

TRATAMENTO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Definição dos níveis de prevenção

Os níveis de prevenção, também conhecidos como níveis de Leavell (referente ao seu autor: Hugh Leavell), são três: a prevenção primária, a secundária e a terciária. Esse conceito de níveis de prevenção determina que as atividades dos médicos e de outros profissionais da saúde tenham o objetivo de prevenir. A prevenção primária acontece quando a doença ainda não está instalada (pré-doença) e objetiva diminuir a exposição aos fatores de risco, evitando o surgimento da patologia. Teríamos como exemplo, os cuidados dietéticos com poucas gorduras, o controle do tabagismo e a estimulação da prática de exercícios aeróbicos, a fim de prevenir aterosclerose. Temos também como exemplos o combate ao mosquito da dengue ou a vacinação para impedir o surgimento de diversas doenças. A prevenção secundária ocorre em indivíduos que já manifestaram a doença ou estão assintomáticos (doença latente) e se caracteriza pela detecção precoce de sinais ou sintomas de determinada patologia. Seguindo o exemplo acima, teríamos a instituição de medicamentos em indivíduos já portadores de aterosclerose, para controlar a dislipidemia e o diabetes, evitando um infarto agudo do miocárdio ou um acidente vascular encefálico (AVE). Nesta, a manutenção de um tratamento eficaz, previne a instalação de sequelas permanentes. O nível terciário garante a limitação de incapacidade e a progressão de doença, visando evitar ou diminuir complicações, sofrimentos e sequelas já presentes, um exemplo seria a reabilitação motora em pacientes vítimas de AVE (1).

De maneira geral, a prevenção secundária visa o diagnóstico precoce de determinada doença, o seu tratamento e às limitações de dano causadas por ela. Através dela, objetiva-se, a aplicação imediata de medidas apropriadas, com vista ao rápido restabelecimento da saúde ou, pelo menos, um condicionamento favorável da evolução da situação, com redução das consequências mais importantes da doença. Este nível de prevenção pressupõe o conhe-

cimento da história natural da doença, a existência de um período de detecção precoce suficientemente longo (período pré-clínico ou assintomático) e que seja passível de tratamento. Assim, a prevenção secundária interrompe a evolução para estágios mais graves da doença e pode então ser definida como a prevenção da evolução das enfermidades (1).

A prevenção secundária no Transtorno Bipolar do Humor

No que diz respeito ao Transtorno Bipolar (TB), muitos estudos têm buscado aplicar métodos para caracterizar os seus estágios pré-clínicos. Nesse sentido, foi demonstrada a existência de sinais prodromáticos (Figura 6a) em pacientes, geralmente de início na adolescência, indicando um risco elevado de evoluir para o TB. Contudo, a presença desses sintomas em outros transtornos mentais dificulta a formulação de instrumentos precisos de rastreio diagnóstico para o TB (2).



Figura 6a. Sinais prodromáticos do Transtorno Bipolar do Humor.

Além disso, a triagem de assintomáticos é dificultada pela própria nosologia psiquiátrica, que estabelece o diagnóstico de TB após o primeiro episódio de mania/hipomania ou estado misto, portanto, depois de já instalada a doença (3). Considerando ainda que, na maioria dos pacientes, o primeiro episódio de humor é do tipo depressivo, uma parcela significativa permanece subdiagnosticada, sendo tratada como depressão unipolar, gerando um atraso diagnóstico que pode chegar a dez anos (4).

Diante desse panorama, a prevenção secundária tornou-se a maior ferramenta terapêutica do TB, e sua importância traduz-se pelo conceito de detecção precoce e intervenção especializada, no intuito de impedir a evolução para níveis patológicos mais avançados da doença (5). Faz parte da intervenção uma variedade de técnicas (6), relacionadas ao TB, como demonstra a figura abaixo e que envolvem, de um modo geral, a psicoeducação para pacientes e familiares, tratamentos biológicos e psicoterapias (Figura 6b).

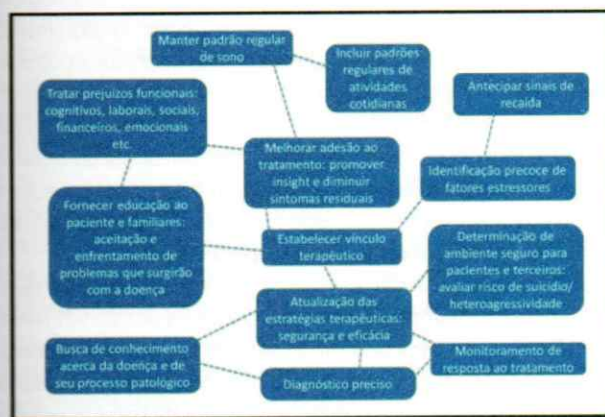


Figura 6b. Técnicas em prevenção secundária do Transtorno Bipolar do Humor.

Sabemos que, o diagnóstico precoce de mania/hipomania ou de estados mistos e as intervenções apropriadas são capazes de prevenir recaídas e recorrências dos episódios da doença, e consequentemente evitar o desenvolvimento de disfunções neuroestruturais e cognitivas graves, encontradas em pacientes nos estágios mais avançados da doença bipolar. Dessa forma, as evidências existentes mostram que a instituição de uma abordagem terapêutica abrangente, nas fases iniciais do TB, pode exercer efeito neuroprotetor importante, evitando a progressão da doença bipolar (5).

O TB é uma patologia crônica, episódica e progressiva, com prejuízos funcionais, cognitivos e interpessoais importantes, devido à

apresentação recorrente, tanto de depressão quanto de mania, hipomania ou estados mistos. A taxa de recorrência após o primeiro episódio é de 90%, sendo que 49% ocorrem após dois anos de recuperação de um único episódio (7). Além disso, sintomas residuais estão presentes mesmo em pacientes que seguem adequadamente as recomendações terapêuticas, e é descrito ainda que a maioria desses pacientes não apresente recuperação funcional adequada logo após o primeiro episódio de doença (8).

A presença de fatores, tais como comorbidades com outros transtornos mentais, a exemplo do abuso de substâncias psicoativas ou transtornos de ansiedade; história familiar de TBH; permanência de sintomas residuais na fase de recuperação e ciclagem rápida são considerados fatores de risco para recorrência de qualquer episódio de humor (9). Há ainda o conhecimento de que uma quantidade maior de episódios anteriores está relacionada a possíveis episódios futuros, efeito conhecido como kindling (10), prolongando hospitalizações e trazendo déficits cognitivos progressivos (11).

Apesar de todos esses conhecimentos, a intervenção precoce no TBH apresenta inúmeros desafios. A autopatognose geralmente é comprometida na adolescência, período em que usualmente ocorre o primeiro episódio da doença bipolar. Como consequência, ocorre baixa adesão medicamentosa e grande probabilidade de comportamentos de risco, tais como abuso de álcool e de outras substâncias psicoativas e comportamento suicida (5). A sintomatologia nessa fase inicial é inespecífica, apesar de se terem descritos alguns sinais mais característicos de uma possível depressão bipolar, tais como sintomas atípicos. Vale ressaltar também que, na adolescência, muitos comportamentos desafiadores e oscilações de humor próprias da puberdade podem dificultar o diagnóstico de um transtorno de humor (5).

De fato, os sinais prodrômicos da doença, algumas alterações de neuroimagem e alguns marcadores biológicos têm semelhança com outros quadros psiquiátricos, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e poderiam comprometer o diagnóstico, surgindo falso-positivos. Como consequência, pode haver uso desnecessário de medicamentos, carregados de efeitos indesejáveis, servindo para aumentar a estigmatização, com a permanência de indivíduos supostamente doentes, podendo dificultar ainda mais o controle da saúde (2, 5).

Teorias atuais sobre a recorrência de episódios e morbidade no TB sugerem que a falha ou a falta de resposta adequada ao tratamento podem ser resultado de um mecanismo de sensibilização devido a episódios frequentes, o efeito kindling citado anteriormente (10). Um estudo recente demonstrou que indivíduos em

estágios iniciais da doença apresentam de maneira consistente melhor resposta ao tratamento (12). Mesmo em fases precoces da doença, existem evidências, que sugerem a presença de anormalidades neuroanatômicas e neuroquímicas em regiões-chave do cérebro que regulam a cognição e o humor. Essas alterações, por sua vez, podem ser progressivas e relacionadas ao curso da doença e ao resultado insatisfatório do tratamento, seja ele conseqüente à falta de adesão ou ineficácia do esquema terapêutico (13, 14).

Pesquisas recentes indicam que alguns medicamentos podem fornecer neuroproteção em relação a essa mudança neuroanatômica. Um crescente corpo de estudos moleculares, pré-clínicos e clínicos preliminares sugere que os efeitos terapêuticos dos estabilizadores de humor podem ser mediados pela modulação da expressão de fatores neurotróficos e neuroprotetores, tendo potencial para reverter deficiências na resiliência celular, no volume cerebral e na morte ou atrofia celular (15, 16). Essa linha de pesquisa é baseada em evidências que têm especulado sobre os efeitos de excitotoxicidade do TB, particularmente nas fases maníacas (17).

De fato, um estudo recente mostrou um aumento farmacologicamente induzido no volume de substância cinzenta em humanos, após quatro semanas de tratamento com lítio em pacientes bipolares clinicamente deprimidos que responderam a esse tratamento (18). Outro elemento que reforça a influência dos resultados da farmacoterapia no TB, é a forte relação bidirecional entre má adesão ao tratamento e disfunção cognitiva. Má adesão ao tratamento pode agravar o curso do TBH, aumentando a frequência de episódios da doença, por exemplo, e assim, indiretamente piorar o desempenho cognitivo. Por outro lado, o prejuízo cognitivo pode também contribuir para a má adesão ao tratamento, promovendo o agravamento da doença (19).

Tratamento Farmacológico como medida de prevenção

Em geral, a farmacoterapia eficaz na fase aguda de um episódio do TBH é mantida profilaticamente na fase interepisdódica, na qual o ajuste terapêutico deverá ser feito para prevenir recaídas (piora do episódio em tratamento) e recorrências (aparecimento de novos episódios). Assim, o tratamento de manutenção ou profilático com fármacos tem como objetivo maior a prevenção da recorrência dos episódios de transtorno de humor e é indicado após o primeiro episódio de mania. (6). Esse tratamento pode ser feito atualmente com uma série de substâncias que serão descritas a seguir.

Estabilizadores de humor

LÍTIO

O tratamento com o lítio vem sendo considerado eficaz na prevenção de recaída e recorrência da mania bipolar desde a década de 70 (20) e permanece como primeira linha de tratamento de manutenção (9), demonstrando eficácia para evitar qualquer episódio de transtorno de humor (21, 22, 23). De fato, embora algumas pesquisas tenham sugerido que o lítio poderia ser mais eficaz em prevenir recorrência de episódios maníacos, dados mais recentes mostraram sua ação profilática também na profilaxia da depressão bipolar (24).

Um dos grandes desafios na profilaxia do TB é a adesão ao tratamento farmacológico. Nesse sentido, a maior causa de dificuldade de adesão ao lítio são os efeitos colaterais, tais como ganho de peso, tremores, polidipsia, poliúria, problemas dermatológicos, hipotireoidismo e diminuição da função renal com o uso crônico. Como o lítio é um medicamento extremamente eficaz, a correção desses efeitos adversos se faz necessária, antes de cogitar a troca do lítio. Outros efeitos podem ser decorrentes de elevações transitórias da litemia, que podem ser resolvidos com ajuste da dose ou da frequência de administração. A faixa terapêutica sérica está em torno de 0,8 a 1,2 mEq/L, contudo taxas acima de 1,0 mEq/L são menos toleradas pelos pacientes na prática clínica (6).

Na prevenção secundária de pacientes em uso de lítio, deve-se realizar monitoramento da litemia em intervalos de seis meses em pacientes que se encontram em fase de remissão de sintomas (eutímicos), sendo que dosagens mais frequentes devem ser feitas em idosos, em situações nas quais se suspeite de baixa adesão ou naqueles que apresentarem intercorrências clínicas, como infecções e desidratação. Monitoramento metabólico, creatinina sérica e função tireoideana devem ser realizados a cada ano. Para garantir também a adesão, faz-se necessário monitorar o peso, estimular a prática de exercícios físicos, indicar beta-bloqueadores em dose baixa se houver tremores, tratar condições comórbidas, como o hipotireoidismo e realizar suporte nutricional para sintomas gastrointestinais, como dispepsia ou diarreia (6).

Doses únicas diárias de lítio melhoram a adesão. Além disso, essas preparações de liberação prolongada trazem melhor tolerabilidade, por apresentarem menor perfil de efeitos colaterais. Importante lembrar ainda que, o lítio é o único medicamento que se mostrou como fator protetor contra o suicídio em pacientes com TB, independente do tipo de episódio de humor. Essa propriedade



independente de sua ação antidepressiva e contribui para controle do comportamento suicida, que sabidamente é elevado nessa população, na qual são descritas taxas de suicídio de 19% (24). Mais ainda, foi comprovado através de estudos de neuroimagem, de dosagem de Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF) e de pesquisas de avaliação de estresse oxidativo, que o uso do lítio, principalmente nos estágios iniciais da doença, promove neuroproteção por aumentar a neuroplasticidade (5).

ÁCIDO VALPROICO

Há consideráveis evidências que indicam o uso do ácido valproico (valproato, divalproato) na terapia de manutenção do TB, sendo considerado tratamento de primeira linha (9), a despeito de existirem dados divergentes na literatura. Esses dados foram revistos e mostraram que o ácido valproico foi superior ao lítio em prevenir episódios depressivos nos pacientes que responderam à fase aguda e naqueles com o curso mais grave de doença (25, 26). O ácido valproico mostrou eficácia semelhante à do lítio no tratamento de prevenção de ciclagem rápida e apresentou resposta semelhante à olanzapina em prevenir novos episódios de mania; com desempenho possivelmente superior ao lítio em prevenção de episódios depressivos (27, 28).

Apesar de ser um medicamento com aceitável tolerabilidade, apresentando menos efeitos indesejados que o lítio, ele pode promover toxicidade em doses altas, que geralmente é manejada, apenas com redução de dose. Novas evidências sugerem que a troca do divalproato convencional pelo de liberação prolongada requer possivelmente um aumento na dose diária entre 250 e 500mg, visando manutenção dos níveis séricos terapêuticos (9), que ficam em torno de 50 a 125 µg/ml.

LAMOTRIGINA

No final dos anos 90, o uso psiquiátrico do anticonvulsivante lamotrigina foi introduzido, com aparente benefício no tratamento da fase aguda da depressão bipolar e nenhum risco de induzir mania. Seguiu-se, nesse período, a realização de dois ensaios clínicos randomizados (ECRs), que compararam lítio, lamotrigina e placebo no tratamento de manutenção de pacientes bipolares do tipo I. Foi demonstrada a eficácia da lamotrigina em prevenir qualquer episódio de humor, como também episódios depressivos em pacientes que se apresentaram anteriormente em mania. Observou-se ainda que a taxa de recaída para mania foi menor com o lítio, comparado à lamotrigina. (29, 30).

A lamotrigina tem propriedade de prevenir particularmente recaída de episódios de depressão, com benefício no tratamento da depressão bipolar em monoterapia ou combinada a lítio ou valproato (24). A monoterapia com lamotrigina é considerada tratamento de primeira linha na manutenção do TBH tipo I e II, entretanto, tem limitada eficácia em prevenir mania, sendo desaconselhado seu uso isoladamente nos pacientes com TBH tipo I, se o objetivo principal for prevenção de recaída maníaca (9). Apresenta poucos efeitos adversos, com boa tolerabilidade, comparada aos outros agentes administrados no TB (27). Os efeitos colaterais mais comuns são: cefaléia e náuseas. O risco de eritema grave, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, é baixo e mais provável que ocorra no início do tratamento. Entretanto, com um esquema de ajustamento lento da dose, esse risco é reduzido consideravelmente. O tratamento concomitante com divalproato apresenta interações farmacológicas, podendo dobrar os níveis de lamotrigina, portanto nesses casos o ajuste da dose deverá ser ainda mais gradual. De modo semelhante, o tratamento adjunto com carbamazepina aumenta o metabolismo da lamotrigina, exigindo que a dosagem seja duplicada (6).

CARBAMAZEPINA

Vários estudos sugerem que a carbamazepina é equivalente ao lítio no tratamento de manutenção do TB, entretanto alguns tendem a considerar o lítio como apresentando desempenho, ainda que não significativo, melhor que o anticonvulsivante supracitado (31). Não há estudos duplo-cegos, controlados com placebo, que comprovem a eficácia da carbamazepina no tratamento de manutenção do TB. Estudos abertos demonstraram maior eficácia e tolerabilidade com o uso do lítio, comparado à carbamazepina (27).

Entretanto, uma metanálise concluiu que a carbamazepina pode ser tão eficaz quanto o lítio na prevenção de recaídas. A combinação de lítio e carbamazepina pareceu não trazer benefícios na maioria dos pacientes, contudo mostrou resultados satisfatórios em pacientes com ciclagem rápida (32). A carbamazepina pode se tornar uma alternativa terapêutica em paciente bipolar tipo I com sintomatologia atípica, ideação delíroide, episódios mistos, naqueles não responsivos ao lítio (31), em presença de comorbidade com abuso de substâncias psicoativas e doenças neurológicas (32).

Atualmente, a carbamazepina combinada ao lítio ou em monoterapia é considerada tratamento de segunda linha no tratamento de manutenção do TBH (9).

A carbamazepina afeta os sistemas hepático, dermatológico e hematológico. Sua baixa tolerabilidade é a maior causa de des-

continuação do tratamento (24) e seus efeitos farmacocinéticos podem promover a diminuição do nível sérico de outras drogas, como os antipsicóticos, os antidepressivos e diversos ansiolíticos (27).

Antipsicóticos atípicos

OLANZAPINA

A olanzapina se tornou a medicação mais estudada em ECR no tratamento do TB (33). Foi sugerido que sua inclusão no curso inicial da doença possivelmente traria mais benefícios do que o lítio durante a fase de manutenção do TB (31). Existem substanciais evidências que sustentam o uso de olanzapina em todas as fases do TB (31), com particular utilidade nos pacientes com polaridade positiva, ou seja, naqueles que apresentam dois terços ou mais de episódios do tipo mania/hipomania (34).

Um estudo mostrou que após 48 semanas de uso contínuo de olanzapina, a taxa de recaída foi significativamente menor que a do grupo placebo, prevenindo episódios de mania, de depressão e mistos (35). Em comparação ao lítio, a olanzapina mostrou maior eficácia em prevenir recorrência de episódios mistos ou de mania, mas não mostrou diferença na prevenção de recorrência depressiva (36). A olanzapina obteve semelhante eficácia à do ácido valproico em prevenção de recaída e o uso combinado com divalproato ou lítio na fase de manutenção mostrou superioridade ao uso desse antipsicótico em monoterapia. (24). A olanzapina em monoterapia é considerada tratamento de primeira linha na manutenção do TBH (9).

Uma das causas de falha na adesão ao tratamento com a olanzapina é o ganho ponderal (9). De fato, dentre os seus efeitos adversos mais comuns, como náuseas, cefaléia, dispepsia, tremores, o mais preocupante é o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica, caracterizada por sobrepeso/obesidade, dislipidemia, hipercolesterolemia e diabetes, que pode ocorrer na fase aguda ou de manutenção (33).

QUETIAPINA

Dados recentes sugerem que o uso de quetiapina em monoterapia ou associada a lítio ou valproato foi eficaz em prevenir qualquer episódio de transtorno de humor em pacientes bipolares e apresentou eficácia semelhante em prevenir episódios de mania ou depressão (20). Evidências preliminares com estudo de dois

anos de seguimento mostram que a quetiapina em monoterapia tem eficácia semelhante ao lítio em prevenir recaída de qualquer episódio de humor (24).

Dois estudos mostraram que o uso combinado de quetiapina associado a lítio ou divalproato foi mais eficaz que o uso de placebo associado a lítio ou divalproato, confirmando as propriedades profiláticas dessa substância (37, 38). Dessa forma, a quetiapina em monoterapia ou como adjuvante ao lítio ou divalproato é considerada primeira linha no tratamento de manutenção do TBH (9).

Os principais efeitos adversos da quetiapina são: sedação, hipotensão, ganho de peso e dislipidemia, no entanto, esses efeitos têm menor intensidade, se comparados à olanzapina e à clozapina. (24).

RISPERIDONA INJETÁVEL DE AÇÃO PROLONGADA

Considerando que a baixa adesão é uma importante causa de recaídas e recorrências em pacientes bipolares, formulações de liberação prolongada asseguram a distribuição adequada do medicamento, melhorando a adesão ao tratamento. Está documentado que os antipsicóticos típicos, particularmente pelo risco de causar discinesia tardia, não são recomendáveis ao tratamento de manutenção do TBH, contudo não há estudos que comparem a risperidona injetável de ação prolongada (IAP) aos antipsicóticos típicos de depósito, discutindo vantagens e desvantagens do uso de tais medicamentos nessa população específica (39).

Apesar de não ter sido mostrada a eficácia em longo prazo do uso da risperidona oral, estudos abertos preliminares já haviam comprovado a eficácia e a tolerabilidade da risperidona IAP no tratamento de manutenção do TBH, sendo capaz de prevenir qualquer episódio de humor em monoterapia ou combinado a outros agentes, sendo considerado tratamento de primeira linha (9).

Um ECR duplo-cego recente comprovou a eficácia da risperidona IAP em 24 meses, comparada ao placebo, na prevenção de qualquer episódio de humor, especialmente os episódios de mania. Contudo não foi eficaz em prevenir episódios de depressão (39). De fato, o uso adjunto de risperidona IAP aumentou significativamente o tempo de recaída para qualquer episódio de humor, com grande benefício na prevenção de mania, entretanto não houve eficácia em prevenir episódios depressivos (40).

Estudos revelaram segurança e tolerabilidade aceitáveis, porém existem relatos de aparecimento de ganho de peso, hiperprolactinemia e sintomas extrapiramidais. Ainda assim, a risperidona IAP pode ser uma alternativa terapêutica para uso em longo prazo em pacientes bipolares com baixa adesão a medicamentos com administração oral (41).



ARIPIPIAZOL

Dois ECRs demonstraram a eficácia do aripiprazol em monoterapia no tratamento de manutenção do TBH, sendo esse fármaco capaz de prevenir qualquer episódio de humor, particularmente os de mania, todavia não houve comprovação de utilidade em prevenção de recaída para depressão (42, 43).

Pesquisas mais recentes demonstraram que o uso combinado de aripiprazol e lítio ou valproato prolongou o tempo de recaída para qualquer episódio de humor, (44) e ainda mostrou boa tolerabilidade durante 1 ano de estudo (45). A ausência de eficácia em prevenir depressão pode sugerir uma real ineficácia do fármaco ou pode denunciar a carência de poder estatístico para tal, visto que apenas pacientes com episódio maniaco prévio foram recrutados para esses estudos (44).

Atualmente, o aripiprazol é considerado como primeira linha no tratamento de manutenção do TB, especialmente na prevenção de episódios de mania (9).

ZIPRASIDONA

A eficácia do uso adjunto da ziprasidona com lítio ou valproato no tratamento de manutenção de pacientes bipolares, particularmente para prevenir recorrência de qualquer episódio de humor, foi confirmada (46), e recentemente a ziprasidona combinada a lítio ou valproato obteve aprovação pelo FDA (Food and Drug Administration) no tratamento de manutenção do TBH (47). A terapia combinada com ziprasidona é considerada como primeira linha na manutenção no TBH (9).

CLOZAPINA

A clozapina é o protótipo do antipsicótico atípico, contudo ela não é tão estudada quanto os outros atípicos, provavelmente pelo risco de agranulocitose e o controle hematológico frequente que se faz necessário. No TBH, a dificuldade de ajuste rápido de doses nos quadros agudos, dificulta ainda mais a sua utilização. Dessa forma, não há dados significativos que comprovem o uso de clozapina na fase aguda e de manutenção do tratamento do TB.

Um pequeno ECR comprovou que a combinação do tratamento usual (feito com lítio, valproato, carbamazepina, antipsicóticos e/ou eletroconvulsoterapia) com a clozapina foi mais eficaz em prevenir recaída para mania em pacientes refratários comparado ao tratamento usual associado a placebo (48).

Além do risco de agranulocitose e de convulsões, efeitos adver-

sos decorrentes do uso desse medicamento são o ganho de peso, o risco de síndrome metabólica e a sialorreia (31).

A clozapina adjunta é considerada tratamento de terceira linha na terapia de manutenção do TB (9).

Considerando que, na prática clínica, o tratamento combinado é regra e não a exceção, a contribuição individual de cada medicamento para o manejo do tratamento em longo prazo é difícil de ser determinada. Isso inevitavelmente distancia o que é recomendado na maioria dos protocolos de tratamento do que pode ser aplicado clinicamente (24). Nesse sentido, algumas estratégias de combinação de medicamentos têm mostrado eficácia, sendo estabelecidas como segunda linha no tratamento de manutenção do TBH, tais como lítio associado ao valproato, carbamazepina, risperidona ou lamotrigina; assim como divalproato somado à olanzapina (9).

Outros agentes

Pesquisas sugeriram o benefício do uso adjunto de oxcarbazepina ao lítio, na prevenção de recorrência principalmente de episódios depressivos, contudo não existiu significância estatística, possivelmente pelo tamanho pequeno da amostra (49). Alguns relatos de caso mostraram que a gabapentina pode ser útil associada a outros agentes no tratamento de manutenção do TB, e seu uso é vantajoso particularmente na presença de transtornos de ansiedade comórbidos, podendo substituir o uso de benzodiazepínicos. Há relatos de caso, mostrando algum benefício do uso adjunto de topiramato, no tratamento do sobrepeso, comum em pacientes bipolares, promovendo perda ponderal nas doses de 50-200mg/dia (31).

O uso adjunto de oxcarbazepina, gabapentina ou topiramato é considerado terceira linha no tratamento do de manutenção do TB (9).

Não existem estudos controlados que garantam a eficácia do uso de benzodiazepínicos em longo prazo para pacientes bipolares, sobretudo pelo alto risco de tolerância, déficits cognitivos e dependência a esse grupo de medicamentos, especialmente nessa população de pacientes. Hipnóticos não-benzodiazepínicos, como o zolpidem, foram recentemente sugeridos como fármacos eficazes e seguros em pacientes bipolares que sofrem de insônia crônica, podendo ser uma opção útil nesses casos (50).

Apesar da precariedade de dados que mostrem evidências do uso de antidepressivos (ADs) no TB, esses medicamentos são fre-

Figura 6c. Diretrizes para o tratamento farmacológico de manutenção do Transtorno Bipolar do Humor

Níveis de Recomendação	Canadian Network (9)	Algoritmo do TEXAS (52)	World Federation of Societies of Biological Psychiatry (53)
1	Lítio, lamotrigina ^a , valproato, olanzapina, quetiapina, RIAP, aripiprazol ^b , lítio/valproato + quetiapina, RIAP ou ziprasidona adjunta	Lítio, valproato, lamotrigina ^a , olanzapina ^c	Lítio, olanzapina ^b , lamotrigina ^a
2	Carbamazepina, lítio + valproato/ carbamazepina/ lamotrigina/ risperidona, lítio/ valproato + olanzapina, olanzapina + fluoxetina	Aripiprazol ^d	Carbamazepina/ valproato
3	Uso adjunto de clozapina/ ECT/ topiramato/ fenitoína/ oxcarbazepina/ gabapentina/ ômega 3	Carbamazepina, clozapina ^c	Lítio + carbamazepina/ valproato ^e
4	-----	Quetiapina ^d , risperidona ^d , ziprasidona ^d	Antipsicóticos típicos, clozapina, risperidona, AD + estabilizador de humor, ECT
5	-----	Antipsicóticos típicos ^c , oxcarbazepina, ECT	-----

^a Eficácia em prevenir principalmente episódios depressivos.

^b Eficácia na prevenção de mania.

^c Avaliar tolerabilidade do uso em longo prazo.

^d Limitada informação com uso prolongado.

^e Eficácia na ciclagem rápida.

quentemente prescritos na prática clínica. Cerca de 50% do tratamento inicial no TBH consiste de ADs em monoterapia. Com exceção da fluoxetina, que combinada à olanzapina, foi aprovada pelo FDA para tratamento da depressão bipolar, todos os outros ADs são indicados apenas para depressão unipolar (51).

Foram sugeridos benefícios modestos com o uso continuado de ADs, reduzindo morbidade depressiva, contudo esses medicamentos apresentaram alto risco de recaída após descontinuação do tratamento, além de seu uso não diminuir recorrência depressiva ou gravidade da doença (24).

Pesquisas futuras determinarão qual o perfil de paciente se beneficiaria com uso de ADs em longo prazo, sem o risco de virada maníaca, visto que há relatos de virada para mania ou hipomania de até 40% em pacientes bipolares que fizeram uso desses medicamentos (51). Os ADs tricíclicos e a venlafaxina mostraram maior risco de virada maníaca, comparados aos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) e a bupropiona. Contudo, o risco de virada para mania diminui significativamente se algum agente antimaníaco é coadministrado (24).

Eletroconvulsoterapia

O uso de Eletroconvulsoterapia (ECT) de manutenção para prevenir episódios de humor em pacientes bipolares foi relatado há cerca de 60 anos. Pesquisas com a aplicação de ECT de manutenção para o TBH consistem em séries de casos, estudos naturalísticos e retrospectivos, que sugerem sua utilidade em pacientes refratários à terapia medicamentosa, como também em cicladores rápidos. Não existem dados controlados para comprovar a eficácia desse procedimento (24). Os estudos garantem o uso de ECT de manutenção para pacientes que não respondem à farmacoterapia, sendo considerada terceira linha como tratamento adjunto na manutenção do TB (9).

As recomendações dos mais recentes guidelines para o tratamento farmacológico do TBH estão expressas na Figura 6c.

Intervenções psicossociais

Em meados de 1990, a psicoterapia adicional, combinada ao



tratamento farmacológico do TBH, passou a ser utilizada em pacientes resistentes à terapia usual. Intervenções que promovem detecção de sintomas iniciais de recorrência, autoconhecimento, esclarecimento e aceitação da doença, identificação e manejo de situações estressoras, mudanças no estilo de vida, manejo de dificuldades interpessoais, além de outras técnicas em prevenção de recaída, são úteis em melhorar a evolução do TBH (5).

Intervenção psicoterápica familiar, terapia cognitivo-comportamental (TCC), psicoeducação de grupo e psicoterapia interpessoal têm demonstrado eficácia profilática, estendendo o tempo de recuperação, quando são adicionadas à farmacoterapia no TBH (54). Dentre elas, a TCC é considerada mais eficaz se aplicada no curso inicial da doença; a psicoterapia interpessoal, na fase aguda, aumenta a sobrevida; enquanto a psicoterapia familiar melhora a adesão ao tratamento farmacológico, reduzindo o número de recaídas e recorrências (24).

Sabe-se atualmente que, familiares de pacientes com TBH sobrecarregados com a doença de seus parentes apresentam menos auto-cuidados com a saúde, desenvolvem maior propensão a sofrer complicações clínicas das suas doenças, comprometendo a sua resiliência e agilidade em resolver problemas agudos ou sub-agudos do seu parente portador de transtorno bipolar. Contudo, a despeito da disponibilidade de intervenções psicoterápicas eficazes para o familiar de pacientes com TBH, pesquisas mostram que a psicoeducação familiar é raramente praticada no serviço público (55). Além disso, uma parcela significativa dos pacientes que utiliza apenas o tratamento medicamentoso permanece com sintomatologia residual, depressiva ou subsindrômica, com prejuízo cognitivo, funcional e na adesão ao tratamento (24). Esse fato agrava ainda mais o nível de psicopatologia no ambiente familiar, contribuindo para a falta de controle da doença bipolar.

A psicoeducação familiar, se aplicada nos estágios iniciais da doença em pacientes com remissão sintomatológica e em seus cuidadores, proporciona melhor evolução da doença, aumentando o tempo de recuperação, do que quando aplicada nos estágios mais avançados do TB (56). Nesse contexto, nota-se que a redução significativa de sintomas depressivos e a melhora nos cuidados de saúde foram observadas nos cuidadores que receberam intervenção psicológica focada em familiares. Essa mudança se estendeu aos pacientes que apresentaram declínio de sintomas depressivos e maníacos, quando seus cuidadores também eram "tratados" (5).

Pacientes bipolares que realizaram TCC associada à farmacoterapia usual experimentaram menos sintomas depressivos, ansiosos e de mania, assim como apresentaram menos oscilações de humor (57). Outros estudos desenvolveram programas específicos

de intervenção psicológica que associam psicoeducação e TCC, combinada à farmacoterapia, em pacientes bipolares refratários. Comprovou-se a eficácia do tratamento combinado em reduzir hospitalizações, diminuindo sintomas maníacos, depressivos e ansiosos (58). Realmente, a psicoeducação é considerada primeira linha entre as intervenções psicológicas, pois além de eficaz, tem custo menor que a TCC e, portanto maior eficiência no TBH (9, 31).

Conclusões

O início precoce do tratamento farmacológico e psicoterápico apropriados, nos pacientes com TBH, permite que haja prevenção secundária do avanço da doença bipolar para níveis de gravidade maior, promovendo saúde e melhorando a qualidade de vida desses pacientes. Nessas abordagens, deve-se controlar a adesão ao tratamento medicamentoso, estimular o desenvolvimento cognitivo, social e vocacional do paciente, através de técnicas psicoterápicas, assim como proporcionar a prática de cuidados de saúde aos familiares desses pacientes, reduzindo o estresse familiar e contribuindo para melhor recuperação do paciente.

Referências

- 1 Gus I. Prevenção da Cardiopatia Isquêmica. O Investimento na Saúde. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(5).
- 2 Fakra E, Kaladjian A, Da Fonseca D, Maurel M, Adida M, Besnier N, Pringuey D, Azorin J-M. Phase prodromale du trouble bipolaire. *Encephale* 2010; 36: 8-12.
- 3 American Psychiatric Association. DSM-IV-TR2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. Text Revision
- 4 Hauser M, Pfennig A, Ozgurda S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 92-98.
- 5 Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreezza AC, Frey BN, Kapczinski F. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord* 2009; 114: 1-13.
- 6 American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- 7 Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-224.
- 8 Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychot mania: barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord* 2006; 8(3): 221-31.
- 9 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Millev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 11: 225-255.
- 10 Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and

second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(2): 137-44.

- 11 Kessing LV, Hansen MC, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 339-344.
- 12 Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 2011; 13(1): 87-98.
- 13 Farrow TFD, Whitford TJ, Williams LM et al. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 713-723.
- 14 Frazier JA, Breeze JL, Makris N et al. Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 555-569.
- 15 Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 929-940.
- 16 Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002; 4(2): 129-136.
- 17 Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2010; Jun 10. [Epub ahead of print]
- 18 Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 699-705.
- 19 Martinez-Aran A, Scott J, Colom F et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(7): 1017-1023.
- 20 Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2011 213: 657-667.
- 21 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, As-



ghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J, Lamictal. 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: 392-400.

- 22 Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R. A pooled analysis of 2 placebocontrolled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 432-441.
- 23 Nolen WA, Weisler RH, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B. Quetiapine or lithium versus placebo for maintenance treatment of bipolar I disorder after stabilization on quetiapine. Presented at the 17th European Congress of Psychiatry, Lisbon, Portugal, 24-25 January, 2009.
- 24 Malhi GS, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord* 2009; 11: 55-76.
- 25 Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG Jr, Chou JC, Keck PE Jr, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. A randomized, placebocontrolled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 481-489.
- 26 Gyulai L, Bowden CL, McElroy SL et al. Maintenance efficacy of divalproex in the prevention of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1374-1382.
- 27 Bowden CL. Anticonvulsants in bipolar disorder: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord* 2009; 11: 20-33.
- 28 Beynon S, Soares-Weiser K, Woolcott N, Duffy S, Geddes JR. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 574-91.
- 29 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Ashgar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J, Lamictal. 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: 392-400.

- 30 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J, Lamictal. A placebocontrolled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1013-1024.
- 31 Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 999-1029.
- 32 Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol* 2009; 24: 19-28.
- 33 Narasimhan M, Bruce TO, Masand P. Review of olanzapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007; 3: 579-587.
- 34 Rosa AR, Andreatza AC, Kunz M, Gomes F, Santin A, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Colom F, Vieta E, Kapczinski F. Predominant polarity in bipolar disorder: Diagnostic implications. *Journal of Affective Disorders* 2008; 107: 45-51.
- 35 Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *American Journal of Psychiatry* 2006; 163: 247-256.
- 36 Tohen M, Greil W, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham LN, Oerlinghausen BM, Koukopoulos A, Cassano GB, Grunze H, Licht RW, et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1281-1290.
- 37 Vieta E, Suppes T, Eggens I, Persson I, Paulsson B, Brecher M. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of

ARTIGO //

por GISELE SERPA,
FABIANA NERY-FERNANDES e
ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA

ARTIGO

patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109: 251-263.

- 38 Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a North American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166: 476-488.
- 39 Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 156-162.
- 40 Macfadden W, Alphs L, Haskins JT, Turner N, Turkoz I, Bossie C, Kujawa M, Mahmoud R. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of maintenance treatment with adjunctive risperidone long-acting therapy in patients with bipolar I disorder who relapse

frequently. *Bipolar Disord* 2009; 11: 827-839.

- 41 Kemp DE, Canan F, Goldstein BI, McIntyre RS. Long-acting risperidone: a review of its role in the treatment of bipolar disorder. *Adv Ther* 2009; 26: 588-599.
- 42 Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, Carlson BX, Marcus RN, Sanchez R. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-1491.
- 43 Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: A randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord* 2009; 112: 36-49.

COMO CONCEITUAR UMA INSTITUIÇÃO
QUE HÁ QUASE 80 ANOS TRANSFORMA
EXPERIÊNCIA EM CONHECIMENTO?



BAIRRAL
*gerando
conhecimento*

O Bairral é hoje um gerador do conhecimento. Uma filosofia de trabalho que contempla toda a dimensão da moderna Psiquiatria e Psicogeriatria hospitalar, voltada para impulsionar novas práticas e procedimentos hospitalares, terapias, ensino, pesquisa e divulgação do conhecimento, em benefício das pessoas e dos profissionais. Uma tarefa cuja proporção e importância vão além do que pode ser definido apenas como hospital psiquiátrico. Uma experiência que o Bairral quer reverter em benefício da sociedade, dos pacientes e da classe médica.

www.bairral.com.br
19 3863.9400 - Fax: 19 3863.4255
e-mail: bairral@bairral.com.br

RESPONSÁVEL TÉCNICO - CRM 48863



- 44 Yatham LN. A clinical review of aripiprazol in bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128: 21-28.
- 45 Marcus R, Khan A, Rollin L, Morris B, Timko K, Carson W, Sanchez R. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multi-center, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord* 2011; 13: 133-144.
- 46 Bowden CL, Vieta E, Ice KS, Schwartz JH, Wang PP, Versavel M. Ziprasidone plus a mood stabilizer in subjects with bipolar I disorder: a 6-month, randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 130-137.
- 47 Citrome L. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(7): 1031-1037.
- 48 Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *American Journal of Psychiatry* 1999; 156: 1164-1169.
- 49 Vieta E, Cruz N, García-Campayo J, de Arce R, Manuel Crespo J, Vallès V, Pérez-Blanco J, Roca E, Manuel Olivares J, Moríñigo A, Fernández-Villamor R, Comes M. A double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008; 11: 445-452.
- 50 Schaffer CB, Schaffer LC, Miller AR, Hang E, Nordahl TE. Efficacy and safety of nonbenzodiazepine hypnotics for chronic insomnia in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2011; 128: 305-308.
- 51 Frye MA. Bipolar disorder – a focus on depression. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 51-59.
- 52 Suppes T, Kelly D. Update of the Texas Implementation of Medication Algorithms for Bipolar I Disorder. *Medscape Psychiatry & Mental Health* 2006; 11 (1).
- 53 Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Moller HJ. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III : maintenance treatment. *World Journal of Biological Psychiatry* 2004; 5: 120–135.
- 54 Miklowitz, DJ. Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1408-1419.
- 55 Perlick DA, Miklowitz DJ, Lopez N, Chou J, Kalvin C, Adzhishvili V, Aronson A. Family-focused treatment for caregivers of patients with bipolar disorder. *Bipol Disord* 2010; 12: 627-637.
- 56 Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnin CM, Franco C, Solé B, Kapczinski F, Vieta E. The impact of staging bipolar disorder on treatment outcome of family psychoeducation. *J Affect Disord* 2010; 123: 81-86.
- 57 Costa RT, Cheniaux E, Rosaes PAL, Carvalho MR, Freire RCR, Versiani M, Rangé BP, Nardi AE. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2010.
- 58 Isasi, AG, Echeburúa E, Liminana JM, González-Pinto, A. How effective is a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder? A randomized controlled trial. *J Affect Disord* 2010; 126: 80-87.