

TRATAMENTO DA DEPRESSÃO BIPOLAR

Introdução

Embora o estado maníaco seja a condição definidora do diagnóstico de transtorno bipolar, o estado depressivo é a condição sintomática mais frequente na vida do paciente e o responsável pela maior parte da incapacitação e sofrimento gerados ao portador de transtorno bipolar (Goodwin & Jamison, 2007). Em um estudo de seguimento de 10 anos, pacientes com transtorno bipolar tipo I estiveram deprimidos em 31% do tempo, mais do que em mania (9%) ou em estados mistos (9%) (Judd et al., 2003a). Pacientes com transtorno bipolar tipo II estiveram em depressão em 50,3% do tempo, muito mais do que em hipomania (1,3%) (Judd et al., 2003b). Cerca de 50% dos pacientes com transtorno bipolar tem um episódio depressivo como a primeira manifestação da doença, e os episódios depressivos podem ser crônicos em 20% dos pacientes e serem mais refratários ao tratamento do que episódios maníacos ou hipomaniacos (Yatham et al., 2005). A depressão bipolar, seja o episódio depressivo, sejam os sintomas subsindrômicos, contribui ainda com grande parte da perda de funcionalidade e qualidade de vida do paciente com transtorno bipolar (Goodwin & Jamison, 2007).

O paciente com depressão bipolar pode chegar ao médico em três momentos:

1. Portadores de transtorno bipolar I ou II que já se encontram em tratamento de manutenção com estabilizadores de humor e que apresentam uma recorrência de um episódio depressivo;
2. Pacientes que nunca tomaram estabilizador de humor, mas que se apresentam pela primeira vez no médico em um episódio depressivo, onde se consegue identificar a presença de um transtorno bipolar pela história prévia de episódios maníacos, hipomaniacos, ou mistos;
3. Pacientes previamente diagnosticados e tratados como portadores de transtorno depressivo recorrente.

As duas últimas situações seriam as mais difíceis e desafiadoras, visto que o diagnóstico diferencial entre um episódio depressivo do transtorno bipolar e um episódio depressivo do transtorno depressivo maior é um dos maiores desafios clínicos da Psiquiatria. Estima-se que a depressão bipolar seja diagnosticada erroneamente como depressão unipolar em cerca de 50% dos casos, uma vez que grande parte dos pacientes tipicamente apresentam episódios depressivos antes de apresentar episódios maníacos, e que episódios hipomaniacos passem despercebidos por médicos, pacientes ou familiares (Goodwin & Jamison, 2007; Ghaemi et al., 2008). Foram propostas algumas características clínicas do paciente, como por exemplo a idade de início precoce do primeiro episódio, uma alta taxa de recorrências de episódios depressivos, história familiar positiva para transtorno bipolar, abuso de drogas, sintomas atípicos (hipersônia, hiperfagia, reatividade do humor, hipersensibilidade a rejeição, "paralisia de chumbo"), e sintomas psicóticos pudessem ser indicativos de uma depressão bipolar (Perlis et al., 2006; Ghaemi et al., 2008). No entanto, nenhuma dessas características e demonstrada como inequivocamente patognomônica de uma depressão bipolar. No máximo, a presença destes sintomas pode indicar a necessidade de uma investigação mais criteriosa de antecedentes maníacos ou hipomaniacos no paciente, que, se presentes, confirmariam o diagnóstico de depressão bipolar.

A avaliação geral do paciente em depressão bipolar deve incluir a pesquisa ativa de ideação suicida. Comportamentos suicidas são um grave problema no transtorno bipolar. Estima-se que cerca de 14 a 59% dos pacientes apresentem ideação suicida e que de 15 a 19% dos pacientes com transtorno bipolar morrem por suicídio (Abreu et al., 2009). Em casos graves, com alto risco de suicídio, a internação do paciente deve ser considerada.

Estressores ambientais, devem ser manejados e se possível, aliviados. Embora a farmacoterapia seja o eixo do tratamento da depressão bipolar, intervenções psicossociais, psicoeducação, e psicoterapia podem ser indicadas e eficazes, como coadjuvantes,

Professor Associado do Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Coordenador do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

para o tratamento dos sintomas depressivos, bem como para melhorar a adesão ao tratamento, diminuir as recorrências, e proporcionar uma recuperação funcional mais abrangente (Yatham et al., 2005).

Como escolher a melhor medicação para a depressão bipolar?

Em primeiro lugar, a escolha do medicamento deve levar em consideração algumas situações específicas, como a gravidade dos sintomas depressivos, a resposta do paciente a medicações previamente utilizadas, antecedentes de virada maníaca com o uso de antidepressivos, a presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas que poderiam contra-indicar ou favorecer a escolha de uma determinada medicação (como, por exemplo, a presença de síndrome metabólica e a indicação de um antipsicótico atípico), e a presença de comorbidades psiquiátricas que poderiam favorecer a escolha de uma determinada medicação (Yatham et al., 2005).

O primeiro aspecto geral a ser considerado no tratamento farmacoterápico da depressão bipolar é a escolha do estabilizador do humor. Se considerarmos as sugestões de tratamento de primeira linha das 5 mais respeitadas e divulgadas diretrizes internacionais de tratamento de transtorno bipolar, podemos dizer que existe um consenso que o tratamento farmacoterápico da depressão bipolar deve envolver uso de um estabilizador de humor, seja o lítio, a lamotrigina, a quetiapina, o divalproato, em monoterapia e/ou associados a combinações com antidepressivos (Malhi et al., 2009).

Tais diretrizes nasceram com o propósito de sistematizar o enorme volume de conhecimento científico sobre tratamento do transtorno bipolar, dando ao clínico uma organização de etapas decisórias baseadas em resultados de estudos clínicos, e que o ajudem a optar pelo melhor tratamento para os sintomas e episódios apresentados pelo paciente. Para mais detalhes, sugerimos a leitura da excelente diretriz de tratamento de transtorno bipolar da CANMAT, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, edições 2005 e 2009 (Yatham et al., 2005; Yatham et al., 2009). A diretriz de tratamento da CANMAT foi desenvolvida em conjunto com a Internacional Society for Bipolar Disorders (ISBD), entidade a qual pertence a Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB). Especificamente, a diretriz de tratamento de transtorno bipolar da CANMAT classificou as diversas opções medicamentosas em níveis de evidência científica a partir de estudos sobre sua eficácia e segurança (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Critérios de evidência científica segundo o CANMAT

1	Meta-análise ou pelo menos 2 estudos duplo-cegos, randomizados, controlados com placebo
2	Pelo menos um estudo duplo-cego, randomizado, controlado com placebo ou comparador ativo
3	Estudo aberto não-controlado, com pelo menos 10 sujeitos
4	Relatos de casos ou opinião de especialistas

Fonte (Yatham et al., 2009)

Tabela 2: Recomendação de tratamento segundo o CANMAT

Primeira linha	Evidencia nível 1 ou evidência nível 2 associada a apoio clínico de segurança e eficácia
Segunda linha	Evidencia nível 3 ou evidência nível 4 associada a apoio clínico de segurança e eficácia
Terceira linha	Evidencia nível 4 ou nível maior associado a apoio clínico de segurança e eficácia
Não recomendado	Evidencia nível 1 ou 2 de falta de eficácia

Fonte (Yatham et al., 2009)

Portanto, recomendações de tratamento de primeira linha são medicações cujos resultados de eficácia já foram comprovados por pelo menos dois estudos duplo-cegos, placebo-controlados, randomizados (ou seja, o padrão ouro de estudos clínicos), ou resultados de uma meta-análise. Uma eventual limitação dessa abordagem é a dependência de resultados publicados na literatura. Por exemplo, uma medicação pode ser, de fato, muito eficaz, segura e bem tolerada na depressão bipolar, mas por não ter sido ainda estudada adequadamente e ter seus resultados publicados, não é recomendada como um tratamento de primeira linha. Por outro lado, um algoritmo de tratamento de depressão bipolar baseado

ARTIGO //

por **BENY LAFER e
FABIANO G. NERY**

em evidências proporciona uma estrutura básica, organizada e hierárquica do que pode e do que não pode ser eficaz para tratar a depressão bipolar.

Estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos

A utilização dos estabilizadores de humor é fundamental em todas as fases do tratamento farmacológico do transtorno bipolar, incluindo a depressão bipolar. O estabilizador de humor ideal seria aquele que teria eficácia antidepressiva e antimaniaca, sem induzir sintomas da polaridade oposta aquela que está em tratamento agudo, e que teria eficácia na prevenção de novos episódios, tanto depressivos quanto maníacos. Infelizmente, ainda não existe este estabilizador de humor tão completo, com eficácia comparável em todos os polos da doença. No entanto, alguns dos estabilizadores de humor disponíveis apresentam um perfil melhor de eficácia sobre os sintomas depressivos da fase aguda da depressão bipolar, ou na prevenção de novos episódios depressivos (Malhi et al., 2009). A seguir, faremos uma breve introdução dos estabilizadores de humor que são indicados no tratamento de fase aguda da depressão bipolar.

Diversos estudos em monoterapia mostram que o lítio tem efeito superior ao placebo e comparável aos antidepressivos tricíclicos no tratamento da depressão bipolar (Zornberg & Pope, 1993). Essa boa ação antidepressiva em monoterapia do lítio, descrita por diversos autores, não se confirma porém na prática clínica, pois com frequência os pacientes necessitam de outras medicações associadas para a depressão bipolar. Alguns estudos recentes também falharam em mostrar superioridade do lítio em relação ao placebo na depressão bipolar. No entanto, é possível que a ausência de resposta nestes estudos seja devido a dose de lítio (600 mg/d), uma dose relativamente baixa se comparada as doses normalmente usadas na prática clínica. É preciso salientar que o efeito terapêutico do lítio é determinado pela sua concentração sérica, e para que o lítio exerça atividade antidepressiva na depressão bipolar, recomenda-se um nível sérico de pelo menos 0,8 mEq/l (Malhi et al., 2009).

A lamotrigina foi recomendada como monoterapia para o tratamento de depressão bipolar baseada em dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo, e em outros estudos paralelos, comparando-a com lítio ou com gabapentina (Frye et al., 2000). Recentemente, duas meta-análises questionaram o efeito antidepressivo da lamotrigina na depressão bipolar, sendo que uma demonstrou que a lamotrigina não é mais eficaz que placebo, e outra demonstrou que ela tem um efeito antidepressivo modesto quan-

do comparada ao placebo (Calabrese et al., 2008; Geddes et al., 2009). Em associação com o lítio, ela é mais eficaz que placebo na depressão bipolar (van der Loos et al., 2010). A eficácia antidepressiva da lamotrigina é provavelmente modesta, mas ela continua sendo recomendada no tratamento da depressão bipolar, baseado no seu modesto efeito terapêutico mas também na larga experiência clínica nesta situação (Yatham et al., 2009).

Alguns estudos duplo-cegos, placebo-controlados, mas de tamanho pequeno de amostra, e uma meta-análise sugerem que o valproato é eficaz em tratar depressão bipolar de intensidade moderada a grave (Ghaemi et al., 2007; Muzina et al., 2010). No entanto, por causa do tamanho pequeno da amostra, o valproato ainda não é indicado como uma medicação de primeira linha para a depressão bipolar (Yatham et al., 2009).

A carbamazepina não tem eficácia antidepressiva, porém a eficácia profilática é significativa (Yatham et al., 2009). Estudos abertos ou de comparação com medicação ativa (lítio ou trimipramina) sugerem que a carbamazepina pode ter um pequeno efeito antidepressivo, pois 50% dos pacientes apresentam alguma resposta antidepressiva (Small et al., 1990). Como não existe até o momento nenhum estudo controlado com placebo da eficácia da carbamazepina na depressão bipolar, ela é considerada uma medicação de terceira linha (Yatham et al., 2009). A oxcarbazepina, um análogo da carbamazepina, com menos efeitos colaterais, nunca teve o seu potencial antidepressivo investigado, e por isso, não tem indicação no tratamento da depressão bipolar.

Dentre os antipsicóticos, apenas os atípicos tem algum papel no tratamento da depressão bipolar, se considerarmos um eventual efeito antidepressivo, e não apenas um efeito antipsicótico (evidentemente, se o médico deseja tratar o sintoma psicótico da depressão bipolar, os antipsicóticos típicos estarão indicados). Dentre os antipsicóticos atípicos, destaca-se a quetiapina, com eficácia antidepressiva bem estabelecida (Calabrese et al., 2005; Thase et al., 2006). A olanzapina também tem efeito antidepressivo quando associada a fluoxetina, embora seu efeito antidepressivo isolado seja mais modesto que a combinação com fluoxetina e menos estudado (Tohen et al., 2003; Tamayo et al., 2010). Não há dados para sugerir ou apoiar o uso de risperidona, aripiprazol ou ziprasidona no tratamento da depressão bipolar (Yatham et al., 2009).

Antidepressivos

O segundo aspecto geral a ser considerado no tratamento farmacoterápico da depressão bipolar é a necessidade do uso de um antidepressivo. O uso de antidepressivos no transtorno bipolar

Médico assistente e pesquisador colaborador do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Supervisor da Residência Médica na Enfermaria de Ansiedade e Depressão do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutor em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.



está associado ao aumento da possibilidade de virada para um episódio maníaco e também ao aumento das taxas de ciclagem rápida. Por outro lado, o uso concomitante de estabilizador de humor associado ao antidepressivo na depressão bipolar reduz em até 50% o risco de virada maníaca (Tamada et al., 2004). Se o antidepressivo for necessário, é preciso então escolher quais os mais seguros e estes devem ser usados o mínimo de tempo necessário. De forma geral, a maioria dos antidepressivos disponíveis são igualmente eficazes na depressão bipolar, com exceção dos inibidores da monoamino oxidase (IMAO) que parecem ser mais eficazes na depressão bipolar comparados a antidepressivos tradicionais (Baldessarini et al., 2010). Eles diferem nas taxas de indução de virada maníaca, sendo este um dos principais fatores que determinam a escolha do antidepressivo. Antidepressivos tricíclicos tem sido associados com maior risco de virada (40 a 70%) e, embora não sejam absolutamente contraindicados, não são a primeira opção (Goodwin & Jamison, 2007). Um estudo de seguimento de 1 ano e que comparou bupropiona, sertralina e venlafaxina como coadjuvantes ao estabilizador de humor no tratamento da depressão bipolar, mostrou que o bupropiona induziu menos virada entre os 3, seguidos pela sertralina e depois pela venlafaxina (Post et al., 2006). A literatura sugere uma segurança maior com o uso de bupropiona, sertralina e paroxetina (Nemeroff et al., 2001; Post et al., 2006). É preciso notar que a mania induzida por antidepressivos é mais leve que a mania espontânea, e que raramente cursa com sintomas psicóticos (Tamada et al., 2006). É recomendado que, após 6 a 8 semanas de remissão dos sintomas depressivos, o uso de antidepressivo seja gradualmente descontinuado, a não ser naqueles pacientes com episódios depressivos altamente recorrentes (Yatham et al., 2005).

Eletroconvulsoterapia

Existem apenas estudos abertos e experiência clínica para embasar as indicações de eletroconvulsoterapia (ECT) na depressão bipolar. No entanto, dados de estudos abertos e retrospectivos sugerem que as taxas de resposta são relativamente altas, tendendo a ser maiores que para antidepressivos. A ECT está indicada em pacientes com depressão bipolar psicótica grave, pacientes em alto risco para complicações médicas, pacientes que não se alimentam ou recusam alimentar-se, casos refratários ou com alto risco de suicídio (Macedo-Soares et al., 2005).

Outras terapias

Um interesse muito grande tem surgido recentemente acerca de outras estratégias farmacológicas terapêuticas para a depressão bipolar, baseadas em mecanismos fisiopatológicos diversos, mas sempre como medicações adjuvantes (isto é, nunca em monoterapia). Este é o caso do celecoxib, N-acetilcisteína, pramipexol, ácidos-graxos ômega-3, riluzol e modafinil (Nery et al., 2008; Frye et al., 2007; Yatham et al., 2009). Em geral, embora alguns achados sejam promissores, ainda existe pouca evidência científica ou experiência clínica que autorize o emprego destas medicações na prática clínica, com exceção possível do ômega-3 (em função de ser um componente dietético natural, ser relativamente livre de efeitos colaterais, e ter um possível efeito preventivo cognitivo, cardiovascular e de risco para neoplasias) e do modafinil (pela existência de um estudo duplo-cego que avaliou o uso de modafinil como coadjuvante para tratamento de depressão bipolar e mostrou superioridade deste medicamento sobre placebo).

Voltando as 3 situações descritas anteriormente, em linhas gerais deve-se:

1. Para pacientes que recaem em um episódio de depressão bipolar enquanto estão em uso regular de monoterapia com lítio ou lamotrigina, a dose destes medicamentos deve ser otimizada antes de tudo; se não estiverem em uso de um destes, mas em uso de divalproato de sódio ou de um antipsicótico atípico, deve-se associar lítio, ou lamotrigina, ou quetiapina, ou um antidepressivo (inibidor seletivo da recaptção de serotonina ou bupropiona). Para estes mesmos pacientes, a troca do divalproato ou do antipsicótico atípico por lítio, lamotrigina ou quetiapina também pode ser apropriada. Sempre tomar cuidado numa eventual associação de lamotrigina e divalproato devido ao risco aumentado de rash cutâneo
2. Para os pacientes que apresentam-se pela primeira vez em um episódio de depressão bipolar e não estão em uso de um estabilizador de humor, o tratamento medicamentoso deve ser iniciado com um ou mais de um agentes de primeira linha, como o lítio, a lamotrigina, a quetiapina, ou a combinação de um destes agentes com antidepressivos (inibidores seletivos da recaptção de serotonina ou bupropiona), ou, eventualmente, a combinação de olanzapina e fluoxetina.

Para pacientes com transtorno bipolar que vêm sendo previamente tratados como portadores de transtorno depressivo unipolar (isto é, com antidepressivos e sem estabilizadores de humor), deve-se inicialmente avaliar cuidadosamente a presença de sintomas mistos – isto é, a presença de sintomas maníacos ou hipomaniacos na vigência do episódio depressivo. Caso o paciente esteja

ARTIGO //

por **BENY LAFER** e
FABIANO G. NERY

em episódio misto, o uso de antidepressivo deve ser imediatamente suspenso. Na ausência de sintomas mistos, pode-se considerar interromper o antidepressivo (principalmente em caso de se tratar de um antidepressivo tricíclico, venlafaxina, ou um inibidor da monoaminoxidase), ou troca-lo por um antidepressivo com menor potencial de virada maníaca (como os inibidores seletivos da recaptção de serotonina e a bupropiona). Em qualquer desses casos, existe a indicação de iniciar o uso de um estabilizador de humor de primeira linha.

A depressão no transtorno bipolar tipo II

O tratamento de episódios depressivos no transtorno bipolar tipo II tem sido muito menos estudado que no transtorno bipolar tipo I. A literatura também sugere que estes pacientes passam grande parte do tempo em uso de antidepressivos sem estabilizadores do humor, provavelmente pela própria natureza do transtorno bipolar tipo II, com muito poucos episódios hipomaniacos em comparação aos episódios depressivos e pela facilidade com que episódios hipomaniacos passam despercebidos por pacientes, familiares e médicos. É preciso ressaltar que a base do tratamento do transtorno bipolar tipo II também é o uso de um estabilizador de humor (Yatham et al., 2009). No entanto, apenas recentemente estudos duplo-cegos, placebo-controlados incluíram amostras suficientemente grandes de pacientes com transtorno bipolar tipo II. Dessa forma, poucas informações com nível de evidência científica razoável existem para o tratamento da depressão bipolar no paciente tipo II.

As tabelas 3 e 4 sumarizam as recomendações de tratamento do transtorno bipolar tipo I e II de acordo com as diretrizes do CANMAT de 2009 (Yatham et al., 2009).

Tabela 3: Recomendações da CANMAT para o tratamento farmacológico da depressão bipolar (transtorno bipolar tipo I)

Opções	Tratamentos
Primeira linha	Lítio, lamotrigina, quetiapina, quetiapina XRO, lítio ou divalproato + ISRS, olanzapina + ISRS, lítio + divalproato, lítio ou divalproato + bupropiona

Segunda linha	quetiapina + ISRS, divalproato, lítio ou divalproato + lamotrigina, modafinil como adjuvante
Terceira linha	carbamazepina, olanzapina, lítio + carbamazepina, lítio + pramipexol, lítio ou divalproato + venlafaxina, lítio + IMAO, ECT, lítio ou divalproato ou APA + ADT, lítio ou divalproato ou carbamazepina + ISRS + lamotrigina, ácido eicosapentanóide adjuvante, riluzol adjuvante, topiramato adjuvante
Não recomendados	Monoterapia com gabapentina, monoterapia com aripiprazol

(Fonte: Yatham et al, 2009)

Abreviaturas: ISRS = inibidor seletivo de recaptção de serotonina; IMAO = inibidor da monoaminoxidase; APA: antipsicótico atípico; ADT: antidepressivo tricíclico; ECT: eletroconvulsoterapia

Tabela 4: Recomendações da CANMAT para o tratamento farmacológico da depressão bipolar (transtorno bipolar tipo II)

Opções	Tratamentos
Primeira linha	quetiapina
Segunda linha	Lítio, lamotrigina, divalproato, lítio ou divalproato + antidepressivos, lítio + divalproato, APA + antidepressivos
Terceira linha	Monoterapia com antidepressivo (para aqueles com raras hipomanias), trocar por antidepressivo alternativo, ziprasidona
Não recomendados	Monoterapia com antidepressivos

(Fonte: Yatham et al, 2009)

Abreviaturas: APA: antipsicótico atípico

Conclusões

A presença de episódios depressivos é frequente no tratamento do transtorno bipolar, e seu manejo adequado se apresenta como um grande desafio ao clínico. A depressão bipolar demanda uma



atenção especial por parte do médico, devido ao grande sofrimento pessoal, ao comprometimento funcional, ao risco elevado de suicídio, e a sobrecarga emocional e financeira sobre os membros da família. As opções de tratamento devem ser capazes de resolver rapidamente o quadro sintomatológico, o que é extremamente difícil, pois ainda não existe este agente farmacológico capaz de tratar a depressão de forma rápida e segura. Um outro problema relevante no tratamento da depressão bipolar é que o agente escolhido deve tirar o paciente da depressão, mas não deve levá-lo para o outro polo da doença, isto é, para a mania ou hipomania.

As diversas diretrizes internacionais, baseadas nas evidências dos estudos publicados e elaboradas pelos consensos de especialistas norte-americanos e europeus, sugerem o uso preferencial de estabilizadores de humor, como lítio e lamotrigina, em monoterapia e em associação, bem como de antipsicóticos atípicos, como quetiapina em monoterapia, ou olanzapina, em associação com fluoxetina, principalmente para os episódios de intensidade leve a moderada. De acordo com alguns centros de referência norte-americanos, sempre que possível, os antidepressivos devem ser evitados, devido ao risco de virada maníaca ou de indução de ciclagem rápida. Provavelmente, a melhor estratégia consiste em reservá-los para os casos moderados a graves. Se considerarmos as diretrizes europeias, o uso de antidepressivo é menos restrito. De uma coisa porém há consenso entre todos: o antidepressivo jamais deve ser usado sem um estabilizador de humor concomitante em pacientes com transtorno bipolar, a não ser em possíveis casos de transtorno bipolar tipo II onde a ocorrência de episódios hipomaniacos é extremamente rara (Yatham et al., 2009).

Para cada caso, valem as regras da boa prática clínica. Mais que seguir ao pé da letra uma diretriz, é salutar que o clínico considere o histórico de respostas favoráveis e desfavoráveis do paciente a uma determinada medicação. É preciso também considerar a probabilidade de recorrências, de ciclagem, o risco iminente de suicídio, e as comorbidades com transtornos ansiosos e com transtornos por uso de álcool e/ou drogas. A ECT é eficaz e deve ser reservada para casos graves de depressão bipolar, particularmente as formas psicóticas, com anorexia importante, ou com alto risco de suicídio, onde a melhora mais rápida e necessária.

Diversos tratamentos novos e já comercialmente disponíveis estão sendo estudados como tratamentos coadjuvantes ao estabilizador de humor para a depressão bipolar, como N-acetilcisteína, ômega-3, e modafinil. No entanto, os resultados destes estudos ainda precisam ser replicados, e as evidências científicas que justificam o seu uso ainda são fracas.

Referências

Goodwin FK, Jamison KR. Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorder and Recurrent Depression. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2007.

Judd LL, Akiskal HS, Schetter PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 59: 530-537.

Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 261-269.

Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord* 2005; Suppl 3: 5-69.

Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord* 2008; 10: 957-968.

Perlis RH, Brown E, Baker RW, et al. Clinical features of bipolar depression versus major depressive disorder in large multicenter trials. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 225-231.

Abreu LN, Lafer B, Baca-Garcia E, Oquendo MA. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician. *Rev Bras Psiquiatr* 2009; 31: 271-280.

Malhi S, Adams D, Berk M. Medicating mood with maintenance in mind: bipolar depression pharmacotherapy. *Bipolar Disord* 2009; Suppl 2: 55-76.

Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, et al. 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* 2009; 11: 225-255.

Zornberg GL, Pope HG Jr. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13: 397-408.

Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychiatry* 2000; 20: 607-614.

Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five

ARTIGO

por **BENY LAFER e
FABIANO G. NERY**

double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord* 2008; 10: 323-33.

Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 4-9.

van der Loos ML, Mulder P, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of two treatment algorithms in bipolar depression consisting of a combination of lithium, lamotrigine or placebo and paroxetine. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 246-54.

Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, et al. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1840-1844.

Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 24: Epub ahead of print.

Small JG. Anticonvulsants in affective disorders. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26: 25-36.

Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, et al. A randomized double blind placebo controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I and II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-1360.

Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, et al. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-609.

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: 1079-1088.

Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, et al. Level of response and safety of pharmacological monotherapy in the treatment of acute bipolar I disorder phases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 18: 813-832.

Tamada RS, Issler CK, Amaral JA, Sachs GS, Lafer B. Treatment emergent affective switch: a controlled study. *Bipolar Disord* 2004; 6: 333-7.

Baldessarini RJ, Vieta E, Calabrese JR, et al. Bipolar depression: overview and commentary. *Harv Rev Psychiatry* 2010; 18: 143-157.

Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, et al. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bu-

propion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 124-131.

Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, et al. Double-blind, placebo-controlled comparisons of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 906-912.

Macedo-Soares MB, Moreno RA, Rigonatti SP, Lafer B. Efficacy of electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar disorder: a case series. *J ECT* 2005; 21: 31-4.

Nery FG, Monkul ES, Hatch JP, Fonseca M, Zunta-Soares GB, Frey BN, Bowden CL, Soares JC. Celecoxib as an adjunct in the treatment of depressive and mixed episodes of bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 87-94.

Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. A placebo-controlled study of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1242-1249.