

## Os Estados Mistos: Cem anos depois de Emil Kraepelin<sup>1</sup>

Sandra Almeida\*

### Resumo:

Emil Kraepelin descreveu, pela primeira vez, os estados mistos em 1899. Definiu seis tipos de estados mistos em que existiriam simultaneamente sintomas do humor, pensamento e motricidade, de pólos opostos. Distinguiu ainda dois grupos de formas mistas: as formas de transição e as formas autónomas<sup>1</sup>. Anos mais tarde, este conceito foi revitalizado por Akiskal. Segundo este autor, os estados mistos surgem quando o episódio afectivo é de uma polaridade oposta à do temperamento<sup>2,3,4</sup>. Cada vez mais, este tipo de episódios tem um lugar nuclear e fulcral no diagnóstico da doença bipolar, sendo que estudos recentes demonstram que a sua definição é mais abrangente e alargada que aquela descrita pela DSM-IV<sup>5</sup>. Faz-se uma revisão sumária da evolução do conceito de estados mistos, desde a antiguidade até aos nossos dias.

**Palavras-Chave:** Estados mistos; Kraepelin; Evolução do Conceito.

### *Mixed States: A hundred years after Emil Kraepelin*

#### **Abstract:**

*Emil Kraepelin first described mixed states, in 1899. He defined six types of mixed states, as a combination of opposite mood, thought and behavioural symptoms, and he further distinguished two groups of mixed forms, the transition and the autonomous forms<sup>1</sup>. This concept, revitalized by Akiskal*

*describes an affective episode that happens in a person with a temperament of opposite polarity<sup>2,3,4</sup>. Thus, mixed states have a nuclear place in the diagnosis of mood disorder and recent studies have gone beyond the limited DSM – IV<sup>5</sup> definition of affective disorders. The current paper aims at creating a summary review of the evolution of mixed states since the ancient times till today.*

**Keywords:** Mixed States; Kraepelin; Concept Evolution.

### I. A ERA PRÉ-KRAEPELINIANA

As primeiras descrições daquilo a que podemos hoje chamar “estados mistos”, remontam ao trabalho dos antigos médicos Gregos. Destes, destacam-se Hipócrates (460-337ac) e Aretaeus de Cappadocia. Para além de presumir que a mania e a melancolia não eram duas doenças distintas mas sim manifestações da mesma perturbação, este descreveu a coexistência de sintomas de depressão e de mania simultaneamente<sup>6,7</sup>.

Já no século XIX, Heinroth criou uma complexa classificação das doenças mentais onde, pela primeira vez, se incluíam os estados mistos. Esta classificação abarcava estados designados por “mistura de exaltação e de fraqueza” e encontravam-se divididos em três categorias, como se pode ver na tabela 1. Os estados mistos, tais como são descritos actualmente, poderiam eventualmente encaixar-se no primeiro e no terceiro grupo<sup>7</sup>.

<b>“Mixture of exaltation and weakness” (Hyper-Asthenias)</b>
First group Mixed Mood Disorders (animi morbid complicati) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ectasis melancholica</li> <li>2. Melancholia moria</li> <li>3. Melancholia furens</li> <li>4. Melancholia mixta catholica</li> </ol>
Second group Mixed Mental Disorders (morbid mentis mixti) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Paranoia anoa</li> <li>2. Paranoia anomala</li> <li>3. Paranoia anom. Maniaca</li> <li>4. Paranoia anom. Catholica</li> </ol>
Third group Mixed Volition Disorders (morbid voluntatis mixti, athymia) <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Panphobia, Melancholia hypochondriaca</li> <li>2. Athymia melancholica</li> <li>3. Athymia paranoica</li> <li>4. Athymia melancholico-maniaca</li> </ol>

**Tabela 1** - Mixture of exaltation and depression (according to Heinroth, 1818) – Marneros, 2001.

Para além deste, outros autores como Grien-singer, Pohl e Focke descreveram estados de sobreposição de sintomas maníacos e depressivos, cada um com denominações e particularidades próprias. Todavia, a descrição fenomenológica e a conceptualização do conceito viria a surgir alguns anos mais tarde com Emil Kraepelin.

## II. A ERA KRAEPELINIANA

O criador do conceito de “estados mistos” como o conhecemos hoje, é indiscutivelmente Emil Kraepelin. Foi este, com o auxílio do seu pupilo Wilhelm Weagandt, quem descreveu e clarificou fenomenologicamente este estado clínico, o conceptualizou e o categorizou à luz dos trabalhos de autores anteriores.

Kraepelin usa os termos “estados mistos” (*Mischzustande*) e “formas mistas” (*Mischformen*) pela primeira vez na 5ª edição (1896) do seu livro de texto e conceptualiza-os definitivamente na 6ª edição (1899)<sup>8</sup>.

Ele referia que “(...) quando um largo número de casos pertencentes à insanidade maníaco-depressiva, são examinados de forma mais pormenorizada, encontram-se várias transições entre as formas básicas (a mania e a depressão)... observam-se reais misturas entre o exaltamento maníaco e os sintomas depressivos”. Afirmava ainda Kraepelin “(...) frequentemente encontramos quadros de estados de passagem (*Ausstandsbilder*) que não correspondem exactamente nem à excitação maníaca nem à depressão, mas que representam uma mistura de sinais patológicos das duas formas de manifestações da loucura maníaco-depressiva. É nestes períodos de transição dum estado para o outro, e que duram por vezes várias semanas ou mesmo meses, que a mistura é mais clara (...)”<sup>1,8</sup>.

Para explicar o aparecimento destes quadros, Kraepelin admite que possam corresponder a fenómenos que no decurso da evolução

clínica só parcialmente se modificam e se transformam nos opostos, fazendo-se em momentos sucessivos. Alguns fenômenos parciais modificar-se-iam mais rapidamente do que os outros, coexistindo em certos momentos fenômenos clínicos das fases maníaca e depressiva.

O grande mérito e a singularidade deste trabalho foi a clareza e a astúcia com que Kraepelin olhou para estes quadros clínicos, conseguindo dissecar e emparelhar de forma oposta os três fenômenos fundamentais: o humor, o pensamento e a ação. De acordo com o seu pensamento, se o paciente apresentasse um destes três componentes, numa

polaridade oposta aos outros dois, poderia ser diagnosticado como estado misto. Baseado nesta linha de dissertação, ele combina e descreve seis tipos de estados mistos (tabela 2):

- 1. Mania depressiva ou ansiosa** (*depressive oder ängstliche Manie*)
- 2. Mania com pobreza do pensamento** (*ideenarme Manie*)
- 3. Mania Inibida** (*gehemmte Manie*)
- 4. Estupor Maníaco** (*manischer Stupor*)
- 5. Depressão agitada ou excitada** (*erregte Depression*)
- 6. Depressão com fuga de ideias** (*ideenflüchtige Depression*)

	Humor	Pensamento	Motricidade
<b>1. Mania depressiva ou ansiosa</b>	↑↓	↑	↑
<b>2. Mania com pobreza do pensamento</b>	↑	↓	↑
<b>3. Mania inibida</b>	↑	↑	↓
<b>4. Estupor maníaco</b>	↑	↓	↓
<b>5. Depressão agitada ou excitada</b>	↓	↓	↑
<b>6. Depressão com fuga de ideias</b>	↓	↑	↓

**Tabela 2** - Os seis tipos de estados mistos segundo E. Kraepelin.

Para além destes subtipos, Kraepelin distinguiu ainda duas classes gerais de estados mistos, conforme a evolução<sup>1</sup>:

### **1. As formas de transição**

São, como o nome indica, formas de transição entre as duas formas fundamentais: a mania e a depressão ou vice-versa.

### **2. As formas autónomas**

São descritas como um episódio distinto dentro da doença.

Nessa altura, Kraepelin vai ainda mais longe, dando uma perspectiva evolutiva e de prognóstico destes estados clínicos<sup>1,8</sup> (tabela 3).

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomas opostos (relativamente ao humor, pensamento e motricidade)</li> <li>• Presença frequente de sintomas psicóticos</li> <li>• Duração mais prolongada dos episódios (mais crônicos que a mania ou a depressão)</li> <li>• Presença de história familiar e pessoal de insanidade maníaco-depressiva</li> <li>• Curso periódico (ao contrário da Demência Praecox)</li> </ul>
--

**Tabela 3** - Características clínicas dos Estados Mistos segundo Kraepelin – Perugi e Akiskal, 2005.

Este autor deu-nos, incontestavelmente, uma visão inovadora destes estados clínicos. Foi responsável pela sua consolidação e conceptualização. Este tema é ainda hoje, e talvez mais do que nunca, actual.

Infelizmente entre 1930 e 1970, este conceito caiu no desinteresse e no esquecimento, devido, em grande parte, à oposição sistemática de vários psiquiatras, sobretudo dos psiquiatras alemães (Karl Jaspers, a escola de

Wernicke, Kleist e Leonhard, Kurt Schneider). K. Schneider negou completamente a existência dos estados mistos, restringindo-os às formas transitórias. Como resultado desta oposição, os estados mistos foram extintos, durante quatro décadas, do trabalho clínico e da investigação em psiquiatria<sup>6,7,9</sup>.

### III. A ERA ACTUAL: O RENASCIMENTO DOS ESTADOS MISTOS

Somente a partir da década de setenta resurgiu nos Estados Unidos o interesse pelos estados mistos, com as contribuições de Himmelhoch (1976), Post (1989), McElroy (1992), Akiskal (1992) e Bauer (1994) e posteriormente na Europa: em Itália (Perugi e o grupo de PISA), em França (Estudo EPIMAN) e na Alemanha (Marneros, 1991).

De acordo com vários autores, o único contributo inovador desde 1899 foi introduzido por Akiskal e colaboradores<sup>2,10</sup>. Segundo ele, os estados mistos surgem quando num temperamento irrompe um episódio do pólo oposto. Este descreve três tipos de estados mistos que são apresentados na tabela 4.

<b>Tipo I</b>	<b>Temperamento depressivo + Mania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A mania é geralmente psicótica e muitas vezes cursa com sintomas psicóticos não catafímicos.</li> <li>• Associada às Psicoses Transitórias breves.</li> <li>• Abuso de estimulantes e álcool.</li> </ul>
<b>Tipo II</b>	<b>Temperamento ciclotímico + Depressão major</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geralmente sem características psicóticas.</li> <li>• Diagnóstico mais frequente: Perturbação borderline da personalidade.</li> <li>• Abuso de estimulantes, sedativos-hipnóticos e de álcool.</li> <li>• Tentativas de suicídio frequentes.</li> </ul>
<b>Tipo III</b>	<b>Temperamento hipertímico + Depressão major</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressão agitada (inquietação, insónia e aceleração do pensamento).</li> <li>• Resistência a vários ciclos de antidepressivos.</li> <li>• Corresponde ao grupo com indicação para potenciação com Lítio.</li> </ul>

**Tabela 4** - Temperamento e estados mistos segundo Akiskal, 1992 e Marneros, 2001.

Todavia, apesar deste conceito ser considerado inovador, também Kraepelin já tinha sugerido no seu livro de texto “Manic-Depressive Insanity and Paranoia,” (1921)<sup>1</sup> que existiam formas dependentes das “disposições” ciclotímica, hipertímica, depressiva e irritável.

Esta questão de que o temperamento influencia o episódio afectivo foi largamente avaliada e estudada. A maioria dos estudos concluem que a mania pura parece surgir de uma personalidade hipertímica ao contrário da mania disfórica que parece surgir, pelo contrário, de uma personalidade ciclotímica ou depressiva<sup>11,12,13</sup>.

#### O estado da Arte – Os critérios de diagnóstico

Actualmente os estados mistos são designados por mania mista, *mania disfórica ou depressão durante a mania* como sinónimos<sup>3</sup>. Assim, a definição ampla de Kraepelin foi substituída no DSM-IV (APA, 1994)<sup>5</sup> por critérios que requerem a presença simultânea de sintomas de mania e de depressão major pelo período mínimo de uma semana.

Infelizmente ainda não existe uma definição de estados mistos que seja aceitável para a maioria dos investigadores e clínicos.

Estudos recentes focam a sua atenção na definição de “mania mista” ou “mania disfórica”, no sentido de apontar uma linha de corte para a presença de um ou mais, dois ou mais ou três ou mais sintomas depressivos durante o episódio maníaco<sup>12,13,14,15</sup>.

Uma das tentativas de operacionalização dos critérios para mania mista foi executada por McElroy<sup>15</sup> dando origem aos conhecidos critérios de Cincinnati (tabela 5).

#### The Cincinnati criteria

Operational Diagnostic Criteria for Dysphoric Mania or Hypomania:

- I. A full manic or hypomanic syndrome by DSM-III-R criteria
- II. Simultaneous presence of at least three associated depressive symptoms from the following list:

(for a definite diagnosis three depressive symptoms are present;  
for a probable diagnosis two symptoms are present;  
for a possible diagnosis, one symptom is present)

1. Depressed mood
2. Markedly diminished interest or pleasure in all, or almost all, activities
3. Substantial weight gain or increase in appetite
4. Hypersomnia
5. Psychomotor retardation
6. Fatigue or loss of energy
7. Feelings of worthlessness or excessive or inappropriate guilt
8. Feelings of helplessness or hopelessness
9. Recurrent thoughts of death, recurrent suicidal ideation, or a specific plan for committing suicide.

Tabela 5

Os critérios de Cincinnati – McElroy et al, 1992.

Neste estudo encontraram-se características que distinguem a mania mista da mania pura como uma maior prevalência no sexo feminino, um maior número de episódios mistos anteriores, uma maior probabilidade do início da doença ser com um episódio misto e um maior número de suicídios<sup>15</sup>. Outra tentativa de operacionalização dos cri-

térios de diagnóstico dos estados mistos foi feita por Perugi<sup>13</sup> através dos critérios de **PISA**. Estes critérios aproximam-se mais do conceito original definido por Kraepelin como podemos observar na tabela 6. Também neste estudo, à semelhança do anterior, foram encontradas características próprias para estes quadros clínicos (semelhantes ao estudo de McElroy).

- |   |
|---|
| <p>A. A state of sustained (at least two weeks) emotional instability and/or perplexity in which depressive and manic symptoms are simultaneously present in a fluctuating manner. Opposite extreme manifestations in at least two of the following five areas should be present at the same time:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Mood (anxious-sad versus euphoric-irritable)</li><li>2. Thought flow (slowing versus racing)</li><li>3. Thought content (depressive versus expansive)</li><li>4. Perceptual disturbance (depressive versus expansive)</li><li>5. Motility (retardation versus acceleration)</li></ol> <p>B. At least two of the following:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Labile or hypersyntonic, i.e., heightened emotional resonance</li><li>2. Low threshold for anger-hostility, especially impulse dyscontrol</li><li>3. Major shifts in sexual drive from habitual baseline</li><li>4. Marked sleep disturbances</li><li>5. Diurnal variations of at least one of the items listed under A</li></ol> <p>C. Adequate interpersonal relationships and affective responses in the premorbid and/or inter-episodic phases.</p> |
|---|

Tabela 6 - Critérios de Pisa – S. Diego para estados mistos – Perugi et al, 1997.

Outro estudo (o estudo francês **EPIMAN**<sup>14</sup>) foi realizado também com o intuito de alargar os critérios de mania mista. O estudo defende que a mania com apenas dois sintomas depressivos pode ser classificada como estado misto ou mania disfórica, representando uma forma clinicamente diferente da mania pura. Encontrou-se igualmente uma alta prevalência em mulheres, uma alta prevalência de sintomas psicóticos, prevalência de personalidades depressiva e ciclotímica e um elevado número de episódios mistos no primeiro episódio da doença.

Estes três estudos, que são hoje em dia representativos e considerados como válidos pela comunidade científica, encontram características semelhantes e sobreponíveis para a forma mania mista (disfórica), sendo, por isso, considerada uma forma diferente da mania pura e englobada dentro dos “estados mistos” pelos autores.

Mais recentemente e na sequência deste paradigma de classificação destas formas, assiste-se a um despertar do interesse pelos estados mistos depressivos e pela sua dissecação psicopatológica<sup>17</sup>. Neste sentido, existe uma ten-

tativa de alargamento destas formas enquanto estados mistos, dentro de um espectro que vai desde “a mania até à depressão mista”<sup>9</sup>.

Parece que apenas agora, cem anos depois de Emil Kraepelin, os estados mistos estão a readquirir a sua importância. No entanto, e apesar dos esforços na última década, ainda não existe uma classificação adequada que os englobe no seu conceito mais lato e que vá ao encontro da nossa prática clínica.

Apesar da sua relevância e da declaração de que “muitos clínicos experientes na avaliação e no tratamento da doença bipolar sustentariam que todos os episódios do humor em doentes bipolares raramente são puros mas sim maioritariamente mistos”<sup>16</sup> e que 20 a 74% das perturbações afectivas têm características mistas, estes continuam a ser pouco valorizados<sup>6,7,8,17</sup>.

Os estados mistos, sobretudo os depressivos, continuam negligenciados, quando não ignorados, pelos sistemas de classificação e pelos clínicos. O seu reconhecimento e o seu diagnóstico são indispensáveis para uma boa prática clínica e uma abordagem terapêutica correcta.

### Bibliografia

1. Kraepelin E. Manic-depressive insanity and paranóia. Livingstone, Edinburgh, 1921. Reprinted Arno Press. New York, 1976.
2. Akiskal HS et al. Switching from “unipolar” to “bipolar II”: an 11-year prospective study of clinical and temperamental predictors in 559 patients. *Arch Gen Psychiatry*. 52: 527-54. 1995.
3. Akiskal HS, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Dis* 59: S5-S30, 2000.
4. Akiskal HS. Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Dis* 62:17-31, 2001.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edn (DSM-IV). Washington, DC: APA. 1994.
6. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth, and rebirth. *J Affect Dis* 67 (2001):3-19.
7. Marneros A. Origin and development of concepts of bipolar mixed states. *J Affect Dis* 67: 229-240, 2001.
8. Kraepelin E. A Textbook for Students and Physicians, sixth edition, 1899. Reprinted Watson Publishing International, USA, 1990.
9. Marneros A. Expanding the group of bipolar disorders. *J Affect Dis* 62: 39-44, 2001.
10. Akiskal HS. The mixed states of bipolar I, II, III. *Clin Neuropsychopharm*, 15 (suppl.1A): 632-3. 1992.
11. Dell’Osso et al. The manic depressive mixed state: familial, temperamental, and psychopathologic characteristics in 108 female inpatients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 240: 234-9. 1993.
12. Perugi G, et al. Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar – I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Dis* 67: 105-114, 2001.
13. Perugi G, et al. Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases. *J Affect Dis* 43 :169-80, 1997.
14. Akiskal HS, Hantouche EG et al. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Dis* 50:175-186, 1998.
15. McElroy SL et al. Clinical and research implications of the diagnosis of dysphoric or mixed mania or hypomania. *Am J Psychiatry* 149, 1633-44, 1992.
- Akiskal HS, Benazzi F. Family history validation of the bipolar nature of depressive mixed states. *J Affect Dis* 73(1-2):113-122, 2003.
16. Cassano GB, Dell’Osso L et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Dis* 54:319-328, 1999.
17. Benazzi F, Koukopoulos A, Akiskal HS. Toward a validation of new definition of agitated depression as a bipolar mixed state. *European Psychiatry* 19:85-90, 2000.