

Diagnóstico de depressões unipolares e bipolares e seus especificadores

Diagnosis of unipolar and bipolar depressions and their specifiers

Itiana Castro Menezes¹, Mário Francisco Juruena^{1,2}

RESUMO

Depressão é um doença comum, recorrente e crônica, que acomete o organismo do indivíduo como um todo, afetando o humor, as funções cognitivas, neuroendócrinas e outros sistemas do organismo, prejudicando o bem-estar pessoal, social e laboral. A depressão é multifatorial (etiologia intrínseca e extrínseca) e heterogênea, pois, além de unipolar ou bipolar, existem especificadores (subtipos) de depressão, cada um contendo particulares em sua sintomatologia. A presente revisão visa abordar as depressões unipolares e bipolares, assim como alguns de seus especificadores, apresentando suas características, critérios diagnósticos, epidemiologia, comorbidades associadas e etiologia; também apresentando a importância de ser feito e como pode ser feito o diagnóstico diferencial entre as depressões unipolares e bipolares.

Palavras-chave: Depressão. Depressão Unipolar. Depressão Bipolar.

ABSTRACT

Depression is a common, recurrent and chronic disease with a high prevalence in the world population. It is a disease that affects the individual organism as a whole, affecting, in addition to mood, cognitive, neuroendocrine and physiological functions, impairing personal, social and laboral well-being. Depression is multifactorial (intrinsic and extrinsic etiology) and heterogeneous, because in addition of being unipolar or bipolar, there are specifiers (subtypes) of depression, each containing particularities in symptomatology. This review aimed to present the unipolar and bipolar depressions, as well as some of their specifiers, with their characteristics, diagnostic criteria, epidemiology, associated comorbidities and etiology; also presenting the importance of being done and how we can make the differential diagnosis between unipolar and bipolar depressions.

Keywords: Depression. Depression, Unipolar. Depression, Bipolar.

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde Mental, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo.
2. Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London

CORRESPONDÊNCIA:
Prof. Dr. Mario F. Juruena
Saúde Mental - USP
Rua Tenente Catão Roxo, 2650
CEP: 14051-140 - Ribeirão Preto/SP
e-mail: juruena@fmrp.usp.br

Recebido em 08/02/2016
Aprovado em 22/08/2016

Introdução

A depressão é uma condição de curso crônico, recorrente e de alta prevalência na população mundial, estando frequentemente associada à incapacitação funcional e ao comprometimento da saúde física dos indivíduos afetados.¹ Os pacientes deprimidos apresentam limitação da sua atividade e bem-estar e utilizam os serviços de saúde com mais frequência.² Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão será a segunda maior causa de incapacitação global em 2030.³

Os quadros depressivos são caracterizados pela presença de humor deprimido e/ou perda de prazer ou interesse, somados à presença de alguns ou todos os seguintes sintomas: alteração do sono, alteração do peso e do comportamento alimentar, alteração psicomotora, fadiga ou perda de energia, prejuízo das funções cognitivas, sentimento de menos-valia ou sentimento excessivo de culpa e ideação suicida.⁴ A depressão é uma enfermidade heterogênea e apresenta subtipos, os quais são caracterizados por variações dos sintomas acima citados. O objetivo desta revisão é abordar as depressões unipolares e bipolares e seus especificadores (subtipos), assim como seus sintomas, epidemiologia, comorbidades associadas e etiologia, ressaltando a importância do diagnóstico diferencial.

Depressões unipolares e bipolares

As depressões unipolares e bipolares compunham parte dos Transtornos de Humor, eixo I, na revisão textual da 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) - DSM-IV-TR.⁵ A partir do DSM-5,⁴ as depressões unipolares passaram a pertencer ao capítulo de Transtornos Depressivos e as depressões bipolares passaram a fazer parte do capítulo de Transtornos Bipolares e Relacionados.

O fator chave que distingue a depressão bipolar da unipolar é a presença de alternância dos quadros depressivos com a presença ou história de episódios de mania e/ou hipomania.^{4,6,7} Os episódios de mania e de hipomania são caracterizados por humor elevado, expansivo ou irritado, seguido de três ou mais das seguintes características: sentimento de grandiosidade; diminuição da necessidade de sono; necessidade acentuada de falar; dis-

tratibilidade acentuada; agitação psicomotora; envolvimento em atividades de risco (físico ou financeiro, por exemplo). A duração dos sintomas de hipomania devem ser de quatro dias ou mais e, os de mania, sete dias ou mais. Episódios de mania podem ou não ter a presença de sintomas psicóticos e devem comprometer significativamente o funcionamento ocupacional e/ou social. Episódios de hipomania não apresentam sintomas psicóticos e não devem influenciar de forma grave funcionamento ocupacional e/ou social do indivíduo.^{4,6}

Os transtornos depressivos (depressões unipolares) apresentam uma alta incidência na população mundial, em torno de 15% das pessoas irá ser acometida ao longo da vida. A prevalência em mulheres é maior que em homens, apresentando uma razão média de 2:1. A maior incidência no sexo feminino se deve a alterações hormonais, estressores psicossociais e à maternidade.^{2,3,8} A idade média do primeiro episódio depressivo unipolar é de 27 anos,, podendo variar de acordo com o sexo do sujeito e à exposição a estressores.^{3,9} Andrade et al.¹⁰ entrevistaram na região metropolitana de São Paulo 5037 pessoas. Estes sujeitos foram investigados quanto ao seu diagnóstico psiquiátrico, severidade de sintomas e sobre os tratamentos realizados nos últimos 12 meses. Nesta amostra, a depressão foi um dos transtornos mais prevalentes e com índice estimado acima de outras populações. Os transtornos depressivos (unipolares) somaram 10,7%, sendo que 1,3% apresentavam distímia e 9,4% transtorno depressivo maior. Os transtornos depressivos foram associados de forma significativa ao sexo feminino e à exposição a eventos traumáticos. Na mesma amostra, Viana & Andrade¹¹ apontam que a prevalência para os transtornos unipolares ao longo da vida era de 18,5%, sendo 1,6% distímia e 16,9% transtorno depressivo maior. Mulheres apresentaram 2,5 vezes mais distímia e 2,7 vezes mais transtorno depressivo maior que os homens.¹¹

Segundo o DSM-5,⁴ o transtorno depressivo maior apresenta alta comorbidade com transtornos relacionados ao uso de substâncias, transtorno de pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, anorexia nervosa, bulimia nervosa e transtorno de personalidade *bordeline*; e o transtorno depressivo persistente (distímia) apresenta alta comorbidade com transtornos de personalidade dos *clusters* B e C.

A prevalência dos transtornos bipolares ao longo da vida, segundo estudos populacionais, tem sido de 1% para bipolar I, 1,1% para bipolar II e de 2,4% para sujeitos pertencentes ao espectro bipolar.^{7,12} Apesar disso, Young & MacPherson⁷ acreditam que as prevalências descritas nesses estudos tem sido inconsistentes. Merinkangas et al.,¹² por exemplo, aponta que o espectro bipolar pode afetar até 5% da população em geral. A incidência dos transtornos bipolares é semelhante entre os sexos (1:1).^{4,10} Novoli et al.¹³ apontam que essa taxa semelhante de prevalência entre os sexos se aplicaria apenas para transtorno bipolar I, pois em seu estudo longitudinal, observaram que transtorno bipolar II era mais prevalente em mulheres. Novoli et al.¹³ também observaram a prevalência de quadros depressivos nas mulheres bipolares, assim como sendo essa a polaridade predominante durante todo o curso da doença. A idade de início dos sintomas nos transtornos bipolares costuma ser aos 18 anos para bipolares I e aos 25 anos para bipolares II. Para os bipolares II, os episódios depressivos costumam acontecer antes dos 20 anos de idade, em maior número e antes dos episódios de hipomania.¹⁴ Duffy¹⁴ aponta que é importante a realização do diagnóstico de transtorno bipolar entre os 13-19 anos, pois 60% dos casos se iniciam antes dos 20 anos de idade. No estudo de Andrade et al.,¹⁰ na região metropolitana de São Paulo, a incidência de transtornos bipolares (tipo I e tipo II) no último ano havia sido de 1,5%. Viana & Andrade¹¹ apontaram que na mesma amostra a prevalência ao longo da vida foi de 2,1%. Além da prevalência, Andrade et al.¹⁰ encontrou que entre os transtornos de humor, os bipolares apresentavam as mais altas taxas de casos severos (66,4%) ou associados ao maior prejuízo avaliado pela Escala de Desabilidade de Sheehan.¹⁵ Não houve diferença entre sexos quanto à prevalência nem no último ano,¹⁰ nem ao longo da vida.¹¹ O risco de suicídio em bipolares é 15-20 vezes maior do que na população em geral, contabilizando um quarto de todos os suicídios cometidos com sucesso.^{4,6}

Quanto à presença de comorbidades associadas aos transtornos bipolares, 75% dos pacientes com transtornos bipolares apresentam algum transtorno de ansiedade e mais da metade dos pacientes bipolares I apresentam comorbidade com transtorno de uso de substâncias. Ainda, síndrome me-

tabólica e enxaqueca são mais comuns em pessoas com transtornos bipolares do que na média da população geral. No transtorno bipolar II, 14% dos pacientes apresentam pelo menos um episódio de transtorno alimentar, sendo mais comum a compulsão alimentar do que bulimia ou anorexia nervosa.⁴

Diagnóstico diferencial entre depressão unipolar e bipolar

Embora haja diferenças etiológicas, neurológicas, fisiológicas e quanto ao tratamento entre transtornos depressivos e transtornos bipolares na prática clínica, a apresentação de episódios depressivos em pacientes bipolares podem não diferir substancialmente daqueles dos pacientes unipolares. Desta forma, frequentemente, pacientes bipolares são erroneamente diagnosticados como unipolares, principalmente no início do transtorno.^{4,16,17} Segundo o DSM-5,⁴ aproximadamente 12% dos pacientes que inicialmente tiveram diagnóstico de depressão unipolar, são reconhecidos como bipolares II apenas mais tarde, após o aparecimento do primeiro episódio de hipomania. Apenas 20% dos pacientes bipolares recebem o diagnóstico correto no primeiro ano de tratamento.^{6,18} No estudo de Smith et al.¹⁹ sujeitos que eram equivocadamente diagnosticados como unipolares por serviços de saúde primários, secundários e terciários, tinham um padrão depressivo mais severo, com menos habilidade psicossocial e maior prejuízo na qualidade de vida. Dos sujeitos que haviam sido diagnosticado como depressivos unipolares, 21,6% puderam ser diagnosticados como bipolares usando a Escala *Checklist* de Hipomania (HCL-32)²⁰ e a Escala de Diagnóstico do Espectro Bipolar (BSDS).²¹ Um fato que leva a esta confusão diagnóstica entre Transtornos Depressivos e Transtornos Bipolares é que, apesar dos quadros depressivos e maníacos serem facilmente diagnosticados, quadros de hipomania frequentemente não o são. As alterações de energia, de atividade e de sono que acontece durante a hipomania em pacientes bipolares são frequentemente encaradas como experiências positivas, como sensação normal de bem-estar.^{4,7,22} Bipolares II e pessoas do espectro bipolar costumam ter mais quadros depressivos do que de hipomania ou ter vários quadros depressivos antes do primeiro episódio de hipomania. Assim, estes sujeitos não costumam re-

latar os quadros de hipomania, principalmente quando deprimidos.^{4,7,14,22} Quadros depressivos com características mistas (depressão associada à hipomania/mania) também costumam ser mais difíceis de diagnosticar, considerando que, em vez de o paciente apresentar humor elevado, apresenta humor deprimido (típico do episódio depressivo), junto à irritabilidade e ao aumento de energia (típico de episódios de hipomania).⁴ Muitas vezes, a irritabilidade e a impulsividade podem ser as características mais marcantes em quadros de hipomania ou quadros depressivos mistos. Sintomas depressivos co-ocorrendo com sintomas hipomaniacos, ou vice-versa, são comuns em bipolares II, sendo prevalente em mulheres, particularmente quando em quadro de hipomania com característica mista (hipomania co-ocorrendo com sintomas depressivos).⁴ Alguns autores defendem a definição mais ampla sobre a hipomania, sugerindo que ela poderia ter duração de 1-2 dias,^{6,22} em vez de 4 dias ou mais, conforme sugerido no DSM-IV-TR (5) e DSM-5.⁴ A falta de precisão diagnóstica e de tratamento apropriado tornam os quadros depressivos bipolares cada vez mais crônicos e graves. Estudos clínicos apontam que cerca de 40% a 50% dos pacientes bipolares II e do espectro bipolar levam em torno de 10 anos para receber o diagnóstico correto.⁷

O diagnóstico correto é fundamental para que o paciente receba o tratamento correto. O tratamento medicamentoso de pacientes bipolares é distinto do tratamento de pacientes unipolares. Os antidepressivos costumam ser usados como primeira linha de tratamento farmacológico para sujeitos deprimidos unipolares.²³ Já as depressões bipolares devem ser tratadas com medicamentos estabilizadores de humor associados ou não a antidepressivos. É fundamental a presença de medicamentos estabilizadores de humor na terapia medicamentosa de sujeitos bipolares. Alguns exemplos de estabilizadores de humor que são utilizados atualmente são os clássicos (como os sais de lítio), medicamentos anticonvulsivantes (como o ácido valpróico ou a carbamazepina), ou ainda, medicamentos antipsicóticos de segunda geração (como a risperidona e a quetiapina).²⁴ Se pacientes bipolares forem diagnosticados como unipolares, é provável que iniciem seu tratamento medicamentoso apenas com antidepressivos. Consequentemente, existirá o risco de apresentarem virada hipomaniaca/maníaca

ou de apresentarem quadro depressivo misto, os quais costumam estar associados a um risco maior de ideação suicida.²⁵⁻²⁸

Especificadores de depressão

As depressões, além de serem unipolares ou bipolares, podem ser caracterizadas segundo especificadores ou subtipos. Neste artigo, no tópico anterior, já foi abordado de forma sucinta o que são os episódios depressivos com características mistas e, a seguir, serão abordados os episódios depressivos com características melancólicas, atípicas, psicóticas e ansiosas.

1) Depressão melancólica e depressão atípica (não-melancólica)

A depressão melancólica constitui uma depressão com a descrição clássica, cujos sintomas além da disforia e perda de interesse, são a baixa reatividade ao ambiente, insônia, hipofagia, anorexia, retardo motor, sentimento de culpa acentuado, hiperativação noradrenérgica, serotoninérgica e do sistema simpático, baixa imunidade, nível de cortisol plasmático elevado e hiperatividade do eixo hipófise-pituitária-adrenal (HPA). Já a depressão atípica contrapõe alguns dos sintomas da depressão melancólica, caracterizando-se por, além da disforia e perda de interesse, ter reatividade acentuada a fatores ambientais, hipersonia, hiperfagia (principalmente por carboidratos e doces), letargia e fadiga (muitas vezes acompanhada por "paralisia de chumbo" nos membros), atividade simpática, noradrenérgica e serotoninérgica reduzidas, alta imunidade, nível de cortisol plasmático baixo e atividade reduzida do eixo HPA. Pacientes deprimidos melancólicos tendem a sentir-se pior pela manhã, podendo haver uma melhora no humor ao longo do dia, contrariamente aos pacientes deprimidos atípicos, que tendem a estar melhores ao acordar e se sentirem piores ao longo do dia.^{1,4,29-33} Em geral, a depressão atípica tende a ter um início mais precoce (antes dos 20 anos de idade), a ser mais frequente em mulheres e de ter comorbidade elevada com distímia, abuso de substâncias, propensão à obesidade^{29,30,31} e transtorno bipolar II.^{34,35} É comum sujeitos que apresentam história de estresse precoce apresentarem o perfil atípico de depressão. A característica de personalidade dos deprimidos atípicos são singulares, na qual há tendência

para a expansão, a volubilidade, a labilidade emocional, a irresponsabilidade, o egocentrismo, o narcisismo, o exibicionismo, a vaidade, a sedução e a manipulação são frequentes. São presas fáceis de galanteios e elogios. Suas maneiras, no geral, são histriônicas. Quando frustrados ou desapontados, tendem a tornar-se recriminadores, chorosos, abusados, vingativos e é comum recorrerem ao uso de álcool e outras drogas.^{29,30,31}

2) Depressão psicótica

A depressão psicótica apresenta algumas características da depressão melancólica, mas é fortemente caracterizada por uma depressão não-variável ao longo do dia, com anergia constante, presença de constipação e alterações psicomotoras mais severas do que as da depressão melancólica não-psicótica. Este subtipo de depressão é caracterizado especificamente pela presença de características psicóticas, como ilusões e alucinações bem marcadas.³⁶ Insônia, indecisão e ideação suicida podem ser bons preditivos para o diagnóstico de depressão psicótica.³⁷ A depressão psicótica pode estar associada a altos índices de hiperatividade do eixo HPA.³⁸ As dificuldades diagnósticas desse tipo de depressão decorrem de características psicóticas no transtorno depressivo serem mais sutis do que as encontradas nos pacientes com transtornos psicóticos primários; de os sintomas psicóticos serem sub-relatados pelos pacientes em função de desconforto ou paranoia; e devido à alta taxa de comorbidades apresentadas pelos sujeitos.³⁷

3) Depressão ansiosa

A depressão ansiosa pode ser definida pela presença de dois dos seguintes sintomas, os quais devem persistir na maior parte dos dias no episódio depressivo maior ou no transtorno depressivo persistente, podendo variar em intensidade: a) sensação de tensão; b) sensação incomum de incapacidade de relaxar; c) dificuldade em concentra-se devido a preocupações; d) medo que coisas ruins aconteçam; e) medo de perder ao autocontrole. No estudo de Harald & Gordon,³⁹ foram revisados mais alguns conceitos sobre depressão ansiosa. Segundo esta revisão, alternativamente, a depressão ansiosa pode ser conceituada como depressão maior com ansiedade, na qual há presença de sintomas ansiosos, sendo esta distinta ou mais severa que a

depressão maior em si. Assim sendo, os riscos de depressão ansiosa se sobrepõem aos das depressões melancólica, psicótica e atípica, as quais frequentemente apresentam comorbidades ansiosas durante os episódios depressivos, não sendo a ansiedade em si a precursora dos quadros depressivos.⁴

Etiologia da depressão

A depressão é considerada uma doença multifatorial. Os seus fatores etiológicos são a soma da suscetibilidade endógena com a exposição a fatores ambientais estressores.^{1,40}

O DSM-5⁴ aponta uma herdabilidade dos transtornos depressivos de aproximadamente 40% de transtornos depressivos e que traços de personalidade neurótica contribuem substancialmente para essa suscetibilidade genética. Ainda, sujeitos cujos familiares de primeiro grau tem transtorno depressivo maior possuem de duas a quatro vezes mais chances de desenvolver esse mesmo transtorno do que a população em geral. Concordando com esses dados, Edvardsen *et al.*⁴¹ avaliaram pares de gêmeos mono e dizigóticos de mesmo sexo, dos quais N=143 preencheram critério para um ou mais transtornos depressivos (unipolares). As taxas de concordância relacionadas à herdabilidade foram maiores nos monozigóticos do que nos dizigóticos, sendo que a herdabilidade de transtorno depressivo maior foi de 42%.

Quanto aos transtornos bipolares, a herdabilidade é muito alta. Ter histórico familiar de transtornos bipolares já é considerado um fator de risco. Parentes adultos de indivíduos bipolares I e II apresentam um risco 10 vezes maior que a população geral, estando esse risco aumentado com a proximidade de parentesco com o indivíduo afetado.⁴ Segundo Craddock & Sklar,⁴² a taxa de desenvolvimento de transtorno bipolar na população em geral é de 0,5-1,5%, aumentando para 5-10% se houver familiar de primeiro grau com o transtorno. Estima-se uma herdabilidade de 40-70% entre gêmeos monozigóticos. Esquizofrenia e transtornos bipolares provavelmente partilham uma origem genética, refletida em co-agregação familiar.⁴ Lichtenstein *et al.*⁴³ chegaram à mesma conclusão após analisar o material genético de mais de nove milhões de indivíduos suíços para avaliação de risco para esquizofrenia,

transtornos bipolares e suas co-morbidades. A comorbidade entre os distúrbios foi de 63% e se deu principalmente devido a efeitos genéticos aditivos comuns a ambos os transtornos.

Não apenas da genética dependem os quadros depressivos para se desenvolverem. A exposição do indivíduo a estressores ambientais também é fator importante para o desenvolvimento da depressão. Um importante fator exógeno que pode ser citado é a história de estresse precoce.^{1,44} O estresse precoce pode ser designado como a exposição do indivíduo no período de seu desenvolvimento a abusos emocionais, sexuais ou físicos e/ou negligências emocionais e físicas.⁴⁴ A consequência à história de estresse precoce pode determinar a interrupção do desenvolvimento neurológico e, dependendo de quando eles ocorrem, podem causar sérias "cicatrizes" (alterações psicológicas, funcionais ou estruturais neurológicas), tornando alguns indivíduos vulneráveis ao desenvolvimento de psicopatologias.^{1,44-47} Como o eixo HPA é ativado em resposta a estressores, eventos estressantes no início da vida podem também ter um papel etiológico significativo nas anormalidades do eixo HPA encontradas na depressão. Crescentes evidências indicam que o abandono e o abuso infantis são fatores de risco para desenvolvimento de depressão, tanto de

início na infância como na idade adulta.^{1,48} A revisão de Heim & Binder.⁴⁷ aponta dados da literatura sobre estresse precoce e o forte impacto que possui sobre a metilação do DNA e modificações das histonas, produzindo alterações de expressão gênica e comportamentais. Alguns dos estudos por eles revisados mostram que muitas das alterações neurobiológicas encontradas em indivíduos com estresse precoce não estavam presentes em indivíduos sem estresse precoce, sugerindo a existência de subtipos biologicamente distinguíveis de depressão em função do estresse precoce. A consideração da presença de história de estresse precoce também pode ser crucial para a tomada de decisões clínicas, podendo os pacientes serem responsivos a tratamentos diferenciais.⁴⁷

Conclusão

A depressão é uma doença que apresenta alta prevalência na população, sendo complexa, multifatorial, heterogênea. Assim, é fundamental que se conheça as diferenças entre seus subtipos, etiologias e comorbidades para se realizar o diagnóstico adequado e para que se possa prescrever o tratamento mais adequado ao subtipo de depressão do paciente.

Mensagens-chave

- A depressão é uma doença que afeta os sistemas do corpo humano como um todo.
- A depressão é uma doença comum, crônica e recorrente.
- Os transtornos depressivos são multifatoriais, ou seja, são a soma dos fatores internos (genéticos e sistêmicos) e ambientais (estressores).
- As depressões podem ser unipolares ou bipolares e ainda apresentam especificadores (subtipos). Assim, as características particulares a cada subtipo de depressão devem ser consideradas na hora do diagnóstico e da escolha do tratamento.

Questões para debate

- 1) Quais fatores devem ser considerados para diferenciar a depressão unipolar da bipolar na presença do primeiro quadro depressivo do sujeito?
- 2) Por que sujeitos bipolares II ou do espectro bipolar demoram tanto a receber o diagnóstico correto?
- 3) Qual o grande diferencial entre o tratamento da depressão unipolar da bipolar?
- 4) Quais as principais características dos quadros depressivos com características mistas?
- 5) Quais as principais diferenças entre depressão com características melancólicas das com características atípicas?
- 6) O quanto é importante a herdabilidade nos transtornos depressivos e nos transtornos bipolares?
- 7) Qual o impacto do estresse precoce como fator externo na etiologia do quadro depressivo?

Referências

1. Juruena MF, Werne Baes CV, Menezes IC, Graeff FG. Early life stress in depressive patients: role of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors and of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Curr Pharm Des.* 2015; 21:1369-78.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA.* 2003; 289:3095-105.
3. Lam RW. *Depression.* Lundbeck Revised Second Edition. UK: Oxford University press, 2012.
4. American Psychiatry Association - APA. *DMS-5 - Diagnostic and Statistical manual of mental disorders, 5th edition.* Washington DC: APA, 2013.
5. American Psychiatry Association - APA. *DMS-IV-TR - Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text Revision.* Washington DC: APA, 2000.
6. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar Disorder. *Lancet.* 2016; 387 (10027): 9-15.
7. Young HA & MacPherson H. Detection of Bipolar Disorder. *Br J Psychiatry;* 2011, 199:3-4.
8. Piccoloto N, Wainer R, Benvegnú L, Juruena M. Curso e prognóstico da depressão: Revisão comparativa entre os transtornos do humor. *Rev. Psiquiat. Clín. (São Paulo).* 2000; 27:93-103.
9. Juruena MF, Cleare AJ. Overlap between atypical depression, seasonal affective disorder and chronic fatigue syndrome. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29:S19-S26.
10. Andrade LH, Wang Y-P, Andreoni S, Silveira CM, Alexandrino-Silva C, Siu ER, et al. Mental Disorders in Megacities: Findings from the São Paulo Megacity Mental Health Survey, Brazil. *PLoS ONE.* 2012; 7: e31879.
11. Viana MC, Andrade LH. Lifetime Prevalence, age and gender distribution and age-of-onset of psychiatric disorders in the São Paulo Metropolitan Area, Brazil: results from the São Paulo Megacity Mental Health Survey. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012; 34: 249-60.
12. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RMA, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry.* 2007; 64: 543-52.
13. Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, Bonnin CM, Grande I, Sanchez-Moreno J, Vieta E, Colom F. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord.* 2011; 133:443-9.
14. Duffy A. The early course of bipolar disorder in youth at familial risk. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009; 18: 200-5
15. Leon AC, Olfson M, Portera L, Farber L, Sheehan DV. Assessing psychiatric impairment in primary care with the Sheehan Disability Scale. *Int J Psychiatry Med.* 1997; 27: 93-105.
16. Becking K, Spijker AT, Hoencamp E, Penninx BW, Schoevers RA, Boschloo L. Disturbances in Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and Immunological Activity Differentiating between Unipolar and Bipolar Depressive Episodes. *PLoS One.* 2015; 21; 10:e0133898.
17. Tas C, Cebi M, Tan O, Hýzly-Sayar G, Tarhan N, Brown EC. EEG power, cordance and coherence differences between unipolar and bipolar depression. *J Affect Disord.* 2015; 172:184-90.
18. Goldberg JF, Harrow M, Whiteside JE. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry.* 2001; 158: 1265-70.
19. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, Hood K, Craddock N, Simpson SA. Unrecognized bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry.* 2011; 199: 49-56.

20. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, et al. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005; 88: 217-33.
21. Ghaemi SN, Miller CJ, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Pies RW. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord.* 2005; 84: 273-7.
22. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2003;13 Suppl 2:S43-50.
23. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Möller HJ. Diretrizes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) para tratamento biológico de transtornos depressivos unipolares, 1ª parte: tratamento agudo e de continuação do transtorno depressivo maior. *Rev. psiquiatr. clín.* 2009; 36(S2): 17-57.
24. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, O'Donovan C, Macqueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Milev R, Bond DJ, Frey BN, Goldstein BI, Lafer B, Birmaher B, Ha K, Nolen WA, Berk M. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Collaborative Update of CANMAT Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder: Update 2013. *Bipolar Disord.* 2013; 15:1-44.
25. Frye MA, Prieto ML, Bobo WV, Kung S, Veldic M, Alarcon RD, Moore KM, Choi DS, Biernacka JM, Tye SJ. Current landscape, unmet needs, and future directions for treatment of bipolar Depression. *J Affect Disord.* 2014; 169 (S1): S17-S23.
26. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2006; 8(5 Pt 2):596-617.
27. Mari JJ, Pitta JCN. *Psiquiatria por Meio de Casos Clínicos.* São Paulo: Editora Manole, 2010.
28. Sidor MM & MacQueen GM. An update on antidepressant use in bipolar depression. *Curr. Psychiatry Rep.* 2012; 14 (6), 696-704.
29. Gold PW, Chrousos GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: high vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry.* 2002; 7:254-75.
30. Gold PW, Chrousos GP. Melancholic and atypical subtypes of depression represent distinct pathophysiological entities: CRH, neural circuits, and the diathesis for anxiety and depression. *Mol Psychiatry.* 2013 Jun;18:632-4.
31. Juruena MF. Early-life stress and HPA axis trigger recurrent adulthood depression. *Epilepsy Behav.* 2014; 38C:148-59.
32. Owens MJ, Nemeroff CB. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clin Chem.* 1994; 40:288-95.
33. Tsigos C, Chrousos GP. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosom Res.* 2002; 53:865-71.
34. Akiskal HS, Benazzi F. Atypical depression: a variant of bipolar II or a bridge between unipolar and bipolar II? *J Affect Disord.* 2005; 84:209-17.
35. Benazzi F. Depression with DSM-IV atypical features: a marker for bipolar II disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2000;250:53-5.
36. Parker G. Classifying depression: should paradigms lost be regained? *Am J Psychiatry.* 2000; 157:1195-203.
37. Gaudiano BA, Young D, Chelminski I, Zimmerman M. Depressive symptom profiles and severity patterns in outpatients with psychotic vs nonpsychotic major depression. *Compr Psychiatry.* 2008; 49:421-9.
38. Juruena MF, Pariante CM, Papadopoulos AS, Poon L, Lightman S, Cleare AJ. The role of mineralocorticoid receptor function in treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2013; 27:1169-79.
39. Harald B, Gordon P. Meta-review of depressive subtyping models. *J Affect Disord.* 2012; 39:126-40.
40. Shorter E. The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatr Scand.* 2007; 115:5-13.
41. Edvardsen J, Torgersen S, Røysamb E, Lygren S, Skre I, Onstad S, Øien PA. Unipolar depressive disorders have a common genotype. *J Affect Disord.* 2009; 117: 30-41.
42. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet.* 2013; 381(9878):1654-62.
43. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, Hultman CM. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet.* 2009; 373(9659): 234-9.
44. Carr, CP, Martins CM, Stingel AM, Lemgruber VB, Juruena MF. The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis.* 2013; 201:1007-20.
45. Cohen P, Brown J, Smailes E. Child abuse and neglect and the development of mental disorders in the general population. *Dev Psychopathol.* 2001; 13:981-99.
46. Heim C, Newport DJ, Heit S, Graham YP, Wilcox M, Bonsall R, et al. Pituitary-Adrenal and Autonomic Responses to Stress in Women After Sexual and Physical Abuse in Childhood. *JAMA.* 2000, 284:592-7.
47. Heim C, Binder EB. Current research trends in early life stress and depression: review of human studies on sensitive periods, gene-environment interactions, and epigenetics. *Exp Neurol.* 2012; 233:102-11.
48. Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005; 255: 75-82.