

Um Caso de Mania Crónica numa Doente com Diagnóstico Duplo de Doença Bipolar Tipo I e Perturbação Delirante

Marina Teles Martins*, Maria João Gracias**, João Carlos Melo***

RESUMO:

Os autores descrevem o caso de uma doente de 62 anos, sem antecedentes psiquiátricos pessoais ou familiares até aos 52 anos, altura em que inicia ideias delirantes de conteúdo somático e hipocondríaco em que acredita ter ficado doente com um “problema na cabeça” após um pequeno traumatismo no local de trabalho. É internada pela primeira vez dois anos depois do referido traumatismo com o diagnóstico de perturbação delirante tipo somático, tendo tido alta com o delírio enquistado e sem crítica para o estado patológico. Inicia acompanhamento em consulta externa de psiquiatria, com má adesão terapêutica em ambulatório, com novo internamento cerca de 1 ano depois, por agravamento das ideias delirantes somáticas e hipocondríacas. Cerca de 3 anos depois, começa a manifestar sintomas maniformes de gravidade crescente (ideias sobrevalorizadas de grandiosidade, aumento da energia, taquipsiquia, aumento do débito do discurso, desinibição, elação de humor e redução da necessidade de sono); posteriormente o quadro agrava-se com o aparecimento de ideias delirantes persecutórias e alucinações auditivo-verbais, situação que motiva novo internamento, com um episódio maniaco franco. É feito o diagnóstico duplo de perturbação delirante e perturbação bipolar tipo I, numa doente com funcionamento pré-mórbido hipertímico. Desde então e durante cerca de 4 anos mantém-se com

quadro clínico relativamente estável caracterizado por humor tendencialmente elevado, ideias de grandiosidade, discurso prolixo e de débito aumentado, aspecto externo por vezes excêntrico e sem crítica para o estado patológico. Os autores discutem a evolução e as implicações clínicas de uma forma particular e relativamente pouco frequente da doença bipolar, a mania crónica.

Palavras-Chave: Perturbação Bipolar; Perturbação Delirante; Diagnóstico Duplo; Mania Crónica; Funcionamento Hipertímico.

“A CASE OF CHRONIC MANIA IN A PATIENT WITH A DOUBLE DIAGNOSIS OF BIPOLAR I AND DELUSIONAL DISORDERS”

Abstract

The authors describe the case of a 62 year old woman without any significant personal or family psychiatric history prior to being 52, when after a minor head trauma occurring during worktime, she started showing delusional ideas of hypochondriac and somatic content believing to have developed a “problem in the head”. Two years later she was admitted to a Psychiatric inpatient unit and diagnosed with a delusional disorder of the somatic subtype.

At discharge she maintained the delusional ideas, which, however, were encapsulated from her personality and quiescent, while exhibiting no insight into her psychopathological state. Very shortly thereafter, at follow-up in the outpatient clinic, she stopped all drug therapy (oral antipsychotic drugs). One year later, she was readmitted to the inpatient unit upon worsening of the hypochondriac and somatic delusional ideas. The prescribed medication was switched to depot injection, which she also stopped shortly thereafter. Three years later, being 58 years of age, she began to show manic symptoms of crescendo severity (grandiose delusion-like ideas, elated mood, overactivity, disinhibition, acceleration of thinking, reduced need for sleep and increased pressure of speech). This clinical condition gets worse, with persecutory delusional ideas and complex auditory hallucinations and she was admitted to the inpatient unit once more. This time she presents a full manic episode and a Bipolar I affective disorder diagnosis was made. She had a hyperthymic pre-morbid temperament. For the next 4 years, the patient remained somewhat stable with elation of mood, grandiose ideas, increased pressure of speech, eccentric clothing and lack of insight to her psychopathological state. Since the beginning of follow up, the patient always kept poor treatment compliance. The authors discuss the evolution and clinical significance of a

particular and infrequent type of Bipolar Disorder, chronic mania.

Key- Words: *Bipolar Disorder; Delusional Disorder; Double Diagnosis; Chronic Mania; Hyperthymic Temperament.*

INTRODUÇÃO

As primeiras descrições do conceito “mania crónica” remontam ao início do séc. XIX, altura em que juntamente com outros termos, como “hipomania”, era utilizado por alguns psiquiatras, nomeadamente, E. Mendel, C. Wernicke e C. G. Jung, para descrever os temperamentos hipertímicos¹⁻³. Hoje em dia, a mania crónica tem sido definida por diversos autores como um quadro clínico caracterizado pela presença de sintomas maníacos durante um período de pelo menos 2 anos, sem remissão¹⁻⁴. No entanto, é de salientar que este diagnóstico não está, actualmente, contemplado nos sistemas de classificação psiquiátricos, designadamente o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) e o ICD-10 (*International Classification of Diseases*)^{1,5}. De salientar que o relato de casos de mania crónica com mais de uma década de duração é, actualmente, muito raro na literatura psiquiátrica, facto provavelmente relacionado com a crescente panóplia de psicofármacos disponível para o tratamento da doença bipolar^{2,6}. Não obstante, não será de excluir a possibilidade de

haver um subdiagnóstico e baixa divulgação destes casos.

CASO CLÍNICO

MCV é uma doente do sexo feminino, de 62 anos, caucasiana, solteira, reformada (ex-auxiliar de acção médica), natural do Alentejo (distrito de Beja) e actualmente residente na Damaia. Sem antecedentes psiquiátricos de relevo até há cerca de 10 anos, altura em que após um pequeno traumatismo na cabeça que sofre no local de trabalho, inicia ideias delirantes de conteúdo somático e hipocondríaco (acredita ter ficado com um “problema grave na cabeça”, diz sentir dor e “calores” na cabeça, afirma ter ficado com pus e “milhões de bichos tipo lombrigas” nos locais das cicatrizes). Secundariamente a estas ideias e ao longo de 2 anos, começa a manifestar alterações bizarras do comportamento, que alertam os colegas de trabalho (lava a cabeça várias vezes por dia, mesmo no local de trabalho, desinfecta-a com água oxigenada e Betadine®, corta o cabelo todo alegando que este caíra).

Na sequência das referidas ideias delirantes e alterações do comportamento é internada no Serviço de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca (HFF), 2 anos depois do supracitado traumatismo. Durante este internamento, de 21 de Março a 10 Abril de 2002: verbaliza múltiplas queixas somáticas que atribui ao acidente; estão descritos no processo clíni-

co vários episódios de agitação motora com aumento do débito do discurso; manteve insónia inicial de difícil controlo com a medicação; a avaliação analítica efectuada não revela alterações significativas (salienta-se: títulos VDRL e anticorpos anti HIV 1 e 2 negativos; função tiroideia normal); tem alta eutímica, distanciada da actividade delirante, sem crítica para o estado patológico e com o diagnóstico de perturbação delirante do tipo somático. Fica medicada com risperidona 4 mg, ciamemazina 100 mg e hidroxizina 25 mg (2 vezes por dia).

Inicia, após alta hospitalar, acompanhamento em consulta externa de Psiquiatria e durante cerca de um ano mantém-se relativamente estabilizada, com o delírio enquistado, embora continue a descrever frequentemente o acidente de trabalho. Trata-se de uma doente que desde o início do acompanhamento apresenta má adesão à terapêutica ambulatória.

Em Dezembro de 2003 (9 a 18 de Dezembro), é internada novamente no Serviço de Psiquiatria do HFF por agravamento do estado clínico, com alterações bizarras do comportamento em relação com a actividade delirante (leva um saco cheio de cabelos para a consulta) e discurso centrado nas ideias delirantes de conteúdo somático e hipocondríaco. Durante este internamento apresenta-se, em algumas observações, muito expressiva, com movimentos exagerados, alguma desinibição, risos desadequados, humor discre-

tamente elevado, discurso circunstanciado e de débito aumentado. A avaliação analítica efectuada neste internamento revela apenas uma alteração discreta no perfil lipídico, com aumento ligeiro do colesterol total e dos triglicéridos, sem outras alterações significativas. Tem alta com delírio enquistado e medicada com terapêutica *depot* quinzenal (zuclopentixol 400 mg IM).

Em 2004, a doente reforma-se. Nos dois anos seguintes, mantém-se relativamente estabilizada, distanciada da actividade delirante, embora mantendo interpretações delirantes de sintomas somáticos e sempre sem crítica para o estado patológico. Adere à terapêutica *depot* durante cerca de 3 meses, altura em que passa a rejeitar a mesma, sendo a medicação alterada para olanzapina 10 mg.

Em 2006, para além das ideias delirantes de conteúdo somático, começa a manifestar ideias sobrevalorizadas de grandiosidade (acredita ter capacidades e conhecimentos fora do comum, diz-se “muito esperta” e “muito rápida”) acompanhadas por verborreia, maneirismos, insónia quase total (passa as noites a limpar a casa, a desarrumar e a arrumar novamente, sempre “muito rápido”, de acordo com a própria doente). Na sequência destas alterações, é feito um ajuste terapêutico: passa de 10 mg de olanzapina diários para 20 mg. Durante cerca de 1 ano, mantém-se com este funcionamento, com excesso de energia e actividade acima do funcionamento pré-mórbido (durante este período faz várias

mudanças em casa, afirma ter “pintado a casa de uma ponta à outra sozinha”), mantém-se com adesão irregular à terapêutica, insónia (principalmente intermédia), elação de humor, verborreia e alguma desinibição do comportamento.

Em Abril de 2007, é feita uma visita domiciliária à residência da doente que se encontra abundantemente decorada, as paredes e tectos apresentavam-se pintados com frescos grosseiros, o mobiliário da cozinha revestido com papel de embrulho de cores e texturas alternadas, o frigorífico e arca congeladora repletos de alimentos em quantia bastante superior às necessidades estimadas. O quadro clínico agrava-se, nesta altura, com ideação delirante persecutória e alucinações auditivo-verbais (acredita que existem várias prostitutas a rondar a sua casa, que o companheiro se encontra envolvido com elas e que estas a perseguem; afirma ouvir as prostitutas a ameaçá-la). Na sequência deste agravamento, é internada pela 3ª vez no Serviço de Psiquiatria (de 4 de Abril a 6 de Julho de 2007), com um episódio maníaco franco, caracterizado por: ideias de grandiosidade, ideias delirantes persecutórias e AAVs, insónia, taquipsiquia, pensamento idiofugitivo, labilidade emocional, distracibilidade e inquietação motora, mantendo sempre ideias delirantes de tipo somático e hipocondríaco. Dos exames complementares efectuados neste internamento, destaca-se: avaliação analítica sem alterações relevan-

tes (nomeadamente serologias, função tiroideia, doseamentos de vitamina B12 e ácido fólico); exames imagiológicos (ressonância magnética crânio-encefálica) revelando “áreas confluentes de alteração de sinal da substância branca cerebral peri-ventricular e subcortical de domínio anterior”, aspectos atribuíveis a alterações de natureza microangiopática crónica; sem outras alterações significativas, designadamente acentuações dos sulcos corticais a nível da região frontotemporal. Foi efectuada uma avaliação cognitiva com MMSE (*Mini Mental State Examination*), sendo o resultado 18, a 31 de Maio e 23, a 15 de Junho de 2007 (o ponto de corte era 22, neste caso). Clinicamente não havia critérios para diagnóstico de síndrome demencial. O quadro clínico da doente melhorou progressivamente, encontrando-se à data da alta distanciada da actividade delirante, com ligeiro aumento do débito do discurso, sem crítica para o estado mórbido. É feito o diagnóstico duplo de perturbação delirante e perturbação bipolar tipo I, procedendo-se a um ajuste na medicação e início de terapêutica com estabilizadores de humor (lamotrigina 25 mg, em titulação, e valproato de sódio 2000 mg, flupentixol 30 mg e flurazepam 30 mg, em SOS).

Cerca de um mês após a alta (10 a 19 de Julho de 2007), a doente é reinternada com um quadro de heteroagressividade, agitação motora e ideação paranóide relativamente à família, tendo tido alta estabilizada.

Em Fevereiro de 2008, começa a frequentar o Hospital de Dia de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca, com agrado, mantendo durante um período de 2 anos uma situação clínica relativamente estável: humor tendencialmente elevado, discurso prolixo, verboreia, ideias de grandiosidade, aspecto externo por vezes excêntrico (cabelo rapado à frente, de vários tons, cortado sem qualquer critério, uso habitual de vários colares, pulseiras e anéis, geralmente de cores vivas e variadas). Mantém-se, durante este período, com adesão irregular à terapêutica ambulatória, sendo introduzida em Janeiro de 2010, por agravamento das ideias paranóides relativamente à família, terapêutica injectável - risperidona 25 mg IM de 15 em 15 dias.

A partir de Março de 2010, verifica-se uma alteração do seu estado clínico, aparentemente relacionado com conflitos familiares: humor tendencialmente deprimido, labilidade emocional, redução marcada do débito do discurso, rumações ansiosas e depressivas, “preocupações constantes” relacionadas com a família e insónia; apesar deste quadro, mantém ideias de grandiosidade (acredita ter um “dom” que consiste na capacidade para prever o futuro). Há adesão à terapêutica *depot* até Maio de 2010, altura em que a doente recusa continuar com a mesma, razão pela qual é alterado o esquema terapêutico para risperidona oral 6 mg. No final de Maio, por se manter com humor deprimido e cogações negativas, inicia lamotrigina

25 mg (em titulação até 50 mg) e é reduzida a dose de risperidona para 3 mg. A partir de Junho, constata-se uma melhoria do humor, embora mantenha queixas de “preocupações constantes relativamente ao futuro”.

A doente manteve-se sempre sem crítica para o estado patológico ou para a necessidade de cumprir terapêutica, bem como para as razões que motivaram os internamentos e que motivam o acompanhamento psiquiátrico.

Trata-se de uma doente com funcionamento pré-mórbido hipertímico (descreve-se como “alegre” e “generosa”, “gostava de sorrir e dar presentes às pessoas”, “muito rápida”, “muito trabalhadora” e “sempre com muitas ideias”). Estudou até à 4ª classe e veio viver para Lisboa com 14 anos, onde trabalhou como empregada doméstica em várias casas, mudava frequentemente de local de trabalho, pois aspirava sempre um trabalho melhor. Começou a trabalhar como auxiliar de acção médica aos 22 anos, o que fez durante 34 anos até se reformar – durante este período começou a estudar à noite para fazer o ensino secundário, mas acabou por desistir, por não conseguir conciliar os estudos com o trabalho. Teve apenas um companheiro com quem viveu durante cerca de 30 anos e de quem se separou há cerca de 4 anos (a doente afirma, desde então, que este terá saído de casa “para ir viver com uma prostituta”). Desde 2006 até à actualidade, a doente tem vivido sozinha no seu domicílio. Refere não ter tido outros relacionamentos afectivos

para além deste, apesar de “gostar de falar” e de “se arranjar”. A doente tem dois irmãos com quem, aparentemente, tem uma relação algo conflituosa. Não existem antecedentes psiquiátricos conhecidos na família.

DISCUSSÃO

No século XIX, Kraepelin foi dos primeiros autores a descrever o quadro clínico da mania crónica. Dentro dos estados fundamentais, descrevia a “disposição fundamental maníaca” ou “excitação constitucional” como um modo de funcionamento em que, entre outras, se encontravam as seguintes características: humor permanentemente exaltado, despreocupado e confiante; marcada auto-confiança e valorização excessiva das próprias capacidades; capacidade intelectual medíocre, na maioria das vezes; instabilidade; insegurança, inquietação; versatilidade; superficialidade; maneira clara e viva de se exprimir; discurso rápido e abundante, por vezes atrevido ou irónico; curso do pensamento descontínuo, incoerente e irregular; julgamento apressado e superficial; desorganização e incerteza na tomada de decisões; gosto por roupas pitorescas e conspícuas. Não obstante a predisposição para o humor elevado, de acordo com Kraepelin, estes doentes poderiam apresentar flutuações de estado, em certas circunstâncias poderiam evoluir para um desenvolvimento mais ou menos grave de episódios maníacos e, com

frequência, apareceria uma alternância de estados maníaco-depressivos, sendo que mais raramente, estados de pura depressão seriam interpolados (ocasionalmente, poderiam ocorrer tentativas de suicídio)⁷.

Na literatura, a prevalência estimada da mania crónica situa-se entre 6 e 12 %, variabilidade que estará, em parte, relacionada com a grande heterogeneidade dos vários estudos efectuados neste âmbito, na sua maioria retrospectivos, no que respeita ao período de seguimento dos doentes e aos diferentes critérios de “cronicidade” usados nos diferentes estudos^{1-3,8}. Num estudo⁹ constatou-se que 13% dos doentes em episódio maníaco apresentavam um curso crónico, associado a um temperamento hipertímico e episódios maníacos recorrentes, com uma elevada prevalência de euforia quase constante, delírios de grandiosidade ou de outro tipo, não obstante com menor prevalência de alterações do sono, agitação psicomotora ou hipersexualidade – este quadro parecia resultar num pior prognóstico da doença, com maior deterioração. A doença bipolar tipo I pode apresentar um curso crónico - no estudo de Judd *et al* (2002)¹⁰, os doentes mostravam-se sintomáticos 47% do tempo, durante um período médio de seguimento de 13 anos.

Clinicamente, a mania crónica difere, na sua apresentação psicopatológica, da mania aguda. As alterações nas funções biológicas (perturbação do ciclo sono-vigília e do apetite) são características de um episódio agudo,

sendo que os casos da mania crónica são, geralmente, desprovidos dos sintomas psicomotores e vegetativos que ocorrem em episódios agudos. É ainda de salientar que a ausência de aplanamento afectivo ou alterações formais do pensamento é a norma nos casos de mania crónica³.

No caso clínico que descrevemos, embora a doente já se apresentasse durante o 2.º internamento (em 2003) e em algumas situações, com humor tendencialmente elevado, movimentos exagerados, risos desadequados, alguma desinibição e ocasionalmente com aspecto externo excêntrico, nesta altura não havia critérios clínicos suficientes para diagnosticar um episódio maniforme, predominando essencialmente as ideias delirantes de carácter hipocondríaco e de infestação. A partir de 2006 e de forma progressiva começa a desenvolver um quadro caracterizado por ideias de grandiosidade, insónia quase total, actividade bastante acima do funcionamento pré-mórbido, verborreia e aumento da auto-estima, culminando em Abril de 2007 num episódio maníaco franco com sintomas psicóticos (ideação delirante de carácter persecutório e alucinações auditivo verbais). Desde então e durante cerca de 3 anos manteve-se relativamente estabilizada, mas sem nunca regressar ao estado pré-mórbido: com humor tendencialmente elevado; ideias de grandiosidade e aumento da auto-estima e auto-confiança; aspecto externo por vezes excêntrico e bizarro.

Embora se trate de uma doente com personalidade pré-mórbida hipertímica, o estado descrito constitui um funcionamento claramente acima do nível prévio e é composto por variados sintomas da linha maníforme e que não sofreram qualquer alteração num período de 3 anos, após o episódio maníaco diagnosticado em 2007 que motivou um internamento e apesar de ter sido administrada terapêutica adequada para a situação clínica e de ter havido alguma melhoria sintomática relativamente à situação mais aguda. Por esta razão e de acordo com os critérios aceites actualmente, os autores consideram tratar-se de um caso de mania crónica (quadro clínico caracterizado pela presença de sintomas maníacos durante um período de, pelo menos, 2 anos sem remissão)¹⁻⁴. Conquanto tenha sido diagnosticado um episódio depressivo com início em Março de 2010, se tivermos em conta a descrição feita por Kraepelin relativamente à “disposição fundamental maníaca”, poderia haver flutuações do estado de humor a ponto de episódios maníacos alternarem com episódios depressivos puros. Não obstante os sintomas da linha depressiva apresentados pela doente (humor deprimido, labilidade emocional, cognições negativas, insónia, redução marcada do débito do discurso), esta manteve sempre as mesmas ideias de grandiosidade com uma convicção deliróide.

No que concerne ao manejo terapêutico na doença bipolar tipo I é importante diferenciar entre mania crónica e aguda, tal como

realçaram Perugi *et al* (1998)⁹, uma vez que a resposta terapêutica e o prognóstico parecem ser diferentes em ambas as situações. Muitas vezes, os doentes que apresentam um curso crónico respondem mal à terapêutica convencional para as perturbações afectivas, nomeadamente os estabilizadores de humor e os antipsicóticos. É frequente após terapêutica adequada e em doses correctas para um episódio agudo manterem-se alguns sintomas residuais, mesmo em casos de boa adesão ao tratamento – geralmente estes sintomas residuais consistem num estado de hipertimia crónica que pode dar origem a um humor disfórico que compromete o funcionamento social, laboral e familiar do doente. No caso que descrevemos, a doente mostrou sempre adesão irregular à terapêutica desde o início do seguimento psiquiátrico, no entanto, após o primeiro internamento motivado por um episódio maníaco (em 2007) e apesar de ter cumprido terapêutica adequada, manteve sintomatologia maníforme residual, sem remissão, mesmo durante os períodos em que a adesão terapêutica era mais regular.

Recentemente alguns estudos têm tentado encontrar possíveis factores ou características clínicas preditivas da evolução da doença bipolar¹¹. Factores como: funcionamento social deficitário nos 5 anos precedentes a um internamento; maior duração do internamento; episódios depressivos ou de polaridade mista responsáveis por internamentos; comorbilidade com uso de drogas aquando de um inter-

namento ou durante o período de seguimento – associaram-se a um pior prognóstico com maior tendência à evolução para a cronicidade, definida como maior percentagem de semanas de seguimento com sintomas diagnósticos de mania ou depressão major¹⁰. Outros factores encontrados foram: comorbilidade com doenças incapacitantes do foro médico; história familiar de doença afectiva e ciclos rápidos¹².

O estudo de Van Riel *et al* (2008)⁸ procurou caracterizar a mania crónica no que concerne a características clínicas, factores associados, curso e prognóstico, destacando-se: a importância dos factores de índole social como preditivos da não resposta ao tratamento na mania, sendo que o nível de satisfação global e a participação mais activa em actividades sociais mostravam correlação positiva com a resposta à terapêutica; um funcionamento laboral mais deficitário estava associado à cronicidade da mania; paradoxalmente constatou-se menor gravidade dos episódios maníacos em doentes com curso crónico (através da análise de escalas, nomeadamente a *Clinical Global Impression for Bipolar Disorder Mania Score – CGI-BP Mania score*) relativamente a doentes com episódios maníacos agudos e que remitiavam com a terapêutica; a presença de sintomas psicóticos (delírios e alucinações) também estava positivamente associado a um curso crónico da mania. A doente cujo caso apresentamos, apesar da evolução crónica, manteve sempre até à reforma um funcio-

namento laboral bastante razoável, tendo-se mantido durante 34 anos no mesmo local de trabalho. Já no que respeita à vida social, embora com um funcionamento pré-mórbido hipertímico, desde o período de seguimento não são conhecidos relacionamentos para além dos colegas de trabalho e os familiares mais próximos, com quem acaba por desenvolver uma relação algo conflituosa.

CONCLUSÃO

Apesar de pouco frequente na actualidade, graças a um maior conhecimento científico e a uma gama cada vez maior de psicofármacos disponível, ainda existem alguns relatos de mania crónica. Embora não seja um diagnóstico categorizado nos sistemas de classificação psiquiátricos vigentes, designadamente o DSM-IV e o ICD-10, actualmente aceita-se esta designação para um quadro clínico caracterizado pela presença de sintomas maníacos durante um período de, pelo menos, 2 anos sem remissão. É relevante ter em consideração, ao abordar um doente bipolar do tipo I, a possibilidade de evolução para a cronicidade de um episódio maníaco, dado esse facto ter implicações importantes do ponto de vista da resposta à terapêutica e do prognóstico da doença.

BIBLIOGRAFIA

1. Pailhez Vindual G, Palomo Nicolau Al: A case of chronic mania. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 Nov-Dec; 32(6): 396-8.
2. Malhi GS, Mitchell PB, Parker GB: Rediscovering chronic mania – case report. *Acta Psychiatr Scand.* 2001, 104: 153-6.
3. Chawla JM, Balhara YP et al: Chronic mania: an unexpectidly long episode?. *Indian J Med Sci.* 2006 May; 60(5):199-201.
4. Goodwin FK, Jamison KR: Manic depressive illness. New York, Oxford University Press, 1990.
5. American Psychiatric Association, DSM-IV – Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, 4ª ed. (1994), Lisboa, Climepsi Editores, 1996.
6. Mendhekar DN, Srivastat PK et al: Chronic but not resistant mania: a case report. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 109: 147-49.
7. Kraepelin, E: A loucura maníaco-depressiva, III volume. Lisboa, Climepsi Editores, 2006.
8. Van Riel, WG, Vieta, E et al: Chronic mania revisited: Factors associated with treatment non-response during prospective follow-up of a large European cohort (EMBLEM). *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2008; 9(4): 313-320.
9. Perugi G, Akiskal HS et al: Chronic mania – family history, prior course, clinical picture and social consequences. *The British Journal of Psychiatry.* 1998; 173: 514-18.
10. Judd LL, Akiskal HS et al: The long term natural history of the weekly symptomatic status of Bipolar I disorder. *Archives of General Psychiatry.* 2002; 59: 530-37.
11. Mysels DJ, Endicott J et al: The association between course of illness and subsequent morbidity in Bipolar I disorder. *Journal of Psychiatric Research.* 2007; 41: 80-89.
12. Tyrer S: What does history teach us about factors associated with relapse in bipolar affective disorder?. *Journal of Psychopharmacology.* 2005; 20: 4-11.