

RELATO DE CASO: TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR COM CICLAGEM RÁPIDA

Mariana Vieira Culau¹; Ananda Rubin Teixeira²; Lauren Zampieri Antunes²; Poliana Tomczak²; Giorgia Limana Guerra²; Amanda Camilla Schmidt Bolzan²; Kathy Aleixo Marcolin³

RESUMO

O conceito de ciclagem rápida foi introduzido por Dunner e Fieve em 1970 como uma condição em que ocorrem pelo menos 4 episódios de humor distinto dentro de um período de 12 meses. A etiopatogenia da ciclagem rápida permanece desconhecida, embora pareça haver uma relação entre depressão, sexo feminino, hipotireoidismo e uso de antidepressivos. Muitas vezes, o transtorno afetivo bipolar apresenta quadro clínico semelhante a um transtorno de personalidade, resultando em um diagnóstico incorreto e, conseqüentemente, um tratamento inadequado. **Objetivo:** enfatizar a relevância de investigação diagnóstica adequada, além de destacar o manejo precoce para desfecho positivo. **Metodologia:** revisão de prontuário da paciente e revisão da literatura acerca das apresentações desta patologia, bem como intervenções terapêuticas atualizadas. **Conclusão:** o reconhecimento rápido desta patologia é crucial para um bom prognóstico e percurso clínico, tendo em vista que os indivíduos com TAB apresentam maior risco de suicídio e baixa adesão ao tratamento.

Palavras-chave: Distúrbio Psiquiátrico, Humor, Mania, Depressão, Personalidade

Eixo Temático: Atenção Integral e Promoção à Saúde

1. INTRODUÇÃO

Transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica crônica e complexa que envolve aspectos neuroquímicos, cognitivos, psicológicos, funcionais e afetivos, podendo afetar até 1% da população em geral. Conforme os manuais de classificação diagnóstica, o TAB é caracterizado por episódios de mania, hipomania

¹ Autor/Apresentador – Universidade Franciscana (UFN); marianaculau@gmail.com

² Demais Autores – Universidade Franciscana (UFN); anandaateixeira2@gmail.com; laurenzampieri@gmail.com; camillasbolzan@gmail.com; gilimanaguerra@gmail.com; politomczak@gmail.com

³ Orientadora – Médica Psiquiatra docente do curso de Medicina da Universidade Franciscana; aleixo.kathy@gmail.com

e depressão maior que variam em intensidade, frequência e duração (MENEZES; SOUZA, 2012; APA, 2014).

É subdividido em transtorno afetivo bipolar tipo I e tipo II. No tipo I, os pacientes devem apresentar pelo menos um episódio maníaco ao longo da vida, enquanto no TAB tipo II deve haver pelo menos um episódio de hipomania e depressão maior, enquanto episódios maníacos obrigatoriamente devem estar ausentes (JANICAK, 2021).

Pacientes que apresentam quatro ou mais episódios de humor dentro de 12 meses, são classificados como “cicladores rápidos” e pacientes com quatro ou mais episódios de humor dentro do mesmo mês, são classificados como “cicladores ultrarrápidos”. Essas duas classificações podem ocorrer tanto no TAB tipo I como no tipo II, porém, ocorrem mais frequentemente neste último. Todos os episódios devem atender aos critérios de sintomas para mania, hipomania ou depressão maior (APA apud KUPKA, 2021).

A presença de transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida é a variante mais maligna do transtorno bipolar tendo em vista que os pacientes apresentam maior risco de sofrer alguma incapacidade severa não responsiva aos tratamentos. Essa condição afeta aproximadamente 1/3 dos pacientes com TAB. A ciclagem rápida tem um curso clínico refratário e comumente está associado a maior comprometimento do trabalho, abuso de álcool, tentativas de suicídio mais frequentes e menor resposta ao tratamento farmacológico padrão. Infelizmente, ainda são poucos os estudos em grande escala que investigaram a epidemiologia, histórico, características clínicas e sociais e prescrições de medicamentos a longo prazo (WALSHAW, 2018; KATO, 2020).

De maneira geral, o TAB cursa com inúmeros riscos e consequências aos pacientes acometidos: maior taxa de mortalidade por suicídio, homicídio e acidentes, potencial de comportamento de alto risco para o paciente e para terceiros no episódio maníaco, como promiscuidade sexual, abuso de substâncias, impulsividade, agressividade, gastos excessivos e dificuldade nas relações interpessoais. Tendo em vista a emergência e as implicações desse transtorno, são necessárias maiores investigações, a fim de aprimorar e colaborar para os critérios diagnósticos, compreender a fisiopatologia e a frequência de episódios

(HIRSCHFELDT; VORNIK, 2004; BAUER et al., 2008).

2. METODOLOGIA

Descrição de caso de uma paciente feminina, 60 anos, residente em São Sepé, com diagnóstico de Transtorno Afetivo Bipolar com Ciclagem Rápida desde os 29 anos. Os dados foram obtidos por meio da revisão dos prontuários eletrônicos da paciente e de artigos indexados em banco de dados na *Elsevier*, *PubMed*, *UpToDate* e *Medscape*. Também foram incluídas revisões em jornais e livros renomados, como *Bipolar Disorders* e *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)*.

3. DESCRIÇÃO DE CASO

I.M.P, feminina, branca, 60 anos, divorciada, 1 filho, ensino superior completo (arquivologia), aposentada por invalidez e natural e procedente de São Sepé – RS. Paciente interna no dia 6 de março de 2021 apresentando recusa alimentar, lentificação psicomotora, mutismo, humor depressivo e delírios persecutórios, de ruína e de culpa. Acreditava estar sendo vigiada, que recebia mensagens pela TV, que fizera coisas erradas e que a culpariam por isso. Já fazia acompanhamento psiquiátrico prévio, em uso de Clozapina 300mg/d, Venlafaxina 75mg/d, Biperideno 8mg/d e Divalproato 1500mg/d.

Paciente apresentava fasciculação de língua e rigidez da mandíbula, sendo então, diminuída a Clozapina para 200mg/d, com controle adequado do extrapiramidalismo. Devido aos sintomas depressivos, optou-se pela substituição da Venlafaxina por Escitalopram dose baixa (5mg/d) em 09/03. Com a persistência dos sintomas depressivos, dois dias depois, foi iniciado Carbonato de Lítio 450mg 1/2cp à noite.

Houve melhora importante do quadro a partir do 10º dia de internação. A paciente apresentou comportamento mais organizado e redução da bradilalia. Os delírios de culpa e ruína, embora ainda presentes, eram de menor intensidade. Modulava melhor o afeto, sorrindo em determinados momentos da entrevista.

Recebeu alta melhorada após 21 dias de internação, com a seguinte prescrição: Clozapina 200mg/d, Biperideno 4mg/d, Divalproato 1500mg/d (valproatemia 92), Carbonato de Lítio 450mg 1/2cp (litemia 0,6).

A primeira internação da paciente ocorreu aos 32 anos de idade, em 1993, no Hospital da PUCRS. Nessa ocasião, apresentava sintomatologia depressiva: anedonia, desânimo, tristeza e diminuição do apetite com perda de 4kg aproximadamente. Recebeu alta com melhora parcial após 18 dias de internação.

Apresentou múltiplas internações psiquiátricas posteriores, sempre por sintomatologia depressiva. Já fez uso de vários fármacos por tempo e doses adequadas, inclusive associados a sessões de eletroconvulsoterapia. Suas internações duram cerca de 1 mês, sendo frequente a paciente apresentar viradas maníacas na própria internação. Recebe alta estabilizada com melhora do quadro, mas apesar da boa adesão ao tratamento, apresenta episódios de exacerbação dos sintomas mesmo na vigência do uso dos fármacos.

Com a evolução do quadro, vem apresentando maior dificuldade no controle dos episódios, ficando pouco tempo estável e já ciclando o polo da doença. Em casa, os familiares e cuidadores notam mudanças comportamentais na paciente a cada duas semanas, aproximadamente. Há períodos em que ela fica mais otimista, faz mais compras, apresenta uma autoestima elevada, fica mais falante e sociável, alternando com períodos de isolamento, tristeza, pessimismo que, quando muito intensos, evoluem para delírios de culpa, de ruína ou persecutórios. Em um destes episódios, apresentou uma grave tentativa de suicídio com fármacos, necessitando um longo período de internação em Unidade de Terapia Intensiva.

A enferma apresenta viradas maníacas também nas próprias internações. Em uma internação em 2019, optou-se por iniciar Sertralina 50mg/dia devido aos sintomas depressivos, com melhora destes. No entanto, evoluiu com elevação do humor, taquilalia, irritabilidade e aumento da energia, sendo, então, suspenso o medicamento.

Além do tratamento do transtorno bipolar da paciente ser desafiador, ela apresenta uma série de fatores limitantes: é portadora de tremor essencial que intensifica com uso do Lítio e do Divalproato, mesmo na vigência do tratamento com Primidona 400mg ao dia. Apresenta sintomas extrapiramidais com diversos

antipsicóticos, ainda que em doses moderadas ou baixas. Além disso, a enferma possui histórico familiar de TAB, uma prima com este diagnóstico cometeu suicídio em 2020.

Atualmente, entre as crises, não apresenta remissão total dos sintomas e cursa com deterioro cognitivo progressivo. A paciente é aderente ao tratamento e deverá seguir acompanhamento médico psiquiátrico ambulatorial 1 vez por mês e psicoterapia.

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Transtorno Afetivo Bipolar é caracterizado por episódios de humor que variam entre mania e depressão de maneira recorrente. Ele é subdividido em transtorno afetivo bipolar tipo I e tipo II. No tipo I, os pacientes devem apresentar pelo menos um episódio maníaco ao longo da vida, enquanto no TAB tipo II deve haver pelo menos um episódio de hipomania e depressão maior, enquanto episódios maníacos obrigatoriamente devem estar ausentes (JANICAK, 2021).

Conforme o período em que ocorrem os episódios, pode ser classificada como ciclagem rápida, ultrarrápida e ultradiana. A ciclagem rápida ocorre quando há mais de quatro episódios durante 12 meses. No entanto, muitos indivíduos cicladores rápidos apresentam episódios mais frequentes, com aproximadamente 2/3 sofrendo de 4 a 11 episódios por ano, e com quase todos aqueles que sofrem 12 ou mais sendo do sexo feminino. A ciclagem rápida normalmente está presente de forma crônica ou intermitente por muitos anos (WALSHAW, 2018; AMSTERDAM, 2017). Em conformidade com o que foi dito pelos autores supracitados, a paciente deste caso, que também é do gênero feminino, apresenta diversos episódios por ano, muitos deles de leve intensidade, mas que são suficientes para serem percebidos pelos familiares e cuidadores como mudanças comportamentais, com duração de cada episódio de uma a duas semanas.

A presença de transtorno afetivo bipolar com ciclagem rápida é a variante mais maligna do transtorno bipolar tendo em vista que os pacientes apresentam maior risco de sofrer alguma incapacidade severa não responsiva aos tratamentos. Essa condição afeta aproximadamente 1/3 dos pacientes com TAB. A ciclagem rápida tem um curso clínico refratário e comumente está associado a maior comprometimento do trabalho, abuso de álcool, tentativas de suicídio mais

frequentes e menor resposta ao tratamento farmacológico padrão (BUOLI, SERATI, ALTAMURA, 2017). Em consonância com o que foi dito por Buoli, Serati e Altamura em 2017, esta paciente, com cerca de 30 anos de evolução da doença e com deterioro cognitivo progressivo, apresenta limitação funcional importante, visto que tem uma recuperação apenas parcial entre os episódios, acarretando prejuízo laboral intenso que culminou em aposentadoria por invalidez.

Conforme apresenta o DSM-5, o episódio de mania é definido como um período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável. Tem duração de pelo menos uma semana e está presente na maior parte do dia. Além disso, deve-se fazer presente três ou mais dos seguintes sintomas do critério B (se o humor for irritável, deve-se fazer presente pelo menos quatro): autoestima inflada ou grandiosidade; redução da necessidade de sono; mais loquaz que o habitual ou pressão por continuar falando; fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados; distraibilidade; aumento da atividade dirigida a objetos ou agitação psicomotora; e/ou envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (APA, 2014). O episódio maníaco está associado a um prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional. Ele não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (por exemplo, droga de abuso ou medicamentos) e possui alto potencial de risco para si e para terceiros. A conexão entre transtorno bipolar e violência parece estar mais fortemente relacionada a episódios agudos da doença. Pacientes maníacos tendem a ficar mais violentos quando se sentem restritos ou quando seus limites são definidos pela equipe médica (APA, 2014). Os indivíduos tendem a mudar a forma de se vestir, a maquiagem ou a aparência pessoal para um estilo com maior apelo sexual. Também, é comum eles não perceberem que estão doentes ou necessitando de ajuda, resistindo às tentativas de tratamento (FELDMANN, 2001; APA, 2014).

O quadro de hipomania é semelhante ao de mania, entretanto, é mais brando. Normalmente dura no mínimo quatro dias. O prejuízo ao paciente não é tão intenso e não apresenta significativa interferência no funcionamento social e nem requer hospitalização (MORENO; MORENO; RATZKE, 2005).

No episódio depressivo maior, o paciente apresenta humor deprimido, com perda ou diminuição do interesse nas atividades com as quais antes sentia-se bem.

Ocorre diminuição da energia, sentimento de culpa, dificuldade de pensamento e de tomar decisões, pensamento de morte ou ideação suicida (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Cinco ou mais dos seguintes sintomas devem estar presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior: humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo; acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia; perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias; insônia ou hipersonia quase diária; agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada; capacidade diminuída para pensar ou se concentrar; pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio (APA, 2014). Esses sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes para a vida do indivíduo. O episódio depressivo não deve ser atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou outra condição médica (APA, 2014).

A paciente deste relato apresentou alterações mais brandas, com episódios de hipomania e sem histórico de mania. Em algumas internações, manifestou humor eufórico, com gastos excessivos, taquilalia, autoestima elevada e sintomas de grandiosidade. Entretanto, vale ressaltar que neste caso, a paciente cursou com mais sintomatologia depressiva quando comparada com sintomatologia maníaca. Pode-se observar em diversas internações da enferma que o fato que motivou familiares a procurarem o hospital foi, na maioria das vezes, depressão, com redução drástica do interesse nas atividades diárias, sentimentos de inutilidade ou culpa, falta de apetite e pensamentos suicidas.

4.1 TRATAMENTO

O tratamento envolve interromper ou reduzir qualquer possível agente promotor da ciclagem rápida, adicionar ou otimizar estabilizadores de humor e usar tratamentos experimentais e individuais para cada paciente, se houver fracasso persistente dos tratamentos mais tradicionais (SCHNECK, 2006).

A maioria das diretrizes sobre o tratamento do transtorno bipolar com ciclagem rápida recomenda a terapia com estabilizador de humor como primeira linha, podendo ou não estar associado a um antidepressivo (AMSTERDAM, 2017). Neste trabalho, a enferma estava em uso de regulador de humor associado ao antidepressivo em baixa dose, com resposta adequada.

É importante ressaltar que o tratamento é semelhante ao tratamento do TAB convencional, porém mais complexo e, por esta razão, deve ser individualizado para cada paciente. Uma forte aliança terapêutica se torna fundamental para melhorar a adesão do indivíduo à terapêutica, o qual deve ter acompanhamento permanente, com acesso a um provedor de cuidados primários para atender necessidades de saúde física e mental. Monitoramento regular e contínuo dos sintomas de humor e outras medidas relacionadas à própria recuperação individual do paciente (como sono, cognição, qualidade de vida) devem ser incentivados (YATHAM et al., 2018). Conforme as diretrizes da “Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments” (CANMAT), ainda não há evidência clara de superioridade de algum agente específico para tratar sintomas de bipolaridade com ciclo rápido. Com isso, a farmacoterapia deve ser escolhida individualmente e com base nas recomendações gerais para o tratamento de TAB. Entretanto, aripiprazol e olanzapina, dois medicamentos antipsicóticos, podem ser eficazes na redução de sintomas maníacos agudos e na prevenção de recaídas. A quetiapina pode ser eficaz na redução de sintomas depressivos. Lítio, divalproato, olanzapina e quetiapina têm eficácia antidepressiva na manutenção (SIWEK, 2020).

É recomendado a todos os pacientes em mania aguda que iniciem com um dos medicamentos disponíveis de primeira linha, em monoterapia ou combinados. Lítio, quetiapina, ácido valproico, aripiprazol, paliperidona, risperidona e cariprazina são exemplos de medicamentos nível 1 de evidência. O lítio deve ser considerado o primeiro para manejo da mania aguda, a menos que haja razões específicas para não o usar, como características mistas, comorbidade com uso de substância ou ausência de resposta anterior ao lítio (YATHAM et al., 2018). Infelizmente, a paciente deste caso não tolera muito bem o tratamento com o lítio devido ao surgimento de tremores essenciais quando em uso deste.

A terapia combinada inclui antipsicóticos atípicos, como quetiapina, aripiprazol, risperidona associados a lítio ou ácido valproico. Em geral, a terapia combinada está associada a maiores eventos adversos do que a monoterapia (YATHAM et al., 2018).

Se os sintomas não forem controlados com monoterapia ou terapia combinada com agentes de primeira linha, a dosagem deve ser otimizada e questões de falta de adesão devem ser identificadas. A resposta terapêutica é esperada dentro de 1 a 2 semanas (YATHAM et al., 2018). Em resumo, características clínicas dos pacientes podem ajudar a fazer as escolhas de tratamento. O lítio, por exemplo, é preferível ao divalproato para indivíduos que exibem mania grandiosa e eufórica, episódios anteriores de doença, história familiar de TAB. O divalproato é recomendado para aqueles com episódios múltiplos, humor irritável ou disfórico predominantemente. Terapia de combinação com lítio ou divalproato mais um antipsicótico atípico é recomendado quando é necessária uma resposta mais rápida, em pacientes de risco considerável (YATHAM et al., 2018).

Se um paciente estava em uso de lítio e teve um episódio agudo de depressão bipolar ou não respondeu à monoterapia com lítio, é necessário alterar o medicamento para lurasidona ou lamotrigina, associar com quetiapina ou mudar para a monoterapia com quetiapina (YATHAM et al., 2018).

Sempre levar em conta questões de não adesão ao tratamento em caso de falha de resposta ao medicamento escolhido. Um mesmo medicamento pode ser selecionado para atender vários objetivos, por exemplo, lítio pode ser usado para depressão aguda com a intenção de também reforçar a profilaxia anti-maníaca. Nesse cenário, se o lítio for ineficaz no paciente para uma depressão bipolar aguda, mas também está sendo usado a longo prazo para profilaxia anti-maníaca, então deve-se adicionar uma intervenção diferente para a depressão (YATHAM et al., 2018).

4.1.1 Psicoterapia

Embora a farmacoterapia seja essencial e constitua a base para o tratamento bem-sucedido de TAB com ciclagem rápida, psicoterapias adjuvantes podem ser úteis para episódios depressivos agudos e para a manutenção do tratamento a fim

de prevenir recaídas e restaurar a qualidade de vida para o paciente e família, além de educar o indivíduo acerca de sua doença, melhorar a adesão, e o gerenciamento de dificuldades interpessoais, permitir a detecção precoce de sintomas e criar estratégias para lidar com estresses que possam agravar o quadro (SOUZA, 2005; YATHAM et al., 2018). Esta paciente do relato já vem a longo prazo em acompanhamento psicoterápico, entretanto, com o passar dos anos, seu quadro se tornou bastante grave e de difícil manejo, em que a enferma já não apresenta melhora evidente com as psicoterapias.

5. CONCLUSÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar com Ciclagem Rápida cursa com inúmeros riscos e consequências aos pacientes acometidos, tais como maiores taxas de mortalidade por suicídio, potencial de comportamentos de alto risco (abuso de substâncias, agressividade e gastos excessivos, por exemplo) e dificuldade nas relações interpessoais.

Infelizmente, essa patologia é de difícil tratamento farmacológico, condição agravada pelo fato de serem pouco estudados. É importante atentar-se para possíveis fatores desencadeadores, como no caso desse trabalho: sexo feminino, histórico familiar de bipolaridade e curso crônico da doença.

O prognóstico é bastante variável e uma boa adesão ao tratamento deve ser muito bem discutida junto do paciente e da família. A terapia combinada tem se mostrado mais eficaz no processo de controle de surtos bipolares. O uso de antidepressivo em dose baixa por curto período pode ser útil em alguns casos, como neste relato. Por isso, é de suma importância a individualização do tratamento.

Apesar de todas essas dificuldades, a ciclagem rápida não apresenta consensos, visto que são poucos os estudos em grande escala que investigaram essa condição.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.

AMSTERDAM, Jay D.; LORENZO-LUACES, Lorenzo; DERUBEIS, Robert J. **Comparison of treatment outcome using two definitions of rapid cycling in subjects with bipolar II disorder.** Bipolar disorders, v. 19, n. 1, p. 6-12, 2017.

BAUER, Michael et al. **Rapid cycling bipolar disorder—diagnostic concepts.** Bipolar disorders, v. 10, n. 1p2, p. 153-162, 2008.

BUOLI, Massimiliano; SERATI, Marta; ALTAMURA, A. Carlo. **Biological aspects and candidate biomarkers for rapid-cycling in bipolar disorder: a systematic review.** Psychiatry research, v. 258, p. 565-575, 2017.

DUNNER, David L.; FIEVE, Ronald R. **Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure.** Archives of General Psychiatry, v. 30, n. 2, p. 229-233, 1974.

FELDMANN, Theodore B. **Bipolar disorder and violence.** Psychiatric Quarterly, v. 72, n. 2, p. 119-129, 2001.

HIRSCHFELD, R. M.; VORNIK, Lana A. **Recognition and diagnosis of bipolar disorder.** J Clin Psychiatry, v. 65, n. suppl 15, p. 5-9, 2004.

JANICAK, Philip G. **Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and management of side effects.** UpToDate. Waltham, MA, 2018.

KATO, Masaki et al. **Clinical features related to rapid cycling and one-year euthymia in bipolar disorder patients: A multicenter treatment survey for bipolar disorder in psychiatric clinics (MUSUBI).** Journal of Psychiatric Research, v. 131, p. 228-234, 2020.

KUPKA, Ralph. **Rapid cycling bipolar disorder in adults: Treatment of mania and hypomania.** UpToDate. Waltham, MA, 2013.

MENEZES, Sarita Lopes; SOUZA, Maria Conceição Bernardo de Mello. **Implicações de um grupo de Psicoeducação no cotidiano de portadores de Transtorno Afetivo Bipolar.** Revista da Escola de Enfermagem da USP, v. 46, n. 1, p. 124-131, 2012.

MORENO, Ricardo Alberto; MORENO, Doris Hupfeld; RATZKE, Roberto. **Diagnosis, treatment and prevention of mania and hipomania within the bipolar disorder.** Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 32, p. 39-48, 2005.

SCHNECK CD. **Treatment of rapid-cycling bipolar disorder.** J Clin Psychiatry, v. 67, p. 22, 2006.

SOUZA, Fábio Gomes de Matos. **Bipolar disorder treatment: euthymia.** Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo), v. 32, p. 63-70, 2005.

SUPPES, Trisha; COSGROVE, Victoria E. **Bipolar disorder in adults: Clinical features.** UpToDate. Waltham, MA, 2014.

WALSHAW, Patricia D. et al. **Adjunctive thyroid hormone treatment in rapid cycling bipolar disorder: A double-blind placebo-controlled trial of levothyroxine (L-T4) and triiodothyronine (T3).** Bipolar disorders, v. 20, n. 7, p. 594-603, 2018.

YATHAM, Lakshmi N. 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 disorders, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018.