



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Ciclotimia, estudo e revisão monográfica
- A doença afetiva, o temperamento ciclotímico, a
psicopatologia inserida no espectro bipolar

João Pedro Santos Teixeira de Sousa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Dr. Victor Sainhas

Covilhã, Maio de 2016

Epigrafe

“I know the empathy borne of despair; I know the fluidity of thought, the expansive, even beautiful, mind that hypomania brings, and I know this is quicksilver and precious and often it's poison. ”

— David Lovelace

Dedicatória

No final do ciclo em que procurei alcançar um maior conhecimento, onde me encontrei e descobri o sentido na minha existência como um futuro médico, não me poderei nunca esquecer de quem me proporcionou a capacidade de ir mais longe, de todos os que estiveram ao meu lado, enquanto me formava como um profissional de saúde e humano, como tal, à minha mãe, ao meu irmão, à minha cunhada Cátia que me ensinaram muito para além do percurso académico e que sempre me apoiaram em todas as condições.

Mas é também dedicada aos meus amigos em que apesar dos anos passarem, continuam a mostrar-me que há vida para além da medicina e que todos partilhamos o mesmo caminho existencial.

E finalmente ao meu pai e ao meu avô, que apesar de já não se encontrarem presentes, continuam permanentes na minha memória e sem eles seguramente que não encontraria o caminho que me define.

Agradecimentos

Quero agradecer ao Doutor Victor Sainhas, meu orientador, por imediatamente me ter demonstrado a disponibilidade na conquista desta última etapa e pela paciência demonstrada.

À FCS-UBI, faculdade médica onde me fiz a minha formação, onde entre virtudes e erros descobri o sentido no ser médico.

À Covilhã, lugar de mil histórias e seus amores, que proporcionou experiências inigualáveis, onde fui feliz, e no meio da neve, havia sempre o calor das pessoas que me acompanhavam nas aventuras que me moldaram.

Ao CHVNG onde no último ano de curso aprendi tanto nos estágios que frequentei, em que passei profundamente a admirar a humanidade dos nossos Médicos, e onde finalmente obtive felicidade na escolha do meu futuro.

Aos Amigos que fiz na cidade neve, aos membros do cantinho do engodo pela sua presença e existência, sem eles esta terra teria sido muito mais escura, e também aos que por vicissitudes já não fazem parte do contínuo, mas nas alturas cruciais estiveram sempre ao meu lado.

Resumo

A ciclotimia é uma doença para os clínicos já conhecida há considerável tempo, apesar disso, é por vezes negligenciada até pelos profissionais que mais sabem sobre doenças psiquiátricas.

Perturbações depressivas, bipolares I e II, até pela percepção de gravidade destas, recebem mais atenção e mais estudos, como tal face a estas doenças, existe sensivelmente menos conhecimento e menos interesse, os estudos são mais focados no tratamento dos episódios hipomaniacos e distímicos agudos, visando prevenir alterações afetivas mais graves a longo prazo. Com esta tese está em vista alcançar um esclarecimento mais profundo sobre a ciclotimia, retirar dúvidas que se possam ter, e reunir informação suficiente para deitar alguma luz sobre esta patologia.

No momento em que vivemos, as perturbações psiquiátricas fazem parte de um importante leque na incidência e prevalência de doenças que assolam a humanidade, o que por sua vez implica custos consideráveis a nível pessoal, económico e familiar, assim sendo, uma maior capacidade de reconhecer corretamente e atempadamente, assimilando as informações concedidas pelos doentes dará origem a um melhor tratamento, aumentando assim as probabilidades de um prognóstico mais favorável.

Palavras-chave

Ciclotimia; Distúrbios afetivos; doença afetiva bipolar; temperamento ciclotímico; personalidade ciclotímica

Abstract

Cyclothymia is a disease known to us for a long time now, however, it's quite often neglected even by the physicians who know the most about psychiatric disorders.

Major Depressive disorders, Bipolar Disorder I and II, with the associated perception of severity in these diseases, end up getting more attention and more scientific studies, as such, regarding cyclothymia, there is less knowledge and less interest, and studies are generally more focused on the treatment of the depressive and hypomanic episodes, in order to prevent more severe mood disorders in the long run. With this thesis, my objective is to enlighten the world of cyclothymia, answer questions about it, and gather enough information to shed some light in this pathology.

Right now, in the moment which we live in, psychiatric disorders have a very important role in the incidence and prevalence of diseases in mankind, and that means that there is a big cost on a personal, familiar and economical level, so, an improved ability to correctly diagnose, as soon as possible with the information conceded by the patients, will give rise to a better treatment, and increase the likelihood of an happier prognosis.

Keywords

Cyclothymia; Cyclothymic temperament; cyclothymic personality; Mood disorders; affective bipolar disorder

Índice

Epigrafe	ii
Dedicatória	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	v
Palavras-chave	v
Abstract	vi
Keywords	vi
Índice	vii
Lista de Tabelas.....	viii
Lista de Acrónimos.....	ix
Nota Introdutória	1
1. Introdução	2
1.1 Historicamente	2
1.2 Visão Atual	3
1.2.1 O que é a “Ciclotimia?”	3
1.2.2 Temperamento Ciclotímico.....	4
2. Apresentação da doença	6
2.1 Fase Hipomaníaca.....	7
2.2 Fase Depressiva	7
2.3 Fases Mistas e Irritabilidade.....	7
3. Epidemiologia	8
3.1 Prevalência.....	8
3.2 Demograficamente.....	8
3.2 Estudo longitudinal e progressão da doença.....	9
3.2.1 Catalisador da doença bipolar (Pródromo).....	10
3.3 Comorbilidades.....	11
4. Diagnóstico	12
4.1 Critérios de Diagnóstico segundo o DSM 5.....	12
4.2 Dificuldades no diagnóstico	12
4.3 Diagnósticos diferenciais.....	13
5. Tratamento	15
6. Prognóstico	18
7. Conclusões	20
8. Bibliografia	22

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de Diagnóstico da Doença Ciclotímica segundo o DSM 5.....	12
Tabela 2. Fatores de prognóstico.....	19

Lista de Acrónimos

CID/ICD	Classificação Internacional de Doenças
DB	Doença bipolar
DDA	Distúrbio do défice de atenção
DM	Depressão major
DSM	Manual de Diagnóstico e estatístico de Doenças Mentais “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders”
TC	Temperamento ciclotímico

Nota Introdutória

Esta monografia teve por objetivo fazer uma revisão atualizada da bibliografia existente sobre a doença ciclotímica, como ela é descrita, as suas concepções, como diagnosticar e proceder ao correto tratamento segundo as indicações atuais. Esta revisão foi realizada através da pesquisa, em inglês, na base de dados *PubMed*, utilizando as seguintes palavras-chave: *Cyclothymia*, *Cyclothymic temperament*, *cyclothymic personality*, *mood disorders* e *affective bipolar disorder*. Houve seleção dos artigos mais relevantes, principalmente por data de publicação e especificidade. Acrescenta-se que toda a bibliografia utilizada foi em língua inglesa. Para além disso, através dos artigos selecionados, foi seguida uma ordem de pesquisa e leitura através das referências para poder enquadrar melhor a patologia dentro das doenças de espectro bipolar. Finaliza-se mencionando que foi usado o *DSM-5* como consulta e para referência.

1. Introdução

1.1 Historicamente

O termo ciclotimia foi usado pela primeira vez por Ludwig Kahlbaum e o seu colaborador Ewald Hecker, por volta de 1880 (1). Ambos trabalhavam na Universidade e em instituições públicas mentais, onde eventualmente, o seu esforço combinado a observar doenças psiquiátricas e o seu curso patológico com bastante detalhe, produziu uma definição de ciclotimia que se prendia por: períodos recorrentes de depressão ou distímia e períodos de hipomania ou hipertímia com fases mistas depressivas-hipomaniacas, que devido à sua forma branda não necessitariam de tratamento. No entanto uma descrição mais concisa e que ainda é semelhante à que usamos no DSM 4 e 5 só foi escrita em 1882 por Karl Kahlbaum no artigo “On Circular Insanity” e posteriormente aceite por Hecker (1898) e Kraepelin (1899). (1), (2)

Posteriormente em 1921 Kraepelin escreveria o seu artigo sobre ciclotimia, onde a menciona como uma disposição ou doença afetiva “maniaco-depressiva” mais branda, onde descreveu: traços temperamentais do género depressivo estável de longa duração, maniaco (hipertímico), ciclotímico ou irritável, que ele referia como “estados básicos” constitucionais. Há que notar também que Kraepelin reparou que existia uma percentagem significativa de pacientes que tinham familiares que experienciavam igualmente flutuações de humor, sugerindo uma componente familiar.(2),(3)

Somente na década de 60 houve progressos mais significativos relativamente a esta doença, pois apareceram dois estudos importantes por Carlo Perris e Jules Angst, tendo sido nesta altura que efetivamente foi feita a distinção entre as patologias de depressão unipolar e de doença bipolar, alcançado dessa maneira uma melhor categorização(4),(5). Foi também referenciado que haviam componentes genéticos e ambientais que influenciavam a etiologia e a progressão das doenças(2). Em 1968 no DSM II, foi introduzida então a doença maniaco-depressiva como doença de humor, e a ciclotimia foi descrita como uma doença afetiva de personalidade. Foi também adicionada ao ICD-9 onde seria descrita como: “doença de personalidade caracterizada por predominância duradoura de um humor pronunciado que poderá ser persistentemente depressivo, persistentemente eufórico, ou alternando entre ambos.” Durante os períodos eufóricos pode-se dizer que existe um otimismo inabalável e um entusiasmo elevado pela vida e atividades várias, enquanto que nos períodos de depressão existe um aumento de ansiedade e preocupação, cansaço, falta de energia, pessimismo e um sentido de futilidade absoluto.

Pouco depois em 1981, Akiskal introduziu uma perspetiva de temperamento para a ciclotimia, reintroduzindo o argumento clássico de Kraepelin, em que podia haver um estado basal que seria a expressão constitucional do estado da doença bipolar. Para por em perspetiva

o significado, Akiskal descreveu esta perspectiva como uma disposição vitalícia ou estilo temperamental, se estivermos a falar do temperamento ciclotímico apenas. Mas em relação à ciclotimia “per se” seria uma doença definida por ciclos curtos de “depressão e hipomania que não reúnem os critérios adequados de duração para outras síndromes afetivas major”, que no entanto, só raramente conseguem alcançar períodos estáveis.(6)

Percebemos então, que a ciclotimia, historicamente, desde a sua introdução e conceção até aos dias atuais navegou constantemente por águas conturbadas, onde a sua própria definição é diluída entre si própria e Doenças Bipolares I e II, e onde muitas vezes é marcadamente difícil alcançar o diagnóstico. Isto deve-se ao facto de que a ciclotimia foi conceptualizada de acordo com diferentes perspectivas, ora como um subtipo da doença bipolar, como um temperamento afetivo, ou como um estilo de personalidade. (7)

1.2 Visão Atual

1.2.1 O que é a “Ciclotimia?”

Ainda que a sua definição tenha sido variada ao longo dos tempos, eis o que nos é descrito agora no DSM-5 como doença ciclotimia 301.13 (F34.0):

Aparece-nos como um subtipo das doenças bipolares, marcada por alternância de humor crónica que envolve numerosos períodos de hipomania e distimia, que são notavelmente distintos entre si, mas que podem coexistir. Os sintomas de hipomania têm que ser mais brandos do que um episódio maníaco major, e os sintomas depressivos têm também que ser mais brandos do que um episódio depressivo major. Estes sintomas têm que ser persistentes durante um período inicial de 2 anos (1 ano para crianças e adolescentes). Se existir evolução num sentido de gravidade o indivíduo será reclassificado como BD I ou BD II.(8)

Se investigarmos mais a fundo, o que é descrito nos pacientes ciclotímicos é que referem ciclos curtos de depressão e hipomania que falham os critérios de duração para as síndromes afetivas major. Hipersónia que vai alternando com uma diminuição na necessidade de sono, autoestima frágil associada a alturas apáticas que mudam repentinamente e sem uma aparente relação com acontecimentos de vida, portanto, sem serem necessariamente reativos, para pensamento mais ágil e criativo, com uma certa desinibição e melhoria social, seguido posteriormente por momentos de introversão e baixa socialização(8),(9). Conseguimos, portanto, observar o curso cíclico e bifásico da doença ciclotímica. Sabemos igualmente que podem existir determinados momentos de alta irritabilidade, explosivos em situações interpessoais que acabam por ser prejudiciais para o indivíduo, levando a posteriores momentos de embaraço social e pessoal.(10)

Um dos problemas para a manutenção da ideia da doença ciclotímica prende-se pela sua própria definição, pois se ela é categorizada como uma variante no espectro bipolar, uma doença subafetiva e subclínica, logicamente pelo sentido que lhe dão de patologia subclínica, significaria que não é necessário um tratamento para esta, o que vai contra os estudos em que lítio foi fornecido e que ajudava ao controlo da instabilidade de humor. (7),(11),(12)

Outra das dificuldades com esta estruturação categórica da ciclotimia é que acaba por ser incompleta, ou seja, existe uma falta de uniformidade na maneira em que ela é descrita, e esta tendência deu origem a confusões e interpretações erróneas, como P. Brieger et al.(3) referiu só em 10 de vários milhares de apresentações, posters e comunicações mencionaram ciclotimia, e desses, só 4 é que a referiram como uma doença afetiva subclínica, por outras palavras existem alguns autores(3);(13), que mantêm dúvidas se os critérios de diagnóstico de ciclotimia são suficientemente claros, até devido à alta comorbilidade com a DB II.

É então aqui que encontramos o cerne do problema, como entender a ciclotimia? Como uma patologia de “patamar” menos elevado que as doenças Major do espectro bipolar? Como um estilo temperamental específico? Ou será esta Ciclotimia um traço de carácter, algo que pertence à personalidade sem uma relação direta à psicopatologia? Talvez todas estas questões tenham uma resposta afirmativa, e que sejam corretas, mas usar um simples termo para um sistema tão abrangente acaba por ser complicado e dará origem a más interpretações. Em algo tão complexo como a psiquiatria, onde todas estas definições podem ter relações com outras doenças psiquiátricas, vão existir inevitavelmente problemas de diagnóstico, o que resulta numa falha em reconhecer a doença de humor subjacente, entendo, portanto, que clinicamente e cientificamente uma melhor descrição ou talvez alterações na nomenclatura ajudariam os clínicos no desenvolvimento de uma abordagem mais prática.

1.2.2 Temperamento Ciclotímico

De um ponto de vista temperamental a ciclotimia é considerada como uma disposição afetiva que apresenta uma associação com alterações de humor, impulsividade e irritabilidade(7),(14). Segundo esta teoria o temperamento ciclotímico é considerado como um fator de risco para psicopatologias, mais em concreto as doenças do espectro bipolar, pode inclusive até aumentar consideravelmente o risco de desenvolvimento de DB I ou II (15). Este temperamento está também relacionado com uma maior probabilidade de outros problemas psicológicos como abuso de álcool(16) , drogas e tabaco, ansiedade, entre outros comportamentos aditivos.

Aqui o temperamento ciclotímico que não se enquadra patologicamente em nenhuma categoria pode existir como um passo intermédio ou pródromo no desenvolvimento de outras

doenças psiquiátricas(3). Convém também referir que dentro dos estilos temperamentais afetivos o TC é encontrado com mais frequência nos indivíduos que sofrem de doenças dentro do espectro bipolar.(17)

2. Apresentação da doença

A doença ciclotimia tem uma apresentação altamente variável, e uma característica fundamental é a mudança de humor cíclica, mas não nos devemos centrar apenas nessas manifestações, pois podem revelar-se insuficientes e simplistas. Em algumas pessoas esta instabilidade, com as suas mudanças entre altos e baixos e as respetivas consequências na atividade da vida diária, pode pertencer ao seu quotidiano desde criança ou adolescência, como tal, consideram isso parte da sua personalidade e nem mencionam algum problema. As relações interpessoais, autoestima, capacidade de trabalho ou estudo, vão variando de acordo com a polaridade, e isto pode ser profundamente assustador, pois devido à sua imprevisibilidade e intensidade existe toda uma diferente maneira de lidar com o mundo. Apesar disso, esta labilidade mesmo que não pertença à esfera de problemas notados costuma ter consequências sérias para a qualidade de vida(10), ainda mais porque os sintomas são crónicos e menos prováveis de entrar em remissão do que na doença bipolar. (9),(18)

Por vezes os sintomas depressivos são associados a acontecimentos nefastos ou stressantes na vida, sendo esta uma via de justificação racional, e os momentos “altos” passam algumas vezes despercebidos, ficando rotulados como parte do bem-estar geral, e associados a eventos positivos e felizes. É assim que qualquer humano que não sofra de uma doença afetiva lida com a vida, com um estado normal basal, e sendo reativo às situações consoante se apresentam. Um ciclotímico tem o mesmo modo de funcionamento, a sua reatividade, no entanto é muitas vezes anormal, sendo excessivamente reativos ao ambiente, e isto pode ser considerado como uma das características patognomónicas da doença, a sua sensibilidade às situações externas resulta num humor mais elevado que o normal para situações positivas, por vezes com demasiada euforia e impulsividade. Inversamente, quando eventos negativos se dão (mesmo que sejam pequenos desapontamentos) podem ficar facilmente depressivos, angustiados, com sensação de vazio, fadiga, chegando em alguns casos até a equacionar suicídio. (17),(19)

Nos pacientes ciclotímicos em que períodos de estabilidade são raros(20,21), a doença pode-se confundir com a personalidade intrínseca, estes com a sua instabilidade e reatividade têm fases depressivas e hipomaniacas que são extremamente diversas na sua sintomatologia, severidade e duração.(19)

Para tentarmos identificar corretamente um episódio é necessário recorrer a algum tipo de definição. No DSM-5 uma das propostas de critérios de identificação é descrita como: “O episódio é associado a uma mudança indubitável no funcionamento que não é característica da pessoa quando se encontra assintomática” (8).

2.1 Fase Hipomaniáca

As fases hipomaniacas podem ser difíceis de observar e avaliar. Como anteriormente notado, os critérios de diagnóstico para duração não se demonstram ser os mais adequados, pois os episódios podem durar desde poucas horas até dias ou semanas(22). A irritabilidade que aparenta permear a ciclotimia em grande parte da sua sintomatologia, pode durante a fase hipomaniaca ajudar construir um episódio “negro” com impulsividade associada, que pode dar origem a um quadro com algum perigo ou riscos, especialmente se for um paciente jovem (23). Esta fase “negra” contrapõe-se a outros episódios onde existe uma hipomania mais agradável, com energia, alta produtividade e boa autoestima.

2.2 Fase Depressiva

De uma maneira geral os sintomas depressivos são identificados clinicamente com mais frequência do que os episódios hipomaniacos, independentemente da severidade(24). Esta fase depressiva é caracterizada por irritabilidade, sensações de insegurança, ansiedade, desespero, baixa autoestima, baixa energia, e sensação de culpa (por vezes relacionado com ações num episódio hipomaniaco anterior), instabilidade emocional e alta sensibilidade para fatores externos é igualmente descrito(25),(26). Onde se pode ver facilmente refletido o período depressivo é nas relações interpessoais, que apresentam dificuldades durante estes períodos, com mais parca interação social, que contribui para piorar a condição de um ponto de vista crónico(17). Um dos problemas nesta fase é que os pacientes mencionam terem frequentemente ideação suicida, e alguns até mesmo atos nefastos de automutilação (27).

2.3 Fases Mistas e Irritabilidade

Existem determinadas alturas onde o paciente apresenta fases mistas, ou fases depressivas mistas, onde os sintomas depressivos e hipomaniacos se revelam ao mesmo tempo ativos. Estes episódios mistos parecem ser bastante comuns na prática clínica, onde é descrita irritabilidade extrema dirigida para outros e para si próprios, impulsividade e temperamento explosivo(21), este conceito foi apenas introduzido no DSM-5.

No caso de pacientes jovens é particularmente pertinente, pois mais de 90% mencionam irritabilidade moderada a severa, o que pode resultar em agressividade ou hostilidade(28).

3. Epidemiologia

3.1 Prevalência

Os estudos epidemiológicos específicos sobre a doença ciclotímica são raros e pouco específicos, isto demonstra em parte o uso infrequente e a má compreensão do diagnóstico e não traduz necessariamente baixas taxas de incidência e prevalência. No entanto, recentemente têm sido estudadas associações de ciclotimia a outros tipos de doenças psiquiátricas como: abuso de álcool e drogas, perturbações obsessivas compulsivas, ataques de pânico, e distúrbios alimentares.

Relativamente aos estudos que de facto eram centrados em diagnosticar a ciclotimia, havia dados que mencionavam taxas de prevalência 0.4% a 2.5%(22),(29),(30). Mas, por outro lado quando falamos de doenças bipolares subclínicas pouco específicas na população em geral, existem indícios sugestivos de que os valores possam ser de 6% a 13%(17). Estudos recentes na Suíça referem taxas de prevalência vitalícias de 5% a 8% para episódios breves de hipomania, associados a depressões de curta duração. (22),(31)

Esta discrepância de valores pode estar relacionada com os critérios de diagnóstico da doença serem ambíguos e variáveis, sendo que em alguns casos se pode estar a avaliar o temperamento ciclotímico invés da doença afetiva, contribuindo ainda mais para indefinir a distinção entre ambos conceitos. (13)

Existe um tópico que convém refletir, visto que as doenças bipolares são tendencialmente episódicas, os estudos epidemiológicos podem por vezes não enquadrar o diagnóstico ciclotímico na altura correta, pois, segundo os critérios é preciso uma duração sintomática de 2 anos para adultos (ou 1 ano para adolescentes e crianças) efetivamente baixando a taxa de prevalência real.

Está também identificado um padrão familiar na doença, crianças de pacientes com doenças bipolares, hipomaniacos e ciclotímicos aparentam ter um risco mais elevado para no futuro desenvolverem episódios maníacos, mistos ou hipomaniacos (32)

3.2 Demograficamente

Existem evidências em estudos que a doença ciclotímica possa ser mais prevalente entre mulheres do que homens, com um possível rácio de 2:1(19), isto vai de encontro ao facto de que, excluindo a DB I, que afeta os dois sexos de igual maneira, a maior parte das outras

doenças afetivas tem uma maior incidência nas mulheres do que nos homens, por outro lado estes estudos podem ter um viés de resultado, pois pode-se confundir incidência de facto com a procura de tratamento que seria mais comum pela parte do sexo feminino.

Estudos de doenças bipolares entre diferentes grupos raciais(33) dão a entender que pessoas de raça Africana aparentam ter uma maior probabilidade de serem diagnosticadas e tratadas para sintomas psicóticos, apesar disso não é claro se de facto isso acontece por variação real ou se tem a ver com a percepção cultural da doença pelos grupos étnicos.

Num estudo epidemiológico feito nos E.U.A. não foram encontradas diferenças de relevo nos rácios de temperamento ciclotímico entre caucasianos e afro-americanos(34).

3.2 Estudo longitudinal e progressão da doença

Na ciclotimia há diversos itens para avaliar, que nos permitem observar quão severos são os sintomas e a severidade. A doença tem um leque bastante abrangente, desde episódios esporádicos a formas altamente cíclicas e instáveis, associadas a instabilidade circadiana.

Para isso devemos inquirir quando começaram os sintomas, e a idade do paciente na altura, se lhe afeta o dia-a-dia de uma maneira incapacitante, e caso existam, qual a duração dos períodos de remissão. Enquanto a DB II pode ser caracterizada como episódica, talvez não seja tão correto remeter a ciclotimia para o mesmo quadro, pois segundo alguns autores(3), ela poderá ser melhor descrita como circular, pois existe de uma maneira crónica, com alternância das fases “altas” e “negras” de maneira contínua entre cada episódio.

Relativamente à sua progressão existe uma porção considerável de casos em que a ciclotimia pode ser episódica a longo prazo, com fases ativas que podem durar anos com instabilidade de humor alternando com períodos de remissão de duração incerta. Nestes casos, traços temperamentais ciclotímicos poder-se-iam mostrar presentes desde a adolescência, e as manifestações clínicas da doença podem ter sido desencadeadas por eventos de vida críticos ou mudanças importantes, reais ou percebidas, na vida adulta(17).

Também pode ter um curso progressivo através de ciclos rápidos e extremos de humor e instabilidade, que aparentam ter uma associação com uma idade mais jovem nos primeiros sintomas (ainda como criança ou adolescente), e altas taxas de comorbilidade com ansiedade, abuso de substância e álcool, défice de atenção e impulsividade(19),(35-38). Neste caso, as mudanças rápidas de humor podem representar adicionalmente um fator de risco para evoluir para bipolaridade I ou II(31).

Para além dos aspetos anteriormente descritos, também podem acontecer estados ciclotímicos mistos, que consistem na letargia e baixa autoestima da depressão ao mesmo tempo que aparece a impulsividade, irritabilidade e o pensamento rápido característico da mania, sujeitos ainda a mudanças de humor dramáticas e repentinas. Estes estados mistos são potencialmente perigosos, pois estão associados a ideação e tentativas de suicídio.(17),(19) Como é possível de compreender, a mistura explosiva entre a depressão e desespero com a impulsividade pode fornecer os requisitos para ações prejudiciais para o próprio.

Os efeitos a longo prazo da doença podem-se sentir num estudo feito por Michael Stone, onde foram feitos estudos de seguimento(19). Numa fase inicial a maior parte dos pacientes encontrava-se na casa dos 20 anos de idade, e os diagnósticos prendiam-se por bipolaridade II ou ciclotimia. Após 10 a 25 anos 2 em cada 3 apresentavam uma boa performance geral, com sintomatologia suave a moderada. Por outro lado, 3% a 9% tinham cometido suicídio. De uma maneira geral, quando aparentavam uma idade inicial baixa, ou seja, quanto mais jovens eram quando começou a sintomatologia, maior o risco de suicídio durante o curso da doença.

3.2.1 Catalisador da doença bipolar (Pródromo)

Existem algumas evidências que apontam que a ciclotimia, e mais especificamente o temperamento ciclotímico, possam ser pródromos de evolução para Doença Bipolar. Num estudo prospetivo realizado por Akiskal, foi analisado um grupo de pessoas diagnosticadas com a doença ciclotímica, e passado 2 anos 35% tinham evoluído para DB I (6.5%) e II (28,3%). (14);(17) Na mesma linha de raciocínio se a ciclotimia, ou o TC, são catalisadores então será expectável que pelo menos algumas pessoas com DB tenham tido temperamento ciclotímico anterior ao desenvolvimento da doença. E foi isso mesmo que foi avaliado num estudo retrospectivo por Waters(39), em que previamente ao aparecimento de uma síndrome major maníaco ou depressivo 33% dos participantes mencionavam sintomas que podiam ser enquadrados na ciclotimia. Mesmo assim de uma maneira preliminar podemos notar uma relação de que 1 em cada 3 pessoas com ciclotimia vão evoluir para Doença Bipolar. De acordo com Perugi que comparou a evolução de pacientes com ciclotimia, ou temperamento ciclotímico vs. controlos sem esta patologia encontrou que os primeiros tinham uma probabilidade significativa mais alta de desenvolver DB (35.6% vs. 14.5%). (26)

Quando falamos de pacientes mais jovens que sejam acometidos pela patologia ciclotímica, até 24 anos, há estudos que indicam que até 50% podiam evoluir para critérios de DB, com um episódio maníaco ou depressivo major no seguimento, enquanto os restantes mantinham-se ciclotímicos. (29)

Há que notar que estes estudos têm que ser interpretados com algum cuidado, existe muito pouco desenvolvimento sobre o assunto e são necessárias coortes maiores para se

poderem tirar conclusões com maior segurança, para além disso pode não haver uma distinção apropriada entre doença ciclotímica formal e o temperamento ciclotímico.

3.3 Comorbilidades

A ciclotimia aparenta ter altos graus de comorbilidades, o que poderá estar relacionado com a rapidez em que os estados de humor variam. Igualmente importante é que costuma haver historial de doenças psiquiátricas na família dos doentes ciclotímicos(40). Como esta patologia costuma ter um início insidioso numa idade precoce, isto pode também aumentar as comorbilidades, até devido a uma maior quantidade de tempo onde as pessoas não procuram nem recebem tratamento.

As doenças ou transtornos que mais frequentemente vemos associados são: o transtorno de ansiedade, ataques de pânico, distúrbio do défice de atenção, abuso de substâncias, distúrbios alimentares, distúrbio obsessivo compulsivo e parafilias. Todo um leque bastante complexo de comorbilidades, em que por vezes se encontram associadas, e que tornam a vida do ciclotímico mais difícil para uma manutenção social e pessoal equilibrada, sendo as comorbilidades uma das mais prováveis razões para a procura de tratamento.

4. Diagnóstico

4.1 Critérios de Diagnóstico segundo o DSM 5

Tabela 1. Critérios de Diagnóstico da Doença Ciclotímica segundo o DSM 5.

	Critérios de Diagnóstico	DSM-5 301.13(F34.0)
A	Durante um período mínimo de pelo menos 2 anos (ou 1 ano em crianças e adolescentes) existiram numerosos episódios com sintomas hipomaniacos que não cumprem os critérios para um episódio hipomaniaco completo e numerosos episódios com sintomas depressivos que não cumprem os critérios para um episódio depressivo major.	
B	Durante o período de 2 anos supracitado (1 ano em crianças e adolescentes), os períodos hipomaniacos e depressivos têm que ter estado presentes pelo menos durante metade do tempo, e o indivíduo nunca esteve sem sintomas por mais de 2 meses de cada vez.	
C	Nunca teve critérios para depressão major, mania, ou episódios hipomaniacos.	
D	Os sintomas do critério A não são melhor explicados pela doença esquizoafectiva, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, ou outras doenças especificadas ou não do espectro esquizofrénico e outras doenças psicóticas.	
E	Os sintomas não podem ser atribuídos a efeitos fisiológicos de uma substância (p.ex. drogas de abuso, medicações) ou outras condições médicas (p.ex. Hipertiroidismo).	
F	Os sintomas causam transtorno clinicamente significativo ou dificuldades no campo social, ocupacional ou outras áreas importantes de funcionamento	

4.2 Dificuldades no diagnóstico

Convém relembrar, como discutido no capítulo da apresentação da doença, que a ciclotimia pode ser altamente variável e heterogénea na sua apresentação, com pessoas que se sentem geralmente distímicas durante a maior parte do tempo e que possuem raros episódios hipomaniacos. Por outro lado, existem pessoas que mudam de depressivas para hipomaniacas várias vezes por dia (13). E claro os episódios mistos, com propriedades depressivas e hipomaniacas, mas que ainda assim aparentam ter propriedades cíclicas, mas em que a demarcação entre estados é muito mais ténue (40),(19),(17). Como a intensidade dos sintomas é de maneira geral mais moderada do que na DB, a severidade pode não levar a que o próprio

ou outras pessoas achem que é necessário apoio médico, isso torna o diagnóstico mais problemático.

As muitas semelhanças com outras doenças de carácter afetivo são também barreiras de diagnóstico, as próprias pessoas podem ter mecanismos para lidar com determinadas fases da doença, como se nem de alguma doença se tratasse, o que faz com que a história recebida pelo clínico tenha que ser encarada com bastante atenção, e dirigida para um maior esclarecimento da possível existência de “altos”. Esta procura pelas fases hipomaniacas deve-se ao facto de que a razão principal que os pacientes procuram ajuda é pelas alturas depressivas, não mencionando possíveis fases hipomaniacas, que identificam como parte da sua personalidade ou até como sentimentos bastante agradáveis. Possivelmente a maior parte dos ciclotímicos nem procura tratamento médico para as variações de humor(41), e quando aparecem, se o médico não estiver a orientar a história com a doença bipolar/ciclotimia em mente, pode acontecer de diagnosticar incorretamente o doente, com depressão unipolar ou distímia, devido à falha na procura de episódios hipomaniacos anteriores. (42),(43)

Existem algumas doenças que são fenomenologicamente semelhantes e podem dificultar o diagnóstico, como o transtorno de personalidade borderline onde a variabilidade de humor, impulsividade, dificuldade em relações interpessoais são fatores comuns à ciclotímica, podendo levar a diagnósticos erróneos. Outra possibilidade é quando o paciente procura ajuda por sintomas como agitação, agressão e impulsividade onde se pode pensar em distúrbio do défice de atenção, ou num transtorno de personalidade.

Há que lembrar que num doente ciclotímico pode coexistir abuso de substâncias, humor crónico deprimido ou elevado, irritabilidade e distúrbios de sono, o que também contribui para tornar o diagnóstico confuso. (13,40)

4.3 Diagnósticos diferenciais

No campo dos diagnósticos diferenciais, o que vamos pensar será na distímia onde existe semelhanças ao nível de um distúrbio de humor crónico depressivo, mas sem o grau de gravidade de uma depressão major, a sua diferença reside essencialmente no facto de que no transtorno distímico não existem períodos de humor elevado, nem fases mistas.

Há que também certificar que os sintomas ciclotímicos não apareçam devido a uma condição médica subjacente (p.ex. hipertiroidismo), ou por iatrogenia/abuso de substâncias (neste último caso a cessação do fármaco normalmente resolve o problema). Essa determinação é feita pelo historial clínico, exame físico e análises laboratoriais. Só depois de excluída a suspeita de que os episódios não têm uma razão fisiológica devido a uma condição médica se pode considerar ciclotimia.

Na consideração de outros diagnósticos as DB I e II devem-se também levar em conta, especialmente as de ciclos rápidos, podem haver semelhanças ao nível da mudança rápida de humor, episódios de longa duração e intermitência de fases depressivas e hipomaniacas, no entanto na ciclotimia nunca chegam a ser episódios major depressivos ou maníacos, e para além disso as fases mistas são consideravelmente mais frequentes na ciclotimia. Dentro desta categoria também nos pode ocorrer o transtorno bipolar não especificado.

Transtorno borderline de personalidade pode ser associado a demarcadas variabilidades de humor, com apresentação crónica e dificuldades nas relações interpessoais, à semelhança da ciclotimia e por vezes podem ser de facto diagnosticados ao mesmo tempo, mas na doença que estamos a estudar as mudanças de humor são mais marcadas, com notável alteração da personalidade, existindo uma maior variabilidade na apresentação dos sintomas.

5. Tratamento

A problemática do tratamento da ciclotimia surge necessariamente na dependência dos desafios diagnósticos previamente discutidos. Pouquíssimos doentes ciclotímicos receberão tratamento adequado: não só raramente procuram ajuda clínica(17), como quando a procuram correm o risco de receber diagnósticos inapropriados e, conseqüentemente, tratamentos inapropriados, não só ineficazes como também potencialmente deletérios. A diferenciação dentro do espectro bipolar é assim menos importante em relação ao diferencial com outras patologias que implicam abordagens terapêuticas marcadamente diferentes, como a depressão, distúrbio de personalidade borderline, alterações comportamentais disruptivas ou hiperatividade e déficit de atenção.

Mesmo quando adequadamente diagnosticada, a evidência disponível relativa ao tratamento da ciclotimia é notoriamente escassa, não existindo consenso quanto à estratégia terapêutica mais apropriada. No que se refere ao tratamento farmacológico, não existem à data de elaboração deste trabalho ensaios clínicos randomizados relativos ao distúrbio ciclotímico. As guidelines atuais de tratamento não individualizam o tratamento da ciclotimia em relação a outras patologias do espectro bipolar. A limitada evidência que existe parece apontar para uma resposta dos indivíduos ciclotímicos aos estabilizadores de humor semelhante a outros subtipos bipolares(7),(17),(42), nomeadamente uma potencial resposta positiva a agentes como o lítio, valproato e possivelmente outros anticonvulsivantes ou antipsicóticos.

Existe, no entanto, um enorme gap entre a evidência disponível e a necessidade clínica decorrente da prevalência e disfunção associadas a este distúrbio(17). A falta de investigação neste âmbito é particularmente preocupante considerando a gravidade e recorrência de episódios depressivos e hipomaníacos em doentes ciclotímicos e o risco associado de suicídio e abuso de substâncias, bem como o impacto negativo na capacidade funcional.(9),(21),(36),(44) Estabilizadores de humor como o lítio, valproato, carbamazepina e lamotrigina têm sido estudados quase exclusivamente na doença bipolar I e, em menor grau, doença bipolar II.(19)

Uma recomendação recorrente(13),(17),(19) é a de uma abordagem farmacológica cautelosa, baseada em algoritmos criados para o espectro bipolar, iniciando em doses baixas e titulando lentamente às necessidades de cada doente. Alguns estudos sugerem de facto a eficácia do lítio no distúrbio ciclotímico. Goto et al e Neubauer (11,12), reportaram benefício da utilização de lítio em doentes depressivos com características ciclotímicas. Akiskal descreveu que existe um benefício consideravelmente maior (60% para 20%) do lítio em doentes ciclotímicos quando comparados com controlos psiquiátricos.(14) Em populações de doentes com patologias não relacionadas, como a tensão pré-menstrual ou o abuso de substâncias, foram descritos benefícios do lítio apenas nos portadores de distúrbio ciclotímico(7). Um pequeno estudo de 2001 revelou benefícios do ácido valpróico num grupo de doentes com

características compatíveis com ciclotimia(45), Bisol e Lara observaram benefícios de baixas doses de quetiapina numa série de doentes que incluía indivíduos ciclotímicos, com maior estabilidade de humor, melhor qualidade de sono e menor reatividade emocional(46). Estabilizadores de humor devem ser usados antes dos antidepressivos, sendo que na utilização destes últimos deve ser empregue particular cuidado dada a possibilidade de indução de hipomania ou de ciclos rápidos. Perugi (19), considera que o uso de antidepressivos deve ser evitado desde o início, reservando-se para casos muito específicos e priorizando a relação risco-benefício. É de notar, no entanto, que muitos doentes ciclotímicos vão receber tratamento com antidepressivos, por vezes fazendo-se o diagnóstico apenas na fase de depressão recorrente, resistente ou difícil de tratar. Neste caso é particularmente importante atentar no risco de agravamento sintomático com a interrupção abrupta da medicação antidepressiva, que deve ser retirada gradualmente.

A falência diagnóstica impede assim o controlo sintomático e também limita oportunidades de prevenção ou atraso da progressão para doença bipolar I ou II e, embora a intervenção precoce seja importante na melhoria do prognóstico(47), mais uma vez a evidência é escassa quanto às alternativas terapêuticas. Nas doenças do espectro bipolar, os psicofármacos constituem a primeira linha, no entanto, a psicoterapia começa a ganhar destaque e credibilidade nesta população. Na sua proposta de abordagem e tratamento da ciclotimia, Perugi et al.(19) dão grande ênfase à psicoeducação como ferramenta facilitadora da adesão terapêutica. Chama a atenção, no entanto, para o facto de os modelos habituais de psicoeducação utilizados em doentes bipolares não serem adequados para os indivíduos ciclotímicos, dado o seu direccionamento para o carácter episódico da doença bipolar que não se verifica na ciclotimia, onde depressão e mania estão fortemente relacionados e onde a grande instabilidade afetiva interepisódica é a regra. Neste contexto, Hantouche et al. desenvolveram em 2007 um modelo específico de psicoeducação para doentes ciclotímicos, incluindo monitorização de flutuações de humor, avaliação de sinais de alarme, métodos de lidar com recidivas precoces, planeamento de hábitos positivos, vulnerabilidades psicológicas, processos cognitivos ligados a instabilidade de humor e reatividade e conflitos interpessoais.

Relativamente a métodos psicoterapêuticos, um estudo controlado e randomizado de 2011 (48), explorou o impacto em doentes ciclotímicos de um regime psicoterapêutico combinando terapia cognitiva comportamental e “well-being therapy”. Neste trabalho foram observados benefícios significativos e persistentes no grupo submetido ao regime psicoterapêutico quando comparado com o grupo controlo, submetido a abordagem clínica sem elementos específicos de psicoterapia. Embora estes resultados sejam promissores, a literatura relativa a tratamentos psicossociais em doentes ciclotímicos é, previsivelmente, bastante limitada, sendo difícil estabelecer recomendações e sublinhando a necessidade de investigação adicional no sentido de desenvolver guidelines claras de tratamento.

Outro aspecto importante a considerar no tratamento da ciclotimia é a alta incidência de comorbilidade, nomeadamente a coexistência de ansiedade, abuso de substâncias, distúrbios do comportamento alimentar ou défice de atenção em jovens. O distúrbio obsessivo-compulsivo é provavelmente a patologia mais difícil de tratar quando surge no indivíduo ciclotímico(19), sendo que uma complexa combinação de diferentes estabilizadores de humor com fármacos serotoninérgicos é frequentemente utilizada(19),(49),(50).

Podemos concluir portanto que o tratamento da ciclotimia coloca um enorme desafio clínico, sendo que para aplicação das armas terapêuticas atualmente disponíveis será necessário criar um novo paradigma, adaptado a este distúrbio específico. Este desenvolvimento poderá surgir apenas na sequência de trabalhos de investigação estruturados e prospetivos, que se apoiem em definições e conceitos claros, mais uma vez salientando a urgente necessidade de consenso e uniformidade nos critérios diagnósticos da ciclotimia.

6. Prognóstico

O prognóstico das pessoas que sofrem de ciclotimia é bastante variado, pois depende de como a doença se apresenta em si, a idade em que aparece e as capacidades individuais de lidar com a patologia, ainda assim, as dificuldades demonstradas devido à volatilidade emocional centram-se em dificuldades nos relacionamentos de caráter romântico, familiar ou de trabalho, na saúde do paciente em geral, nas suas economias, devido a exageros nas fases hipomaniacas ou mau controlo monetário de uma maneira global, e em arranjar e manter emprego(51). Todos estes problemas, aliados à sua própria instabilidade de humor, tornam o dia-a-dia tendencialmente mais complicado e criam entraves sérios a uma vida “normal”.

Apesar de que a duração dos episódios e as suas intensidades costumam ser menores que na doença bipolar, os períodos eutímicos, em que não há instabilidade de humor são igualmente mais baixos, o que na prática significa que a doença apresenta-se mais vezes ativa e pode estar sintomática indefinidamente(13),(52). Num estudo sobre pacientes ciclotímicos, menos de 10% referiam ter tido períodos de humor estável ou eutímicos durante o período de seguimento de 2 a 3 anos(40).

Uma curiosidade em relação aos episódios de ciclotimia é que quando se dá uma variação de humor isso por sua vez aumentará a probabilidade de que um episódio seguinte vá ocorrer, e quanto mais longo for o episódio menor será o tempo até à recorrência(17). Para esta sequenciação, os episódios mistos tendem a ser mais longos que os depressivos ou hipomaniacos(53) o que por sua vez diminuirá o tempo até à próxima variação. O que pode acontecer é que na doença ciclotímica, com poucos períodos eutímicos, sempre que há um episódio, será uma premonição de um próximo, acabando por gerar um mecanismo onde a instabilidade puxa por instabilidade e se torna mais difícil voltar a um ponto basal sem a doença. Aqui o temperamento ciclotímico aliado à patologia ciclotímica pode revelar-se um fator de cronicidade e de severidade da doença.

Para além dos mecanismos do próprio doente, uma intervenção rápida depois do aparecimento da doença tentando impedir as mudanças de ciclo o mais cedo possível pode revelar-se como uma boa possibilidade para as pessoas que apresentam a variabilidade rápida de ciclos(52).

As taxas de suicídio aparentam ser comparáveis às de pacientes com doença bipolar ou esquizofrenia(54). Mesmo assim, na maior parte dos casos o prognóstico a longo prazo parece ser mais positivo do que nestas doenças, pois bastantes pacientes começam a estabilizar o seu humor e a ter melhorias na doença depois de passarem a barreira dos 40 anos (55).

Tabela 2. Fatores de prognóstico.

Fatores de prognóstico positivo	Fatores de prognóstico negativo (risco de suicídio)
Inteligência elevada	Abuso sexual ou físico por familiares
Talento artístico	Impulsividade
Capacidade de seguir programas de reabilitação (casos de abuso de substâncias)	Traços antissociais

7. Conclusões

Um dos problemas com que me deparei na elaboração desta tese depara-se no facto de que a bibliografia era por vezes bastante ambígua, nesta revisão tentei simplificar o conceito da ciclotimia para poder ser o mais abrangente possível em termos de entendimento, mas essa tarefa não se apresentou nada fácil, pois apesar de pertencer ao espectro bipolar, ciclotimia continua a ser pouco estudada, com bastante sobreposição de elementos de diagnóstico e de definição com outras doenças de carácter afetivo.

Como um possível pródromo para doenças bipolares, e com uma prevalência relativamente alta na comunidade e na clínica, a ciclotimia é uma psicopatologia que não nos pode passar ao lado, pois ela aparenta ter imensas relações e comorbilidades com diversos problemas de foro psiquiátrico e abusos de substâncias como o álcool e drogas, que se irão refletir na qualidade de vida das pessoas que dela padecem. As altas taxas de comorbilidade com distúrbio obsessivo compulsivo, ansiedade e controlo de impulsos aparentam ser muitas vezes a maior causa de transtorno e que levam as pessoas à procura de ajuda, e não a instabilidade de humor em si. Portanto, é de registo digno notar o grande impacto que a doença pode ter na vida dos pacientes, não esquecendo um aumento de probabilidade num futuro desenvolvimento para doença bipolar I ou II.

Relativamente à confusão de conceitos que ainda se depara na literatura, na minha opinião podemos distinguir duas partes distintas, ciclotimia como doença no espectro bipolar com necessidade de tratamento e o temperamento ciclotímico como base comportamental que acaba por agir como fator de predisposição, mas que, também se une a alguns tipos de comorbilidade e prejuízo no dia-a-dia. Creio que para uma melhor perceção das etiologias e até da psicopatologia, deveria existir uma maior diferenciação, e estudos mais vinculados a entender até onde o temperamento ciclotímico influencia a vida das pessoas, e onde começa a patologia ciclotímica. A própria definição e enquadramento no DSM-5 poderia ser revista, para haver maior diferenciação face às outras patologias, ou até, como segundo alguns autores acreditam, seja possível que a ciclotimia pertença a um subtipo de bipolaridade II, e talvez seja melhor enquadrá-la nesse sentido, mesmo assim são precisos estudos mais aprofundados, mais específicos e com uma proporção de pacientes maiores.

As orientações adequadas para o tratamento da ciclotimia apresentam semelhanças com o tratamento de outros tipos de bipolaridade, estabilizadores de humor, incluindo o uso de lítio e o valproato de sódio, que com titulação adequada, aparentam ser eficazes para uma melhoria sintomática, e quando administrados cedo após o aparecimento das doenças permitem um melhor prognóstico. O uso de antidepressivos aquando de um diagnóstico inapropriado pode resultar na deterioração da condição clínica, portanto antes do tratamento um diagnóstico

correto pode fazer toda a diferença. Para além da farmacologia temos as psicoterapias que atualmente estão a ganhar uma maior aderência e que, apesar de uma limitada base de pacientes, apresentam-se como promissoras formas de melhoria, até para pacientes com temperamento ciclotímicos e com variabilidade de humor baixa que não requer tratamento farmacológico, a psicoterapia e “well-being therapy” podem ajudar imenso ao controlo assintomático.

O prognóstico desta doença é muito diverso, pois depende de variáveis como a idade onde começaram os sintomas, as comorbilidades associadas e várias características intrínsecas das pessoas, a evolução para bipolaridade, ou suicídio são resultados que temos de ter em conta e que não podem ser negligenciados para encararmos a seriedade da doença, no entanto, com um diagnóstico que seja corretamente obtido, cedo, e com uma boa adesão terapêutica, há provas de que os pacientes podem ter um funcionamento normal pessoal e na sociedade com boa qualidade de vida.

Algo que convém sempre recordar é que o correto diagnóstico é essencial, daí que, uma melhor precisão nas definições e conceitos possa ajudar os clínicos a manterem a ciclotimia mais relevante e a diminuir a falência diagnóstica.

A ciclotimia existe, é real, e parece até ser bastante prevalente na população em geral e em alto grau na população psiquiátrica, quão mais perto estivermos de a diagnosticar corretamente, melhor será o tratamento para os nossos pacientes, há vidas que podem estar à distância da nossa atenção, perceção e conhecimento, no reino da psiquiatria, munidos com estas capacidades podemos fazer toda a diferença para a obtenção de um futuro preenchido nestas pessoas.

8. Bibliografia

1. Hecker E. Cyclothymia, a circular mood disorder. *Hist Psychiatry*. 2003;14(3):377–90.
2. Angst J, Marneros A. Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord*. 2001 Dec;67(1-3):3–19.
3. Brieger P, Marneros A. Dysthymia and cyclothymia: historical origins and contemporary development. *J Affect Disord*. 1997 Sep;45(3):117–26.
4. Angst J. [On the etiology and nosology of endogenous depressive psychoses. A genetic, sociologic and clinical study]. *Monogr Gesamtgeb Neurol Psychiatr (Berlin)*. 1966;112:1–118.
5. Perris C, d'Elia G. A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. X. Mortality, suicide and life-cycles. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1966;194:172–89.
6. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the “borderline” realm. *Psychiatr Clin North Am*. 1981 Apr;4(1):25–46.
7. Parker G, McCraw S, Fletcher K. CYCLOTHYMIA: Cyclothymia. *Depress Anxiety*. 2012 Jun;29(6):487–94.
8. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (fifth edition)*. 2013.
9. Akiskal HS, Akiskal KK, Lancrenon S, Hantouche E. Validating the soft bipolar spectrum in the French National EPIDEP Study: the prominence of BP-II 1/2. *J Affect Disord*. 2006 Dec;96(3):207–13.
10. Shen GHC, Alloy LB, Abramson LY, Sylvia LG. Social rhythm regularity and the onset of affective episodes in bipolar spectrum individuals. *Bipolar Disord*. 2008 Jun;10(4):520–9.
11. Goto S, Terao T, Hoaki N, Wang Y. Cyclothymic and hyperthymic temperaments may predict bipolarity in major depressive disorder: a supportive evidence for bipolar II1/2 and IV. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):34–8.
12. Neubauer H, Bermingham P. A depressive syndrome responsive to lithium. An analysis of 20 cases. *J Nerv Ment Dis*. 1976 Oct;163(4):276–81.
13. Howland RH, Thase ME. A comprehensive review of cyclothymic disorder. *J Nerv Ment Dis*. 1993 Aug;181(8):485–93.
14. Akiskal HS, Khani MK, Scott-Strauss A. Cyclothymic temperamental disorders. *Psychiatric Clinical N America*. 1979;527–54.
15. Rihmer Z, Akiskal KK, Rihmer A, Akiskal HS. Current research on affective temperaments. *Curr Opin Psychiatry*. 2010 Jan;23(1):12–8.

16. Pombo S, Figueira ML, da Costa NF, Ismail F, Yang G, Akiskal K, et al. The burden of cyclothymia on alcohol dependence. *J Affect Disord.* 2013 Dec;151(3):1090–6.
17. Van Meter AR, Youngstrom EA, Findling RL. Cyclothymic disorder: A critical review. *Clin Psychol Rev.* 2012 Jun;32(4):229–43.
18. Akiskal HS. Validating “hard” and “soft” phenotypes within the bipolar spectrum: continuity or discontinuity? *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):1–5.
19. Perugi G, Hantouche E, Vannucchi G, Pinto O. Cyclothymia reloaded: A reappraisal of the most misconceived affective disorder. *J Affect Disord.* 2015 Sep;183:119–33.
20. Hantouche EG, Akiskal HS. Toward a definition of a cyclothymic behavioral endophenotype: which traits tap the familial diathesis for bipolar II disorder? *J Affect Disord.* 2006 Dec;96(3):233–7.
21. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):49–57.
22. Angst J, Gamma A, Neuenschwander M, Ajdacic-Gross V, Eich D, Rössler W, et al. Prevalence of mental disorders in the Zurich Cohort Study: a twenty year prospective study. *Epidemiol Psychiatr Soc.* 2005 Jun;14(2):68–76.
23. Hantouche EG, Angst J, Akiskal HS. Factor structure of hypomania: interrelationships with cyclothymia and the soft bipolar spectrum. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):39–47.
24. Cassano GB, Dell’Osso L, Frank E, Miniati M, Fagiolini A, Shear K, et al. The bipolar spectrum: a clinical reality in search of diagnostic criteria and an assessment methodology. *J Affect Disord.* 1999 Aug;54(3):319–28.
25. Alnaes R, Torgensen S. Personality and personality disorders among patients with major depression in combination with dysthymic or cyclothymic disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 1989 Apr;79(4):363–9.
26. Perugi G, Toni C, Traverso MC, Akiskal HS. The role of cyclothymia in atypical depression: toward a data-based reconceptualization of the borderline-bipolar II connection. *J Affect Disord.* 2003 Jan;73(1-2):87–98.
27. Rihmer Z, Gonda X, Torzsa P, Kalabay L, Akiskal HS, Eory A. Affective temperament, history of suicide attempt and family history of suicide in general practice patients. *J Affect Disord.* 2013 Jul;149(1-3):350–4.
28. Jensen PS, Buitelaar J, Pandina GJ, Binder C, Haas M. Management of psychiatric disorders in children and adolescents with atypical antipsychotics: a systematic review of published clinical trials. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Mar;16(2):104–20.

29. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord*. 2000 Sep;2(3 Pt 2):281–93.
30. Faravelli C, Guerrini Degl’Innocenti B, Aiazzi L, Incerpi G, Pallanti S. Epidemiology of mood disorders: a community survey in Florence. *J Affect Disord*. 1990 Oct;20(2):135–41.
31. Angst J, Gamma A, Benazzi F, Ajdacic V, Eich D, Rössler W. Toward a re-definition of subthreshold bipolarity: epidemiology and proposed criteria for bipolar-II, minor bipolar disorders and hypomania. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):133–46.
32. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2015 Jul;172(7):638–46.
33. Carpenter-Song E. Caught in the psychiatric net: meanings and experiences of ADHD, pediatric bipolar disorder and mental health treatment among a diverse group of families in the United States. *Cult Med Psychiatry*. 2009 Mar;33(1):61–85.
34. Weissman MM, Myers JK. Affective disorders in a US urban community: the use of research diagnostic criteria in an epidemiological survey. *Arch Gen Psychiatry*. 1978 Nov;35(11):1304–11.
35. Marenmani I, Perugi G, Pacini M, Akiskal HS. Toward a unitary perspective on the bipolar spectrum and substance abuse: opiate addiction as a paradigm. *J Affect Disord*. 2006 Jul;93(1-3):1–12.
36. McElroy SL, Pope HG, Keck PE, Hudson JI, Phillips KA, Strakowski SM. Are impulse-control disorders related to bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 1996 Aug;37(4):229–40.
37. Perugi G, Nassini S, Socci C, Lenzi M, Toni C, Simonini E, et al. Avoidant personality in social phobia and panic-agoraphobic disorder: a comparison. *J Affect Disord*. 1999 Aug;54(3):277–82.
38. Rihmer Z, Pestalicy P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am*. 1999 Sep;22(3):667–73, ix – x.
39. Waters BG. Early symptoms of bipolar affective psychosis: research and clinical implications. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr*. 1979 Feb;24(1):55–60.
40. Akiskal HS, Djenderedjian A, Rosenthal R, Khani MK. Cyclothymic disorder: Validating criteria for inclusion in the bipolar affective group. *Psychiatric Clinical N America*. 1977;1227–33.
41. Youngstrom E, Van Meter A, Algorta GP. The bipolar spectrum: myth or reality? *Curr Psychiatry Rep*. 2010 Dec;12(6):479–89.

42. Klein DN, Depue RA, Slater JF. Inventory identification of cyclothymia. IX. Validation in offspring of bipolar I patients. *Arch Gen Psychiatry*. 1986 May;43(5):441–5.
43. Smith DJ. Hypomania in clinical practice. *Adv Psychiatr Treat*. 2006 Mar 1;12(2):110–20.
44. Azorin J-M, Kaladjian A, Besnier N, Adida M, Hantouche E, Lancrenon S, et al. Suicidal behaviour in a French Cohort of major depressive patients: characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord*. 2010 Jun;123(1-3):87–94.
45. Verhoeven WMA, Tuinier S. Cyclothymia or Unstable Mood Disorder? A Systematic Treatment Evaluation with Valproic Acid. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2001 Jun;14(2):147–54.
46. Bisol LW, Lara DR. Low-dose quetiapine for patients with dysregulation of hyperthymic and cyclothymic temperaments. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2010 Mar;24(3):421–4.
47. Hauser M, Pfennig A, Ozgürdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. 2007 Mar;22(2):92–8.
48. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E, Guidi J, Grandi S. The sequential combination of cognitive behavioral treatment and well-being therapy in cyclothymic disorder. *Psychother Psychosom*. 2011;80(3):136–43.
49. Hantouche EG, Angst J, Demonfaucon C, Perugi G, Lancrenon S, Akiskal HS. Cyclothymic OCD: a distinct form? *J Affect Disord*. 2003 Jun;75(1):1–10.
50. Perugi G, Toni C, Akiskal HS. Anxious-bipolar comorbidity. Diagnostic and treatment challenges. *Psychiatr Clin North Am*. 1999 Sep;22(3):565–83, viii.
51. Wittchen H-U, Mhlig S, Pezawas L. Natural course and burden of bipolar disorders. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. 2003 Jun;6(2):145–54.
52. Koukopoulos A, Sani G, Koukopoulos AE, Minnai GP, Girardi P, Pani L, et al. Duration and stability of the rapid-cycling course: a long-term personal follow-up of 109 patients. *J Affect Disord*. 2003 Jan;73(1-2):75–85.
53. Cassidy F, Carroll BJ. The clinical epidemiology of pure and mixed manic episodes. *Bipolar Disord*. 2001 Feb;3(1):35–40.
54. Masmoudi J, Hantouche E. Suicidal intentionality, attempts and cyclothymic temperament. *Ann Gen Psychiatry*. 2008;7(Suppl 1):S1.
55. Tracie Shea M, Edelen MO, Pinto A, Yen S, Gunderson JG, Skodol AE, et al. Improvement in borderline personality disorder in relationship to age. *Acta Psychiatr Scand*. 2009 Feb;119(2):143–8.