

# **Farmacoterapia dos Transtornos do Espectro do Humor Bipolar: diretrizes e algoritmo**

**(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.329)**

Flávio Milman Shansis e Aristides Volpato Cordioli

## **INTRODUÇÃO**

Os Transtornos do Espectro do Humor Bipolar são transtornos crônicos, recorrentes e, muitas vezes, com remissão incompleta, potencialmente letais (cerca de 25% dos pacientes fazem tentativas de suicídio e cerca de 20% acabam por completar este intento) e que afetam um grande número pessoas. <sup>1</sup> Estes transtornos estão associados a grandes custos pessoais e sociais e pelo menos uma proporção de casos é refratária ao tratamento convencional. <sup>2</sup> Os pólos de apresentação sintomática são o pólo da mania e da hipomania (humor eufórico ou irritável, pensamento acelerado com idéias grandiosas, conduta com aumento da atividade motora), o pólo da depressão (humor depressivo, pensamento lentificado, idéias de ruína, conduta com retardo motor), e a apresentação mista (com uma mistura de sintomas maníacos e depressivos).

## **Aspectos epidemiológicos do THB**

Os Transtornos de Humor Bipolar (THB) possuem uma prevalência estimada

em torno de 1,5%. Entretanto, quando o conceito desse transtorno é ampliado para o chamado Transtornos do espectro do humor bipolar (TEHB), a prevalência aumenta para até 3 a 6%.<sup>1</sup> Em clínicas psiquiátricas, em torno de 50% dos pacientes apresentam THB.<sup>3</sup> O risco de desenvolver THB ao longo da vida é de 1 a 2%. Após o primeiro episódio, há um risco de aproximadamente 90% de o paciente ter outro episódio em algum momento da sua vida. Dentre os pacientes que se apresentam com um episódio depressivo, há uma chance de 5 a 15% de que estes sejam efetivamente bipolares e não unipolares.<sup>2</sup>

Estes transtornos iniciam-se antes dos 30 anos de idade, mas podem começar em qualquer idade (inclusive na infância). Na realidade, hoje em dia já se sabe que, muitos anos antes do surgimento de um primeiro episódio maior (seja de mania, depressão ou misto), o portador de THB já apresentava desde muito precocemente na sua vida sintomas ditos subsindrômicos. Inclusive, cada vez mais, têm sido valorizadas as apresentações mistas que se iniciariam muito precocemente na infância ou adolescência e que merecem uma abordagem psicofarmacológica diferenciada, como se verá adiante.

Diferentemente do Transtorno de Humor Unipolar que é mais prevalente em mulheres, os THB ocorrem com igual freqüência em homens e mulheres. Saliente-se, ainda, que o curso da doença varia de um paciente para outro e pode ocorrer, inclusive, uma grande variação de um episódio para outro em um mesmo paciente (ainda que, geralmente, a forma de apresentação no mesmo paciente tende a ser mais ou menos semelhante nos vários episódios ao longo de sua vida).

## **Apresentações clínicas**

O DSM-IV faz uma distinção entre as duas formas maiores do THB: Tipo I (mania e depressão) e Tipo II (hipomania e depressão), além de definir uma forma mais leve - que é a ciclotimia (flutuações entre depressão subsindrômica e hipomania) - e conceituar outras formas que não se encaixariam nos três subgrupos anteriores: THB SOE ('sem outra especificação', dentre os quais estariam, então, as apresentações do chamado "espectro bipolar").<sup>4</sup> Ainda, esse manual diagnóstico usa como especificador de curso, a denominação "ciclagem rápida" nos casos em que há 4 ou mais episódios por ano. Esse curso, que é em geral transitório, pode ser observado em até mais de 20% dos pacientes bipolares (mais freqüentemente em mulheres). Sintomas psicóticos podem também ocorrer em cerca de 50% de todos os pacientes maníacos hospitalizados,<sup>1</sup> o que pode causar dificuldade no diagnóstico diferencial (em especial no primeiro episódio) entre THB e esquizofrenia ou psicose transitória aguda. Uma pequena percentagem de pacientes com sintomas psicóticos concomitantes serão classificados como esquizoafetivos pela concomitância de sintomas bipolares com sintomas caracteristicamente esquizofrênicos (sintomas schneiderianos de primeira ordem).

Em relação à chamada "psicose puerperal", ainda que o termo permaneça sendo usado, ele não está incluso nem no DSM-IV, nem na CID-10.<sup>4,5</sup> No manual norte-americano, o início no pós-parto de um transtorno de humor aparece na forma de um especificador. Na realidade a coleta de uma história cuidadosa com estas pacientes revelará, de forma mais ou menos clara, episódios subsindrômicos de transtorno de humor. Finalmente, existe uma considerável

comorbidade nos THB, em especial com transtornos de abuso de substâncias e de ansiedade. Atualmente também, tem havido um importante debate acerca do desafio diagnóstico que representaria a comorbidade entre THB e transtorno de déficit de atenção com ou sem hiperatividade (TDAH) tanto em crianças, quanto em adultos.

## **Etiologia**

Quanto à etiologia, os THB são vistos hoje em dia como transtornos predominantemente neurobiológicos com expressão psicológica (nos THB, os fatores genéticos possuem um papel maior do que em qualquer outro transtorno psiquiátrico) nos quais há, em geral (mas nem sempre), a presença de estressores psicossociais inespecíficos agindo como desencadeadores ou mantenedores de episódios. Este conceito corresponde ao “modelo da diátese do estresse”.<sup>2</sup> A partir de dados epidemiológicos, tem-se observado que cada episódio parece como que predisporia a um próximo. Desta forma, este transtorno, a medida em que progride no tempo, poderia tornar-se como que “autônomo”, independente de fatores estressores externos. Em função deste curso mais ou menos autônomo, surgiu a designação de efeito “kindling” para denominar este tipo de aumento de frequência de episódios que pelo menos alguns pacientes apresentam. Este conceito de ‘kindling’ é um conceito neurofisiológico e significa que um estímulo elétrico subliminar de um neurônio poderia, depois de um número suficiente de repetições, levar a uma resposta autônoma.

Por fim, estima-se que cerca de 5% dos casos de mania são secundários a condições médicas gerais como encefalite, epilepsia, acidente vascular cerebral,

traumatismo craniano, hipertireoidismo, entre outras. A CID-10 as considera como “mania orgânica”.<sup>5</sup> Esta é, certamente, uma denominação inadequada pois, como mencionado acima, todas as formas de episódios maníacos (assim como os depressivos e mistos) possuem uma base neurobiológica e, portanto, uma base “orgânica”. Cabe ressaltar que o álcool, a maconha, substâncias que são estimulantes centrais, corticosteróides, L-Dopa, entre outros, também podem induzir mania, seja como fatores etiológicos independentes, seja como fatores precipitantes em um quadro de THB pré-existente.

### **Tratamento do THB**

A qualidade de vida dos portadores de THB depende, portanto, em grau importante, do uso de medicações chamadas estabilizadores do humor (EH).<sup>2</sup> Sabe-se que com um tratamento adequado com essas medicações as conseqüências do THB podem ser bastante controladas e reduzidas. Os efeitos positivos de um tratamento efetivo são de que muitos pacientes conseguem passar um tempo maior em condições de levarem suas vidas de forma mais adequada. Para outros, o tratamento pode, pelo menos, reduzir as conseqüências negativas do transtorno.<sup>2</sup>

### **Estabilizadores do humor**

Desde a década de 60, até o início da década de 80, o lítio teve um papel predominante no tratamento agudo e profilático dos THB.<sup>7, 8, 9, 10</sup> Desde então, a carbamazepina e após, gradualmente, o ácido valpróico/valproato foram sendo usados.<sup>11-17</sup> Estes dois anticonvulsivantes passaram a ser utilizados em função da

percepção de que nem todos os pacientes respondiam ao lítio (a resposta ao lítio, em geral, situa-se em torno de 50 a 70%, a depender do tipo de apresentação do episódio e de outros fatores) e também passaram a ser consideradas como alternativas aos efeitos colaterais causados por esse estabilizador (o que acarretava menor aderência ao tratamento ao lítio).

Durante a década de 90 novas drogas anticonvulsivantes foram sendo testadas no tratamento do THB (como a gabapentina, a lamotrigina e o topiramato), bem como um análogo da carbamazepina, a oxcarbamazepina.<sup>18-20,32</sup> Ainda, nesta última década foram sendo demonstradas propriedades estabilizadoras de alguns antipsicóticos atípicos (como da risperidona, da ziprazidona, da quetiapina e, em especial, da olanzapina).<sup>33-37</sup> Por fim, cabe ressaltar que as antigas e já comprovadas propriedades da eletroconvulsoterapia (ECT) permanecem sendo, ao longo de todas estas décadas, medidas eficazes e de ação rápida em determinadas apresentações bipolares.

A definição, entretanto do que é uma droga estabilizadora do humor tem sido motivo de debate na literatura especializada em função de uma variedade cada vez maior de drogas utilizadas no tratamento do THB; entretanto, esta discussão foge do escopo do presente capítulo.<sup>38-40</sup>

### **Psico-educação**

Cabe salientar que, embora o tratamento farmacológico seja a “pedra fundamental” na estabilização do humor do paciente bipolar, será sempre considerado incompleto se não vier acompanhado de outras abordagens concomitantes. Dentre outras, devem ser incluídas abordagens educativas a

respeito da doença (individuais ou em grupo) tanto para o paciente quanto para sua família, com informações sobre a doença (sintomas, períodos de crise, etiologia, curso e prognóstico, estresses indutores), sobre as drogas utilizadas (doses, tempo de uso, efeitos colaterais, controles laboratoriais), sobre aspectos nutricionais, exercícios físicos, impactos sociais, etc, estimulando-se, desta forma, o paciente a se informar sobre sua doença e, sobretudo, a identificar os sinais precoces do início de um novo episódio de mania, depressão, ou misto. Neste sentido o preenchimento, pelo paciente e por algum familiar muito próximo, de um gráfico sobre o humor (que se pode chamar de “afetivograma”) auxilia sobremaneira no reconhecimento precoce de novas crises, assim como permite uma visão muito mais abrangente da doença: não apenas uma visão dos pólos e suas fases, e, sobretudo, do aspecto fundamental (que muitas vezes é esquecido) da ciclicidade tão típica nos quadros do transtornos de humor bipolar.

## **ALGORITMO PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR**

A literatura sobre o tratamento farmacológico do THB tem crescido de forma exponencial nos últimos anos sendo, certamente, a área de maior crescimento em psiquiatria em relação a investimentos em pesquisas e publicações. Como resultado disto, têm sido publicados e discutidos inúmeros Consensos de Especialistas e Diretrizes de várias instituições psiquiátricas e afins.<sup>2, 41</sup> Dentro, portanto, desta “inundação” de publicações e estudos sobre este tema, os autores

do presente capítulo seguiram algumas normas para proporem um algoritmo. Decidiu-se: a) utilizar-se a escolha de drogas por nível de evidência em função de critérios objetivos de eficácia (em ordem decrescente a partir de ensaios clínicos placebo-controlados, ensaios abertos e série de casos); b) utilizar-se (mesmo na vigência de ensaios clínicos publicados) um critério de revisão crítica da literatura. Isto pressupõe que, mesmo que determinada droga possa ter apresentado resultados positivos em um dado estudo, este poderia apresentar falhas metodológicas importantes (vieses de seleção, de aferição, pequeno tamanho amostral ou conflitos de interesse, por exemplo) que, a nosso ver, limitam e eventualmente inviabilizam a generalização de seus resultados; c) utilizar critérios de praticidade, que envolvem especialmente custo e acessibilidade, relevantes em nosso meio. Este item levou em consideração que, mesmo que algumas drogas tenham tido sua eficácia estabelecida em ensaios clínicos bem conduzidos e tenham um perfil favorável de efeitos colaterais, poderão não ser propostas como primeira opção por questões de custo, o que, infelizmente, é uma realidade em nosso país, e, d) decidiu-se por se utilizar um padrão mais “rígido” de apresentações de quadros bipolares (como, aliás, é a conduta de outros algoritmos existentes) ainda que, para os presentes autores, fica claro a enorme diversidade e complexidade de apresentações existentes nos THB.

Por outro lado, chama a atenção que, apesar do grande crescimento de publicações na área de tratamento farmacológico dos THB, a maioria dos estudos centra-se somente no tratamento do episódio agudo. Muito poucos estudos abordam o tratamento de manutenção e menos ainda tratam da escolha seguinte (do “próximo passo”) se não houve resposta ou se esta foi parcial à primeira

tentativa. Não há estudos controlados, por exemplo, sobre comparações de associações de estabilizadores do humor (EH). Ou seja, a literatura não esclarece se o mais adequado seria uma troca por outro EH ou se uma associação.

Desta forma, optou-se no presente algoritmo, por uma abordagem que mesclou as evidências encontradas na literatura (geralmente, sobre a fase aguda), as evidências oriundas da experiência clínica e a facilidade de acesso (em especial, custo), em nosso meio, a determinadas drogas. O algoritmo proposto para o tratamento farmacológico do THB de uma maneira geral, segue os seguintes passos:

### **I) EPISÓDIO MANÍACO**

- 1) Monoterapia com estabilizadores do humor;
- 2) Aumento da dose do estabilizador do humor;
- 3) Associação de estabilizadores do humor;
- 4) eletroconvulsoterapia.

### **II) EPISÓDIO DEPRESSIVO**

- 1) Monoterapia com lítio;
- 2) aumento da dose de lítio;
- 3) Associação de um estabilizador do humor com um antidepressivo ou com lamotrigina ou olanzapina;
- 4) eletroconvulsoterapia.

### **III) EPISÓDIO MISTO**

- 1) Ácido valpróico ;
- 2) aumento da dose do ácido valpróico;

- 3) associação com outro estabilizador do humor;
- 4) eletroconvulsoterapia.

#### **IV) TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR REFRACTÁRIO**

A seguir são descritas as estratégias do tratamento farmacológico agudo e de manutenção dos diferentes quadros do THB.

#### **I) ALGORITMO PARA TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DE EPISÓDIO MANÍACO**

##### **A) MANIA AGUDA**

Se o paciente apresenta sintomas típicos de um episódio maníaco: euforia ou irritabilidade, grandiosidade, insônia, hiperatividade ou agitação, pensamento rápido ou fuga de idéias, inquietude, agitação ou envolvimento excessivo em atividades profissionais, sociais ou sexuais, que perduram mais que uma semana e não são devidas a uso de substâncias ou consequência de problemas médicos, inicia-se, em geral (passo 1) monoterapia com um dos estabilizadores do humor associado ou não a benzodiazepínicos ou antipsicóticos (atípicos sempre que possível). Recentemente, tem sido verificado a eficácia de antipsicótico atípicos no tratamento da mania aguda (em especial, a olanzapina); entretanto, a utilização desta classe de medicações em nosso meio ainda é limitada pelo custo e aguardam-se mais estudos para confirmar esses achados iniciais. Se após dose e tempo adequados de uso não houver resposta, ou esta for parcial, aumenta-se até um limite aceitável a dose do estabilizador (passo 2); associa-se um outro EH

(passo 3) e, finalmente, 4) eletroconvulsoterapia (passo 4). Caso não se tenha sucesso em nenhum desses passos podem ser adotadas algumas das estratégias sugeridas para a “mania refratária”, ao final do capítulo.

---

**Figura 1. Algoritmo do tratamento farmacológico de episódios maníacos.**

---

### **1) Monoterapia com estabilizadores do humor**

#### *Lítio*

Os quadros de mania clássica (humor eufórico ou irritável, agitação psicomotora, pressão para falar, fuga de idéias, comportamento social desinibido, dificuldades de concentração, desatenção, elação, aumento da atividade, necessidade diminuída para dormir) respondem melhor ao uso do lítio. Esta observação já havia sido feita desde os trabalhos pioneiros de Schou na década de 50.<sup>7</sup> Depois de 2 a 4 semanas, a resposta de pacientes com mania aguda ao lítio situa-se entre 40 a 80%. Em geral, espera-se uma resposta em torno de 2 semanas após terem sido alcançados níveis séricos adequados.

Com relação à dose a ser usada, sabe-se que valores séricos entre 0,6 e 1,2 mEq/l estão mais associados a resultados efetivos e seguros. Valores séricos menores do que 0,6mEq/l estão associados a taxas maiores de recaídas e a um funcionamento psicossocial pior. Por outro lado, a incidência de efeitos colaterais aumenta bastante com níveis acima de 1,5 mEq/l. No tratamento da mania aguda, a litemia, idealmente, deve situar-se entre 1,0 e 1,2 mEq/l. Cabe lembrar que os

níveis séricos devem ser medidos 12 horas após a última dose, depois de o paciente estar usando a medicação por, no mínimo, 5 dias.

Não há dados na literatura que indiquem exatamente por quanto tempo se mantêm os níveis séricos mais elevados (1,0 a 1,2 mEq/l), nem mesmo há dados que confirmem que a estratégia geralmente utilizada na prática clínica de se diminuir a níveis séricos de manutenção (entre 0,6 e 0,8 mEq/l) seja a mais adequada. Apenas por tradição clínica, sugere-se manter níveis séricos mais elevados cerca de um a dois meses após o episódio maníaco, e após ir diminuindo lentamente até os níveis de manutenção anteriormente citados. Ressalta-se, entretanto, que esta é uma orientação sem evidência comprovada, sendo apenas uma prática clínica muito seguida em nosso meio.

### *Ácido valpróico*

O ácido valpróico tem sido já há bastante tempo utilizado na mania aguda. Após uma série de pequenos estudos tanto abertos, quanto placebo-controlados cruzados, apareceram resultados positivos, a maioria indicando altas taxas de resposta na mania aguda, e baixas no episódio depressivo, assim como também foram sendo relatados benefícios profiláticos com o uso do valproato no THB.<sup>15, 16,</sup>

17

Muito recentemente, Bowden e colaboradores<sup>17</sup> realizaram o primeiro estudo controlado sobre manutenção no THB com lítio, valproato e placebo. Apesar de o valproato ser usado muito freqüentemente na clínica diária como droga de manutenção, o referido estudo apresentou uma série de limitações metodológicas

(especialmente, viés de seleção da amostra) o que torna alguns de seus achados sobre profilaxia questionáveis.

Os níveis séricos devem ser medidos 12 horas após a última dose, depois de o paciente estar usando a medicação por, no mínimo, 5 dias. Níveis séricos de 45 a 50 µg/ml ou maiores estão associados com eficácia no tratamento da mania aguda. Níveis séricos acima de 125 µg/ml estão associados com maior índice de efeitos colaterais (p.ex., náuseas). Portanto, os níveis séricos para o tratamento de quadros maníacos agudos, com ácido valpróico, devem se situar entre 45 e 125 µg/ml.

Por outro lado, para quadros de hipomania e para aquelas apresentações do chamado “espectro bipolar” (p.ex, transtornos de humor com alguns componentes de irritabilidade, hiperatividade, labilidade do humor, impulsividade, grandiosidade, mas que não preenchem os critérios do DSM-IV para mania ou hipomania)<sup>1</sup> não estão bem estabelecidos quais os níveis séricos adequados, assim como também não o estão, para a terapia de manutenção de Transtornos de Humor Bipolar Tipo I e II. Em um único estudo de manutenção feito com valproato,<sup>17</sup> os níveis séricos sugeridos são menores (85 +/- 30 µg/ml ) do que os necessários para quadros agudos de mania. Da mesma forma, parece que nos quadros de ciclotimia os pacientes responderiam também a níveis séricos menores do que os da mania aguda.<sup>18</sup> Cabe chamar a atenção que as formas de liberação lenta de divalproato, que estão sendo recentemente introduzidas no mercado, necessitam de um aumento na sua dosagem uma vez que apresentam níveis séricos entre 10 a 15 % menores do que em relação às formas tradicionais. Existem estudos sobre o uso

de doses maiores de valproato na mania aguda para obter início de resposta rápido ( “doses de ataque” ) em até 2 dias (uso de 20-30 mg/kg de peso). Estes níveis altos parecem ser tão eficazes quanto o uso de haloperidol nestes quadros agudos e melhor tolerados do que este antipsicótico.

### *Carbamazepina*

A carbamazepina possui eficácia comprovada em pacientes com mania aguda. A sua eficácia como droga de manutenção nos Transtornos de Humor Bipolar (THB) é discutível, com alguns estudos demonstrando bons resultados e outros não. Certamente, quando associada a outros estabilizadores do humor (em especial, ao lítio) ela diminui a taxa de recorrência no tratamento de manutenção no THB. Também, em pacientes com ciclagem rápida, a sua adição ao regime farmacológico traz importantes benefícios profiláticos.<sup>11-14</sup>

Os níveis séricos da droga, para fins terapêuticos, devem situar-se entre 8 e 12 µg/ml.

### *Olanzapina e outros antipsicóticos atípicos.*

Estudos duplo-cegos placebo-controlados com olanzapina comprovaram eficácia desta na mania aguda.<sup>42-46</sup> Recentemente, outros antipsicóticos atípicos, como a risperidona, também vêm apresentando resultados positivos na mania aguda.<sup>47, 48</sup> Aguardam-se estudos futuros que confirmem estes achados positivos iniciais desta classe de drogas.

### ***Ansiedade intensa, agitação ou sintomas psicóticos***

Em quadros de mania que não apresentam sintomas psicóticos, mas com inquietude ou insônia intensas, pode-se associar, já de início, benzodiazepínicos potentes. O clonazepam tem-se mostrado eficaz nestes casos. O tempo de manutenção será sempre o menor possível e a retirada deve ser lenta e gradual para que se evitem quadros de abstinência.

Os antipsicóticos são úteis quando associados aos estabilizadores do humor, no manejo de um quadro de mania aguda com ou sem sintomas psicóticos, especialmente naqueles pacientes com agitação psicomotora ou agressividade intensas. Eventualmente podem ser mantidos no tratamento de manutenção. Para além da discussão acadêmica sobre o conceito de estabilizador do humor, os antipsicóticos atípicos têm sido usados tanto em quadros de mania psicótica, quanto na mania não psicótica e na ciclagem rápida, quer em fase aguda quanto na fase de manutenção. De qualquer forma, cabe ressaltar que sempre que possível deve-se evitar o uso de antipsicóticos típicos pela possibilidade de induzirem disforia em pacientes bipolares. Entretanto, sabe-se que em nosso país, pela questão de custos, os antipsicóticos típicos são bastante prescritos com resultados satisfatórios. Cabe salientar que, se os antipsicóticos típicos forem usados, devem ser apenas na vigência de sintomas psicóticos (diferentemente dos ditos atípicos) e pelo menor tempo possível, pelo risco de induzirem, além de quadros disfóricos, discinesia tardia.

### ***Problemas físicos***

Alguns pacientes, por um ou outro motivo, não podem fazer uso de um

determinado medicamento que seria o mais indicado. Neste caso incluem-se os pacientes com doença hepática importante, que devem fazer uso preferencial de lítio em vez dos anticonvulsivantes, assim como os pacientes com doença renal, da tireóide, psoríase, que, impossibilitados do uso do lítio, deverão fazer uso preferencialmente de outros EH. Da mesma forma, se em tratamentos anteriores houve ausência de resposta ou resposta pobre ao lítio, a preferência será por outro EH. O ácido valpróico tem-se mostrado uma alternativa interessante naqueles pacientes que apresentam quadros maníacos ditos “orgânicos”, ou seja, devido a doenças físicas.

### ***Idosos***

O lítio pode ser utilizado em pacientes idosos desde que sejam adotados alguns cuidados especiais. Seu uso nesta faixa etária é complicado por fatores como doenças clínicas, medicamentos usados concomitantemente, dietas especiais, diminuição da taxa de filtração glomerular e sensibilidade aumentada aos parafenitos, podendo ainda, com mais facilidade, ocorrer intoxicações, mesmo com níveis séricos considerados terapêuticos. Nestes pacientes, as doses sempre devem ser as menores possíveis: começar com 150mg/dia e somente aumentar a dose após dosagem. Devem ser realizadas dosagens séricas do medicamento e exames laboratoriais freqüentes da função renal, hepática e tireóidea assim como monitoração de quaisquer sinais de intoxicação. Deve-se lembrar também que o tempo para chegar a um estado de equilíbrio dos níveis plasmáticos, nesta população, é maior. Quando o tratamento é interrompido, o desaparecimento dos

efeitos colaterais ou de toxicidade também é mais prolongado. Entretanto, com uma monitoração cuidadosa e um uso apropriado, o lítio é uma droga segura e efetiva em idosos.

O ácido valpróico tem sido utilizado associado ao lítio em idosos com transtorno bipolar e agitados, pelo seu efeito sedativo. Pode, no entanto, exacerbar o tremor causado por esta última droga.

As doses de carbamazepina devem ser menores devido ao seu metabolismo hepático diminuído. O aumento das doses deve ser bastante lento e os níveis séricos, bem como a função hepática, devem ser monitorados com mais frequência.

### ***Comorbidades Psiquiátricas***

Sabe-se que, nos THB, a comorbidade com outros transtornos psiquiátricos é a regra (em torno de 60%). Não há dados consistentes sobre qual o EH mais adequado a usar nestas situações, mas a experiência clínica tem sugerido as seguintes condutas: comorbidade com Transtornos Alimentares associar topiramato; com Transtornos de Ansiedade preferir ácido valpróico e, se necessário, associar gabapentina; quadros com enxaqueca (que parecem ser mais comuns no THB tipo II) associar topiramato; com abuso de substâncias, preferir uso de anticonvulsivantes como EH; com Estresse Pós-traumático, associar topiramato.

### **B) HIPOMANIA**

Não há muitos estudos sobre o tratamento farmacológico de quadros hipoma-

níacos. Isto ocorre, em parte, porque esta população nem sempre procura recursos médicos e, em geral, seus quadros são aceitos como sendo características da personalidade do paciente. Entretanto, estudos <sup>1</sup> demonstraram que muitos destes pacientes podem evoluir, no curso de sua doença, para um quadro maníaco completo ou então para depressão e, portanto, definir o diagnóstico de THB tipo II. Portanto, deve-se sempre medicar episódios hipomaníacos. O estabilizador do humor a ser escolhido dependerá das condições específicas de cada paciente: sintomas e problemas físicos associados, uso anterior, etc. A grande maioria responde ao uso do lítio em monoterapia ou, em situações de maior agitação, à combinação de lítio mais um BZD. Ainda, outros EH também podem ser utilizados.

### **C) CICLAGEM RÁPIDA**

A ciclagem rápida é definida como 4 ou mais episódios durante um ano. Havia um consenso na literatura demonstrando que os cicladores rápidos responderiam pobremente ao lítio, mas isto vem sendo questionado nos últimos tempos. De qualquer forma, parece haver uma boa resposta aos anticonvulsivantes utilizados como estabilizadores do humor. Dentre estes, o ácido valpróico tem-se mostrado bastante efetivo nestes. A carbamazepina também é eficaz, especialmente quando associada ao lítio. <sup>49</sup>

### **D) CICLOTIMIA**

A literatura não apresenta muitos dados referentes à ciclotimia. Parece que a conduta mais adequada seja a mesma descrita neste texto anteriormente no que

se refere à mania. Evidências de eficácia no tratamento do transtorno ciclotímico existem atualmente com o uso de lítio.<sup>10</sup>

## **2) Aumento da dose do estabilizador do humor**

Caso o paciente não tenha respondido a uma dose inicial de um EH, o próximo passo (2) é o aumento da dose. Inicialmente convém realizar uma dosagem sérica, pois o paciente, por não adesão ao tratamento, ou por problemas de velocidade de metabolismo ou de eliminação, poderá estar com níveis baixos do EH em uso. Se esse for o caso, elevar a dose diária e realizar nova dosagem sérica 5 dias após, e conferindo novamente os níveis. Se por ventura estão dentro das faixas terapêuticas recomendadas e descritas anteriormente, e há espaço para aumento e além disso, o paciente está apresentando boa tolerância, as provas de função hepática, da tireóide, hemograma, função renal estão normais (tanto o ácido valpróico como a carbamazepina podem ser hepatotóxicos; o lítio exige uma função renal e cardíaca normais e pode interferir na função tireodeana), pode-se aumentar as doses diárias. Deve-se respeitar os níveis séricos especialmente para o lítio, pelo risco de toxicidade, assim como avaliar a tolerância do paciente e a resposta clínica, com o aumento. Se após 2 semanas não houver melhora do quadro, pode-se passar para o passo seguinte (3): associação de estabilizadores do humor ou acréscimo de antipsicóticos atípicos.

## **3) Associação de estabilizadores do humor**

Se após o uso de um estabilizador em doses máximas não se conseguir os resultados satisfatórios, pode-se associar um outro EH ao que já vinha sendo

usado. As associações mais comumente usadas são lítio e ácido valpróico, lítio e carbamazepina, lítio e olanzapina, e lítio mais ácido valpróico mais olanzapina). Cabe chamar a atenção aqui a respeito das interações medicamentosas que podem ocorrer .

#### **4)Eletroconvulsoterapia**

Pacientes em episódios graves de mania aguda, com agitação psicomotora ou comportamento agressivo, que não respondem rapidamente a um EH mesmo quando associado a um antipsicótico, ou que não responderam a nenhuma das estratégias anteriormente descritas, podem se beneficiar de eletroconvulsoterapia. Ainda, a ECT tem sido usada para um subgrupo de pacientes que não respondem ao tratamento farmacológico na forma de “ECT de manutenção” (ou também chamado de “ECT ambulatorial”). Neste caso, associada a EHs.

#### **Terapia de manutenção**

##### ***Lítio***

A taxa de recaída após um episódio de mania aguda com o uso de lítio situa-se em torno de 34%, enquanto com o placebo, em torno de 81% <sup>1</sup> . Portanto, o tratamento de manutenção com lítio é eficaz na prevenção de novos episódios e deve ser instituído após o tratamento da fase aguda.

Há autores que sugerem que, se o primeiro episódio de mania for bastante grave, psicótico ou causar importante ruptura na vida do paciente, o tratamento de manutenção deveria ser bastante longo, de até 4 anos. Contudo, se o paciente

apresenta dois ou mais episódios de mania, os benefícios de um tratamento de manutenção por um tempo bastante longo se sobrepõem aos riscos dos efeitos colaterais que, porventura, o uso do lítio possa causar. No THB tipo II, a manutenção com lítio é eficaz tanto na redução do número de episódios maníacos e depressivos ao ano, quanto na porcentagem de tempo em que o paciente permanece doente.<sup>8, 9, 17</sup>

Finalmente, cabe salientar que muitos pacientes, mesmo em manutenção com lítio, sofrem recaída: ou se tornam hipomaníacos (mais do que um episódio de mania completa) ou se tornam deprimidos (muito comum o episódio bifásico de mania-depressão). Em relação à hipomania, pode ser suficiente apenas o aumento da dose de lítio (algumas vezes, torna-se necessário adicionar um BZD). O tratamento da depressão que ocorre na vigência de manutenção com lítio é abordado adiante, neste texto, em “episódio depressivo”.

### ***Carbamazepina***

A questão da eficácia da carbamazepina na manutenção ainda não está estabelecida e, portanto, seu uso não está bem definido nesta situação.<sup>50-54</sup>

### ***Ácido valpróico***

Bowden e cols<sup>17</sup> realizaram o primeiro estudo controlado sobre manutenção no THB com lítio, valproato e placebo. O referido estudo apresentou uma série de limitações metodológicas (especialmente, viés de seleção da amostra) o que torna alguns de seus achados sobre profilaxia questionáveis. No entanto o valproato continua sendo usado muito freqüentemente na clínica diária como droga de manutenção, embora sua eficácia nessa condição ainda está por ser estabelecida

de forma mais consistente.

## **II) EPISÓDIO DEPRESSIVO BIPOLAR**

Nos últimos anos, tem ocorrido uma grande valorização dos sintomas depressivos no curso dos THB. Na realidade, sabe-se hoje em dia, que um paciente bipolar apresenta ao longo de sua vida um humor predominantemente deprimido. Nesse sentido, um estudo de seguimento de mais de 12 anos demonstrou que um paciente com THB Tipo I permanece metade da sua vida sintomático, e que os sintomas depressivos são os que predominam (a depressão, neste estudo, foi 3.5 vezes mais freqüente que a mania) e que a depressão – e não a mania – é o que prediz resultados piores para a evolução da doença.<sup>55</sup> Estes dados tornam-se ainda mais importantes quando se sabe que 60% das depressões bipolares não são reconhecidas como tais, sendo diagnosticadas como depressões unipolares. Sobre este aspecto, aliás, um outro estudo acompanhou, por 15 anos, 74 adolescentes que haviam sido internados por depressão, diagnosticada a princípio, como unipolar. Ao final deste longo período de observação, cerca de 25% destes haviam se convertido em bipolares tipo I ou II.<sup>56</sup>

A grande questão, entretanto, após o diagnóstico correto, é saber-se quando, se e como se institui uma terapêutica antidepressiva na depressão bipolar, pois o risco de virada hipomaníaca ou maníaca é sempre uma incógnita com a introdução de um antidepressivo. Cerca de 25 a 40% dos pacientes bipolares apresentam pelo menos uma virada deste tipo ao longo da vida associada ao uso

de antidepressivos e há uma tendência de que esta ocorra no mesmo paciente independentemente da classe de antidepressivo que ele esteja usando.<sup>57</sup> Muitos questionamentos vêm sendo feitos nesta área: este é um evento dose e/ou tempo-dependente? Os EH efetivamente previnem viradas induzidas por antidepressivos? Algumas classes de AD possuem maiores chances de induzir tal virada? Existe algum perfil de paciente que apresenta fatores de risco aumentados para a virada?

De qualquer forma, sabe-se que, em geral, apenas os casos de depressão bipolar de leve a moderada poderão responder somente ao lítio. Na grande maioria das vezes, necessitar-se-á a adição de um antidepressivo a um estabilizador de humor.

Entretanto, apesar de todos os cuidados em se prescrever um AD para um paciente bipolar, e mesmo observando-se vários dos prováveis fatores de risco para virada, a literatura tem lançado luz sobre a necessidade do uso muito mais prolongado de AD do que anteriormente era proposto nos episódios depressivos do THB mesmo correndo-se o risco de indução de virada. Recentemente, Altshuler e colaboradores demonstraram que com a continuidade de um tratamento com AD a chance de recaída era de 24% para a depressão e de 5% para a mania. Por outro lado, estes autores apontam que se um AD for descontinuado há um risco aumentado de 70% de recaída depressiva e de 29% de recaída maníaca.<sup>58</sup> Entretanto, estes dados são controversos e há outros trabalhos que sugerem que o tratamento no longo prazo com ADs não aumentaria o tempo de remissão no THB.<sup>59</sup>

Parece que uma conduta mais adequada atualmente, diante da falta de

evidências definitivas sobre quanto tempo se deve manter uma medicação antidepressiva é de que alguns pacientes se beneficiarão de um uso curto de antidepressivo (por 2 ou 3 meses), enquanto outros necessitarão antidepressivos para muito além de um episódio depressivo agudo. Neste tipo de pacientes estão incluídos aqueles que, quando da retirada de um antidepressivo, rapidamente recaem em depressão, aqueles cujo basal inter-episódico é preponderantemente de sintomatologia subsindrômica depressiva e aqueles com história pregressa de múltiplos episódios depressivos (obviamente, excetuando-se aqui os cicladores rápidos que têm contra-indicação formal de uso de medicação antidepressiva).

Finalmente, um outro tópico importante sobre a depressão bipolar diz respeito à chamada “depressão pós-mania” que é aquela depressão que se segue à mania em um episódio tipicamente bifásico e que é bastante freqüente no THB. Há estudos demonstrando que, diferentemente da depressão espontânea que responderia bem à associação de EH + AD, a depressão pós-mania teria um melhor resultado terapêutico quando associado apenas o lítio a um segundo EH.

56, 60, 61

## **Passos do algoritmo para tratamento da depressão bipolar**

### **1) monoterapia com lítio**

O lítio parece ser o antidepressivo ideal na depressão bipolar pois não induz virada maníaca e possui ação profilática; no entanto, parece que ele seria eficaz apenas naquelas depressões leves e, eventualmente, nas moderadas. É efetivo particularmente em episódios depressivos que sucedem a um episódio maníaco.

## **2) aumento da dose de lítio**

Se o paciente já estava utilizando (em monoterapia ou associado a um outro EH), a conduta inicial mais adequada (em casos de depressão leve a moderada) seria apenas aumentar a dose, mantendo a litemia em torno de 1,2mEq/l, se os níveis séricos estavam abaixo desses valores.

---

## **Figura 2 Algoritmo do tratamento farmacológico da depressão bipolar.**

---

### **3) Associação de um estabilizador do humor com um antidepressivo ou com lamotrigina ou olanzapina**

Como visto anteriormente, cada vez fica mais confirmado que na prática clínica temos, muitas vezes, que acabar usando um antidepressivo associado a um EH. Ainda que esparsos e com diferenças de tamanho de amostra, os dados da literatura (até o presente momento não temos ainda os resultados do grande estudo naturalístico denominado STEP-BD) sobre eficácia e segurança com as diferentes classes de ADs na depressão bipolar são os seguintes: a bupropiona apresenta taxa de resposta de 55% e um risco de virada de 11% (em apenas 2 estudos, um dos quais com apenas 9 pacientes usando este AD) <sup>62</sup>; os IMAO com taxas de resposta entre 75 e 81% e um risco de virada entre 16 e 21%; os ISRS com eficácia entre 43 e 64% com um risco de virada entre 0 e 17%, e os tricíclicos com o maior risco de virada entre todas as classes de ADs. Outros

antidepressivos como a mirtazapina, nefazodona, venlafaxina, têm sido sugeridos para tratamento nos episódios depressivos do THB. Na verdade qual o antidepressivo que menos produz viradas maníacas é uma questão em aberto.

Alguns estudos isolados recentes têm verificado a eficácia da lamotrigina no tratamento da depressão bipolar seja associada a um estabilizador do humor ou mesmo em monoterapia. Um estudo recente com mais de 1315 pacientes concluiu que a lamotrigina foi efetiva tanto no tratamento da mania como da depressão de pacientes bipolares tipo 1.<sup>63</sup> Entretanto, a sua utilização em nosso meio é limitada pelo seu custo e aguardam-se mais estudos para confirmar esses achados iniciais

Por outro lado estudos vêm sugerindo que a sua associação ao lítio favoreceria uma ação terapêutica profilática tanto para episódios maníacos (pela ação do lítio), quanto depressivos.

Portanto, os estudos com lamotrigina já permitem neste momento afirmar que esta possui eficácia no tratamento agudo e na profilaxia da depressão bipolar.<sup>63-67</sup> Sendo a polifarmacoterapia a regra no THB, a administração concomitante da lamotrigina com ácido valpróico/divalproato deve ser feita com cautela. Recentemente, o Food and Drug Administration (FDA), órgão norte-americano responsável pelo uso regulação de medicações naquele país, aprovou como tratamento para a depressão bipolar (além da aprovação já existente para o lítio) a lamotrigina e a associação fixa de olanzapina e fluoxetina.<sup>68</sup>

#### **4)Eletroconvulsoterapia**

Se todas as alternativas anteriores falharem, pode-se ainda utilizar a

eletroconvulsoterapia (ECT). A ECT deve, ainda, ser utilizada como primeira opção se houver risco de vida ou alguma contra-indicação formal para uso de medicações.

---

### **Figura 3 Algoritmo do tratamento farmacológico de episódio misto.**

---

#### **Tratamento de manutenção**

Como citado anteriormente, a manutenção de curto prazo (2 a 3 meses) com antidepressivo está cada vez mais sendo substituída pela manutenção de longa duração sempre que isto exigir em casos específicos, sempre associados a um EH.

A lamotrigina tem sido proposta no tratamento de manutenção como terapia isolada. Recentemente Bowden e colaboradores realizaram um estudo duplo-cego placebo-controlado sobre tratamento de manutenção, com lítio e lamotrigina, e concluíram que tanto o lítio como a lamotrigina em monoterapia, foram eficazes em prevenir recorrências ou recaídas de novos episódios em pacientes com transtorno bipolar tipo I, que anteriormente haviam apresentado um episódio maníaco ou hipomaníaco.<sup>66</sup>

Sabe-se, hoje em dia, que os antipsicóticos ditos atípicos possuem propriedades antidepressivas. Estas propriedades parecem que estão se confirmando na prática diária e o uso destas medicações, mesmo em doses baixas associadas a outras na manutenção do THB, vêm obtendo bons

resultados, em especial no tratamento de manutenção como profilaxia de episódios tanto depressivos, como maníacos. Um estudo recente comprovou que o uso continuado da olanzapina acrescentada ao lítio ou ao ácido valpróico aumentou a prevenção de recaídas sintomáticas, em relação ao uso isolado do EH.<sup>69</sup>

### **III- EPISÓDIO MISTO**

#### **1) Uso de ácido valpróico/valproato**

Existem evidências de eficácia, embora ainda não tão consistentes, de que o ácido valpróico/valproato seja efetivo no tratamento de episódios mistos.<sup>70</sup>

#### **2 )Aumento da dose do Ácido Valpróico/Valproato**

Caso o paciente não tenha respondido a uma dose inicial do ácido valpróico, o próximo passo (2) é o aumento da dose, monitorando os efeitos adversos. Se após 2 a 3 semanas não houver melhora do quadro, pode-se passar para o passo seguinte (3): associação de estabilizadores do humor ou acréscimo de antipsicóticos atípicos.

#### **3) Associação de drogas**

Caso não haja uma resposta adequada ao ácido valpróico em monoterapia, mesmo em doses elevadas, pode-se associá-lo. Muitos destes quadros mistos acabam, na prática clínica, exigindo o uso de combinações entre estabilizadores,

muito freqüentemente ácido valpróico mais lítio ou carbamazepina ou olanzapina ou um outro APA (como a risperidona, pex). Importante observar de perto a interação farmacocinética entre ácido valpróico e carbamazepina.

#### **4) Eletroconvulsoterapia**

Da mesma forma que nos quadros precedentes, se todas as alternativas anteriores falharem, pode-se ainda utilizar a eletroconvulsoterapia, em casos não responsivos ou naqueles que apresentam risco de vida

#### **IV) MANIA REFRACTÁRIA**

Há um subgrupo bastante grande de pacientes que, apesar dos esforços medicamentosos e não-medicamentosos, não responde à terapêutica convencional. São pacientes que já utilizaram lítio e outros EH em monoterapia, ou em várias combinações, por tempo e doses adequados, mas sem resposta ou com resposta pobre. Alguns fatores predispõem os pacientes à refratariedade: início precoce do transtorno, história familiar positiva para o THB, grande número de episódios ao longo da vida, episódios mais graves (em geral, psicóticos), estressores psicossociais identificáveis nos primeiros episódios e não-identificáveis à medida que progride a doença. Não há dados na literatura consistentes sobre que drogas ou passos seqüenciais se deve utilizar nestes casos. A maioria dos tratamentos está baseada em relatos de casos bem-sucedidos na literatura ou no máximo em alguns poucos estudos abertos. Guardadas estas ressalvas, algumas estratégias vem sendo testadas como o uso

de clozapina, associação com topiramato, com bloqueadores dos canais de cálcio (nimodipina, verapamil, pex), ômega 3, inositol, ECT, dentre outros. Essas drogas vêm sendo usados sempre em associação a um ou mais EH; entretanto, não há neste momento dados sistematizados sobre as inúmeras combinações em quadros de mania refratária que pudessem ser comparados

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Goodwin F, Jamison K. Manic-Depressive Illness. New York: Oxford University Press, 1990.
2. European College of Neuropsychopharmacology. ECNP Consensus Meeting March 2000. Nice: Guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11: 79-88.
3. Schatzberg A. Bipolar Disorder: recent issues in diagnosis and classification. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 6);13-9.
4. American Psychiatry Association: Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders. Ed. 4. American Psychiatry Association, Whashington DC, 1994.
5. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Problems, ed 10, vol 1. World Health Organization, Geneva, 1992.
6. Cade, J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. The Medical Journal of Australia 1949; Sep: 349-52.

7. Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by administration of lithium salts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 250-60.
8. Maggs R. Treatment of manic illness with lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 56-65.
9. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE Jr. Lithium-carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969; 21: 486-96.
10. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, Patton MJ. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971; 1: 1319-25.
11. Okuma T, Inanaga K, Otsaki S et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and chlorpromazine: a double-blind controlled study. *Psychopharmacology* 1979; 66: 211-7.
12. Okuma T, Yamashita I, Takahashi R et al. Comparison of the antimanic efficacy of carbamazepine and lithium carbonate by double-blind controlled study. *Pharmaco-psychiatry* 1990; 23: 143-50.
13. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al. A preliminary double-blind study on the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology* 1981; 73: 95-6.
14. Post R, Uhde T, Ballenger J, Squillace K. Prophylactic efficacy of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1602-4.

15. Pope HG Jr, McElroy SL, Keck PE Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 62-8.
16. Freeman T, Clothier J, Pazzaglia P et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of mania. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 108-11.
17. Bowden C, Brugger A, Swann A et al. Efficacy of divalproex vs. lithium in the treatment of mania. *JAMA* 1994; 271: 918-24.
18. Frye M, Ketter T, Kimbrell T et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-14.
19. Pande A, Crockatt J, Janney C et al. Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. *Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. Bipolar Disord* 2000; 2: 249-55.
20. Calabrese J, Bowden C, Sachs G et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60(2):79-88.
21. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1013-24.
22. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or

- hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(4):392-400.
23. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65(2):204-10.
24. Chengappa K, Rathore D, Levine J et al. Topiramate as add-on treatment for patients with bipolar mania. *Bipolar Disord* 1999; 1:42-53.
25. Grunze H, Normann C, Langosh J et al. Antimanic efficacy of topiramate in 11 patients in an open trial with an on-off-on design. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (6): 464-8.
26. Vieta E, Sanchez-Moreno J, Goikolea J et al. Adjunctive topiramate in bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003; 4(4):172-6.
27. Vieta E, Goikolea JM, Olivares JM et al. 1-year follow-up of patients treated with risperidone and topiramate for a manic episode. *Clin Psychiatry* 2003 ; 64(7): 834-9.
28. McIntyre RS, Mancini DA, McCann S et al. Topiramate versus bupropion SR when added to mood stabilizer therapy for the depressive phase of bipolar disorder: a preliminary single-blind study. *Bipolar Disord* 2002; 4(3): 207-13.
29. Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, et al. Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders. *Clin Psychopharmacol* 2002; 22(4):431-5.
30. Emrich H. Studies with oxcarbamazepine in acute mania. *Int Clin Psychopharmacol* 1990; 5 (Suppl): 83-8.

31. Ghaemi N, Ko J, Katzow J. Oxcarbamazepine treatment of refractory bipolar disorder: a retrospective chart review. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 70-4.
32. Hummel B, Walden J, Stampfer R et al. Acute antimanic efficacy and safety of oxcarbamazepine in an open trial with an on-off design. *Bipolar Disorders* 2002; 4:412-7.
33. Yatham LN, Binder C, Kusumakar V, Riccardelli R. Risperidone plus lithium versus risperidone plus valproate in acute and continuation treatment of mania. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(2):103-9.
34. Keck P, Versiani M, Potkin S et al. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4):741-8.
35. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto Arrillaga AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, Lawson WB, Emsley RA, Zhang F, Baker RW, Risser RC, Namjoshi MA, Evans AR, Breier A. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(12):1218-26.
36. Macritchie K, Geddes JR, Scott J, Haslam D, de Lima M, Goodwin G. Valproate for acute mood episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD004052.
37. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(11):1079-8

38. Licht R. Typical and atypical antipsychotics in bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatrica* 2000; 12: 115-9.
39. Ghaemi N. On defining 'mood stabilizer'. *Bipolar Disord* 2001; 3 (3): 154-8.
40. Perlis R, Evins A, Ogutha J, Sachs G. Atypical antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *Clin Approach Bipolar Disord* 2002; 1: 4-9.
41. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Clinical Practice Guidelines team for Bipolar Disorder. Australian and New Zealand Clinical Practice Guidelines for the treatment of bipolar disorder. *Austr and New Zealand Journal of Psychiatry* 2004; 38: 280-305.
42. Tohen M, Sanger T, McElroy S et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 702-9.
43. Tohen M, Jacobs t, Grundy S et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch General Psychiatry* 2000; 57: 841-9.
44. Tohen M, Baker R, Altshuler L et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1011-7.
45. Tohen M, Chengappa R, Suppes T et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch General Psychiatry* 2002; 59: 62-9.
46. Tohen M, Goldberg J, Gonzalez-Pinto A et al. A 12-week, double blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1218-26.

47. Segal J, Berk M, Brook S. Risperidone compared with both lithium and haloperidol in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Clinical Neuropharmacology* 1998; 21: 176-80.
48. Sachs G, Grossman F, Ghaemi N et al. Combination of mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1146-54.
49. Denicoff K, Smith-Jackson E, Disney E et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 470-8.
50. Luszczynski R, Murphy D, Nunn C. Carbamazepine vs. Lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 198-204.
51. Greil W, Kleindienst N. The comparative prophylactic efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar I disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 14: 277-81.
52. Greil W, Kleindienst N, Erazo N, Muller-Oerlinghausen B. Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 18: 455-60.
53. Greil W, Ludwig-Mayerhofer W, Erazo N. Lithium versus carbamazepine in the maintenance treatment of bipolar disorders – a randomized study. *J Affect Disord* 1997; 43: 151-61.
54. Dardennes R, Even C, Bange F, Heim A. Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorders. A meta analysis. *Br J Psychiatry* 1995; 166: 378-81.

55. Judd L, Akiskal H, Schettler P et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ;59(6):530-7.
56. Goldberg J, Harrow M, Whiteside J. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(8):1265-70.
57. Goldberg J, Truman C. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 2003; 5 (6): 407-20.
58. Altshuler L, Suppes T, Black D et al. Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up. *Am J Psychiatry* 2003; 160(7):1252-62.
59. Pardo F, Ghaemi S, El-Mallakh R et al. Effects of antidepressants on remission and mood cycling in bipolar disorder. APA Meeting, New York, May 1<sup>st</sup>-6<sup>th</sup>, 2004.
60. Young L, Joffe R, Robb J et al. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to an initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157 (1): 124-6.
61. MacQueen G et al. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (2): 326.
62. Sachs G, Lafer B, Stoll A et al. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-3.
63. Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials

of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004 Mar;65(3):432-41.

64. Calabrese J, Bowden C, Sachs G et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60(2):79-88.

65. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Clin Psychiatry* 2003; 64(9):1013-24.

66. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(4):392-400.

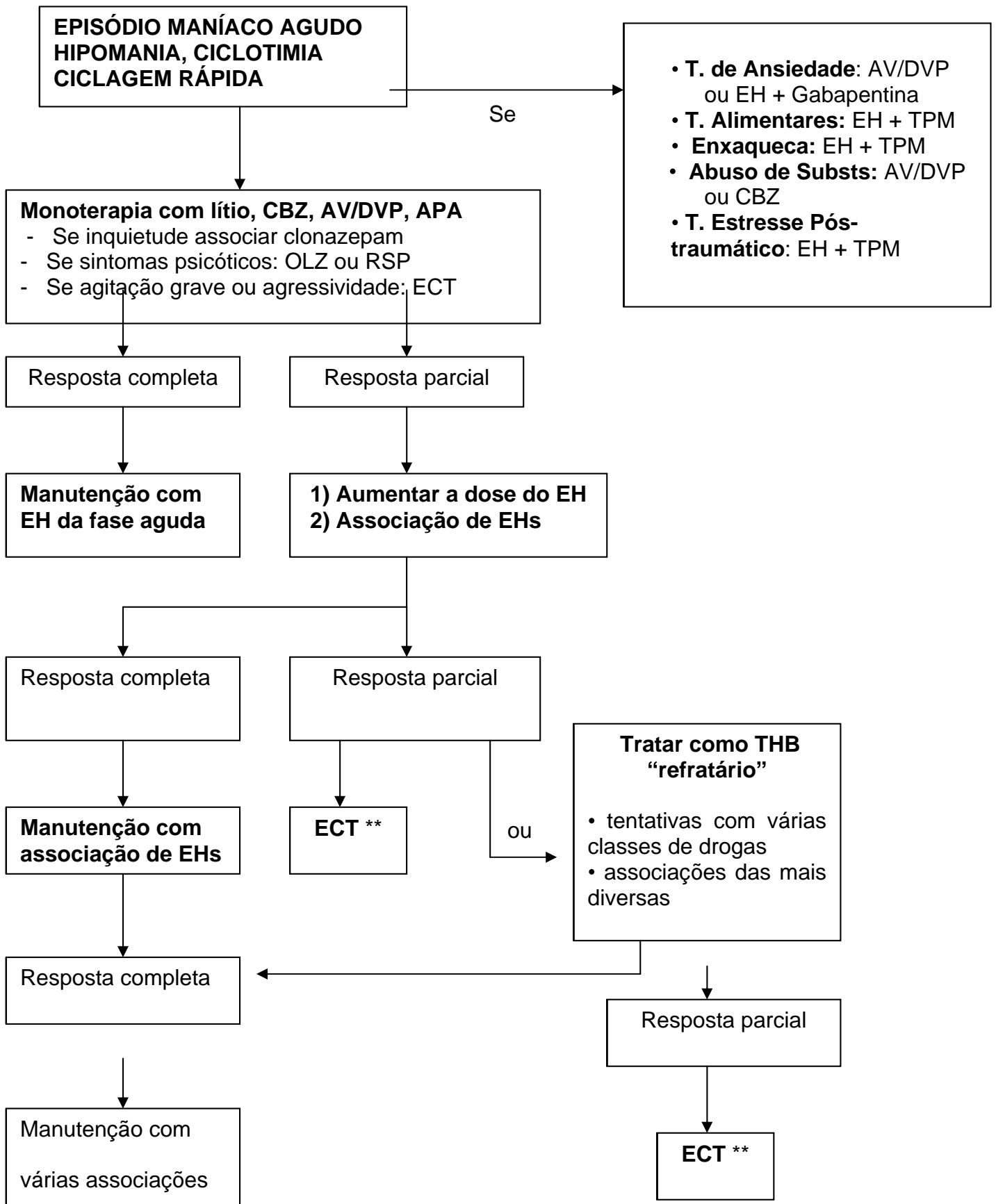
67. McElroy SL, Zarate CA, Cookson J et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65(2):204-10.

68. Tohen M, Vieta E, Calabrese J et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of Bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-88.

69. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, Sachs GS, Kupfer DJ, Ghaemi SN, Feldman PD, Risser RC, Evans AR, Calabrese JR. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-45.

70. Swann A, Bowden C, Morris D et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.

**Figura 1. Episódio Maníaco, Hipomania, Ciclotimia e Ciclagem Rápida**



**Siglas:**

CBZ = carbamazepina

AV/DVP = ácido valpróico/ divalproato de sódio

APA = antipsicóticos atípicos

OLZ = olanzapina

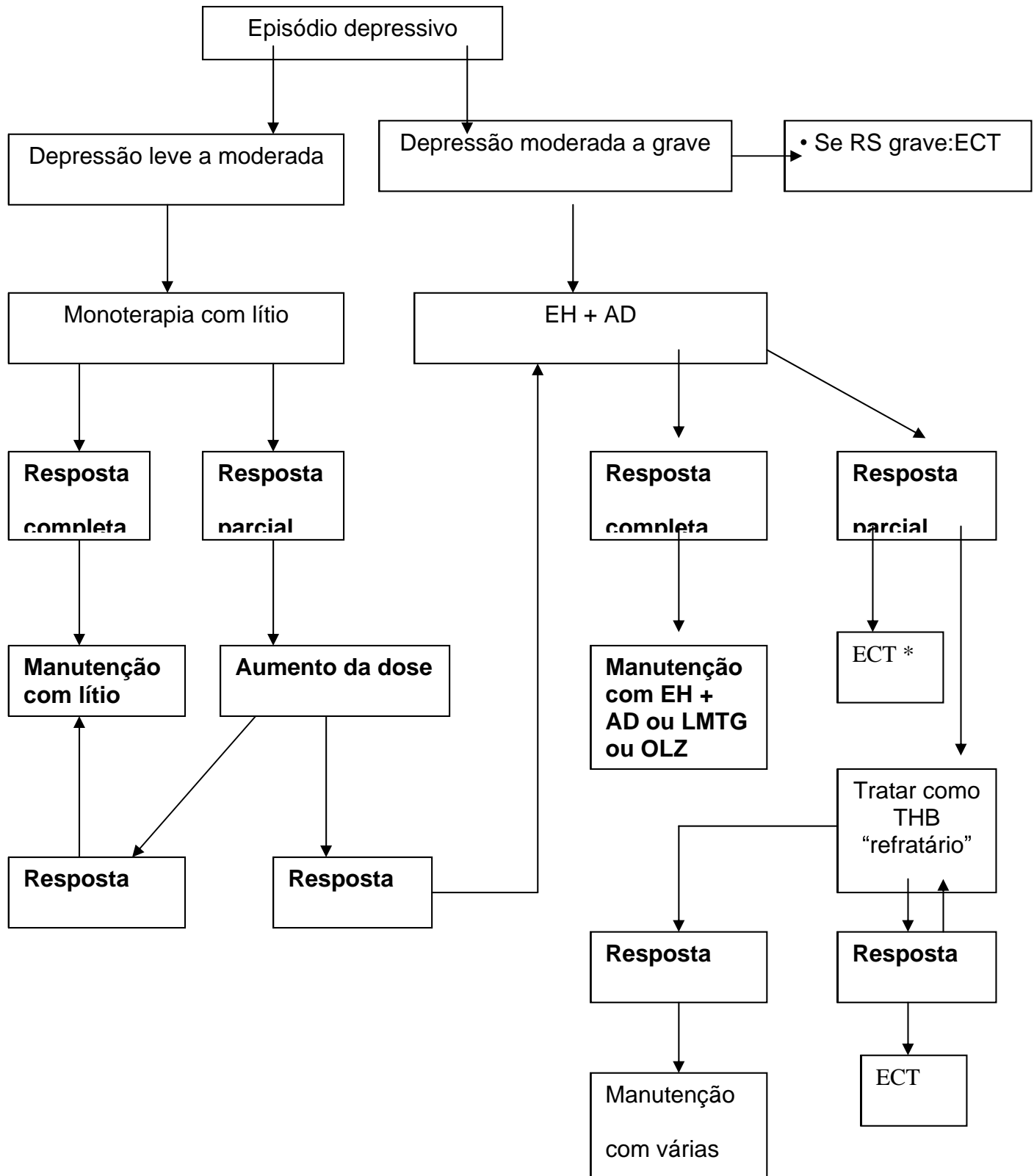
RSP = risperidona

ECT = eletroconvulsoterapia

EH = estabilizador do humor

TPM = topiramato

Figura 2. Episódio depressivo bipolar



**Siglas:**

ECT = eletroconvulsoterapia

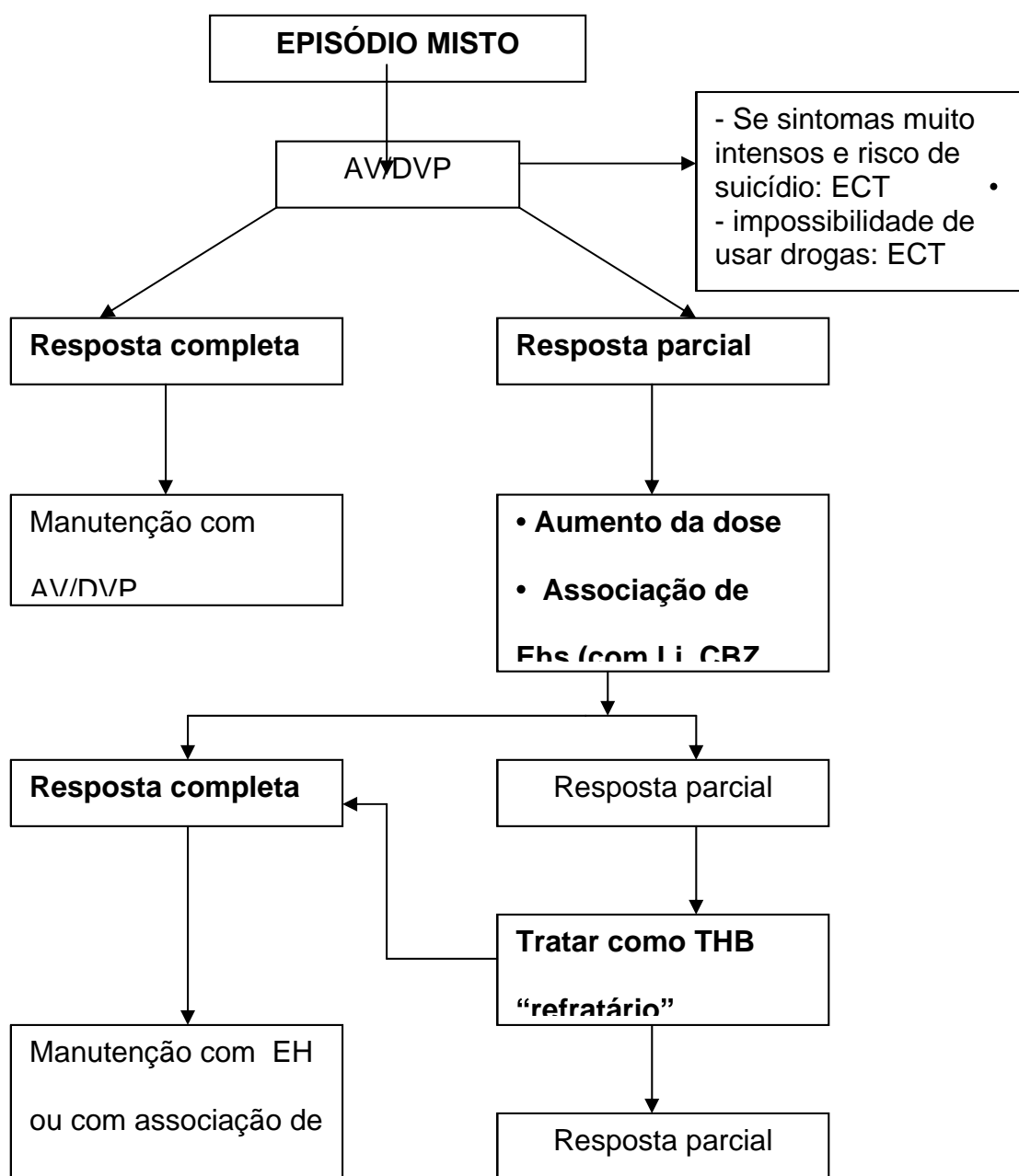
EH = estabilizador do humor

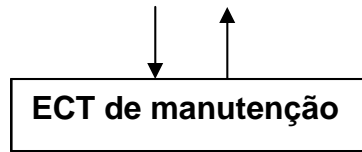
AD = antidepressivo

LMTG = lamotrigina

OLZ = olanzapina

Figura 3. Episódio Misto





**Siglas:**

AV/DVP = ácido valpróico/divalproato

ECT = eletroconvulsoterapia

Li = lítio

CBZ = carbamazepina

OLZ = olanzapina

RSP = risperidona

EH = estabilizador do humor Resposta parcial

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.