessivo envolvimento em atividades sem o reconhecimento do grande potencial de conseqüências dolorosas; intromissão, chamando inapropriadamente a atenção para si próprio).

- 0 Ausente.
- 1 Discreto, mas de questionável significância clínica (i.e., aumento de chamadas telefônicas, intromissão ocasional).
- 2 Leve, mas exemplos definidos (i.e., relativamente intrometido, sexualmente provocativo, cantando inapropriadamente).
- 3 Moderado, assume tarefas ou responsabilidades sem o treinamento apropriado, imprudências financeiras, gastando dinheiro além dos seus limites financeiros ou da necessidade, intromissão freqüente.
- 4 Severo, promiscuidade sexual, hipersexualidade, comportamento extremamente intrometido, coloca-se em dificuldades econômicas significativas.
- 5 Extremo, comportamento intrometido contínuo requerendo imposição de limites, excessivas chamadas telefônicas a toda hora, comportamento antisocial, envolvimento excessivo em atividades, desconsiderando as conseqüências.

- Quando você estava se sentindo eufórico ou irritável, você fez coisas que causaram problemas para você ou sua família?
- Você gastou dinheiro inconseqüentemente?
- Você assumiu responsabilidades para as quais você não era qualificado?

11. Transtorno de Pensamento (Pensamentos do paciente com prejuízo na capacidade de compreensão como manifestado pela sua fala. Isto pode ser devido a um ou a uma combinação dos seguintes fatores: incoerência, frouxidão de associação(ões), neologismos, pensamento ilógico. Não pontue fuga de idéias, a menos que seja severa).

- 0 Ausente.
- 1 Situações ocasionais que são de questionável significância clínica.
- 2 Algumas situações definidas, mas pouco em nenhum prejuízo na compreensão.
- 3 Situações freqüentes e pode haver algum prejuízo na compreensão.
- 4 Severo, situações muito freqüentes com marcado prejuízo na compreensão.
- 5 Extremo, a maioria ou toda a fala está distorcida, tornando impossível compreender sobre o que o paciente está falando.

12. Delírios (Crenças falsas fixas, variando desde idéias delirantes a delírios completos – **incluindo grandiosidade**).

Especifique o tipo: _____

Determine se humor-congruente: _____ ou humor-incongruente: _____.

- 0 Ausente.
- 1 Suspeito ou provável.
- 2 Definitivamente presente, mas não completamente convicto, incluindo idéias de referência ou persecutórias sem absoluta convicção.

- 3 Definitivamente presente com completa convicção, mas pouca, se existe alguma, influência no comportamento.
- 4 O delírio possui um efeito significativo sobre os pensamentos, sentimentos ou comportamento do paciente (p.ex., preocupado com a crença de que os outros estão tentando prejudicá-lo).
- 5 Ações baseadas em delírios possuem importante impacto sobre o paciente ou os outros (p.ex., parar de se alimentar devido à crença de que a comida está envenenada, bater em alguém devido à crença de que os outros o estão prejudicando).

- Você sentiu que alguém estava tentando lhe prejudicar ou lhe machucar sem razão? Você pode dar um exemplo?
- Você sentiu como se você estivesse sendo controlado por uma força ou um poder externo? (Exemplo?)
- Você sentiu como se as pessoas no rádio ou na televisão estivessem falando para você, sobre você, ou se comunicando com você de alguma forma especial? (Exemplo).
- Você teve alguma (outra) crença ou idéia estranha ou não usual?
- Estas crenças interferiram com o seu funcionamento de alguma maneira?

13. Alucinações (Uma percepção sensorial sem estimulação externa em relevante órgão sensorial).

Especifique o tipo: _____

Determine se humor-congruente: _____ ou humor-incongruente: _____.

- 0 Ausente
 - 1 Suspeito ou provável.
 - 2 Presente, mas o sujeito está geralmente consciente de que isto se deve a sua imaginação e pode ignorá-la.
 - 3 Definitivamente presente com completa convicção, mas pouca, se existe alguma, influência no comportamento.
 - 4 As alucinações possuem efeito significativo sobre os pensamentos, sentimentos ou ações do paciente (p.ex., trancar as portas para evitar perseguidores imaginários).
 - 5 As ações baseadas em alucinações possuem importante impacto no paciente e nos outros (p.ex., o paciente conversa tanto com as vozes que isto interfere com o seu funcionamento normal).
- Você ouviu sons ou vozes de pessoas falando quando não havia ninguém ao redor? (Exemplo.)
 - Você enxergou algumas visões ou sentiu alguns odores que os outros não perceberam? (Exemplo.)
 - Você teve algumas (outras) percepções estranhas ou não usuais?
 - Estas experiências interferiram com o seu funcionamento de alguma forma?

14. Orientação (Prejuízo na memória recente ou remota, ou desorientação quanto a pessoas, lugares ou tempo).

- 0 Ausente
- 1 Discreto prejuízo, mas de questionável significância clínica (p.ex. esquece datas.)
- 2 Leve, mas prejuízo definido (p.ex, inseguro quanto à orientação de tempo e espaço, ou algum prejuízo em poucos aspectos da memória recente ou remota).
- 3 Moderada (p.ex, confuso sobre onde ele (a) está ou não consegue se lembrar de eventos muito importantes da sua vida).
- 4 Severa (Desorientado ou grave prejuízo na memória).

5 Extrema (p.ex, completamente desorientado quanto ao tempo, espaço, pessoas e/ou é incapaz de recordar numerosos eventos importantes da sua vida).

- Você teve recentemente problemas em se lembrar de quem você era, datas ou de eventos atuais?
- Você sabe o dia da semana, o mês, o ano e o nome deste lugar?

15. Insight (Dimensão na qual o paciente demonstra uma consciência ou entendimento de sua doença emocional, comportamento aberrante e/ou uma necessidade correspondente por tratamento psiquiátrico/psicológico.)

0 Insight está presente (p.ex, o paciente admite doença, mudança de comportamento ou necessidade de tratamento.)

1 Insight parcial está presente (p.ex, o paciente sente que ele (a) possa possivelmente estar doente ou necessitando de tratamento, mas não está seguro disso.)

2 O paciente admite mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento, mas atribui isso a fatores externos plausíveis ou não-delirantes (p.ex, conflito marital, dificuldades no trabalho, estresse.)

3 O paciente admite mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento, mas dá explicações delirantes (p.ex, está sendo controlado por forças externas, morrendo de câncer, etc.)

4 Falta completa de insight. O paciente nega mudança de comportamento, doença ou necessidade de tratamento.

- Você sente que atualmente sofre de problemas emocionais ou psicológicos de algum tipo?
- Como você explicaria o seu comportamento ou sintomas?
- Você atualmente acredita que precisa de tratamento psiquiátrico?

Soma dos itens do Fator 1:

0-7 = Nenhuma ou questionável mania

8-15 = Mania leve

16-25 = Mania moderada

26 ou mais = Sintomas maníacos severos

ANEXO 4 – Escala de Avaliação de Young modificada (EAM-m)

ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA - EAM

Roteiro de entrevista para preenchimento da EAM

Instruções

A entrevista de avaliação para preenchimento da EAM é, *a priori*, não estruturada. As perguntas descritas aqui são APENAS um roteiro para que, na avaliação do paciente maniaco, nenhum dos itens da EAM deixe de ser avaliado. Portanto, o avaliador tem liberdade de realizar outras perguntas que julgar necessárias para avaliação de um determinado item, ou então, omitir outras, se o paciente (ou a observação direta) já tiverem oferecido informações sobre o item a que elas se referem.

As perguntas em parênteses devem ser feitas somente para complementar informações, podendo ser omitidas se o avaliador as julgar desnecessárias para a avaliação do item em questão.

O entrevistador deve julgar as condições do paciente no momento da entrevista, a partir do seu relato, mas privilegiando a observação direta.

Antes de iniciar a entrevista, deve-se observar no prontuário do paciente dados referentes ao seu nome, idade, endereço de moradia, data e hora de entrada no serviço, bem como dados referentes a suas condições sócio-culturais. Além disso, considerar relatos referentes a insônia, comportamento agressivo, agitação, irritabilidade e comportamento sexual inadequado nas últimas 48 h. Essas informações são importantes para avaliação de itens como conteúdo do pensamento (neste caso sempre considerar a condição sócio-cultural do paciente), irritabilidade, atividade psicomotora e interesse sexual, quando o paciente nega alterações. Nesses casos, confrontar gentilmente o paciente e observar suas respostas. Lembrar-se, contudo, que SEMPRE deve ser privilegiada a resposta do paciente e a observação direta.

A escala deve ser pontuada somente após o término da entrevista, e não no decorrer dela. Não é necessário que o paciente tenha todos os itens descritos numa determinada chave de gradação, mas apenas um, o que basta para que esta chave seja marcada. Considerar a alteração que permeia a maior parte da entrevista.

Entrevista

Itens e perguntas-guia

Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Com quem você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)

11. Insight

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário]

04. Sono

Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário]

05. Irritabilidade

Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas tem deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

02. Atividade psicomotora

Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário]

03. Interesse sexual

Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito "paquerador"? Alguém reclamou de algo que você tenha feito, neste

sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário]

06. Fala

Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR]

08. Conteúdo do pensamento

Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das pessoas não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as pessoas têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso? Você tem a impressão de que as outras pessoas estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você acha que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçando para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?)

08. Conteúdo do pensamento

Você acredita que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum está acontecendo ou para acontecer? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo no seu corpo ou cabeça?

01. Humor elevado

Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia-a-dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras pessoas acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isto lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR]

Encerramento: Estas eram as perguntas que eu precisava fazer. Tem alguma que você acha importante dizer, que eu não perguntei, ou alguma coisa que gostaria de perguntar?

Obs.: Os itens 07, 09 e 10 da EAM são preenchidos exclusivamente a partir da observação direta.

Item - definição

01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada a intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

02. Atividade motora - energia aumentada

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

03. Interesse sexual

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

Graus

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, auto-confiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando
- (X) Não avaliado

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)
- (X) Não avaliado

- (0) Normal; sem aumento
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas
- (X) Não avaliado

04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

- (0) Não relata diminuição do sono
- (1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual
- (2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual
- (3) Relata diminuição da necessidade de sono
- (4) Nega necessidade de sono
- (X) Não avaliado

05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor, apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

- (0) Ausente
- (2) Subjetivamente aumentada
- (4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria
- (6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo
- (8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível
- (X) Não avaliado

06. Fala (velocidade e quantidade)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

- (0) Sem aumento
- (2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual
- (4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborrico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)
- (6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)
- (8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador)
- (X) Não avaliado

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

- **Circunstancialidade:** fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;
- **Tangencialidade:** incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;
- **Fuga de idéias:** verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;
- **Ecolalia consonante:** repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;
- **Incoerência:** fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

- (0) Sem alterações
- (1) Circunstancial; pensamentos rápidos
- (2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados
- (3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante
- (4) Incoerência; comunicação impossível
- (X) Não avaliado

08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maniaco, incluem:

- *Idéias místicas*: de conteúdo religioso;
- *Idéias paranóides*: crença de estar sendo molestado ou perseguido;
- *Idéias de grandeza*: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;
- *Idéias de referência*: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

09. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

10. Aparência

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

- (0) Normal
- (2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis
- (4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso
- (6) Idéias supervalorizadas
- (8) Delírios
- (X) Não avaliado

- (0) Ausente, cooperativo
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado
- (4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível
- (X) Não avaliado

- (0) Arrumado e vestido apropriadamente
- (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados
- (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero
- (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante
- (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras
- (X) Não avaliado

- (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento
- (1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento
- (2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento
- (3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento
- (4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento
- (X) Não avaliado

ANEXO 5 – Guia para Avaliação do Estado Maníaco (GAEM)

Mania Rating Guide (MRG)

Abbreviation of the original scales

- MRS – Mania Rating Scale
- CARS/M – Clinician-Administered Rating Scale for Mania
- BRMS – Bech-Rafaelsen Mania Scale

1. MOOD (MRS-1, CARS/M-2, BRMS-6)

- How has your mood been in the last two weeks?
- Have there been moments in the last weeks in which you have felt too well, cheerful or happy? If yes, please give an example.
- Does this differ from your regular mood? How long does it last?
- Have you felt or do you feel more excited or happier than other people?
- This excitement was or is disproportional to the circumstances? If yes, please give an example.
- Have you been or are you more euphoric or more optimistic than usual? If yes, please give an example.
- Have you felt or are you feeling exhausted for being so excited?
- Have you had any laughter outburst in an inappropriate moment? If yes, please give an example.
- Have you become more playful than usual? If yes, please give an example.

2. ENERGY (MRS-2, CARS/M-9)

- How has your energy been for doing things in the last two weeks?
- Have you had more energy than usual to do things?
- Have you been more active than usual or had the feeling that 'you could 'function' all day without being tired?
- Do you feel or have you felt less tired than usual?
- Does it interfere with your daily activities? If yes, please give an example.
- Do you feel more agitated than usual?

3. ACTIVITY (MRS-3, CARS/M-3, BRMS-1)

- Have you been more active in the last two weeks?
 - Have you been moving more than usual?
 - Have you been gesticulating more than usual?
-

- Have there been moments in which you cannot remain sitting?
 - Have there been moments in which you have to keep moving or walking uninterruptedly?
 - Do you become tired of moving or walking so much?
 - Has someone had to hold you to make you stop moving and/or walking?
- 4. SEXUAL INTEREST (MRS-3, CARS/M-10, BRMS-10)**
- How has your sexual interest been in the last two weeks?
 - Have you been thinking or speaking more than usual about sex?
 - Have you had more sexual relationships than usual?
 - Have you had more sexual partners than usual?
- 5. NEED OF SLEEPING (MRS-4, CARS/M-8, BRMS-9)**
- How has your sleep been in the last two weeks?
 - How much time do you usually need to sleep?
 - Have you had to sleep less than usual to feel rested?
 - How many less hours have you needed/do you need to sleep? (Convert in percentage).
 - How has your sleep been in the last three nights?
- 6. IRRITABILITY (MRS-5, CARS/M-2, BRMS-5)**
- How is your relationship with other people?
 - Have you felt more irritable or upset than usual? If yes, please give an example.
 - Have you lost your temper or been more impatient than usual? If yes, please give an example.
 - Have you been more upset with other people than usual? If yes, please give an example.
 - Are there some subjects that when spoken irritate or upset you? If yes, please give an example.
 - Have you reached to the point of throwing objects far away or damaging things? If yes, please give an example.
 - Have you been more involved in arguments or fights than usual?
 - Have you reached the point of physically aggressing someone? If yes, please why?
- 7. SPEECH (MRS-6, CARS/M-4, BRMS-2)**
- Have you been more talkative than usual?
 - Do you feel that sometimes you cannot stop talking?
 - Do you think you have been talking or talk more than usual?
 - People say that it has been more difficult to talk with you than usual? What is the reason?
 - Subjective: Observe the patient's speech: whether he/she can be interrupted or not and/or whether he/she 'dominates' or not the conversation.
- 8. THOUGHT/FLIGHT OF IDEAS (MRS-7, CARS/M-5, BRMS-3)**
- Have you felt upset for having many thoughts in your mind at the same time?
 - Have you had episodes in which your thoughts were much more rapid than usual (i.e. 'mental confusion')?
 - Have these very fast thoughts (i.e., mental confusion) interfered with your daily activities? If yes, please give an example.
 - Do you have difficulties in completing a thought?
- 9. GRANDIOSITY (MRS-8, CARS/M-7, BRMS-7)**
- Have you felt more confident about yourself than usual? To what degree (discrete, mild, moderate, etc.)?
 - Have you felt that you were a particularly important person or that you had special powers, beyond-normal knowledge or capabilities? If yes, please give an example.
 - Is there any special mission or purpose for your life. If yes, which one?
 - Do you have any special relationship with Good? If yes, which one?
 - Have you heard/seen things that only you have heard/seen? If yes, please give an example.
 - Have you been or are you more suspicious of other people than usual? If yes, please give an example.
 - Do you have the feeling that the things around you are related to you? If yes, please give an example.
 - Do you have the feeling of being controlled by someone or by any force? If yes, please give an example.
- 10. INSIGHT (MRS-11, CARS/M-15)**
- Do you think your behavior is different than usual?
 - Do you think you are ill?
 - Do you think you need treatment?
- 11. JUDGEMENT (CARS/M-10)**
- When you were feeling euphoric or irritable, have you done things that caused trouble for you and your family? If yes, please give an example.
-

- Have you spent money without assessing the consequences of that? If yes, please give an example.
- Have you been involved in 'rave parties' or in great parties? If yes, please give an example.
- Have you taken on tasks and/or responsibilities for which you were not qualified? If yes, please give an example.
- Have you taken attitudes connected or been involved in risk situations? If yes, please give an example.
- Have you made more phone calls than usual?

12. DISTRACTIBILITY (MRS-7, CARS/M-6)

- Have you been more inattentive than usual?
- This inattentiveness bothers your conversations and/or interfere with your daily activities?
- Do you manage to finish your activities?
- Subjective: Observe the level of attention of the patient.

13. WORK (BRMS-11)

- Have you been able to work in the last two weeks?
- How is your motivation to work?
- How is your performance at work?
- Have you been relating with your working colleagues as usual?
- Have you 'lost' your temper ('your mind') at work?
- In case the patient is not currently working: Do you think you could come back to work whenever you were in better conditions?
- In case the patient be weekly assessed: In the last week have you resumed your work as you usually did? Have you had difficulties to resume them for being too inattentive or because you motivation was oscillating too much? Have you been absent from your work very often? Have you been fired from your work for some time? Have you stopped working for being hospitalized?
- In case the patient be hospitalized: Have you managed to participate in recreational activities?

14. DELUSIONS (CARS/M-12)

- Have you felt as if you were being controlled by an external force or power? If yes, please give an example.
- Have you felt as if people on the radio or TV were talking to you, about you or communicating with you in a special way? If yes, please give an example.
- Have you had any (other) strange or unusual belief or idea?
- Have these beliefs anyhow interfered with your functioning?

15. HALLUCINATIONS (CARS/M-13)

- Have you heard sounds or voices when there was no one near you? If yes, please give an example.
- Have you had visions or felt some odors that other people did not perceive? If yes, please give an example.
- Have you had some (other) strange or unusual perceptions?
- Have these experiences anyhow interfered with your functioning?

16. ORIENTATION (CARS/M-14)

- Have you recently had problems to remember who you were, dates or current events?
- Do you know what the current day of the week, month, year and the name of this place are?

17. AGGRESSIVE BEHAVIOR (MRS-9, CARS/M-2)

- Subjective: Observe in the patient signs of irritation and/or aggressive behavior.

18. APPEARANCE (MRS-10)

- Subjective: Observe how the patient is dressed (i.e., how is his/her general appearance) and if his/her clothes are adequate to the circumstances.

19. VOICE VOLUME (BRMS-4)

- Subjective: Observe the patient's voice volume.

20. CONTACT (BRMS-8)

- Subjective: Observe if the patient has an intrusive, questioning, dominating and/or controlling behavior and whether these behaviors are or not pertinent to the context.

21. THOUGHT (CARS/M-11)

- Subjective: Observe the patient's capability of understanding, incoherence, loosening of associations, neologisms, illogical thought. We are not punctuating here the flight of ideas.

