CENTRO UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE TANCREDO DE ALMEIDA NEVES – UNIPTAN

CURSO DE MEDICINA

LARISSA ANTUNES DE SOUZA

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR DO TIPO II: UMA REVISÃO DE LITERATURA

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO, 2020

LARISSA ANTUNES DE SOUZA

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR DO TIPO II: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão do Curso, apresentado para obtenção do grau de médico no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

Orientador: Prof. DSc. Luiz E. C. Santos

SÃO JOÃO DEL REI, NOVEMBRO, 2020

LARISSA ANTUNES DE SOUZA

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR DO TIPO II: UMA REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado pela Banca Examinadora para obtenção do Grau de médico, no Curso de Medicina do Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves, UNIPTAN.

São João Del Rei, 30 de novembro de 2020.

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. DSc. Luiz Eduardo Canton Santos – Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida neves (UNIPTAN) - Orientador

_____

Prof. Ana Catarina de A. Pinho Lara – Especialista – Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (UNIPTAN)

Á minha irmã.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, por me darem todos os meios para seguir os meus sonhos.

Aos meus irmãos, por sempre estarem comigo.

Aos meus amigos, que me deram as mãos durante a jornada.

Aos meus mestres, por todos os ensinamentos.

Ao Programa Universidade Para Todos, que me permitiu viver este sonho.

“Take Me As I Am, Whoever I Am”
Terri Cheney

RESUMO

Introdução: Transtorno afetivo bipolar/transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor caracterizado por alternâncias entre episódios de depressão maior e elevações anormais do humor. A depressão tende a ser a principal polaridade no TB II e os seus sintomas são os mais prevalentes, porém existem poucos estudos que abordam especificamente a depressão bipolar do tipo II.

Objetivos: reunir e analisar artigos originais sobre o tratamento para a depressão no transtorno afetivo bipolar II.

Metodologia: Realizou-se uma revisão sistemática de literatura acerca de tratamentos para depressão bipolar II. Sete artigos foram incluídos nesta revisão.

Resultados: A maioria dos estudos constatou que a venlafaxina é superior à monoterapia com lítio em remissão dos sintomas depressivos, e a terapia medicamentosa associada à terapia de ritmo interpessoal e social também tem mostrado regressão mais rápida destes sintomas. Pacientes que já passaram por uma série de terapias prévias têm mostrado diminuição da resposta à medicamentos.

Conclusão: O tratamento específico da depressão bipolar II é complexo e necessita-se de maiores estudos na área.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar II. Depressão Bipolar. Tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar affective disorder / bipolar disorder (BD) is a mood disorder characterized by alternations between episodes of major depression and abnormal mood elevations. Depression tends to be the main polarity in BD II and its symptoms are the most prevalent, however there are few studies that specifically address type II bipolar depression.

Objectives: to gather and analyze original articles on the treatment of depression in

bipolar II disorder.
Methodology: A systematic literature review on treatments for bipolar depression II was carried out. Seven articles were included in this review.
Results: Most studies have found that venlafaxine is superior to lithium monotherapy in remission of depressive symptoms, and drug therapy associated with interpersonal and social rhythm therapy has also shown faster regression of these symptoms. Patients who have undergone a series of previous therapies have shown decreased response to medications.
Conclusion: The specific treatment of bipolar II depression is complex and further studies are needed in the area.

Keywords: Bipolar Disorder II. Bipolar Depression. Treatment.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BDI – Beck Depression Inventory

CES – Cranial Electrotherapy Stimulation

DB – Depressão Bipolar

DSM V – Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais V

HRSD – Hamilton Rating Scale for Depression

IPSRT – Interpersonal and social Rhythm Therapy

ISRS – Inibidor Seletivo Recaptação de Serotonina

ISRSN – Inibidor Seletivo Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

TB – Transtorno Bipolar

YMRS – Young Mania Rating Scale

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO..... 13

2 METODOLOGIA.....15

3 RESULTADOS..... 17

3.1 Seleção dos participantes.....17

3.2 População.....18

3.3 Intervenções..... 18

3.4 Resultados dos estudos..... 18

4 DISCUSSÃO..... 21

5 CONCLUSÃO.....23

REFERÊNCIAS..... 24

1 INTRODUÇÃO

Transtorno afetivo bipolar/transtorno bipolar (TB) é um transtorno do humor caracterizado por alternâncias entre episódios de depressão maior e elevações anormais do humor, possuindo algumas subdivisões. O transtorno bipolar tipo II é caracterizado, segundo o DSM-5, por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio de hipomania, sendo a duração do episódio depressivo de pelo menos duas semanas e o de hipomania, 4 dias.

Esse transtorno afeta cerca de 1% da população mundial [1]. Geralmente, surge no fim da adolescência e início da vida adulta e há indícios de ser mais prevalente no sexo feminino [1, 2, 3].

A depressão tende a ser a principal polaridade no TB II [4] e os seus sintomas são os mais prevalentes [5,6], podendo a hipomania passar um longo tempo despercebida [6]. Além disso, a depressão no TB II está associada à alta taxa de ideação suicida e maior número de tentativas de autoextermínio em comparação com TB I [4], necessitando de especial atenção ao seu tratamento.

Ademais, a depressão bipolar (DB), a longo prazo, é agente importante na disfunção destes pacientes, pois é a principal causa de incapacidade destes e está relacionada à diminuição da qualidade de vida, comprometimento psicossocial, perda cognitiva e abuso de substâncias[7-10]. Estando o comprometimento psicossocial intimamente relacionado a gravidade dos sintomas depressivos, quanto mais graves os sintomas, pior o desempenho social destes indivíduos [10].

O tratamento da depressão bipolar é complexo e está em constante evolução. Por falta de estudos feitos exclusivamente com pacientes com TB II, o tratamento do episódio depressivo é feito da mesma forma que no TB I, e, portanto, não se sabe se há diferença clinicamente importante na resposta ao tratamento destes dois tipos de transtorno bipolar. Atualmente a primeira escolha do tratamento agudo da DB é o antipsicótico atípico quetiapina, seguido das medicações de segunda linha: lítio, lamotrigina, bupopriona, sertralina e venlafaxina. E, para tratamento de manutenção a monoterapia com quetiapina, lítio e lamotrigina [11,12].

No entanto, o uso de antidepressivos de segunda geração (sertralina, bupopriona) não é consenso entre os especialistas [13-15] e alguns estudos recentes demonstram que o uso contínuo destes aumenta a possibilidade de virada maníaca [14,16].

Durante o levantamento bibliográfico para este artigo foram encontrados pouquíssimos estudos que abordassem exclusivamente o tratamento para depressão bipolar do tipo II. Visto a importância de tal assunto, este trabalho reuniu e analisou artigos originais que discorrem acerca do tratamento para a depressão no transtorno afetivo bipolar II em adultos sem abuso de substâncias, a fim de avaliar o que há de novo em literatura e quais as evidências científicas de eficácia.

2 METODOLOGIA

Foram selecionados artigos que analisaram o tratamento para a depressão no transtorno afetivo bipolar do tipo II.

2.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos originais do tipo ensaio clínico (aleatorizados ou não, controlados ou não) que analisaram o tratamento para depressão em adultos com transtorno afetivo bipolar do tipo II, sendo eles medicamentosos ou não. Os demais critérios de inclusão foram: data de publicação entre janeiro de 2015 e setembro de 2020, terem sido realizados em adultos e publicados nos idiomas inglês e português.

Foram excluídos estudos observacionais, realizados em crianças, animais ou exclusivamente em idosos, e estudos que associavam o tratamento da depressão bipolar ao tratamento de abuso de substâncias.

2.3 Estratégias de busca

A pesquisa dos artigos foi feita na base de dados PubMed, utilizando os descritores “Bipolar Disorder II”, “Bipolar Depression”, “Treatment” de forma conjunta e utilizando o operador booleano [AND].

2.4 Análise dos dados

Os artigos foram analisados e comparados. Os dados obtidos foram apresentados em tabela contendo: tratamento descrito, tipo de estudo, metodologia,

amostra e resultados.

Foi discorrido acerca da eficácia dos tratamentos propostos e perfil de sexo dos participantes.

3 RESULTADOS

Após limitar o período de tempo e o tipo de estudo, segundo os critérios de inclusão, obteve-se 97 artigos. Realizou-se uma primeira avaliação, tendo por base os títulos e o resumo dos artigos. Foram desconsiderados aqueles que não preencheram os critérios de inclusão ou apresentaram algum dos critérios de exclusão, resultando em um n amostral de 10 artigos. Após a leitura completa dos artigos, três foram excluídos por não especificarem a idade dos participantes, restando 7 artigos originais elegíveis para esta revisão. Destes artigos, cinco se originaram de um mesmo ensaio clínico randomizado. A figura 1 ilustra o processo de seleção dos estudos.

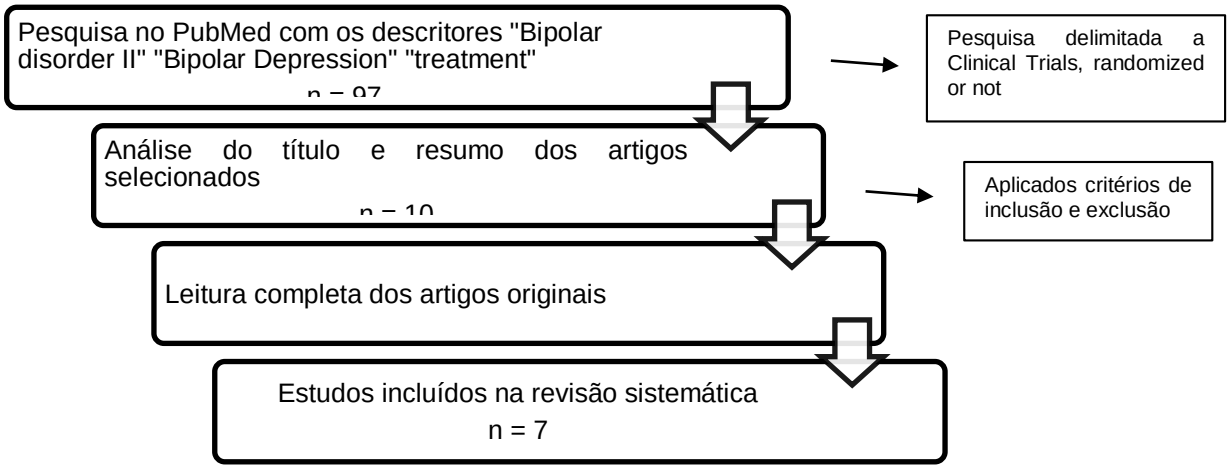

Figura 1. Etapas da seleção dos artigos

3.1 Seleção dos participantes

Todos os estudos selecionados utilizaram a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton 17 (HRSD-17) e os critérios do DSM - IV para selecionar seus participantes. 1 estudo incluiu participantes com score de HRSD ≥ 13 e ≤ 28, 1 estudo incluiu participantes com score ≥ 16 e um estudo incluiu participantes com score ≥ 15.

3.2 População

Considerando-se que cinco artigos se originaram de um mesmo ensaio clínico randomizado, o total de pessoas avaliadas foi de 237. Deste total, 92 não tiveram o sexo especificado (Swartz HA et al), 81 eram do sexo feminino e 64 do sexo masculino, conforme apresentado no gráfico 1.

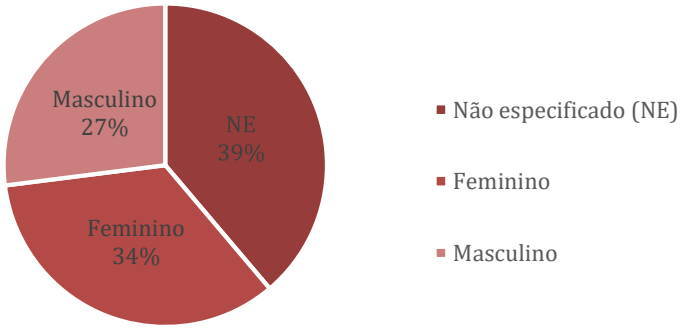

Gráfico 1. Perfil dos participantes em relação ao sexo

3.3 Intervenções

A duração das intervenções variou entre 4 semanas, 12 semanas, 20 semanas e 6 meses.

3.4 Resultados dos estudos

A tabela 1 descreve os artigos incluídos na revisão acerca do tipo de tratamento, tipo de estudo, tamanho da amostra e resultados do estudo.

Estudo	Tipo	Objeto de estudo	Amostra e metodologia	Resultados
McClure D et. al [17] **2015**	Estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por simulação	Estimulação elétrica transcraniana para tratamento da DP II	N = 16 Randomização dos participantes em grupo ativo (n = 7) e grupo "falso" (n = 9). O grupo ativo recebeu o tratamento com CES a 2 mA por 20 minutos, cinco dias por semana, durante 2 semanas, o grupo falso tinha o dispositivo CES ligado e desligado.	O tratamento com CES foi associado a uma diminuição significativa nos escores do Inventário de Depressão de Beck (BDI).
Amsterdam JD et. al [18] **2015**	Estudo duplo-cego randomizado	Segurança e eficácia da monoterapia com antidepressivo versus estabilizador do humor para prevenção de recaída da DB II.	N = 55 Indivíduos randomizados para utilizar monoterapia com venlafaxina ou carbonato de lítio por 12 semanas. Aqueles que responderam ao tratamento com redução igual ou maior a 50% na pontuação de depressão continuaram por mais 6 meses a monoterapia para prevenção de recaídas.	A venlafaxina produziu maior taxa de resposta sustentada em relação ao lítio, no entanto, não houve diferença na taxa de recidiva para venlafaxina versus lítio, risco de recidiva ou tempo para recidiva entre as condições de tratamento durante a monoterapia de continuação.
Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD, Soeller I, DeRubeis RJ [19] **2015**	Estudo duplo-cego randomizado	Resposta da DB II de ciclo rápido à venlafaxina e ao lítio e risco de hipomania	N = 60 Indivíduos randomizados para utilizar monoterapia com venlafaxina ou carbonato de lítio por 12 semanas. Os indivíduos que responderam ao tratamento receberam monoterapia de continuação por 6 meses.	O ciclo rápido não afetou a frequência de resposta ou mudança ao longo do tempo nos sintomas depressivos e não afetou a frequência de recidiva depressiva ou resposta sustentada ao tratamento. Ciclistas rápidos eram mais propensos a apresentar sintomas hipomaníacos durante a monoterapia de continuação; no entanto, as taxas foram semelhantes na venlafaxina e lítio.
Amsterdam JD et. all [20] **2016**	Estudo duplo-cego randomizado	Taxa de conversão do humor e eficácia da monoterapia a curto prazo com venlafaxina e lítio	N =129 Participantes randomizados em grupo com terapia de venlafaxina e grupo em monoterapia com lítio, durante 12 semanas. Aqueles que responderam ao tratamento continuaram recebendo a terapia por mais 6 meses.	Venlafaxina produziu uma maior taxa de remissão, de declínio na pontuação dos sintomas de depressão ao longo do tempo, de redução nos escores de gravidade global e maior melhoria nas pontuações de mudança global em relação ao lítio. Nenhuma diferença estatisticamente significativa ou clinicamente significativa nos sintomas hipomaníacos foi observada entre os tratamentos.
Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ [21] **2016**	Estudo duplo-cego randomizado	Perda gradual da eficácia dos antidepressivos na DB II	N = 129 Participantes randomizados em grupo com terapia de venlafaxina e grupo em monoterapia com lítio, durante 12 semanas. Aqueles que responderam ao tratamento receberam terapia por mais 6 meses.	Houve uma redução de 25% na probabilidade de resposta ao tratamento com cada aumento no número de ensaios de antidepressivos anteriores, bem como uma redução de 32% na probabilidade de remissão com cada ensaio de antidepressivo anterior.
Lorenzo-Luaces L, Amsterdan JD [22] **2017**	Estudo duplo-cego randomizado	Efeitos da venlafaxina versus monoterapia com lítio na qualidade de vida na DB II	N = 129 Participantes randomizads em grupo com terapia de venlafaxina e grupo em monoterapia com lítio, durante 12 semanas. O Índice de Qualidade de Vida (QLI) foi administrado no início do estudo e novamente no final do tratamento.	Não houve diferenças estatisticamente significativas entre a venlafaxina e o lítio nas avaliações de QLI. As diferenças numéricas tendiam a favorecer as condições de venlafaxina, mas no geral muitos indivíduos experimentaram pouco no sentido de mudanças substanciais na QV.

			N = 92	
Swartz HA et all [23] 2018	Estudo randomizado controlado	Psicoterapia sozinha e combinada com medicação no tratamento da DB II	Adultos não medicados (n = 92) com depressão bipolar II do DSM-IV-TR foram aleatoriamente designados para sessões semanais de terapia de ritmo interpessoal e social (IPSRT) mais placebo ou IPSRT mais quetiapina e seguidos por 20 semanas.	IPSRT + quetiapina produziu melhora significativamente mais rápida em HRSD-17 e maior melhoria na pontuação na Escala de Avaliação de Mania (YMRS). Ambos os grupos, no entanto, melhoraram significativamente ao longo do tempo com taxas de resposta comparáveis em toda a amostra, sem diferenças entre os grupos.

4 DISCUSSÃO

Os estudos, em sua maioria, obtiveram resultados positivos nas terapias para DP II.

A estimulação elétrica transcraniana é uma modalidade de tratamento não invasiva que tem se mostrado eficaz no tratamento de dores crônicas[24] e, agora, está em estudo para tratamento da depressão. A pesquisa incluída nesta revisão encontrou bons resultados, sugerindo que a CES pode ser eficaz na redução dos sintomas na polaridade depressiva e apresenta mínimos efeitos adversos. No entanto, é importante destacar que a amostra deste estudo foi pequena, necessitando de maiores estudos na área para comprovar os benefícios apresentados. Não foi encontrado em literatura outro ensaio clínico que pesquisasse especificamente a estimulação elétrica craniana como tratamento para a depressão bipolar II e os dados obtidos acerca de estudos que avaliando a CES no tratamento de depressão, unipolar ou não, foram controversos[25 - 27].

Nos estudos que compararam a monoterapia com venlafaxina e lítio, a venlafaxina mostrou-se superior em relação ao lítio na remissão dos sintomas depressivos. No entanto, essa superioridade não se reflete no Índice de Qualidade de Vida e ambos os tratamentos se mostraram eficazes e similares como terapia de continuação, não havendo diferença estatisticamente importante na virada de humor. Não foi encontrado em literatura outros artigos que comparassem exclusivamente a monoterapia com lítio e venlafaxina na depressão bipolar II, contudo alguns estudos que compararam a venlafaxina a outros antidepressivos demonstraram que, embora segura, esta droga mostrou uma maior taxa de conversão de polaridade [28, 29]. Nos pacientes de ciclo rápido, essa superioridade da venlafaxina também foi demonstrada.

Um dos artigos analisados relatou diminuição da resposta à medicação em pacientes que já haviam passado por uma série de outros tratamentos prévios. Esse complexo fenômeno determinado como taquifilaxia também foi observado em outro ensaio clínico em pacientes com TB II [30] e também já foi estudada e constatada na população depressiva em geral[31-33].

Um artigo avaliou a contribuição da terapia de ritmo interpessoal e social

(IPSRT) na DB II. A IPSRT associada à quetiapina estão relacionadas à uma regressão mais rápida dos sintomas depressivos, que somente a terapia. Um fato interessante desta pesquisa é que os participantes foram questionados sobre qual seu tratamento de escolha, a fim de avaliar se aqueles que aleatoriamente foram designados para o grupo que queriam teriam melhores respostas. E esta hipótese se confirmou ao fim da pesquisa, sugerindo que o poder de escolha é importante no prognóstico do tratamento. Os resultados deste ensaio clínico são compatíveis com um ensaio aberto realizado com adolescentes com transtorno bipolar I e II [34], e além disso, parece ter alta aceitabilidade entre os pacientes e ínfimos efeitos adversos, se mostrando um tratamento adjunto promissor para a DB II.

Por fim alguns pontos são importantes de serem destacados. A escala de Avaliação de Depressão de Hamilton é um instrumento amplamente utilizado em pesquisas científicas na comunidade externa, contudo ainda não foi validado para o português brasileiro. Portanto, podem haver algumas diferenças culturais entre os participantes da pesquisa e a população brasileira. E, apesar de todos os estudos terem utilizado os critérios descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV (DSM IV) para diagnóstico de participantes com Transtorno Bipolar II, isso não traz prejuízo à esta revisão, pois os critérios para TB II permanecem os mesmos no DSM V.

5 CONCLUSÃO

O transtorno bipolar II é um distúrbio complexo e as consequências dos sintomas da polaridade depressiva podem ser debilitantes. Portanto, são necessários mais ensaios clínicos randomizados, específicos com esta população para melhora da eficácia e segurança do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Sena T. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações. Vol. 11, Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis. 2014. 96 p.

2. Ferrari AJ, Baxter AJ, Whiteford HA. A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. J Affect Disord [Internet]. 2011;134(1–3):1–13. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2010.11.007

3. Diflorio A, Jones I. Is sex important Gender differences in bipolar disorder. Int Rev Psychiatry. 2010;22(5):437–52.

4. Colom F, Vieta E, Daban C, Pacchiarotti I, Sánchez-Moreno J. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. J Affect Disord. 2006;93(1–3):13–7.

5. Kupka RW, Altshuler LL, Nolen WA, Suppes T, Luckenbaugh DA, Leverich GS, et al. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. Bipolar Disord. 2007;9(5):531–5.

6. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, 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(3):261–9.

7. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, Chatterji S, Heeringa S, Ustun TB, et al. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. Molecular Psychiatry 2011 Oct; 16: 1234–46

8. McIntyre RS, Calabrese JR. Bipolar depression: the clinical characteristics and unmet needs of a complex disorder. Curr Med Res Opin [Internet]. 2019;35(11):1993–2005. Available from: http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2019.1636017

9. Lima IMM, Peckhama AD, Johnsona SL. Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. Clin Psychol Rev 2018 Feb; 59: 126–36.

10. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Leon AC, Solomon DA, et al. Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: A prospective, comparative, longitudinal study. Arch Gen Psychiatry. 2005;62(12):1322–30.

11. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh S V., Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, 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(2):97–170.

12. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The international college of neuro-psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: The clinical guidelines. Int J Neuropsychopharmacol. 2017;20(2):180–95.

13. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of Adjunctive Antidepressant Treatment for Bipolar Depression. N Engl J Med. 2007;356(17):1711–22.

14. McGirr A, Vöhringer 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. The Lancet Psychiatry. 2016;3(12):1138–46.

15. Cheniaux E, Nardi AE. Evaluating the efficacy and safety of antidepressants in patients with bipolar disorder. Expert Opin Drug Saf [Internet]. 2019;18(10):893–913. Available from: https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1651291

16. Post RM. Treatment of Bipolar Depression: Evolving Recommendations. Psychiatr Clin North Am [Internet]. 2016;39(1):11–33. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2015.09.001

17. McClure D, Greenman SC, Koppolu SS, Varvara M, Yaseen ZS, Galynker II. A

pilot study of safety and efficacy of cranial electrotherapy stimulation in treatment of bipolar II depression. J Nerv Ment Dis. 2015;203(11):827–35.

18. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, Derubeis RJ. Safety and effectiveness of continuation antidepressant versus mood stabilizer monotherapy for relapse-prevention of bipolar II depression: A randomized, double-blind, parallel-group, prospective study. J Affect Disord [Internet]. 2015;185:31–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.070

19. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD, Soeller I, Derubeis RJ. Rapid versus non-rapid cycling bipolar II depression: Response to venlafaxine and lithium and hypomanic risk. Acta Psychiatr Scand. 2016;133(6):459–69.

20. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, Soeller I, Li SQ, Mao JJ, De Rubeis RJ. Short-term venlafaxine v. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: Effectiveness and mood conversion rate. Br J Psychiatry. 2016;208(4):359–65.

21. Amsterdam JD, Lorenzo-Luaces L, DeRubeis RJ. Step-wise loss of antidepressant effectiveness with repeated antidepressant trials in bipolar II depression. Bipolar Disord. 2016;18(7):563–70

22. Lorenzo-Luaces L, Amsterdam JD. Effects of venlafaxine versus lithium monotherapy on quality of life in bipolar II major depressive disorder: Findings from a double-blind randomized controlled trial. Psychiatry Res [Internet]. 2018;259:455–9. Available from: https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.11.025

23. Swartz HA, Rucci P, Thase ME, Wallace M, Carretta E, Celedonia KL, et al. Psychotherapy Alone and Combined with Medication as Treatments for Bipolar II Depression: A Randomized Controlled Trial. J Clin Psychiatry 2018 Sep; 79(2)

24. Kirsch DL, Smith RB. The use of cranial electrotherapy stimulation in the management of chronic pain: A review. NeuroRehabilitation. 2000;14(2):85–94.

25. Barclay TH, Barclay RD. A clinical trial of cranial electrotherapy stimulation for anxiety and comorbid depression. J Affect Disord [Internet]. 2014;164:171–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.04.029

26. Kavirajan HC, Lueck K, Chuang K. Alternating current cranial electrotherapy stimulation (CES) for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(5).

27. Shekelle PG, Cook IA, Miake-Lye IM, Booth MS, Beroes JM, Mak S. Benefits and harms of cranial electrical stimulation for chronic painful conditions, depression, anxiety, and insomnia a systematic review. Ann Intern Med. 2018;168(6):414–21.

28. Vieta E, Martinez-Arán A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Reinares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. J Clin Psychiatry. 2002 Jun;63(6):508-12.

29. 1. Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, McElroy SL, Keck FE, et al. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. Am J Psychiatry. 2006;163(2):232–9.

30. Amsterdam JD, Shults J. Does tachyphylaxis occur after repeated antidepressant exposure in patients with Bipolar II major depressive episode ? J Affect Disord [Internet]. 2009;115(1–2):234–40. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2008.07.007

31. Targum SD. Identification and treatment of antidepressant tachyphylaxis. Innov Clin Neurosci. 2014;11(3–4):24–8.

32. Kinrys G, Gold AK, Pisano VD, Freeman MP, Papakostas GI, Mischoulon D, et al. Tachyphylaxis in major depressive disorder: A review of the current state of research. J Affect Disord [Internet]. 2019;245:488–97. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.10.357

33. Fornaro M, Anastasia A, Novello S, Fusco A, Pariano R, De Berardis D, et al. The emergence of loss of efficacy during antidepressant drug treatment for major depressive disorder: An integrative review of evidence, mechanisms, and clinical implications. Pharmacol Res [Internet]. 2019;139:494–502. Available from: https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.10.025

34. Hlastala SA, Kotler JS, McClellan JM, McCauley EA. Interpersonal and social rhythm therapy for adolescents with bipolar disorder: Treatment development and

results from an open trial. Depress Anxiety. 2010;27(5):457–6