

TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Porque fazer o tratamento de manutenção

Devido ao alto risco de recorrências e recaídas (o tempo para recaída é de três meses em 50% dos indivíduos) em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TB), a terapia de manutenção é de extrema importância. As taxas de recorrência variam de 60-80% após descontinuação do uso do lítio ou terapia antipsicótica e 20-50% durante o curso do tratamento (1) Yatham et al., 2005). Como resultado, os objetivos do tratamento a longo prazo incluem não apenas prevenção de comportamento suicida e recorrência de episódios maníacos e depressivos, mas também melhorar sintomas sub-sindrômicos, aderência ao tratamento e qualidade de vida e reinserção social dos pacientes (Yatham et al., 2009). Comorbidades psiquiátricas como abuso de substâncias e sintomas psicóticos são fatores de risco para recorrência (Kemp et al., 2009).

Os estabilizadores do humor clássicos (lítio e ácido valpróico) ainda são os principais agentes utilizados no TB, porém antipsicóticos e a lamotrigina vêm ganhando importância progressiva no tratamento. A psicoterapia também colabora para o sucesso e manutenção da remissão. Pacientes com TB frequentemente têm condições psiquiátricas e médicas gerais comórbidas, dificultando o tratamento. Desconsiderar intolerância medicamentosa/efeitos colaterais leva a baixos índices de adesão e maior taxa de recorrência (Ketter, 2010).

Os pacientes tendem a ser mais aderentes a medicações que reduzem a gravidade das crises depressivas e não causam ganho de peso e efeitos colaterais (Busby & Sajatovic, 2010). Os pacientes com TB que fazem uso de drogas e álcool e possuem outras comorbidades tem maiores tendências a abandonar o tratamento (Busby & Sajatovic, 2010).

As taxas de comorbidades do TB com outras condições psiquiátricas são extremamente elevadas, chegando a 92% (Merikangas et al., 2007). Transtornos relacionados com álcool, drogas e TDAH são as condições mais claramente representadas (Parker, 2010).

Tendo em vista que até 50% de adultos com TB tentam suicídio pelo menos uma vez na vida, deve-se avaliar os pacientes durante o tratamento de manutenção quanto a possíveis tentativas de suicídio (Moreno & Moreno, 2005). Os principais fatores associados a tentativas de suicídio nesses pacientes são: abuso de substâncias, história familiar de transtornos afetivos e episódios depressivos severos (López et al, 2001).

Usualmente, os dados provenientes dos estudos de eficácia são feitos sob condições clínicas controladas em pacientes cuidadosamente selecionados e randomizados para grupos usando o princípio ativo ou o placebo em pacientes sem comorbidades psiquiátricas e clínicas gerais. Portanto esses dados não podem ser traduzidos literalmente para ambientes clínicos mais complexos, onde os pacientes tem muitas comorbidades, usam vários medicamentos e não são alocados aleatoriamente para tratamentos pré-especificados. Os dados provenientes desses estudos devem então ser interpretados à luz da prática clínica vigente.

Esta diretriz se baseará na melhor evidência disponível. Entretanto, muitas questões relativas ao tratamento da fase de manutenção ainda não foram respondidas por meio de estudos randomizados com o nível de segurança científica adequado. A maioria dos ensaios clínicos controlados envolvem pacientes com transtorno bipolar tipo I (Sachs & Thase, 2000). Dados sobre subtipos de pacientes, como bipolares tipo II e cicladores rápidos, ainda são raros na literatura. Pelo espaço exíguo desta não será possível indicarmos todas as doses dos medicamentos, que podem ser encontrados nos livros textos indicados nas referências. Esta revisão focará nas melhores indicações hoje disponíveis para tratar os subtipos de TB: tipo I, Tipo II, crianças e adolescentes e por último mulheres grávidas.



FÁBIO GOMES DE MATOS E SOUZA

Professor Associado de Psiquiatria - Universidade Federal do Ceará, Coordenador do GETA
Grupo de Estudos de Transtornos Afetivos – Universidade Federal do Ceará – UFC, Universidade
Estadual do Ceará – UECE.

Tabela 1. Recomendações de Tratamento da Manutenção do Transtorno Bipolar

| Nível de Evidência | Status | Medicamentos |
|--------------------|-----------------------|--|
| Alto | Aprovado | Lítio, Lamotrigina Quetiapina adjuntiva, olanzapina, aripiprazol |
| Alto | Ainda não aprovado | divalproato |
| Médio | Possíveis | carbamazepina olanzapina + fluo- xetina, risperidona, ziprazidona, clozapina antidepressivos ad- juntivos Psicoterapia adjuntiva |
| Baixa | Possíveis | ECT |

Quais os melhores medicamentos na terapia de manutenção do TB?

Muitas medicações de 1a. linha para tratamento de episódios depressivos ou maníacos também tem mostrado efeito profilático no TB. Portanto, é prudente continuar utilizando o fármaco usado para o episódio agudo (Yatham et al., 2005). Como o polo depressivo é mais prevalente e o comportamento suicida é frequente nesses pacientes, deve-se considerar o uso do lítio por seu papel na profilaxia de crises e por seu efeito anti-suicida.

Melhores tratamentos para o TB tipo I

Tratamento de 1ª linha. Lítio, ácido valpróico, quetiapina, lamotrigina e olanzapina têm maior quantidade de estudos comprovando seu uso como medicações de 1ª linha em monoterapia no tratamento de manutenção do TB (Popovic et al., 2011). Lítio, quetiapina, risperidona injetável de longa ação, aripiprazol e a olanzapina provaram ser efetivos na prevenção da recorrência de episódios maníacos, enquanto que lamotrigina, lítio, ácido valpróico e quetiapina reduziram significativamente a ocorrência de episódios depressivos (Popovic et al., 2011).

Estabilizadores do humor

Lítio (Li). O Li é agente de 1a. linha, tanto em monoterapia quanto em terapia combinada no tratamento de manutenção do

TB. Há mais evidências do efeito profilático do lítio em episódios maníacos que depressivos mas tem sua eficácia comprovada nas três fases do TB e efeito anti-suicídio importante (Yatham et al., 2005).

Os principais efeitos colaterais do lítio são: **distúrbios gastrointestinais, tremores e hipotireoidismo sub-clínico.** Devem ser monitorados seus níveis séricos (devem estar em 0,6 a 1,2 mEq/L) devido ao risco de intoxicação. Deve ser evitado em pacientes com **insuficiência renal.**

Descontinuação do lítio está relacionado a altas taxas de recorrência em pacientes bipolares, mesmo nos que obtiveram boa resposta por longos períodos (Yatham et al., 2005), sendo desaconselhado sua descontinuação em pacientes que obtiveram sucesso na terapia de manutenção.

Divalproato (DVP). O DVP é uma droga de 1a. linha tanto em monoterapia como em terapia de combinação (Bowden, 2009). Tratamento de combinação com divalproato poderá ser efetuado, cuidando-se, entretanto, dos efeitos colaterais como **hepatotoxicidade e ganho de peso.** Níveis séricos devem estar entre 50 e 120 μ g/ml.

Lamotrigina: Lamotrigina é uma droga útil na prevenção de episódios depressivos, não devendo ser usada em monoterapia quando o objetivo for a prevenção de episódios maníacos (Yatham et al., 2009). A lamotrigina deverá ser iniciada gradualmente para evitar o **rash cutâneo e a síndrome de Stevens Johnson.** Recomenda-se iniciar com 25 mg e a cada semana aumentando 25mg até 200mg. Não é necessário fazer a dosagem sérica.

Antipsicóticos

Olanzapina. O FDA aprova olanzapina para o tratamento de episódios maníacos ou mistos e manutenção do TB em monoterapia (doses até 20 mg) e em terapia combinada com lítio ou valproato. É considerada de 1a. linha no tratamento de manutenção do TB (Yatham et al., 2009).

Quetiapina. A quetiapina é considerada eficaz em monoterapia (doses até 600mg/dia) ou em combinação com lítio e valproato para o tratamento de manutenção de TB (Yatham et al., 2009). Além disso, a quetiapina foi mais eficaz que o lítio na prevenção de episódios depressivos, apesar de terem eficácia semelhante na prevenção de episódios maníacos (Yatham et al., 2009).

Risperidona injetável de longa ação (RILA). Em 2009, o FDA aprovou a RILA em monoterapia ou em combinação com lítio ou valproato para o tratamento de manutenção do TB tipo I. A risperidona oral e a RILA são consideradas drogas de 1a linha (Yatham et al., 2009). O uso da RILA em tratamento de manutenção parece

ARTIGO //

por **FÁBIO GOMES DE MATOS E SOUZA**
e **GETA**

ser mais eficaz na prevenção de episódios maníacos ou mistos que nos depressivos, sendo indicada em pacientes que têm baixa adesão (Popovic et al., 2011).

Aripiprazol. Aripiprazol foi aprovado pelo FDA em 2009 para o tratamento agudo e de manutenção do TB em monoterapia (doses até 30 mg/dia) ou em combinação com lítio e divalproato. É também considerado droga de 1a. linha na terapia de manutenção na prevenção de mania, mas não na prevenção de recorrências depressivas (Yatham et al., 2009).

Ziprasidona. O FDA somente aprova a ziprasidona para a manutenção do TB como medicação adjuntiva com lítio ou divalproato. É considerada droga de 1a linha em terapia de combinação (doses até 260 mg/dia) (Yatham et al., 2009).

Terapia de Combinação

Quetiapina adjuntiva com estabilizador do humor quando comparado com estabilizador em monoterapia foi associado com menos episódios afetivos, menos hospitalizações mas com mais efeitos colaterais tipo **sedação, aumento de peso, hipotireoidismo e resistência à insulina** (Suppes et al., 2009).

RILA adjuntiva retarda recaídas de pacientes TB tipo I. O tratamento de manutenção com RILA foi bem tolerado em monoterapia como em terapia de combinação (Deeks, 2010).

Aripiprazol adjuntivo com Li ou DVP foi mais eficaz que estabilizadores em monoterapia na prevenção de mania. Houve uma tendência não significativa para redução de recaídas maníacas e mistas combinando aripiprazol e lamotrigina quando comparado a placebo (Yatham, 2011).

Novos Tratamentos

Asenapina. O FDA aprovou o uso da asenapina para episódios agudos e mistos do tipo I mas não ainda para terapia de manutenção. Eficácia para tratamento agudo foi confirmada (McIntyre, 2010). Esta medicação está para ser lançada em nosso país.

Paliperidona. Paliperidona é aprovada como adjuntiva aos estabilizadores pelo FDA. Alguns estudos mostram sua eficácia em mania aguda, mas não há dados sobre sua eficácia em tratamento de manutenção (Vieta et al., 2010).

Drogas de Segunda Linha

Carbamazepina (CBZ). A CBZ uma droga de 2a. escolha (doses até 600mg/dia fornecendo níveis séricos entre 6 e 12 microg/ml). CBZ tem eficácia em mania mas falta estudos adequados em outros aspectos do TB (Bowden, 2009). O perfil de efeitos colaterais e interferência farmacocinética (é um indutor de enzimas

hepáticas) com outras drogas limitam seu uso (Bowden, 2009).

Drogas de Terceira Linha

Oxcarbazepina (OXC). A OXC (doses usuais até 900mg/dia podendo chegar até 2400mg/dia em internação hospitalar) é uma droga de 3a. linha. Foi encontrado menor risco de recorrência da OXC comparada com placebo como adjuntiva ao lítio, mas a diferença não foi significativa (Yatham et al., 2009). A OXC como terapia adjuntiva ao lítio pode ser útil (Jurueña et al., 2009).

Topiramato. O topiramato (doses usuais até 600/dia) é uma droga de 3a. linha no tratamento de manutenção do TB como adjuntiva, mas não em monoterapia. Alguns estudos sugerem seu uso em pacientes que tenham comorbidade com álcool e obesidade, pois ajuda na redução do peso. Deve-se, porém, estar atento a perda de memória, especialmente em doses mais altas (Wozniak et al., 2009).

Como fazer o Tratamento de Manutenção em TB Tipo II

Drogas de primeira linha.

Lítio. O Li provou sua eficácia em prevenir episódios de humor em TB tipo II (Yatham et al., 2005).

Lamotrigina. Lamotrigina diminuiu significativamente as recorrências de TB II comparado com placebo. Pode ser usado com adjuntivo aos antidepressivos e Li/DVP (Yatham et al., 2009).

Drogas de Segunda linha para TB tipo II

Divalproato. DVP foi demonstrado eficaz em pacientes bipolares tipo II cicladores rápidos (Yatham et al., 2005), sendo considerado uma droga de 2a. linha.

Terapia de combinação: Alguns estudos demonstram que a associação de Li, DVP ou antipsicóticos atípicos, especialmente a quetiapina, com antidepressivos pode ser benéfica, embora os benefícios tenham sido mais demonstrados para bipolar tipo I (Yatham et al., 2005).

Drogas de Terceira Linha para TB tipo II

Outras possíveis terapias incluem carbamazepina, oxcarbazepina, ECT e antipsicóticos atípicos.



Pode-se prescrever Antidepressivos no Tratamento de Manutenção do TB?

O STEP-BD evidenciou que antidepressivos não mostraram benefícios estatisticamente significativos no tratamento a longo prazo do TB (Ghaemi et al., 2010). Entretanto, os antidepressivos podem ser úteis em alguns pacientes bipolares tipo II (Bond et al., 2008).

Os antidepressivos tricíclicos e a venlafaxina têm sido pouco recomendados pela alta taxa de virada maníaca, sendo a bupropiona o antidepressivo que menos está relacionado à indução de oscilações. Não se deve prescrever antidepressivos sem que um estabilizador do humor faça parte do esquema terapêutico.

Qual psicoterapia tem mais estudos no Tratamento de Manutenção do TB

TCC. A terapia cognitiva comportamental talvez seja a terapia mais usada em TB. Sua associação ao tratamento farmacológico mostra-se eficaz na prevenção de novos episódios e de sintomas de mania, depressão e ansiedade, bem como diminui frequência e intensidade dos ciclos (Costa et al., 2011).

Psicoeducação. A psicoeducação é a segunda estratégia de intervenção não-farmacológica mais frequentemente utilizada com pacientes bipolares. Os objetivos são aumentar o compromisso com o tratamento, informar sobre como lidar com a doença e sobre como reconhecer recaídas em sua fase inicial. Os resultados são a diminuição do risco de suicídio, melhora da qualidade de vida e maior inserção social e ocupacional (Moreno & Moreno, 2005).

Terapia familiar. Terapia familiar e intervenção com pais de pacientes com TB são estratégias importantes para ajudar a família a entender e lidar com o transtorno. Os resultados são a diminuição de quadros depressivos e hipomaníacos e melhora no funcionamento psicossocial de crianças e adolescentes (Miklowitz et al., 2011).

Como fazer o Tratamento de Manutenção do TB em Crianças e Adolescentes

Os estabilizadores, especialmente Li e DVP, são os principais medicamentos no tratamento do TB em crianças e adolescentes. Entretanto, os antipsicóticos atípicos podem se tornar agentes de

1a. linha na terapia por seu uso ser mais fácil. A combinação de estabilizadores e antipsicóticos está cada vez mais comum a despeito de poucas evidências concretas para o seu uso (Madaan & Chang, 2007).

Lítio. O Li continua sendo o único estabilizador do humor aprovado pelo FDA em crianças e adolescentes acima de 12 anos (Yatham et al., 2009).

Divalproato. Um estudo encontrou suporte para o uso de divalproato no tratamento de jovens com mania mista durante 6 meses (Pavuluri et al., 2005).

Lítio vs Divalproato. DVP não foi superior ao Li como tratamento de manutenção em jovens que estavam estabilizados na combinação Li ou DVP (Findling et al., 2005).

Lítio mais divalproato. A adição de divalproato ao tratamento com lítio não conferiu benefício adicional profilático sobre o lítio em monoterapia (Yatham et al., 2009).

Lítio mais risperidona. Subsequente potencialização da risperidona em jovens com uma história bipolar iniciado na pré-escola foi bem tolerado e eficaz (Pavuluri et al., 2004).

Divalproato vs outras Medicamentos. O DVP parece ser mais eficaz que OXC para bipolares pediátrico com agressividade (MacMillan et al., 2006).

Topiramato. A redução de peso pode ser útil no tratamento de manutenção do TB em crianças e adolescentes com topiramato como medicação adjuntiva (Shapiro, 2005).

Lamotrigina. Lamotrigina em monoterapia parece ser eficaz na manutenção dos sintomas maníacos e depressivos no TB pediátrico (Salpekar et al., 2006).

Carbamazepina. Como DVP, lamotrigina a CBZ parece ser útil em TB (Salpekar et al., 2006).

Oxcarbapazepina. Ainda não existem estudos avaliando a eficácia de OXC no tratamento de manutenção de TB em crianças e adolescentes.

Antipsicóticos Atípicos

Antipsicóticos atípicos não se comportam como um grupo homogêneo em crianças e adolescentes. Isso se deve basicamente às taxas e gravidade de efeitos adversos, especialmente em relação a ganho de peso. Muitas crianças parecem não responder a estabilizadores convencionais, e adicionar antipsicóticos atípicos mostrou-se útil (Wozniak et al., 2009).

Risperidona. Risperidona foi o primeiro antipsicótico atípico aprovado pelo FDA para o tratamento de TB tipo I em crianças e adolescentes (Thomas et al., 2011). A associação risperidona e lítio/divalproato demonstrou eficácia e segurança em crianças e adolescentes (Pavuluri et al., 2004).

ARTIGO //////////////////////////////////////

por **FÁBIO GOMES DE MATOS E SOUZA**
e **GETA**

Olanzapina. Olanzapina é aprovada pelo FDA para o tratamento de crianças e adolescentes TB tipo I (Thomas et al., 2011). Entretanto, não deve ser utilizado a longo prazo, pois ocasiona efeitos metabólicos como hiperprolactinemia, diabetes e ganho de peso.

Quetiapina. O FDA aprovou a quetiapina para o tratamento agudo de episódios maníacos em TB tipo I (Thomas et al., 2011). Um estudo sugere que uma proporção de adolescentes com TB pode ser mantido em monoterapia com quetiapina (Duffy et al., 2009).

Aripiprazol. Aripiprazol é indicado para o tratamento agudo de TB tipo I (Thomas et al., 2011).

Ziprasidona. O FDA não aprovou o uso da ziprasidona pra tratar TB pediátrico (Thomas et al., 2011).

Posso prescrever psicoestimulantes para jovens que tem TB e TDAH?

Há necessidade de haver uma estabilização prévia do TB para que o psicoestimulante possa ser usado. Se for usado deverá ser prescrito com muito cuidado e em situações muito específicas. A prescrição isolada de psicoestimulante em TB pode provocar oscilações de humor que agravarão o quadro clínico do paciente.

Metilfenidato. Jovens eutímicos com TB e TDAH podem se beneficiar do tratamento concomitante por curto período com metilfenidato (Findling et al., 2005). No entanto, o metilfenidato não foi eficaz em melhorar os sintomas de TDAH em bipolares estabilizados com aripiprazol (Zeni et al., 2009).

Atomoxetina. Atomoxetina foi eficaz em tratar sintomas de TDAH em crianças e adolescentes tomando estabilizadores ou antipsicóticos (Madaan & Chang, 2007).

Modafinila. Tem sido usada em alguns casos de pacientes bipolares deprimidos crônicos com alguns resultados favoráveis (Yatham et al., 2009).

Outros Medicamentos

Inibidores Seletivos de Receptação de Serotonina (ISRS).

Os estabilizadores tradicionais podem ter efeito limitado no tratamento de sintomas depressivos do TB I ou II pediátrico e a prescrição de um ISRS pode ser indicada. Entretanto, não há um consenso sobre sua utilidade (Shapiro, 2005).

Omega-3, lecitina/colina, SAM-e e inositol. Omega-3 e lecitina/colina tem estudos preliminares indicando sua potencial utilidade em TB, enquanto S-adenosil metionina (SAM-e) e inositol podem ser úteis como tratamentos adjuntivos (Bogarapu et al., 2008).

Como fazer o tratamento de manutenção do TB na gravidez

A gravidez causa flutuação hormonal que pode agravar mania e depressão em mulheres. Mulheres grávidas bipolares têm 7 vezes mais chance de se hospitalizarem e duas vezes mais probabilidade de desenvolverem um episódio de TB (Terp & Mortensen, 1998). O risco total de pelo menos uma reincidência na gravidez é de 71% (Viguera et al., 2007).

O tratamento considera os riscos relativos de exposição fetal ao lítio/divalproato (Li/DVP) e também o risco de recidiva associadas com a interrupção do tratamento. Entre mulheres que interromperam versus continuaram Li/DVP o risco de recorrência foi 2x maior de ter novo episódio. O tempo médio para a 1ª recidiva foi 4 vezes menor (Viguera et al., 2007). O tempo de recorrência foi 11 X maior com a interrupção abrupta versus interrupção gradual do Li/DVP. As recorrências foram depressivas ou mistas e 47% ocorreram durante o 1o. trimestre. O risco de recorrência foi reduzido quando o tratamento foi continuado com a lamotrigina (30%) em comparação com a descontinuação do Li/DVP (100%) e tempo de recorrência foi de 12 X maior (Newport et al., 2008).

Malformações provocadas por medicamentos no tratamento de manutenção de TB na gravidez

O FDA classifica as medicações de acordo com o risco teratogênico dos medicamentos. Essa classificação acaba muitas vezes não orientando o paciente, protegendo apenas o médico e a indústria farmacêutica. A maioria dos psicotrópicos são categoria C ou D, o que implica na chance de prejudicar o feto. Drogas da categoria B podem parecer seguras, porém pode apenas indicar a ausência de estudos adequados em humanos ou que nenhum experimento mostrou prejuízo em animais. Nenhum dos medicamentos utilizados no tratamento do TB é classificado como A. Assim, nenhuma dessas medicações é aprovada pelo FDA para uso durante a gravidez. Deve-se, portanto, considerar hospitalização e o ECT em caso de ideias suicidas e psicoses.

Estabilizadores do Humor. O FDA considera o lítio, DVP e CBZ categoria D. Isso implica que os estudos demonstram risco fetal, mas o benefício da droga pode em alguns casos ainda contrabalancear os riscos.

Lítio. Observou-se uma taxa 400x maior de malformações cardiovasculares em bebês que a mãe usou lítio durante a gravidez,



especialmente a anomalia de Ebstein (Schou et al., 1973), em comparação com a população geral, podendo ser 20 a 40x maior para essa anomalia que na população geral, porém o risco absoluto ainda é pequeno - 1 a cada 1000 nascimentos (Yonkers et al., 2004).

Divalproato. O DVP é considerado um teratôgeno. O uso deste composto durante o primeiro trimestre está associado a taxas de defeitos do tubo neural em cerca de 5 a 9% (Goodwin & Jamison, 2007).

Carbamazepina (CBZ). A taxa de defeitos do tubo neural variou entre 0,5% e 1% (Rosa, 1991). A combinação de DVP e CBZ deve ser evitada (Delgado-Escueta & Janz, 1992). O risco teratogênico é maior com politerapia do que com monoterapia (Lindhout & Omtzigt, 1994).

Lamotrigina. A lamotrigina tem uma menor taxa de malformações em geral e emergiu como um tratamento de 1ª linha para mulheres com epilepsia durante seus anos reprodutivos. A taxa de malformações da lamotrigina em monoterapia foi similar à taxa geral da população para malformações graves (Viguera et al., 2000). A lamotrigina parece, comparativamente, segura sendo categoria C para a FDA.

Antipsicóticos de primeira geração durante o tratamento de manutenção na gravidez

O risco associado aos antipsicóticos que se encontram disponíveis ao longo de décadas é menor do que os riscos associados com estabilizadores de humor. Pode-se optar por trocar a medicação (lítio ou um anticonvulsivante) para um antipsicótico de primeira geração quer para toda a gravidez ou para o primeiro trimestre.

Antipsicóticos Atípicos (AA) durante o tratamento de manutenção na gravidez

Os efeitos colaterais decorrentes de AA na gravidez tem altas taxas de complicações obstétricas, incluindo diabetes gestacional e pré-eclâmpsia. Riscos imediatos para o feto incluem macrosomia, hipoglicemia, e traumatismos do nascimento associados, tais como fraturas e paralisia de nervos.

Olanzapina. De acordo com a FDA a olanzapina é categoria C. A olanzapina não foi associada com nenhuma anormalidade específica em crianças expostas (Kirchheiner et al., 2000), mas pode causar diabetes gestacional, ganho de peso e hipertensão e pré-eclâmpsia (Kirchheiner et al., 2000). Quetiapina. Houve 39 casos identificados prospectivamente da exposição do feto à quetiapina

(McKenna et al., 2005). Não foram encontrados relatos de malformações congênitas.

Risperidona. De 61 casos de casos prospectivos identificados de exposição fetal a risperidona (McKenna et al., 2005), não houve casos relatados de malformações congênitas.

Ziprasidona. Considerado categoria C pela FDA, atrasos de desenvolvimento, os possíveis efeitos teratogênicos e aumento dos natimortos têm sido descritas. No entanto, faltam dados de estudos em humanos (Ernst & Goldberg, 2002).

Aripiprazol. Considerado categoria C pela FDA em estudos teratogênicos em ratos e coelhos.

Clozapina. Considerado categoria B pela FDA. Os riscos de agranulocitose e hipotensão ortostática associados à clozapina, tornam obrigatório o monitoramento das células brancas nos recém-nascidos, especialmente se as mães estão amamentando.

ECT. Em pacientes grávidas, a ECT tem menos efeitos colaterais que o uso de farmacoterapia. Em geral, as complicações da ECT durante a gravidez são raras e transitórias (Miller, 1994).

Tolerabilidade e Segurança

A tolerabilidade pode ser definida como a não observação de efeitos adversos com o uso da medicação, enquanto que segurança refere-se ao fato que a medicação não põe em risco a vida do paciente. Os efeitos colaterais mais frequentes das medicações usadas no tratamento de manutenção estão descritos na Tabela 2. A síndrome metabólica é muito frequente em pacientes bipolares variando entre 15 e 50%. A taxa em foi maior em pacientes com antipsicóticos 27% vs 14% naqueles que não estavam usando antipsicóticos (Ketter, 2010)

ARTIGO //

por **FÁBIO GOMES DE MATOS E SOUZA**
e **GETA**

Tabela 2. Resumo dos Efeitos Colaterais de Drogas Usadas no Tratamento de Manutenção do TB

| Medicamentos | Ganho de Peso | Síndrome metabólica | Dislipidemia | Efeitos neurológicos | Reações dermatológicas |
|-----------------|---------------|---------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|
| Lítio | ++ | + | + | - | - |
| Acido Valpróico | +++ | + | + | em gravidas | rash |
| Lamotrigina | - | - | - | - | rash, SSJ, Risco 14 x maior |
| Carbamazepina | - | - | - | - | rash, SSJ |
| Olanzapina | +++ | ++ | OR 1.5 | - | - |
| Quetiapina | ++ | ++ | OR 1.4 | - | - |
| Risperidona | ++ | ++ | OR 1.5 | SEP | - |
| Ziprasidona | - | - | - | SEP | - |
| Aripiprazol | - | - | - | - | - |
| Clozapina | +++ | ++ | OR 1.8 | - | - |
| A. Típicos | + | + | OR 1.2 | SEP | - |

+++ = grande probabilidade, - = probabilidade pequena. SSJ = síndrome de Stevens Jonhson. SEP = síndrome extrapiramidal. OR = probabilidade de que o evento aconteça, se for maior que 1.

Referências

1. Bogarapu S, Bishop JR, Krueger CD, Pavuluri MN. 2008. Complementary medicines in pediatric bipolar disorder. *Minerva Pediatr*, Feb;60(1):103-14.
2. Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN (2008). Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. Oct;69(10):1589-601.
3. Bowden CL (2009). Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions. *Bipolar Disord*. Jun;11 Suppl 2:20-33.



4. Busby KK, Sajatovic M (2010). Review: Patient, treatment, and systems-level factors in bipolar disorder nonadherence: A summary of the literature. *CNS Neurosci Ther.* Oct;16(5):308-15.
5. Costa, RT; Cheniaux, E; Rosaes, PA; Carvalho, MR; Freire, RC; Versiani, M; Rangé BP; Nardi, AE. 2011. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: a randomized controlled study. *Rev Bras Psiquiatr.* Mar 18. pii: S1516
6. Deeks ED (2010). Risperidone long-acting injection: in bipolar I disorder. *Drugs.* May 28;70(8):1001-12.
7. Delgado-Escueta A, Janz D, 1992. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of pregnant women with epilepsy. *Neurology;* 42:149–160
8. Duffy A, Milin R, Grof P. (2009). Maintenance treatment of adolescent bipolar disorder: open study of the effectiveness and tolerability of quetiapine. *BMC Psychiatry.* Feb 6;9:4.
9. Ernst LC, Goldberg JF, 2002. The reproductive safety profile of mood silizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry,* 63(suppl 4):42-55.
10. Findling RL, McNamara NK, Youngstrom EA, Stansbrey R, Gracious BL, Reed MD, Calabrese JR. (2005) Double-blind 18-month trial of lithium versus divalproex maintenance treatment in pediatric bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* May;44(5):409-17.
11. Ghaemi SN, Ostacher MM, El-Mallakh RS, Borrelli D, Baldassano CF, Kelley ME, Filkowski MM, Hennen J, Sachs GS, Goodwin FK, Baldessarini RJ (2010). Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. *J Clin Psychiatry.* Apr;71(4):372-80.
12. Goodwin, F & Jamison, KR. *Manic-depressive Illness. Bipolar disorder and recurrent depression.* Oxford, 2ed., 2007.
13. Juruena MF, Ottoni GL, Machado-Vieira R, Carneiro RM, Weingarthner N Marquardt AR, Fleig SS, Broilo L, Busnello EA (2009). Bipolar I and II disorder residual symptoms: oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* Feb 1;33(1):94-9. Oct 31.
14. Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, Elhaj O, Bilali SR, Conroy C, Findling RL, Calabrese JR (2009). A 6-month, double-blind, maintenance trial of lithium monotherapy versus the combination of lithium and divalproex for rapid-cycling bipolar disorder and Co-occurring substance abuse or dependence. *J Clin Psychiatry.* Jan;70(1):113-21. Epub 2008 Dec 30.
15. Ketter, TA. *Handbook of diagnosis and treatment of bipolar disorder.* American Psychiatric Publishing, Inc, 2010.
16. Kirchheiner J, Berghofer A, Bolk-Weischedel D (2000). Healthy outcome under olanzapine treatment in a pregnant woman. *Pharmacopsychiatry,* 33:78-80.
17. Lindhout D, Omtzigt J, (1994). Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia,* 35:S19–S28.
18. López P, Mosquera F, de León J, Gutiérrez M, Ezcurra J, Ramírez F, González-Pinto A. (2001). Suicide attempts in bipolar patients. *J Clin Psychiatry;* 62: 963–966. *Obstet Gynecol,* 185:845–849.
19. MacMillan CM, Korndörfer SR, Rao S, Fleisher CA, Mezzacappa E, Gonzalez-Heydrich J. (2006). A comparison of divalproex and oxcarbazepine in aggressive youth with bipolar disorder. *J Psychiatr Pract.* Jul;12(4):214-22.
20. Madaan V, Chang KD. (2007). Pharmacotherapeutic strategies for pediatric bipolar disorder. *Expert Opin Pharmacother;* Aug;8(12):1801-19.
21. Merikangas KR, Ames M, Cui L, Stang PE, Ustun TB, Von Korff M, Kessler RC. (2007) The impact of comorbidity of mental and physical conditions on role disability in the US adult household population. *Arch Gen Psychiatry.* Oct;64(10):1180-8.
22. McIntyre RS (2010). Pharmacology and efficacy of aripiprazole for manic and mixed states in adults with bipolar disorder. *Expert Rev Neurother.* May;10(5):645-9.
23. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, Levinson A, Zipursky RB, Einarson A, (2005). Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study.

- J Clin Psychiatry; 66:444–449.
24. Miller LJ, 1994. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry*; 45:444–450.
 25. Moreno, D. H.; Moreno, R. A. 2005. Mixed States and Rapid Cycling in Bipolar Disorder. *Rev. Psiqu. Clín.* 32, supl 1; 56-62.
 26. Miklowitz DJ, Chang KD, Taylor DO, George EL, Singh MK, Schneck CD, Dickinson LM, Howe ME, Garber J. (2011). Early psychosocial intervention for youth at risk for bipolar I or II disorder: a one-year treatment development trial. *Bipolar Disord.* Feb;13(1):67-75.
 27. Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC, Calamaras MR, Juric S, Knight B, Pennell PB, Baldessarini RJ. (2008). Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord*; 10: 432–436.
 28. Parker GB (2010) Comorbidities in bipolar disorder: models and management. *Med J Aust.* Aug 16;193(4 Suppl):S18-20.
 29. Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E (2011). Number needed to treat analyses of drugs used for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. Feb;213(4):657-67.
 30. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Naylor MW, Janicak PG. (2005). Divalproex sodium for pediatric mixed mania: a 6-month prospective trial. *Bipolar Disord.* Jun;7(3):266-73.
 31. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, Sampson G, Naylor MW, Janicak PG. (2004). Open-label prospective trial of risperidone in combination with lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *J Affect Disord*, Oct;82 Suppl 1:S103-11.
 32. Rosa FW, (1991). Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*; 324:674–677.
 33. Sachs GS, Thase ME (2000). Bipolar disorder therapeutics: maintenance treatment. *Biol Psychiatry*. 15;48(6):573-81.
 34. Salpekar JA, Conry JA, Doss W, Cushner-Weinstein S, Pearl PL, Weinstein SL, Gaillard WD. (2006). Clinical experience with anticonvulsant medication in pediatric epilepsy and comorbid bipolar spectrum disorder. *Epilepsy Behav.* Sep;9(2):327-34. Epub 2006 Jul 24.
 35. Shapiro NA. (2005). Bipolar disorders in children and adolescents. *J Pediatr Health Care*. 2005 May-Jun;19(3):131-41.
 36. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A, (1973): Lithium and pregnancy, I: report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J*, 2:135–136.
 37. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B; Trial 127 Investigators (2009). 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*. Apr;166(4):476-88.
 38. Terp IM, Mortensen PB (1998). Post-partum psychoses. Clinical diagnoses and relative risk of admission after parturition. *The British Journal of Psychiatry* 172: 521-526
 39. Thomas T, Stansifer L, Findling RL. (2011). Psychopharmacology of pediatric bipolar disorders in children and adolescents. *Pediatr Clin North Am.* Feb;58(1):173-87
 40. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, Yuen EC, Palumbo JM, Hough DW, Berwaerts J (2010). A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord.* May;12(3):230-43.
 41. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ, (2000). Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*, 157:179–184 67.
 42. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, Zurick A, Cohen LS, (2007). Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1817–1824.
 43. Wozniak J, Mick E, Waxmonsky J, Kotarski M, Hantsoo L, Biederman J. Comparison of open-label, 8-week trials of olanzapine monotherapy and topiramate augmentation of olanzapine for the treatment of pediatric bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009 Oct;19(5):539-45
 44. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh S, MacQueen G, McIntyre R, Sharma V, Silverstone P, Alda M, Baruch P, Beaulieu S, Daigneault A, Milev R, Young



LT, Ravindran A, Schaffer A, Connolly M, Gorman CP; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (2005). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. *Bipolar Disord*; 7 (Suppl.3): 5–69.

45. Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Parikh SV, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Beaulieu S; Guidelines Group, CANMAT. (2007). Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update. *Bipolar Disord* 2006; 8: 721–739.
46. 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, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F (2009). 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. *Bipolar Disord*. May;11(3):225-55.

47. Yatham LN (2011). A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord*. Jan;128 Suppl 1:S21-8.
48. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, Manber R, Viguera A, Suppes T, Altshuler L. (2004). Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. Apr;161(4):608-20.
49. Zeni CP, Tramontina S, Ketzner CR, Pheula GF, Rohde LA. (2009). Methylphenidate combined with aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized crossover trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Oct;19(5):553-61.

Prevenção - Tratamento - Ensino - Pesquisa



Convênios

AMAFRERJ
 AMIL
 BNDES
 BRADESCO SAÚDE
 CABERJ
 CNEN
 ELETROBRAS
 ELETRONUCLEAR
 EMBRATEL
 FURNAS
 GAMA SAÚDE
 GOLDEN CROSS
 INB
 IRB
 MEDSERVICE
 MÚTUA DOS MAGISTRADOS
 SULAMÉRICA
 REAL GRANDEZA
 UNAFISCO
 UNIMED
 VALE DO RIO DOCE

**CLÍNICA
 JORGE
 JABER**
 www.clinicajorgejaber.com



Atendimentos

INTERNAÇÃO
 HOSPITAL - DIA
 INDIVIDUAL
 GRUPO
 PROGRAMA FAMILIAR
 AMBULATORIAL
 DOMICILIAR

Tratamentos

PSIQUIÁTRICO
 DEPENDÊNCIA QUÍMICA
 PSICOLÓGICO
 TABAGISMO
 TRANSTORNO ALIMENTAR

MÚTUA

CENTRO DE RECUPERAÇÃO
 Vargem Pequena - Rio de Janeiro - RJ
 Rua Elisio de Araújo, 263
 Telefax: (0xx21) 2442-2230 / 2442-2583 / 2442-4354
 CEP: 22783 - 360

CONSULTÓRIOS
 Leblon - Rio de Janeiro - RJ
 Av. Ataulfo de Paiva, 1079/1105
 Telefax: (0xx21) 2529-8585 / 2540 - 9091 / 2540 - 9056
 CEP: 22440-034
 e-mail: jjaber@clinicajorgejaber.com.br

Resp. Técnico - CRM 5234556-0/RJ