

Atualizações sobre a abordagem e o tratamento da depressão bipolar maior em adultos

Update on the approach and treatment of bipolar major depression in adults

DOI:10.34119/bjhrv5n5-304

Recebimento dos originais: 26/09/2022

Aceitação para publicação: 27/10/2022

Fernanda Perez Rocha

Acadêmica do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Estrela da Manhã 5, Vale dos Cristais, Nova Lima - Minas Gerais
E-mail: perezr.fernanda@gmail.com

Natalia Batista Zanetti

Acadêmica do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Joviano Naves, 168, Palmares, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail:nataliabzanetti@outlook.com

Juliana Marques Santos Ferreira

Acadêmica do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Artur Itabirano, 323, São José, Pampulha, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail:jumarquesantos.f@gmail.com

Vitor Augusto Alves da Silva

Acadêmico do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Espanha, 765, Inga, Betim - Minas Gerais, CEP: 32604478
E-mail: vaasilva@sga.pucminas.br

Pedro Henrique Ferreira Maia

Acadêmico do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Alagoas, 581, Savassi, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail: phfmaia@sga.pucminas.br

Raquel Lourenço Silva

Acadêmica do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Eloi Mendes, 295, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail: atoraquel@gmail.com

Alexandra Claudia Ferreira

Acadêmica do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Antônio Peixoto Guimarães, 500, Caiçara, Belo Horizonte - Minas Gerais
E-mail: alexandra.ferreira@sga.pucminas.br

Eduardo Expedito Valeriano Batista

Acadêmico do curso de Medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Instituição: Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais
Endereço: Rua Espanha, 765, Ingá, Betim - Minas Gerais
E-mail: edubatista90@yahoo.com.br

Karinne Nancy Sena Rocha

Acadêmica do curso de Medicina pela Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Instituição: Faculdade de Minas (FAMINAS-BH)
Endereço: Rua Catorritas, 185, Planalto Belo Horizonte - Minas Gerais, Brasil
CEP: 31744-125
E-mail: ka_s.rocha@hotmail.com

Andréa Ramos de Souza

Graduada em Medicina pela Faculdade de Medicina de Valença
Instituição: Faculdade de Medicina de Valença
Endereço: Av. Verbo Divino, 424/302, Verbo Divino, Barra Mansa - RJ, CEP: 27345-220
E-mail: andrea.ramoss@hotmail.com

RESUMO

Os princípios e questões gerais envolvidos no tratamento da depressão bipolar incluem a avaliação inicial, objetivos do tratamento, cenário, farmacoterapia, duração de um ensaio clínico adequado, monitoramento, psicoterapia adjuvante e comorbidade. O transtorno bipolar é um transtorno de humor caracterizado por períodos de elevação patológica do humor (mania ou hipomania). Os pacientes com transtorno bipolar I apresentam episódios maníacos e quase sempre apresentam episódios hipomaníacos e episódios depressivos maiores. O transtorno bipolar II é caracterizado por pelo menos um episódio de hipomania e um ou mais episódios depressivos maiores. Além disso, características psicóticas, como delírios e alucinações, frequentemente acompanham episódios depressivos bipolares, particularmente em pacientes com transtorno bipolar I. O termo droga antimaníaca é utilizado para nos referir a medicamentos que podem reduzir os sintomas agudos de mania/hipomania, sem causar uma mudança para a polaridade oposta, exemplos incluem lítio, antiepiléticos, como carbamazepina e valproato, e antipsicóticos de segunda geração, como aripiprazol, cariprazina, lurasidona, olanzapina, quetiapina e risperidona. Os pacientes com depressão bipolar I podem não responder ou tolerar a monoterapia com quetiapina e monoterapia com lurasidona.

Palavras-chave: Depressão, tratamento, bipolar, transtorno do humor.

ABSTRACT

General principles and issues involved in treating bipolar depression include baseline assessment, treatment goals, setting, pharmacotherapy, duration of an appropriate clinical trial, monitoring, adjuvant psychotherapy, and comorbidity. Bipolar disorder is a mood disorder characterized by periods of pathological elevation of mood (mania or hypomania). Patients with

bipolar I disorder have manic episodes and almost always have hypomanic episodes and major depressive episodes. Bipolar II disorder is characterized by at least one episode of hypomania and one or more major depressive episodes. In addition, psychotic features such as delusions and hallucinations often accompany bipolar depressive episodes, particularly in patients with bipolar I disorder. The term antimanic drug is used to refer to medications that can reduce the acute symptoms of mania/hypomania without causing a switching to the opposite polarity, examples include lithium, antiepileptics such as carbamazepine and valproate, and second-generation antipsychotics such as aripiprazole, cariprazine, lurasidone, olanzapine, quetiapine, and risperidone. Patients with bipolar I depression may not respond to or tolerate quetiapine monotherapy and lurasidone monotherapy.

Keywords: Depression, treatment, bipolar, mood disorder.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é marcado por episódios de mania e hipomania e quase sempre inclui episódios de depressão maior. O transtorno bipolar é um transtorno de humor caracterizado por períodos de elevação patológica do humor (mania ou hipomania). Os pacientes com transtorno bipolar I apresentam episódios maníacos e quase sempre apresentam episódios hipomaníacos e episódios depressivos maiores. O transtorno bipolar II é caracterizado por pelo menos um episódio de hipomania e um ou mais episódios depressivos maiores. Além disso, características psicóticas, como delírios e alucinações, frequentemente acompanham episódios depressivos bipolares, particularmente em pacientes com transtorno bipolar I¹.

O termo droga antimaníaca é utilizado para nos referir a medicamentos que podem reduzir os sintomas agudos de mania/hipomania, sem causar uma mudança para a polaridade oposta. Os exemplos incluem lítio, antiepilépticos, como carbamazepina e valproato, e antipsicóticos de segunda geração, como aripiprazol, cariprazina, lurasidona, olanzapina, quetiapina e risperidona. Em contraste, a lamotrigina não reduz os sintomas agudos de mania/hipomania e, portanto, não é uma droga antimaníaca per se. No entanto, a lamotrigina pode prevenir episódios de mania¹.

O presente estudo tem como objetivo analisar a escolha do tratamento para adultos com depressão bipolar maior.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com meta-análise, realizado de forma descritiva. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de

bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Cochrane e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Depression; Treatment; Bipolar; Mood Disorder. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 12 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2002 a 2022, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre analisar a escolha do tratamento para adultos com depressão bipolar maior.

3 DESENVOLVIMENTO

Embora a base do tratamento para a depressão bipolar aguda seja a farmacoterapia, frequentemente prescrevemos psicoterapia adjuvante para melhorar os resultados. No mínimo, todos os pacientes devem ser educados sobre sua doença para melhorar a aceitação do diagnóstico e a necessidade de tratamento, otimizar a adesão ao tratamento e facilitar o reconhecimento e as respostas aos primeiros sinais de alerta de recaída. A psicoeducação também inclui informações sobre autogestão, como criar estrutura e adotar rotinas diárias, ser fisicamente ativo, monitorar sintomas e evitar atividades potencialmente desestabilizadoras do humor, como uso indevido de álcool e uso de cannabis e outras drogas. As psicoterapias adjuvantes baseadas em evidências para o manejo da depressão bipolar aguda incluem terapia cognitivo-comportamental, terapia de ritmo interpessoal e social, psicoeducação em grupo e terapia focada na família².

Estudos sugerem que o tratamento agudo da depressão bipolar I em pacientes que atualmente não são tratados com um medicamento antimaníaco prossiga de acordo com a sequência, a monoterapia com quetiapina ou lurasidona e os medicamentos de segunda linha, se a monoterapia com quetiapina e a monoterapia com lurasidona forem ineficazes ou intoleráveis, as opções de tratamento da próxima etapa incluem: olanzapina mais fluoxetina, valproato (divalproex) monoterapia, terapia combinada com quetiapina ou lurasidona mais lítio ou valproato e terapia combinada com lítio mais valproato ou lamotrigina. Se os regimes de medicação de segunda linha não forem eficazes ou toleráveis, as opções de tratamento da próxima etapa incluem: monoterapia com lamotrigina, lítio ou olanzapina, monoterapia com carbamazepina ou cariprazina, terapia combinada com olanzapina mais lítio ou valproato, terapia combinada com lítio ou valproato mais um antidepressivo, como um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS; por exemplo, fluoxetina) ou bupropiona e terapia combinada com um antipsicótico de segunda geração (geralmente quetiapina, lurasidona ou olanzapina) mais um antidepressivo. Os pacientes refratários ao tratamento podem ser submetidos à eletroconvulsoterapia (ECT)^{1,2}.

A ECT frequentemente fornece uma resposta clínica rápida e, portanto, pode ser indicada como tratamento inicial em situações clínicas urgentes que ameaçam a vida, como comportamento suicida persistente ou comprometimento grave do funcionamento (por exemplo, desidratação e desnutrição secundária à recusa de líquidos e alimentos). Além disso, a ECT é razoável como próximo passo do tratamento para pacientes com depressão bipolar grave que estão gravemente doentes. A escolha do tratamento específico depende do histórico de tratamento anterior, efeitos colaterais do tratamento, doenças comórbidas, preferências do paciente e custo. Como exemplo, os médicos geralmente evitam a quetiapina em pacientes com excesso de peso e evitam a lurasidona em pacientes sensíveis à dispepsia³.

Para pacientes com depressão maior aguda bipolar I que não estão tomando um medicamento antimaníaco, sugerimos quetiapina ou lurasidona como farmacoterapia inicial. Geralmente começamos com a quetiapina porque foi mais amplamente estudada do que a lurasidona em pacientes com depressão aguda. Além disso, o uso de quetiapina para tratar a depressão maior bipolar I é vantajoso, pois a droga demonstrou eficácia no tratamento de manutenção. No entanto, nenhum estudo comparativo publicado comparou a quetiapina com a lurasidona, e é razoável começar com a lurasidona primeiro. A quetiapina é normalmente administrada na hora de dormir porque frequentemente causa sedação. A droga é geralmente iniciada com uma dose de 50 mg ao deitar e titulada em incrementos de 50 a 100 mg/dia ao

longo de uma semana para uma dose alvo de 300 mg/dia. Não há evidências convincentes que suportem uma dose alvo inferior a 300 mg/dia. Pacientes sensíveis a efeitos adversos podem iniciar com 25 mg ao deitar e aumentar a dose mais lentamente. A eficácia da quetiapina de liberação imediata e prolongada para depressão bipolar aguda é comparável^{1,2,3}.

A lurasidona é iniciada com 20 mg uma vez ao dia à noite e é tomada com uma refeição (por exemplo, >350 calorias) ou 30 minutos depois para garantir a biodisponibilidade adequada e limitar os efeitos colaterais gastrointestinais. A dose pode ser aumentada a cada dois a sete dias em incrementos de 20 mg por dia para otimizar a eficácia e a tolerabilidade. O intervalo de dose alvo é de 20 a 120 mg por dia. Os efeitos colaterais que podem limitar o aumento da dose incluem dor de cabeça, náusea e acatisia. Uma vantagem potencial da lurasidona é que ela normalmente não causa ganho de peso e efeitos metabólicos adversos, incluindo elevação da glicose no sangue. Para pacientes com depressão maior bipolar I que não respondem ao tratamento com quetiapina, ou não toleram a droga, sugerimos diminuir e descontinuar a medicação que falhou por uma a duas semanas, ao mesmo tempo em que a lurasidona é iniciada e titulada. A resposta é definida como uma melhora substancial no número, intensidade e frequência dos sintomas e é frequentemente operacionalizada em estudos como redução dos sintomas basais ≥ 50 por cento. A medicação que falhou é geralmente diminuída na mesma quantidade para cada diminuição da dose. Como exemplo, a quetiapina 300 mg/dia é diminuída em 50 mg por dia, a cada um a três dias. Da mesma forma, os pacientes que iniciam com lurasidona e não respondem são transferidos para quetiapina. Além disso, a ECT frequentemente fornece uma resposta clínica rápida e, portanto, pode ser indicada como tratamento de primeira linha em certas situações clínicas urgentes que ameaçam a vida ou são caracterizadas por grave comprometimento do funcionamento^{2,3}.

Os pacientes com depressão maior bipolar I podem não responder ou tolerar o tratamento inicial com monoterapia com quetiapina e monoterapia com lurasidona. Para esses pacientes, sugerimos olanzapina mais fluoxetina, monoterapia com valproato (divalproex), terapia combinada com quetiapina ou lurasidona mais lítio ou valproato e terapia combinada com lítio mais valproato ou lamotrigina. O uso desses medicamentos para depressão bipolar maior é consistente com várias diretrizes de tratamento. A eficácia da olanzapina mais fluoxetina está bem estabelecida, com base em estudos randomizados que compararam a combinação com tratamentos ativos (por exemplo, monoterapia com olanzapina e monoterapia com lamotrigina), bem como placebo. Como exemplo, uma meta-análise de rede (tratamento múltiplo) de 29 estudos randomizados avaliou a eficácia de 13 regimes de medicação em pacientes que foram tratados por 4 a 16 semanas ($n > 8.000$). A análise

classificou a eficácia dos medicamentos usando resultados de comparações diretas entre os medicamentos, bem como comparando indiretamente os medicamentos por meio de seu efeito relativo com um comparador comum (tipicamente placebo). O regime medicamentoso mais eficaz entre os estudados foi olanzapina mais fluoxetina. No entanto, a olanzapina mais fluoxetina é reservada para pacientes resistentes ao tratamento devido ao ganho de peso problemático e distúrbios metabólicos. Além disso, os efeitos adversos da olanzapina geralmente impedem o uso do medicamento como tratamento de manutenção, e recomendamos que os antidepressivos sejam evitados como tratamentos de manutenção no transtorno bipolar. A eficácia e os efeitos adversos da combinação de drogas para depressão bipolar aguda são descritos em outro lugar, assim como a eficácia e os efeitos adversos da monoterapia com olanzapina para tratamento de manutenção⁴.

Os médicos podem prescrever olanzapina mais fluoxetina como dois comprimidos separados ou como um único comprimido. Pílulas individuais são geralmente recomendadas devido ao custo e flexibilidade na dosagem de cada medicamento. Se cada medicamento for prescrito como uma pílula separada, a dose inicial de olanzapina é tipicamente 5 mg uma vez ao dia na hora de dormir. A dose pode então ser titulada em incrementos de 5 mg/dia a cada um a sete dias, dependendo da eficácia e tolerabilidade; a dose máxima é de 15 mg/dia. Para pacientes sensíveis a efeitos adversos, a dose pode ser iniciada com 2,5 mg/dia, titulada até 5 mg/dia dentro de um a sete dias e posteriormente titulada em 2,5 ou 5 mg/dia a cada um a sete dias. Concomitante com a administração de olanzapina, a fluoxetina geralmente é iniciada com 20 mg/dia ao deitar. A dose pode então ser titulada em incrementos de 10 ou 20 mg/dia a cada um a sete dias, dependendo da eficácia e tolerabilidade; a dose máxima é de 50 mg/dia. Se a olanzapina mais fluoxetina for prescrita como um único comprimido (combinação olanzapina-fluoxetina), a dose inicial é de 6 e 25 mg/dia. A dose pode então ser titulada até 6 e 50 mg/dia após um a sete dias, dependendo da eficácia e tolerabilidade; posteriormente, a dose pode ser aumentada para 12 e 50 mg/dia. Se um paciente tratado com olanzapina mais fluoxetina mudar para mania ou hipomania, os médicos devem descontinuar imediatamente a fluoxetina. A interrupção abrupta do medicamento não deve causar sintomas de descontinuação porque a meia-vida da fluoxetina é longa^{2,3,4}.

O uso de monoterapia com valproato para tratar a depressão maior aguda bipolar I é vantajoso, pois a droga demonstrou eficácia para o tratamento de manutenção. No entanto, a droga é frequentemente evitada em mulheres em idade fértil devido a preocupações com a teratogenicidade. Para pacientes com transtorno bipolar, o valproato geralmente é iniciado na dose de 250 mg duas ou três vezes ao dia. A dose é aumentada em 250 mg a 500 mg a cada um

a três dias, conforme tolerado, para atingir um nível sérico terapêutico, que geralmente ocorre com 1.500 mg a 2.500 mg por dia. O valproato é geralmente administrado duas vezes ao dia (embora uma formulação de uma vez ao dia esteja disponível nos Estados Unidos). Estudos sugerem a determinação dos níveis séricos de valproato três a cinco dias após cada aumento de dose e a prescrição do medicamento para atingir um nível sérico alvo entre 50 e 125 mcg/mL. Os níveis devem ser obtidos 12 horas após a última dose e geralmente coletados pela manhã, antes da primeira dose do dia. Após atingir os níveis séricos alvo, os níveis devem ser verificados em intervalos de 6 a 12 meses e são particularmente úteis em pacientes que recebem medicamentos que afetam as concentrações de valproato e para confirmar a adesão. Alguns pacientes podem não necessitar de níveis regulares de valproato, e uma revisão concluiu que a observação clínica da eficácia e toxicidade pode ser usada para orientar alguns ajustes de dose⁵.

Os efeitos colaterais comuns do valproato incluem ganho de peso, náuseas, vômitos, perda de cabelo, hematomas e tremores; divalproex é uma formulação de valproato que pode minimizar o desconforto gastrointestinal. Além disso, o valproato raramente está associado a insuficiência hepática e trombocitopenia; testes de função hepática e plaquetas devem ser monitorados em intervalos de 6 a 12 meses em todos os pacientes que tomam o medicamento. (A Food and Drug Administration [FDA] dos EUA recomenda a verificação dos testes de função hepática antes de iniciar o tratamento e em intervalos frequentes depois disso, especialmente durante os primeiros seis meses.) O valproato raramente causa pancreatite; sintomas de dor abdominal e vômitos devem levar a uma avaliação que inclua a amilase e lipase séricas. Em mulheres com potencial reprodutivo, o valproato está associado a um risco maior de distúrbios menstruais e síndrome dos ovários policísticos, em comparação com lítio ou lamotrigina⁵.

Os pacientes com depressão bipolar tipo I podem não responder ou tolerar tratamentos iniciais e seguintes com quetiapina, lurasidona, olanzapina mais fluoxetina, valproato (divalproex), terapia combinada com quetiapina ou lurasidona mais lítio ou valproato e terapia combinada com lítio mais valproato ou lamotrigina. Para esses pacientes, sugerimos monoterapia com lamotrigina ou lítio. No entanto, para pacientes que não foram previamente tratados com olanzapina mais fluoxetina durante o episódio depressivo atual (por exemplo, pacientes com história prévia de má resposta a antidepressivos adjuvantes), a monoterapia com olanzapina é uma alternativa razoável. Outras alternativas razoáveis incluem monoterapia com carbamazepina ou cariprazina e terapia combinada com olanzapina mais lítio ou valproato. Além disso, é razoável prescrever outras combinações de medicamentos

antimaníacos (p.e terapia combinada com um antipsicótico de segunda geração (geralmente quetiapina, lurasidona ou olanzapina) mais um antidepressivo. O uso de lamotrigina, lítio, olanzapina, carbamazepina, cariprazina ou farmacoterapia combinada é consistente com várias diretrizes de tratamento. O uso de monoterapia com lamotrigina para tratar a depressão maior aguda bipolar I é vantajoso, pois a droga é geralmente bem tolerada e demonstrou eficácia para o tratamento de manutenção. No entanto, uma desvantagem no uso da lamotrigina como tratamento agudo é que sua eficácia é modesta e os médicos precisam titular a dose lentamente para reduzir o risco de erupções cutâneas com risco de vida^{4,5}.

A dose inicial de lamotrigina é geralmente 25 mg uma vez ao dia durante duas semanas, que é então aumentada para 25 mg duas vezes ao dia nas semanas 3 e 4. A dose é então titulada, dependendo da melhora sintomática e tolerabilidade, em 25 a 50 mg/dia, uma semana de cada vez para cada aumento. A dose alvo varia de 100 a 400 mg/dia; em muitos estudos, a dose alvo foi de 200 mg/dia. Uma formulação de liberação prolongada está disponível para dosagem uma vez ao dia. A dose inicial de lamotrigina deve ser menor e o esquema de titulação da dose mais conservador para pacientes que já estejam tomando valproato (o que pode interferir na conjugação da lamotrigina e, portanto, aumentar o risco de erupção cutânea grave). A titulação lenta da lamotrigina parece reduzir o risco de erupção cutânea grave e com risco de vida, definida como qualquer erupção cutânea associada à hospitalização, descontinuação da lamotrigina ou síndrome de Stevens-Johnson (necrólise epidérmica tóxica). Em quatro ensaios randomizados agudos e quatro de manutenção que tituló lentamente a dose de lamotrigina em 827 pacientes com transtorno bipolar, não ocorreu nenhum caso de erupção cutânea grave; entre os 685 pacientes que receberam placebo, houve um caso de erupção cutânea grave^{3,4,5}.

A monoterapia com carbamazepina pode ajudar pacientes com depressão maior aguda bipolar I, e também tem sido usada como tratamento de manutenção. No entanto, seu uso clínico é limitado pelo potencial de efeitos adversos graves (por exemplo, erupção cutânea, anemia aplástica e toxicidade hepática) e interações medicamentosas significativas devido à indução das enzimas do citocromo P450. As evidências que apoiam o uso de carbamazepina para depressão maior bipolar I aguda incluem um estudo randomizado de 12 semanas, que comparou carbamazepina (dose média de 452 mg/dia) com placebo em pacientes com depressão maior bipolar I ou II (n = 74). A resposta (redução dos sintomas basais $\geq 50\%$) ocorreu em mais pacientes que receberam carbamazepina do que placebo (64 versus 35%). Além disso, a descontinuação do tratamento foi comparável para carbamazepina e placebo (4 e 0 por cento). O tratamento agudo da depressão maior bipolar I, a monoterapia com cariprazina é iniciada

com 1,5 mg/dia. Se os pacientes não responderem após uma a duas semanas e estiverem tolerando a droga, aumentar a dose para 3 mg/dia; a dose máxima é de 3 mg/dia⁶.

Para pacientes com depressão bipolar grave que estão gravemente doentes (por exemplo, ideação suicida persistente com um plano) e não responderam a vários (por exemplo, três a cinco) ensaios de farmacoterapia, sugerimos ECT. No entanto, não há critérios estabelecidos para o número ou duração de testes de drogas sem sucesso antes de iniciar a ECT. O uso de ECT para depressão bipolar é consistente com várias diretrizes de prática. A ECT frequentemente fornece uma resposta clínica rápida e, portanto, pode ser indicada como tratamento inicial em situações clínicas urgentes que ameaçam a vida ou caracterizadas por comprometimento grave do funcionamento, incluindo pacientes com: comportamento suicida grave, como pacientes que sobrevivem a uma tentativa de suicídio e desejam ter tido sucesso, psicose grave, como pacientes com alucinações auditivas persistentes caracterizadas por comandos para se matar, catatonia maligna, que é caracterizada por sinais de catatonia juntamente com febre, instabilidade autonômica, delírio e rigidez. A desidratação e desnutrição em pacientes com recusa de líquidos e alimentos secundária à doença depressiva. A ECT pode ser menos arriscada do que a medicação antidepressiva e antipsicótica para certos pacientes, incluindo aqueles debilitados e mais velhos (por exemplo, ≥ 65 anos). Pacientes grávidas e lactantes preocupadas com a teratogênese e outros efeitos colaterais de medicamentos também podem ser tratadas de forma eficaz e segura com ECT. Os pacientes podem preferir a ECT e solicitá-la como tratamento de primeira linha se, por exemplo, o paciente tiver um histórico de um episódio depressivo que foi tratado com sucesso com ECT após falhar em vários ensaios de medicação^{4,5,6}.

O manejo de episódios depressivos maiores bipolares I ou II que incluem sintomas proeminentes de ansiedade, se os pacientes não estiverem recebendo medicação sedativa, como quetiapina ou olanzapina, geralmente adicionamos um benzodiazepínico, como lorazepam 0,5 a 1 mg, uma a três vezes/dia, de forma temporária (por exemplo, 6 a 12 semanas). Se a ansiedade, insônia ou agitação psicomotora leve a moderada não se resolverem em algumas semanas. Se os pacientes estiverem recebendo um medicamento sedativo, normalmente titulamos a dose do medicamento dentro da faixa terapêutica, até que os sintomas desapareçam. Se a ansiedade, insônia ou agitação psicomotora leve a moderada não se resolverem em algumas semanas, sugerimos farmacoterapia adicional com um medicamento diferente. Os sintomas de ansiedade que fazem parte de uma síndrome depressiva são diferenciados dos transtornos de ansiedade. Os pacientes com depressão maior bipolar I ou II que são tratados com uma droga antimaníaca podem alcançar uma resposta parcial e

cl clinicamente significativa, mas continuam a apresentar sintomas significativos. Para pacientes em uso de carbamazepina, lítio ou valproato, as concentrações séricas devem ser medidas para avaliar a adesão e a adequação da dosagem. Se a concentração sérica for subterapêutica e o paciente tiver uma adesão razoavelmente boa (por exemplo, tomando 80% das doses prescritas), a dose de carbamazepina, lítio ou valproato deve ser aumentada para atingir níveis séricos dentro da faixa terapêutica. A dose e a faixa terapêutica das concentrações séricas são discutidas separadamente no contexto do tratamento da mania aguda. Para pacientes com depressão bipolar maior que estão tomando doses baixas de drogas antipsicóticas de segunda geração (por exemplo, quetiapina, lurasidona ou olanzapina), sugere-se aumentar a dose diária da medicação para a dose mínima considerada eficaz para novos episódios depressivos bipolares em randomizados e se o episódio depressivo persistir, titular progressivamente a dose até o máximo tolerado dentro da faixa de dose terapêutica. Para pacientes com depressão maior bipolar I que são tratados com antipsicóticos de segunda geração ou lamotrigina, as concentrações séricas terapêuticas não foram estabelecidas⁷.

Muitos pacientes sofrem episódios de surto de depressão bipolar I devido à eficácia antidepressiva insuficiente da droga antimaníaca atual. Para esses pacientes, sugerimos farmacoterapia adjuvante em vez de outras abordagens, como a troca de medicamentos. Para pacientes bipolares com depressão maior ou depressão maior que não responde à monoterapia, a escolha de um medicamento específico para farmacoterapia complementar depende da terapia antimaníaca atual (em andamento), ou seja, se os pacientes estão sendo tratados atualmente com um antipsicótico de segunda geração ou outro medicamento antimaníaco (por exemplo, lítio ou valproato) ou lamotrigina. Relativamente poucos ensaios randomizados estudaram depressão maior bipolar revolucionária ou depressão maior que não responde à monoterapia; assim, a seleção de uma droga para potencialização é tipicamente baseada em estudos conduzidos em pacientes que apresentam depressão maior aguda bipolar I na ausência de terapia medicamentosa antimaníaca atual. Estudos observacionais mostram consistentemente que muitos pacientes com transtorno bipolar recebem polifarmácia psicotrópica; um estudo retrospectivo de pacientes hospitalizados com depressão bipolar ($n > 2.200$) durante um período de 15 anos descobriu que quase 85 por cento receberam pelo menos duas drogas psicotrópicas concomitantes. No entanto, a adesão ao tratamento pode ser pior com combinações de medicamentos do que monoterapia. Para pacientes que estão atualmente em tratamento com um antipsicótico de segunda geração e necessitam de um segundo medicamento para controlar a depressão bipolar aguda, sugerimos o tratamento adicional

com lamotrigina, lítio ou valproato. Esta abordagem é consistente com várias diretrizes de prática^{6,7}.

A potencialização com lamotrigina, lítio ou valproato pode ser recusada devido a uma história prévia de má resposta ou a potenciais efeitos colaterais que são inaceitáveis; uma alternativa razoável a esses três medicamentos é o tratamento complementar com um antidepressivo, como um inibidor da recaptação da serotonina (por exemplo, fluoxetina) ou bupropiona. Estudos sugerem que os médicos evitem o uso de antidepressivos em pacientes com depressão bipolar maior que já tiveram resultados ruins com o tratamento antidepressivo, incluindo pacientes com histórico de mudança emergente do tratamento para mania/hipomania, ciclagem rápida ou ideação e comportamento suicida. Além disso, geralmente evitamos antidepressivos em pacientes com sintomas maníacos concomitantes, transtornos por uso de substâncias, idade precoce de início do transtorno bipolar e história recente de mania ou hipomania. Embora o uso de antidepressivos para tratar a depressão bipolar tipo I seja controverso, há um papel limitado para esses medicamentos como adjuvantes dos antimaníacos em alguns pacientes. Se um paciente tratado com um antidepressivo adjuvante mudar para mania ou hipomania, os médicos devem descontinuar imediatamente o antidepressivo. No entanto, a interrupção abrupta do antidepressivo pode causar sintomas de descontinuação^{6,7}.

Para pacientes com depressão maior bipolar I que são tratados com um antipsicótico de segunda geração, sugerimos evitar o aumento com outro antipsicótico de segunda geração. Embora nenhum estudo de alta qualidade tenha avaliado essa abordagem, um estudo observacional prospectivo acompanhou pacientes com transtorno bipolar I ou II que foram tratados com monoterapia antipsicótica de segunda geração (n = 1.796) ou múltiplos antipsicóticos de segunda geração simultâneos (n = 162); o tempo médio de seguimento foi de 21 meses. O uso concomitante de vários antipsicóticos de segunda geração não pareceu conferir nenhum benefício e foi associado ao aumento da carga de efeitos colaterais, incluindo boca seca, tremores, sedação, disfunção sexual e constipação⁸.

Os pacientes com depressão maior bipolar I podem recusar antipsicóticos de segunda geração adjuvantes, devido a uma história prévia de resposta ruim ou a potenciais efeitos colaterais que são inaceitáveis. Uma alternativa razoável aos antipsicóticos de segunda geração é o tratamento complementar com um antidepressivo, como um inibidor da recaptação de serotonina (por exemplo, fluoxetina) ou bupropiona. Embora o uso de antidepressivos para tratar a depressão maior bipolar I seja controverso, há um papel limitado para essas drogas como adjuvantes das drogas antimaníacas. Se um paciente tratado com um antidepressivo adjuvante mudar para mania ou hipomania, os médicos devem descontinuar imediatamente o

antidepressivo. No entanto, a interrupção abrupta do antidepressivo pode causar sintomas de descontinuação. Para pacientes bipolares que são atualmente tratados com carbamazepina, lamotrigina, lítio ou valproato, e que necessitam de um segundo medicamento para controlar a depressão maior aguda, também é razoável combinar dois desses medicamentos, como lamotrigina e lítio, lamotrigina e valproato, lítio e valproato e carbamazepina e lítio. É necessário cuidado ao combinar lamotrigina e valproato devido ao risco aumentado de erupções cutâneas graves induzidas pela lamotrigina, incluindo síndrome de Stevens-Johnson. O valproato pode inibir o metabolismo enzimático de outras drogas, incluindo a lamotrigina. Se os dois medicamentos forem combinados, as doses de lamotrigina devem ser menores (por exemplo, em 50%) e o esquema de titulação da dose para o medicamento adjuvante deve ser mais conservador^{3,5,6,7,8}.

4 DISCUSSÃO

Os estudos observacionais mostram consistentemente que os episódios depressivos predominam no curso clínico do transtorno bipolar. Em comparação com episódios maníacos e hipomaníacos, episódios depressivos bipolares e sintomas depressivos bipolares residuais são responsáveis por uma proporção maior de morbidade a longo prazo, funcionamento prejudicado e risco de suicídio. Como resultado, o tratamento aprimorado da depressão bipolar é uma prioridade do paciente. Uma pesquisa baseada na internet de 11 países, que perguntou a pacientes com transtorno bipolar (n = 1300) quais aspectos do cuidado eles mais gostariam de ver melhorados, um melhor tratamento da depressão foi endossado pelo maior número (> 40%)⁸.

Ensaio randomizados indicam que doses de quetiapina 600 mg/dia não são mais eficazes do que 300 mg/dia⁹. No entanto, em nossa experiência clínica, doses maiores (por exemplo, 800 mg/dia) podem ser necessárias para pacientes com resposta incompleta em doses mais baixas. Em pacientes que têm dificuldade em tolerar uma dose única relativamente grande, o medicamento pode ser administrado duas vezes ao dia, com a maior parte do medicamento administrada à noite (por exemplo, 100 mg pela manhã e 500 mg ao deitar). A eficácia da quetiapina para depressão maior aguda bipolar I ou II está bem estabelecida, com base em várias meta-análises de ensaios randomizados^{8,9}.

Evidências que apoiam o uso de valproato incluem múltiplas meta-análises de estudos randomizados. Como exemplo, uma meta-análise de quatro pequenos ensaios, com duração de seis ou oito semanas, comparou valproato com placebo em 142 pacientes com depressão bipolar I ou II (total n = 142). A remissão ocorreu em mais pacientes que receberam valproato do que

placebo (risco relativo 1,61, IC 95% 1,02-2,53; 41 versus 24 por cento dos pacientes). Além disso, uma análise conjunta descobriu que a descontinuação do tratamento devido a efeitos colaterais foi comparável para valproato e placebo (4 e 3 por cento dos pacientes)⁹.

A lamotrigina pode ser eficaz no tratamento da depressão maior aguda bipolar I ou II, mas o efeito clínico é geralmente modesto e o benefício parece ser maior em pacientes com sintomas mais graves. A evidência para a eficácia da lamotrigina inclui uma meta-análise de dados de nível de paciente de cinco estudos randomizados (n = 1.072) que compararam a lamotrigina (100 a 400 mg por dia) com placebo por 7 a 10 semanas. A resposta (redução dos sintomas basais $\geq 50\%$) ocorreu em mais pacientes que receberam lamotrigina do que placebo (44 versus 35%). Em análises de subgrupo, o benefício da lamotrigina foi comparável para depressão maior bipolar I e bipolar II; no entanto, a lamotrigina foi superior ao placebo para depressão grave no início do estudo, mas não para depressão moderada. O benefício modesto encontrado nesses estudos randomizados pode ser devido em parte ao esquema de titulação da dose de seis semanas necessário para atingir a dose alvo, em estudos que geralmente duraram apenas oito semanas, a tolerabilidade da lamotrigina em pacientes com transtorno bipolar é geralmente boa. As análises combinadas de quatro ensaios clínicos randomizados agudos e quatro de manutenção (total n = 1.512 pacientes) descobriram que a descontinuação do tratamento devido a eventos adversos foi comparável para lamotrigina e placebo (12 e 10 por cento), e a incidência de qualquer efeito colateral específico que ocorreu foi também comparável para os dois grupos. Os efeitos colaterais mais comuns da lamotrigina e placebo foram os seguintes, dor de cabeça – 25 e 21 por cento, náusea – 14 e 15 por cento, infecção – 11 e 11 por cento, tonturas – 9 e 8 por cento, qualquer erupção cutânea – 9 e 8 por cento, sonolência – 9 e 6 por cento e dor – 9 e 7 por cento¹⁰.

Em pacientes com doença cardíaca pré-existente, a lamotrigina pode estar associada a um risco aumentado de arritmias. Após relatos de achados eletrocardiográficos anormais, dor torácica, perda de consciência e parada cardíaca em pacientes tratados com lamotrigina, o FDA realizou estudos *in vitro* da droga em concentrações séricas terapeuticamente relevantes. Os resultados levaram a agência a emitir um alerta de que a lamotrigina pode retardar a condução ventricular (alargar o QRS) e aumentar o risco de arritmias graves e potencialmente fatais em pacientes com doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante (p., ou doença do sistema de condução), pacientes com múltiplos fatores de risco para doença arterial coronariana ou pacientes em uso de outros bloqueadores dos canais de sódio. Embora os benefícios da lamotrigina em pacientes com depressão bipolar e doença cardíaca subjacente possam superar os riscos, sugerimos que os médicos tentem evitar a droga nesses pacientes^{9,10}.

Embora as evidências que apoiem o uso de monoterapia de lítio para depressão bipolar I não sejam convincentes, a administração de lítio é consistente com várias diretrizes de tratamento. O uso de lítio é vantajoso, pois a droga demonstrou eficácia para o tratamento de manutenção e pode reduzir o risco de suicídio. Evidências que apoiam o uso de lítio para o tratamento da depressão bipolar incluem uma revisão de nove pequenos estudos controlados (total $n = 163$) que foram conduzidos nas décadas de 1960 e 1970; oito dos nove estudos descobriram que o lítio foi superior ao placebo. No entanto, problemas metodológicos além dos pequenos tamanhos de amostra incluem o uso de um desenho cruzado não aleatório em muitos dos estudos. Como exemplo, o maior estudo foi um ensaio cruzado no qual pacientes hospitalizados com transtorno bipolar I ou II ($n = 40$) foram inicialmente tratados com placebo por pelo menos seis dias, seguido de lítio por no mínimo duas semanas, que foi então seguido por uma segunda rodada de placebo; pacientes e avaliadores clínicos estavam cegos para o medicamento prescrito em estudo. Os sintomas depressivos foram maiores durante o tratamento com placebo do que com lítio. No entanto, outros estudos indicam que o lítio pode não ser benéfico para a depressão bipolar. Como exemplo, um estudo randomizado de oito semanas relativamente grande e recente comparou lítio com placebo em pacientes com transtorno bipolar I ou II ($n = 265$). A melhora dos sintomas depressivos, bem como a resposta e a remissão, foram comparáveis para lítio e placebo. Parece que problemas com efeitos adversos (por exemplo, boca seca, náusea e tremor) limitaram o benefício do lítio; embora a concentração sérica alvo tenha sido de 0,6 a 1,2 mEq/L (0,6 a 1,2 mmol/L), a concentração sérica média de lítio foi de apenas 0,6 mEq/L¹¹.

A eficácia da monoterapia com olanzapina para depressão maior aguda bipolar I está bem estabelecida, com base em estudos randomizados que compararam a droga com placebo. Como exemplo, uma meta-análise de rede de 29 estudos randomizados avaliou a eficácia de 13 regimes de medicação em pacientes que foram tratados por 4 a 16 semanas ($n > 8.000$). A análise classificou a eficácia dos medicamentos usando resultados de comparações diretas entre os medicamentos, bem como comparando indiretamente os medicamentos por meio de seu efeito relativo com um comparador comum (tipicamente placebo). O segundo regime medicamentoso mais eficaz foi a olanzapina. Além disso, o uso da olanzapina é vantajoso, pois o fármaco demonstrou eficácia no tratamento de manutenção. No entanto, a monoterapia com olanzapina é menos eficaz do que a olanzapina mais fluoxetina. A olanzapina é reservada como tratamento de terceira linha para a depressão bipolar maior devido aos efeitos colaterais metabólicos problemáticos. Normalmente não usamos monoterapia com olanzapina em pacientes que não responderam à olanzapina mais fluoxetina. A dose inicial

de olanzapina é tipicamente 5 mg uma vez ao dia ao deitar. A dose pode então ser titulada em incrementos de 5 mg/dia a cada um a sete dias, dependendo da eficácia e tolerabilidade; a dose máxima é de 20 mg/dia. Para pacientes sensíveis a efeitos adversos, a dose pode ser iniciada com 2,5 mg/dia, titulada até 2,5 ou 5 mg/dia dentro de um a sete dias e posteriormente titulada em 5 mg/dia a cada um a sete dias^{10,11}.

Os pacientes com depressão bipolar maior que são tratados com um antipsicótico de segunda geração e requerem um segundo medicamento, o aumento com lamotrigina pode ser benéfico. Além disso, a lamotrigina estabeleceu eficácia como terapia de manutenção para transtorno bipolar. Assim, se um paciente agudamente enfermo responder à lamotrigina mais outro fármaco. As evidências que apoiam o aumento de antipsicóticos de segunda geração com lamotrigina incluem um estudo que envolveu 202 pacientes com depressão bipolar I ou II que não responderam à farmacoterapia (por exemplo, monoterapia com quetiapina, valproato, lítio e antidepressivos) e os trataram com quetiapina aberta (dose alvo 300 mg/dia) por uma a duas semanas. Os pacientes foram então randomizados para adicionar lamotrigina (dose alvo de 200 mg/dia) ou placebo por 12 semanas, durante as quais ambos os grupos continuaram a receber quetiapina. Além disso, os medicamentos prescritos no momento da inscrição foram continuados se clinicamente indicado. A remissão ocorreu em mais pacientes tratados com lamotrigina adjuvante do que com placebo (31 versus 16 por cento), e o benefício da lamotrigina foi mantido na avaliação de acompanhamento de 52 semanas¹².

Se o lítio for usado como tratamento complementar para depressão bipolar maior, os médicos devem tentar atingir uma concentração sérica entre 0,8 e 1,2 mEq/L (0,8 e 1,2 mmol/L). Os níveis séricos geralmente não devem exceder 1,2 mEq/L devido à potencial toxicidade. Pacientes que não toleram um nível de 0,8 mEq/L podem responder a um nível de 0,6 mEq/L (0,6 mmol/L); entretanto, concentrações séricas inferiores a 0,6 mEq/L muitas vezes parecem ser ineficazes. Como exemplo, um estudo randomizado aberto de seis meses recrutou 283 pacientes com doença aguda com transtorno bipolar I ou II que sofriam principalmente sintomas de depressão apesar da farmacoterapia em andamento e os designou aleatoriamente para tratamento adicional com lítio ou sem adição -em tratamento. Durante todo o tratamento com lítio adjuvante, as concentrações séricas foram em média de 0,4 a 0,5 mEq/L (0,4 e 0,5 mmol/L), e a melhora dos sintomas depressivos no grupo que recebeu lítio e no grupo controle foi comparável^{11,12}.

Um estudo de oito semanas recrutou pacientes com depressão maior bipolar I ou II que não responderam ao lítio (n = 124) e os designou aleatoriamente para tratamento adicional com lamotrigina (dose alvo de 200 mg/dia na semana 7) ou placebo. A resposta (redução dos

sintomas basais ≥ 50 por cento) foi maior com lamotrigina adjuvante do que com placebo (52 versus 32 por cento). A incidência de cada efeito colateral que ocorreu (por exemplo, dor de cabeça, fadiga, náusea, sintomas semelhantes aos da gripe ou qualquer erupção cutânea) foi comparável nos dois grupos. Um estudo aberto de 16 semanas recrutou pacientes com depressão maior bipolar I ou II ($n = 66$) que não responderam ao tratamento combinado com antimaníacos mais antidepressivos e os designou aleatoriamente para tratamento adicional com lamotrigina (dose alvo 150 a 250 mg/dia), risperidona (0,5 a 6 mg/dia) ou inositol (dose alvo de 10 a 25 mg/dia). Os pacientes foram autorizados a recusar a randomização para qualquer uma das três opções. Melhoria dos sintomas depressivos e funcionamento foi maior com lamotrigina do que risperidona ou inositol.

Evidências limitadas suportam a combinação de lítio mais valproato (divalproex). Um estudo randomizado de seis semanas recrutou 27 pacientes que sofreram um episódio de surto de depressão bipolar I ou II apesar do tratamento de manutenção com monoterapia com lítio ou divalproato e os designou aleatoriamente para receber lítio mais divalproato ou para adicionar paroxetina (lítio mais paroxetina ou divalproato). A melhora dos sintomas depressivos e funcionamento com lítio/divalproex e com aumento de paroxetina foi comparável. No entanto, a pequena amostra e a falta de um braço placebo limitam a interpretação dos resultados^{10,12}.

5 CONCLUSÃO

Os princípios e questões gerais envolvidos no tratamento da depressão bipolar incluem a avaliação inicial, objetivos do tratamento, cenário, farmacoterapia, duração de um ensaio clínico adequado, monitoramento, psicoterapia adjuvante e comorbidade. Os pacientes com transtorno bipolar I frequentemente apresentam depressão maior na ausência de terapia com drogas antimaníacas. Para esses pacientes, sugerimos tratamento inicial com quetiapina ou lurasidona em vez de outros medicamentos. Os pacientes que não respondem ao primeiro medicamento são trocados para o outro medicamento. A eletroconvulsoterapia frequentemente fornece uma resposta clínica rápida e, portanto, pode ser indicada como tratamento inicial em situações clínicas de risco de vida.

Os pacientes com depressão bipolar I podem não responder ou tolerar a monoterapia com quetiapina e monoterapia com lurasidona. As opções de tratamento de segunda linha para esses pacientes incluem: olanzapina mais fluoxetina, monoterapia com valproato, terapia combinada com quetiapina ou lurasidona mais lítio ou valproato e terapia combinada com lítio mais valproato ou lamotrigina. Os pacientes com depressão bipolar I podem não

responder aos medicamentos de primeira e segunda linha. Para esses pacientes, as opções de tratamento incluem monoterapia com lamotrigina, lítio, olanzapina, carbamazepina ou cariprazina; terapia combinada com olanzapina mais lítio ou valproato; outras combinações de drogas antimaníacas (por exemplo, lítio mais carbamazepina); terapia combinada com lítio ou valproato mais um antidepressivo; e terapia combinada com um antipsicótico de segunda geração mais um antidepressivo. Pacientes com depressão bipolar grave que estão gravemente doentes e não respondem aos medicamentos de primeira, segunda ou terceira linha são tratados com terapia eletroconvulsiva.

Os novos episódios de depressão maior podem ocorrer em pacientes com transtorno bipolar I que responderam anteriormente e continuaram a terapia com drogas antimaníacas. O manejo inicial inclui uma avaliação clínica que identifica e aborda as razões comuns para episódios de ruptura, como baixa adesão, dose inadequada da droga antimaníaca, abuso de substâncias, estresse psicossocial e eficácia antidepressiva insuficiente da droga antimaníaca atual. Para episódios de surto de depressão maior bipolar I devido à eficácia antidepressiva insuficiente do medicamento antimaníaco atual, sugerimos farmacoterapia complementar em vez de alternar. A escolha específica depende da terapia antimaníaca atual. Os pacientes que são atualmente tratados com um antipsicótico de segunda geração geralmente recebem a prescrição de lamotrigina, lítio ou valproato. Os pacientes que são atualmente tratados com um medicamento antimaníaco diferente de um antipsicótico de segunda geração geralmente recebem um antipsicótico de segunda geração adjuvante.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
2. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:530.
3. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:261.
4. Simon GE, Bauer MS, Ludman EJ, et al. Mood symptoms, functional impairment, and disability in people with bipolar disorder: specific effects of mania and depression. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:1237.
5. Rihmer Z. Prediction and prevention of suicide in bipolar disorders. *Clin Neuropsychiatry* 2005; 2:48.
6. McIntyre RS. Understanding needs, interactions, treatment, and expectations among individuals affected by bipolar disorder or schizophrenia: the UNITE global survey. *J Clin Psychiatry* 2009; 70 Suppl 3:5.
7. Goes FS, Sadler B, Toolan J, et al. Psychotic features in bipolar and unipolar depression. *Bipolar Disord* 2007; 9:901.
8. Swartz HA, Swanson J. Psychotherapy for Bipolar Disorder in Adults: A Review of the Evidence. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2014; 12:251.
9. Bobo WV. The Diagnosis and Management of Bipolar I and II Disorders: Clinical Practice Update. *Mayo Clin Proc* 2017; 92:1532.
10. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30:495.

11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2018; 20:97.
12. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet* 2016; 387:1561.