



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NatJus

NOTA TÉCNICA

DOXEPINA/ TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

PROCESSO: 0707661-60.2023.8.07.0018

Vara/Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE:

1.1. Nome: T.D.S.V

1.2. Data de nascimento: 15/10/2000

1.3. Sexo: Feminino

1.4. Diagnóstico: F31 - Transtorno Afetivo Bipolar

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados: O diagnóstico de transtorno psiquiátricos é clínico, por anamnese psiquiátrica.

1.6. Resumo da história clínica: Consta em relatórios médicos emitidos em 29/05/2023 pelo Dr. Ricardo Albuquerque Lins – CRM/DF 11.135, e em 26/06/2023 pelo Dr. Milles Forest – CRM/DF 11.664; que se trata de paciente portadora de transtorno afetivo bipolar, em seguimento psiquiátrico desde 2021, apresentando ansiedade, pensamentos de menos valia, de suicídio e insônia. Relata evento prévio de farmacodermia grave com o uso de inibidores da recaptção de serotonina. Informam que a paciente estava em uso de

fluoxetina, carbolítio, levomepromazina e clonazepam, com persistência dos sintomas de ansiedade e pensamentos suicida. Indica tratamento com ácido valproico, fluoxetina, clonazepam e doxepina, este último para tratamento de dermatite atópica e não disponibilizado no SUS.

Diante dos relatórios iniciais acostados aos autos do processo não restou claro se a prescrição do medicamento demandado – doxepina – foi direcionada para o tratamento de Transtorno Bipolar ou para o tratamento de uma comorbidade dermatológica, já que em relatório médico ID 164042766, pág.5, é sugestionada conexão entre a dermatite atópica apresentada pela requerente e o uso da doxepina, frequentemente usada no tratamento de problemas dermatológicos. Além disso, há relato que a paciente apresentou farmacodermia ao uso de ISRS e que havia contraindicação ao uso deles, porém, no mesmo relatório, informa que a paciente estava em uso de fluoxetina, que é um ISRS. Ante as incongruências, esse NatJus solicitou novos esclarecimentos à equipe médica.

Novo relatório médico, subscrito pelo Dr. Ricardo Albuquerque Lins – CRM/DF 11.135 (ID:167504369), consta que: *“o uso conjunto de **doxepina** deve-se ao fato de ser um antidepressivo com melhora de sintomas dermatológicos, mas no caso funciona também como uma forma de potencializar o antidepressivo da fluoxetina, pois sabe-se que combinação de antidepressivos são usados para a melhora de sintomas residuais depressivos. Quanto a questão correspondente a letra k do item 5.1 foi para título de reforçar que a paciente também está em uso de fluoxetina e não devido a reações dermatológicas por causa da fluoxetina”*.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia: Medicamento

2.2. Princípio Ativo: Doxepina

2.3. Via de administração: via oral

2.4. Posologia: 25mg – 03 (três) comprimidos ao dia.

2.5. Registro na ANVISA? Não, porém consta dentre os medicamentos com prescrição controlada, em duas vias da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC

nº 277, de 16 de abril de 2019 que dispõe sobre a atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e Outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

2.6. Situação do registro: Desconhecido. Medicação importada obtida somente em farmácia de manipulação.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não. Medicação não é indicada para o tratamento de transtorno afetivo bipolar. É indicada para transtorno depressivo maior, insônia primária e antipruriginoso (Cordioli, 2015).

2.8. Oncológico? Não

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante? Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS? Não.

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Lítio, Ácido Valpróico, Carbamazepina, Lamotrigina, Risperidona, Quetiapina, Olanzapina, Clozapina, Haloperidol e Fluoxetina.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar: Medicação obtida somente em farmácia de manipulação.

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA:

3.1 Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de mania, depressão e hipomania. É uma doença crônica que frequentemente se manifesta no final da adolescência e no início da idade adulta, com uma idade média geral de início de 25 anos de idade com alta herdabilidade genética. O TAB acarreta grande sofrimento afetando de forma negativa na qualidade de vida dos pacientes. É considerado a quarta maior causa de prejuízo funcional entre os transtornos neuropsiquiátricos, sendo superado

apenas por depressões unipolares, transtornos associados ao uso de álcool e a esquizofrenia ^{1,2,3,6}.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, Quinta Edição, Revisão de Texto (DSM-5-TR), e a Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde 11ª Revisão (CID-11), o transtorno bipolar é caracterizado por episódios de humor que consistem em mania, hipomania e depressão maior. A mania e a hipomania compõem um polo do transtorno, e a depressão maior, o outro polo ².

O episódio maníaco é fundamental para o diagnóstico de transtorno bipolar do tipo I. Já o episódio hipomaníaco para o transtorno bipolar do tipo II ^{1,2,3}.

Exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias, aumento da atividade motora, aumento de energia (com diminuição da necessidade de sono), pressão de fala e taquialia, hipersexualidade e impulsividade são sintomas que, dependendo da intensidade e do tempo de duração, determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania ^{1,2,3}.

De forma oposta, a depressão bipolar que ocorre nos episódios depressivos do TAB pode ser caracterizada por humor deprimido, lentificação ou diminuição de quase todos os aspectos de emoção e comportamento: velocidade de pensamento e fala, energia, sexualidade e capacidade de sentir prazer. Entre os pacientes com transtorno bipolar, os sintomas depressivos ocorrem com mais frequência do que os sintomas maníacos/hipomaníacos, especialmente em pacientes com transtorno bipolar II. Além disso, pensamentos e comportamentos suicidas são observados com mais frequência durante a depressão maior do que a hipomania/mania. Estima-se que o risco de suicídio em pessoas com TAB é de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral, sendo que de 25% a 60% dos pacientes tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, e de 4% a 19% morrem por suicídio. Logo, o tratamento de manutenção em longo prazo reduz o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a importância do tratamento ^{1,2,3}.

Em comparação com os episódios maníacos e hipomaníacos, os episódios depressivos bipolares e os sintomas depressivos bipolares residuais

representam uma proporção maior de morbidade a longo prazo, funcionamento prejudicado e risco de suicídio ^{1,2,3}.

Importante salientar que enquanto a característica definidora do TAB do tipo I é o episódio maníaco, podendo ou não haver episódios depressivos, o TAB do tipo II é caracterizado por pelo menos um episódio depressivo associado a um episódio de hipomania ^{1,2}.

3.2. Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar

O tratamento do transtorno bipolar pode ser dividido em três fases: aguda, continuação e manutenção. Os objetivos do tratamento da fase aguda são: tratar mania sem causar depressão e/ou consistentemente melhorar depressão sem causar mania. A fase de continuação tem como meta: estabilizar os benefícios, reduzir os efeitos colaterais, tratar até a remissão, reduzir a possibilidade de recaída e aumentar o funcionamento global. Finalmente, os objetivos do tratamento de manutenção são: prevenir mania e/ou depressão e maximizar recuperação funcional, ou seja, que o paciente continue em remissão.

Kaplan (2017), em seu tratado de psiquiatria, traz as indicações farmacológicas das melhores evidências científicas para o tratamento do transtorno bipolar, a seguir:

- Lítio: o carbonato de lítio e sua combinação com antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos tem sido a principal abordagem à doença.
- Carbamazepina, valproato e lamotrigina: três anticonvulsivantes estabilizadores do humor foram adicionados mais recentemente com evidência no tratamento.
- Antipsicóticos atípicos: a maioria deles é aprovada para o tratamento de mania aguda (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol), um também para monoterapia de depressão aguda (quetiapina) e três para tratamento profilático (quetiapina, olanzapina e aripiprazol).

Em relação ao tratamento específico da depressão no transtorno bipolar, Kaplan (2017) alerta que o uso de antidepressivos permanece controversa devido a sua propensão a induzir ciclagem, mania ou hipomania. Logo, os medicamentos antidepressivos são, muitas vezes, potencializados com um estabilizador do humor. Uma combinação fixa de olanzapina e fluoxetina demonstrou eficácia no tratamento de depressão bipolar aguda por um período de oito semanas sem induzir uma mudança para mania ou hipomania.

3.3. Sobre a Doxepina

A doxepina é uma amina terciária da classe dos chamados antidepressivos tricíclicos^{4,5}. Seu mecanismo de ação ocorre por meio da inibição da recaptação de noradrenalina e, em menor grau, da serotonina. Atua também nos receptores muscarínicos, nos receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} e 5HT_{2C}, no sistema histaminérgico (responsável pela ação antipruriginosa)⁵.

Entre os medicamentos heterocíclicos, a doxepina é o mais anti-histamínico, o que justifica seu efeito sedativo. Sua ação nos receptores muscarínicos e serotoninérgicos pode contribuir para o seu perfil terapêutico antidepressivo⁵.

Ensaio clínicos comprovam a sua eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior. Também é utilizada no tratamento da insônia em adultos e idosos. Em medicina, essa substância também foi utilizada no tratamento da dor crônica e como terapia adjuvante no tratamento das úlceras duodenais. Devido à sua ação antipruriginosa, na dermatologia sua eficácia foi comprovada no tratamento de dermatites atópicas⁵.

Para o tratamento do transtorno depressivo maior a dose varia de 75-300mg/dia. Doses maiores que 1 grama são tóxicas e maiores que 2 gramas são potencialmente letais⁵. As principais ações adversas são: boca seca, constipação, ganho de peso, sedação, sonolência e tontura⁵.

Como se vê, os antidepressivos tricíclicos não são meramente antidepressivos, uma vez que podem ter efeitos antipânico, alívio de dor neuropática, dor lombar e anti-pruriginosos. Devido aos seus efeitos colaterais e potencial risco de morte em superdosagem, os antidepressivos tricíclicos passaram a ser usados como agentes de segunda linha na depressão maior^{4,5}.

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA:

Potencializar o efeito antidepressivo da fluoxetina, conforme descreveu o médico assistente em relatório médico juntado aos autos.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE:

Pela Portaria nº 315, de 30 de março de 2016, foi aprovado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo 1. Para o tratamento do transtorno afetivo bipolar tipo 1 recomenda-se:

Tratamento do episódio maníaco:

- **Lítio:** o medicamento mais bem validado no tratamento do TAB, tanto no tratamento de episódios agudos de humor como na prevenção de novos episódios, além de ser o único que demonstra redução de suicidalidade e mortalidade para todas as causas em pacientes com transtornos de humor, seu uso é recomendado como primeira escolha entre as opções de estabilizadores de humor. Medicação padronizada pelo SUS.
- A **olanzapina**, a **quetiapina**, a **risperidona**, o **aripiprazol** e a **ziprasidona** são efetivos na redução dos sintomas maníacos. Entre os demais antipsicóticos, o haloperidol foi o único que se mostrou eficaz e bem tolerado. Dessas medicações, apenas o aripiprazol não é padronizado pelo SUS.
- **Clozapina** indicada em monoterapia ou em combinação como opção para pacientes com refratariedade a outros medicamentos. É eficaz e bem tolerada em transtornos de humor graves. Medicação padronizada pelo SUS.

Tratamento da depressão bipolar:

Para o tratamento da depressão bipolar, o carbonato de lítio, a lamotrigina e a quetiapina são considerados monoterapias de primeira linha para o tratamento. Todas essas medicações são padronizadas pelo SUS.

O uso de antidepressivos inibidores de recaptação da serotonina (ISRS) para o tratamento de depressão bipolar é formalmente contraindicado em monoterapia. Quando associados com estabilizadores de humor ou antipsicóticos, pode ser efetivo no tratamento da depressão bipolar. Dentre os ISRS, o PCDT recomenda o uso da fluoxetina, que deve ser utilizada sempre em combinação com a olanzapina, o carbonato de lítio ou o ácido valproico.

Como salienta o PCDT, o tratamento do episódio depressivo deve ser feito preferencialmente em monoterapia. A associação de fluoxetina com olanzapina, carbonato de lítio ou ácido valproico é preconizada apenas nos casos de refratariedade, contraindicação ou intolerância a lítio, quetiapina e lamotrigina.

Tratamento de manutenção:

São medicamentos com comprovada eficácia no tratamento de manutenção: carbonato de lítio, ácido valproico, lamotrigina, olanzapina, quetiapina, risperidona, carbamazepina e clozapina. Todas essas medicações são padronizadas pelo SUS.

As diretrizes de 2018 para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar da Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) e da Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares (ISBD), em relação ao tratamento da depressão no transtorno afetivo bipolar, recomendam:

- Primeira linha de tratamento: quetiapina, lítio, lamotrigina e lurasidona são todos recomendados como opções de tratamento de primeira linha com evidências para a eficácia como monoterapia para depressão no transtorno bipolar tipo 1.
 - Se um paciente apresenta um episódio depressivo bipolar agudo e não está fazendo nenhum tratamento e não foi tratado para esse episódio, deve iniciar a monoterapia com quetiapina, se não houver histórico anterior de não resposta ou problemas de tolerabilidade com quetiapina. No entanto, se um paciente estava tomando lítio

e teve um episódio depressivo bipolar agudo ou não respondeu à monoterapia com lítio, então a adição de lurasidona ou lamotrigina ou quetiapina ou a mudança para monoterapia com quetiapina ou monoterapia com lurasidona pode ser mais apropriada nessa ordem, dado que as terapias adjuvantes de lurasidona e lamotrigina demonstraram eficácia em não respondedores ao lítio. Da mesma forma, em não respondedores à monoterapia com lítio, a lamotrigina adjuvante pode ser outra opção.

- Segunda linha de tratamento: em pacientes com resposta inadequada aos agentes de primeira linha, a monoterapia com divalproato é incluída como opção de segunda linha.
 - **O uso adjuvante da terapia antidepressiva (inibidores seletivos da recaptação da serotonina [ISRS] ou bupropiona) com lítio/divalproato ou um antipsicótico atípico também pode ser considerado como tratamento complementar de segunda linha. Essa evidência foi acrescentada após meta-análise publicada na *Lancet Psychiatry* em 2016: *Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials.* Nesse estudo acrescentam que a magnitude do benefício com o uso de antidepressivos de segunda geração é pequena porque eles não aumentam a resposta clínica ou as taxas de remissão. E ainda enfatizam que esses medicamentos devem ser usados apenas a curto prazo porque o uso prolongado está associado a um risco aumentado de mania ou hipomania emergente do tratamento.**
 - A monoterapia antidepressiva NÃO deve ser usada para o tratamento da depressão por transtorno bipolar tipo 1.

- Terceira linha de tratamento: Em pacientes que não respondem a múltiplos agentes de primeira e segunda linha, as opções de terceira linha incluem monoterapia com carbamazepina ou olanzapina.
 - Outras classes de antidepressivos, como os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (ISRN) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAOS), podem ser usados adjuvantemente, mas os médicos precisam garantir a profilaxia antimaniaca adequada nessas situações, pois os (ISRN) e (IMAOS) têm maior propensão do que outros antidepressivos para induzir mudança maníaca e causar desestabilização do humor.

Em relação ao transtorno afetivo bipolar, o CANMAT (2018) chama atenção para os sintomas de ansiedade que são frequentemente experimentados durante um episódio depressivo e são preditivos de sintomas depressivos mais persistentes e aumento da ideação suicida. Uma análise agrupada de dois ECRs duplo-cegos demonstrou que a quetiapina é mais eficaz do que o placebo no alívio dos sintomas de ansiedade que ocorrem concomitantemente com a depressão bipolar, e a combinação de olanzapina-fluoxetina também se mostrou eficaz.

No caso em tela, a paciente apresenta sintomas de ansiedade e aumento de ideação suicida em curso de um episódio depressivo, conforme relatório médico. Logo, como sugerido pelo *guideline* acima, quetiapina e olanzapina em associação com fluoxetina parecem ser boas opções terapêuticas.

6. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE:

Em relação ao tratamento da depressão bipolar no transtorno afetivo bipolar, o Instituto Nacional para Saúde e Cuidados de Excelência (*National Institute for Health and Care Excellence*), do Reino Unido recomenda:

- Se uma pessoa desenvolver depressão bipolar moderada ou grave e não estiver tomando um medicamento para tratar seu transtorno bipolar, ofereça fluoxetina combinada com olanzapina ou quetiapina

isoladamente, dependendo da preferência da pessoa e da resposta anterior ao tratamento.

- Se a pessoa preferir, considere a olanzapina (sem fluoxetina) ou a lamotrigina isoladamente.
- Se não houver resposta à fluoxetina combinada com olanzapina ou quetiapina, considere a lamotrigina isoladamente.
- Se uma pessoa desenvolver depressão bipolar moderada ou grave e já estiver tomando lítio, verifique o nível plasmático de lítio. Se for inadequada, aumentar a dose do lítio; se estiver no nível máximo, adicionar fluoxetina combinada com olanzapina ou adicionar quetiapina, dependendo da preferência da pessoa e resposta prévia ao tratamento.
- Se a pessoa preferir, considerar adicionar olanzapina (sem fluoxetina) ou lamotrigina ao lítio.
- Se não houver resposta à adição de fluoxetina combinada com olanzapina ou à adição de quetiapina, interromper o tratamento adicional e considere adicionar lamotrigina ao lítio.
- Se uma pessoa desenvolver depressão bipolar moderada ou grave e já estiver tomando valproato, considere aumentar a dose dentro da faixa terapêutica. Se a dose máxima tolerada, ou o topo da faixa terapêutica, for atingida e houver resposta limitada ao valproato, adicionar fluoxetina combinada com olanzapina ou adicionar quetiapina, dependendo da preferência da pessoa e resposta prévia ao tratamento.
- Se a pessoa preferir, considere adicionar olanzapina (sem fluoxetina) ou lamotrigina ao valproato.
- Se não houver resposta à adição de fluoxetina combinada com olanzapina ou à adição de quetiapina, interrompa o tratamento adicional e considere adicionar lamotrigina ao valproato.
- Para mulheres em idade fértil não é recomendado o uso de ácido valpróico devido ao risco de malformações fetais e resultados adversos do neurodesenvolvimento após qualquer exposição durante a gravidez.

7. AVALIAÇÃO CUSTO-EFETIVIDADE(CONITEC)

Não foi avaliado.

8. CONCLUSÕES

8.1. Conclusão justificada:

Considerando que a autora da demanda é portadora de transtorno afetivo bipolar e dermatite atópica, com persistência de sintomas ansiosos e pensamentos suicidas, a despeito dos tratamentos empregados;

Considerando que há diversas medicações disponíveis no SUS para o tratamento farmacológico em monoterapia do transtorno afetivo bipolar em episódio depressivo, de acordo com o PCDT e os principais *guidelines* da área;

Considerando que os *guidelines* internacionais recomendam o uso de quetiapina, lamotrigina, olanzapina, ácido valpróico e lítio para o tratamento da depressão bipolar;

Considerando que essas medicações estão disponíveis no SUS e que de acordo com relatório médico não estão entre as medicações já utilizadas pela paciente, exceto ácido valpróico e lítio;

Considerando que o PCDT de transtorno bipolar recomenda dentre os antidepressivos apenas o uso da fluoxetina em associação com estabilizadores de humor ou antipsicótico e não com mais um antidepressivo;

Considerando que um dos principais compêndios de psiquiatria a nível mundial - Kaplan (2017), orienta que, quando utilizados medicamentos antidepressivos no transtorno afetivo bipolar, os mesmos devem ser potencializados com estabilizadores de humor e não com um outro antidepressivo;

Considerando que os *guidelines* não recomendam o uso de antidepressivos em longo prazo em pacientes com transtorno afetivo bipolar devido ao risco de virada maníaca/hipomaníaca;

Considerando que há outras medicações disponíveis pelo SUS que atuam como potencializadoras de efeito antidepressivo no transtorno afetivo bipolar, como a quetiapina, lamotrigina e olanzapina;

Considerando que os *guidelines*, ao recomendarem o uso de antidepressivos em associação com estabilizadores de humor ou antipsicóticos no tratamento da depressão do transtorno bipolar, recomendam apenas ISRS/ISRN e bupropiona e não antidepressivos tricíclicos;

Considerando que a doxepina é um antidepressivo tricíclico não padronizado pelo SUS, não recomendado em PCDT e não recomendado em *guidelines* internacionais para o tratamento de transtorno afetivo bipolar.

Este NATJUS manifesta-se como **NÃO FAVORÁVEL** à demanda.

8.2. Há evidências científicas?

Sim.

8.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

A Resolução do Conselho Federal de Medicina (CFM) nº 1.451/1995 traz a definição de urgência e emergência:

“Define-se por URGÊNCIA a ocorrência imprevista de agravo à saúde com ou sem risco potencial de vida, cujo portador necessita de assistência médica imediata.

Define-se por EMERGÊNCIA a constatação médica de condições de agravo à saúde que impliquem em risco iminente de vida ou sofrimento intenso, exigindo, portanto, tratamento médico imediato”.

Assim, de acordo com a definição do CFM, não se pode considerar o caso analisado por esta nota técnica como uma urgência médica. Ainda mais que, em último relatório médico juntado aos autos a paciente em tela encontra-se com boa resposta à fluoxetina.

9. Referências Bibliográficas:

1- Kaplan, H.I; Sadock, B.J. *Compêndio de Psiquiatria- Ciências do Comportamento e Psiquiatria Clínica*. 11ª ed. Editora Artes Médicas, Porto Alegre, 2017.

2- American Psychiatric Association - APA. *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5*. Porto Alegre: Artmed, 2014.

3- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Transtorno afetivo Bipolar I*.

4- Stephen M. Sthal; *Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações práticas* tradução Patricia Lydie Voeux; revisão técnica Irismar Reis de Oliveira. 4.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2022.

5- Cordioli, A. V; Correia Filho, A.G. *Psicofármacos: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed, 2000.

6- Post, R.M. Keck, P. Salomon, D. *Up to date. Bipolar disorder in adults: Choosing management treatment*. 2023.

7- NICE- *Guideline Bipolar Disorder: assessment and management*; disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>

8- 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; disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5947163/>

9--McGirr A, Vohringer PA, Ghaemi SN, Lam RW, Yatham LN. *Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials*. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:1138-46.

10. NATJUS responsável: NATJUS/TJDFT

BSB, 15/08/2023.