



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

Ano 1 • n°5 • Set/Out 2011
ISSN 2236-918X

REVISTA

DEBATES EM

psiquiatria

Publicação destinada exclusivamente à classe médica

www.abp.org.br

Impresso
Especial

9912253913/2010 - DR/RJ/SF

ABP

...CORREIOS...



Transtorno Bipolar Parte I



Anuidade 2012

A diretoria da ABP disponibiliza aos associados um moderno sistema de quitação 100% DIGITAL da anuidade 2012, que é a forma mais consciente de controlar o pagamento da sua anuidade, você recebe tudo e faz tudo pela internet, via cartão de crédito ou boleto bancário. Você economiza o uso de papel, e a emissão de CO2 durante o transporte. Você ganha, a natureza ganha e a ABP ganha.

O processo é simples e foi planejado para dar mais comodidade aos associados. Basta acessar o nosso portal www.abp.org.br e clicar no banner anuidade 2012.

Quem quitar a anuidade de 2012 até o dia 31 de janeiro concorre a 5 inscrições no Propsiq e a 10 inscrições para o XXX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, que será realizado entre os dias 10 a 13 de outubro, em Natal – RN.

Recadastramento

ATUALIZE SEU CADASTRO: A ABP QUER FALAR COM VOCÊ!

Dentro do projeto de modernização e integração, a ABP está realizando o recadastramento de endereço, telefone e e-mail de todos os associados. Este processo se faz necessário para que possamos manter nossa comunicação em dia e, principalmente, informar a todos os avanços institucionais que temos conseguido e ainda facilitar o envio das nossas publicações – Jornal PH, Revista Debates em Psiquiatria (RDP) e Revista Brasileira de Psiquiatria (RBP Psychiatry), além de nossas newsletters e e-mail mkt.

A ABP também quer universalizar as informações sobre os novos projetos que estão sendo implantados e que precisam ser de conhecimento da comunidade associativa.

Os que se recadastraram em 2011 e os que fizerem o recadastramento até o dia 31 de março de 2012, concorrerão a 10 inscrições para o XXX Congresso Brasileiro de Psiquiatria, que será realizado entre os dias 10 e 13 de outubro, em Natal - RN.

www.abp.org.br

Promoção especial para você, médico não associado da ABP

Faça sua assinatura anual dos produtos da ABP

Revista Debates em Psiquiatria - seis edições anuais - R\$ 150,00
Revista Brasileira de Psiquiatria - seis edições anuais - R\$ 300,00
Programa de Educação Continuada - aulas anuais - R\$ 600,00

Pacote especial para todos os produtos -R\$ 800,00

Pagamento pelo cartão de crédito em até 5 vezes
ou à vista, pelo boleto bancário

A partir de janeiro de 2012
Assinatura pelo portal da ABP
www.abp.org.br



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

RANKING 2011

A ABP apresenta os parceiros que investem em nossos projetos e ajudam a construir uma nova Psiquiatria no Brasil.

O nosso muito obrigado por acreditar na Associação Brasileira de Psiquiatria

www.abp.org.br

- 1º SERVIER
- 2º PFIZER / WYETH
- 3º LUNDBECK
- 4º ACHÉ
- 5º MOKSHA8
- 6º LIBBS
- 7º ABBOTT
- 8º ASTRAZENECA
- 9º ELI LILLY
- 10º JANSSEN
- 11º UNIMED RIO
- 12º TORRENT
- 13º GSK
- 14º NOVARTIS
- 15º APSEN
- 16º MERCK
- 17º MANTECORP
- 18º SHIRE
- 19º ROCHE
- 20º NIKKHO
- 21º BRISTOL
- 21º EMS
- 21º UNIÃO QUÍMICA / GENON
- 22º BAIRRAL
- 23º MEDLEY
- 24º BALDACCI
- 24º SANOFI-AVENTIS
- 25º ED. MANOLE
- 26º ITC
- 27º CLÍNICA JORGE JABER
- 28º CRISTÁLIA

***Agradecimento especial ao Laboratório GSK e ao Grupo A**

EDITORIAL

EDITORIAL

OPINIÃO

Especial Transtorno Bipolar

ANTONIO GERALDO DA SILVA
EDITOR

JOÃO ROMILDO BUENO
EDITOR

RICARDO A. MORENO
EDITOR CONVIDADO
Departamento e Instituto de Psiquiatria do
Hospital das Clínicas da FMUSP.
Coordenador do Programa de Transtornos
Afetivos (GRUDA) e Presidente da Associação
Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB).

Os transtornos do humor não são uma novidade já que alterações nas emoções têm sido relatadas em manuscritos tanto da Grécia como da Pérsia antiga. Cabe ressaltar que desde a primeira descrição da insanidade maniaco-depressiva o conceito de transtorno bipolar mudou consideravelmente ao longo dos últimos séculos e mudará novamente nas próximas edições do Manual Estatístico para Diagnóstico (DSM-5) e da Classificação Internacional das Doenças (CID-11).

O transtorno bipolar é comum, tem apresentações clínicas complexas, causa prejuízo funcional no paciente e sua família e cursa com elevada morbidade e mortalidade. Não é de surpreender que atualmente haja uma vasta literatura de pesquisa e que nas ultimas duas décadas tenha se dado ênfase na compreensão da sua complexidade clínica, curso, causas e fatores psicossociais associados assim como em diversas modalidades de tratamento. Para o psiquiatra clínico padrão e/ou profissional da área da saúde em psiquiatria que provêem tratamento para pacientes com transtorno bipolar, torna-se uma tarefa complicada acompanhar toda a literatura e entender o significado clínico dos achados e mais ainda, sua aplicabilidade na prática do dia, ou seja, no chamado "mundo real". De outro lado, trabalhar com evidências médicas atualizadas mune o clínico com um melhor arsenal de conhecimento para aprimorar sua prática.

O foco principal do tratamento da doença é o paciente. A doença se manifesta precocemente justamente na fase formativa da vida e o impacta na esfera cognitiva e emocional do desenvolvimento, o que se traduz, muitas vezes, em dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras que potencialmente deixam seqüelas ao longo da vida da pessoa. Por trás do indivíduo, a doença também impacta a família e os amigos do paciente, produzindo um enorme ônus tanto para a pessoa afetada e para a comunidade como um todo. Os pacientes tendem a vivenciar sua doença com culpa e vergonha, algumas vezes negando sua existência ou munidos da falsa crença da cura espontânea. O objetivo dos tratamentos deve, portanto considerar estes aspectos, e também o de atingir melhora por longo período (profilaxia) com foco na diminuição do impacto da doença (seqüelas da doença) e dos seus tratamentos (seqüelas iatrogênicas) na cognição e no funcionamento social e ocupacional. Devemos tratar a doença e não apenas suas fases ou seus sintomas, considerar a relação custo - benefício das intervenções utilizadas em função de eficácia, tolerabilidade e particularmente da sua eficiência no "mundo real".

Entretanto, a maioria dos tratamentos disponíveis até o momento continua imprecisa quer seja por eficácia incompleta ou por efeitos colaterais que limitam sua tolerabilidade. Em função disto e pela ausência de uma cura muitos pacientes questionam a necessidade de um tratamento para a doença bipolar. Determinado número deles têm a impressão que alguns tratamentos e intervenções o fazem se sentir "diferente" ou que tiraram alguma característica da sua personalidade. Daí a importância de continuar perseguindo um melhor entendimento da complexidade do transtorno bipolar para assim estarmos aptos a desenvolver tratamentos alvos que não apenas atuem nas crises agudas e tratem suas recorrências, mas com a esperança de tratar sua causa e em ultima instancia obter a cura.

Assim, o propósito desta série de artigos sobre Atualização no Tratamento do Transtorno Bipolar é primeiro, o de revisar de forma breve os aspectos que cercam o diagnóstico, a classificação da doença, suas comorbidades e a implicação delas na seleção do tratamento. Aspectos mais específicos como manejo do paciente em crise, do paciente ambulatorial e as evidências para o tratamento das fases agudas de depressão e mania/hipomania são discutidos. Lembrando que se trata de uma doença crônica e sem cura que requer de tratamento para a vida toda, na grande maioria dos casos, incluímos aspectos de prevenção primária para pessoas em risco (como por exemplo, filhos e parentes de pacientes afetados) e prevenção secundária adequada englobando aspectos da medicação, das intervenções psicossociais e da importância da adesão ao tratamento como um todo.

Para atingir nosso objetivo, a Associação Brasileira de Transtorno Bipolar em parceria com a Associação Brasileira de Psiquiatria convidou profissionais experientes e que atuam diretamente na assistência, ensino e/ou pesquisa na área transtorno bipolar. Cada um deles fez uma ampla revisão das evidências e as organizaram na forma de artigo discutindo sua aplicabilidade na prática clínica.



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

DIRETORIA EXECUTIVA

Presidente:

Antonio Geraldo da Silva - DF

Vice-Presidente:

Itiro Shirakawa - SP

1º Secretário:

Luiz Illafont Coronel - RS

2º Secretário:

Mauricio Leão - MG

1º Tesoureiro:

João Romildo Bueno - RJ

2º Tesoureiro:

Alfredo Minervino - PB

SECRETÁRIOS REGIONAIS

Norte: Paulo Leão - PA

Nordeste: José Hamilton Maciel Silva Filho - SE

Centro-Oeste: Salomão Rodrigues Filho - GO

Sudeste: Marcos Alexandre Gebara Muraro - RJ

Sul: Cláudio Meneghello Martins - RS

CONSELHO FISCAL

Titulares:

Emmanuel Fortes - AL

Francisco Assumpção Júnior - SP

Helio Lauer de Barros - MG

Suplentes:

Geder Ghros - SC

Fausto Amarante - ES

Sérgio Tamai - SP

ABP - Rio de Janeiro

Secretaria Geral e Tesouraria

Av. Presidente Wilson, 164 / 9º andar.

CEP: 20030-020

Telefax: (21) 2199.7500

Rio de Janeiro - RJ

E-mail: abp@abpbrasil.org.br

Publicidade: publicacoes@abpbrasil.org.br

////// EXPEDIENTE

EDITORES:

Antônio Geraldo da Silva

João Romildo Bueno

EDITORES ASSOCIADOS

Itiro Shirakawa

Alfredo Minervino

Luiz Carlos Illafont Coronel

Maurício Leão

CONSELHO EDITORIAL

Almir Ribeiro Tavares Júnior - MG

Ana Gabriela Hounie - SP

Analice de Paula Gigliotti - RJ

Carlos Alberto Sampaio Martins de Barros - RS

Carmita Helena Najjar Abdo - SP

Cássio Machado de Campos Bottino - SP

César de Moraes - SP

Elias Abdalla Filho - DF

Érico de Castro e Costa - MG

Eugenio Horácio Grevet - RS

Fausto Amarante - ES

Fernando Portela Câmara - RJ

Flávio Roithmann - RS

Francisco Baptista Assumpção Junior - SP

Helena Maria Calil - SP

Humberto Corrêa da Silva Filho - MG

Irismar Reis de Oliveira - BA

Jair Segal - RS

João Luciano de Quevedo - SC

José Alexandre de Souza Crippa - SP

José Cássio do Nascimento Pitta - SP

José Geraldo Vernet Taborda - RS

Josimar Mata de Farias França - AL

Marco Antonio Marcolin - SP

Marco Aurélio Romano Silva - MG

Marcos Alexandre Gebara Muraro - RJ

Maria Alice de Vilhena Toledo - DF

Maria Dilma Alves Teodoro - DF

Mário Francisco Pereira Juruena - SP

Paulo Belmonte de Abreu - RS

Paulo Cesar Geraldês - RJ

Sergio Tamai - SP

Valentim Gentil Filho - SP

Valéria Barreto Novais e Souza - CE

William Azevedo Dunningham - BA

CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL

Antonio Pacheco Palha (Portugal), Marcos Teixeira (Portugal), José Manuel Jara (Portugal), Pedro Varandas (Portugal), Pio de Abreu (Portugal), Maria Luíza Figueira (Portugal), Julio Bobes Garcia (Espanha), Jerónimo Sáiz Ruiz (Espanha), Celso Arango López (Espanha), Manuel Martins (Espanha), Giorgio Racagni (Italia), Dinesh Bhugra (Londres), Edgard Belfort (Venezuela)

Jornalista Responsável: Lucia Fernandes

Projeto Gráfico, Editoração Eletrônica e Ilustração: Lavinia Góes

Produção Editorial: Luan Comunicação

Impressão: Gráfica Editora Pallotti



8/artigo

A Adesão Terapêutica no
Transtorno Bipolar

por *ÉRICO CASTRO-COSTA* e
ANTÔNIO GERALDO SILVA

14/artigo

Tratamento da
Depressão Bipolar

por *BENY LAFER* e
FABIANO G. NERY

24/artigo

Tratamento de Manutenção
no Transtorno Bipolar

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

38/artigo

Abordagens Psicossociais

por *DANIELLE BIO* e *BERNARDO GOMES*

A ADESÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO BIPOLAR

Resumo

A adesão terapêutica é um importante problema para o tratamento das doenças crônicas. No transtorno bipolar, a não-adesão terapêutica contribui para o abismo entre a eficácia e efetividade do tratamento desses pacientes.

A ausência de adesão terapêutica é freqüente no transtorno bipolar com estudos demonstrando taxas de até 50% de não-adesão em pacientes americanos. Múltiplos fatores foram associados a não-adesão no transtorno bipolar. Dentre eles pode-se destacar os sócio-demográficos, as atitudes diante a doença/tratamento e os fatores relacionados especificamente com o tratamento. Apesar disso, a mensuração da não-adesão terapêutica é um grande desafio, com instrumentos que não conseguem garantir uma boa acurácia. Por último, o uso de intervenções psicossociais, podem melhorar a adesão terapêutica dos pacientes portadores do transtorno bipolar.

Palavra-chaves: adesão terapêutica, transtorno bipolar e intervenções psicossociais

1. INTRODUÇÃO

A adesão terapêutica é um importante problema para o tratamento das doenças crônicas. Segundo o relatório da Organização Mundial de Saúde (2003), 50% dos pacientes com doença crônica dos países desenvolvidos não fazem uso de suas medicações conforme as recomendações de seus médicos. O termo "adherence" em português adesão, descreve a atitude ou comportamento do paciente em seguir as recomendações médicas (Horne, 2006) e também é utilizado em substituição ao termo "compliance" (termo sem tradução adequada), e que significa seguir as recomendações médicas sem modificá-las por vontade própria.

Com isso, a melhor definição para a ausência da adesão terapêutica está baseada na administração da medicação de maneira diferente da prescrita pelo médico. Dentre as diferentes formas de

alteração da administração pode-se destacar: a redução ou modificação na freqüência das doses, o uso somente sintomatológico e não profilático dos medicamentos e as descontinuações temporárias ou permanentes do tratamento.

Os principais fatores associados a adesão terapêutica estão relacionados com a compreensão e a crença individual dos pacientes sobre as doenças do que as recomendações médicas propriamente ditas. Em geral, uma grande proporção dos pacientes apresentam percepções negativas dos tratamentos farmacológicos como: eles fazem mal, causam dependência, são químicos ao invés de naturais, e por isso deveriam ser evitados (Horne et al,1999). Por outro lado, fatores como tipo ou gravidade de doença, qualidade de informação fornecida ao paciente ou variáveis sócio-demográficas específicas não estão relacionados com a adesão terapêutica (Horne, 2006).

2. TRANSTORNO BIPOLAR E A NÃO-ADESÃO TERAPÊUTICA

O transtorno bipolar é uma condição crônica caracterizada pela recorrência dos episódios maníacos, depressivos e mistos (Sajatovic, 2005). A prevalência do transtorno bipolar ao longo da vida é estimado em 1%, embora evidências recentes sugerem que essas taxas podem chegar a 5% quando se considera o espectro bipolar (Hirschfeld e cols, 2005; Kessler e cols, 2006). Além de ser a 6 principal causa de incapacidade médica entre pacientes entre 15 a 44 anos (Sajatovic, 2005).

Entre os principais tratamentos disponíveis atualmente, destacam-se o lítio, os agentes anticonvulsivantes e os antipsicóticos de segunda geração (Buckley, 2008; Miklowitz & Johnson, 2006). Entretanto, como em várias condições crônicas, os sintomas no transtorno bipolar são intermitentes e a ausência de adesão terapêutica é freqüente (Miklowitz & Johnson, 2006), estando asso-



ciada com pior controle dos quadros (Gonzalez-Pinto e cols, 2006; Baldessarini e cols, 2006; Gianfrancesco e cols, 2008) e inúmeras recaídas (Altman e cols, 2006).

Em um estudo americano, Scott (2002a) observou que entre 30% a 50% dos indivíduos em uso de medicação profilática deixam de tomá-la pelo menos uma vez em um período de um ano. Entretanto, Baldessarini e cols (2008) demonstrou que o problema pode ser ainda mais sério, com 34% dos pacientes estabilizados não tomando pelo menos uma dose da medicação em um período de 10 dias.

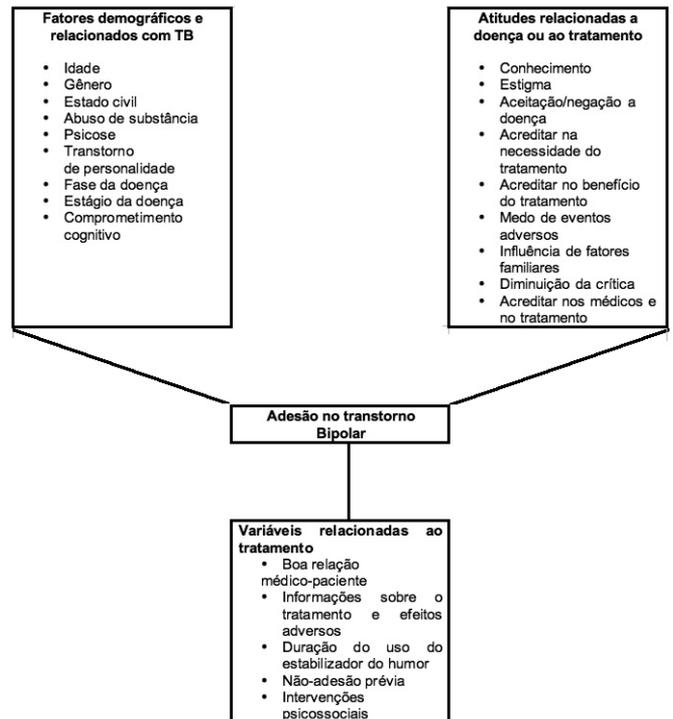
É considerado como uma não-adesão clinicamente relevante no transtorno bipolar, a perda de pelo menos 20% a 30% das doses prescritas dos medicamentos administrados (Scott e cols, 2002b; Velligan e cols, 2009). Em dois grandes estudos com veteranos de guerra bipolares, as taxas de não-adesão foram maiores chegando a 45,9% para aqueles em uso de lítio e anticonvulsivantes (Sajatovic e cols, 2007a) e 48,1% para aqueles em uso de antipsicóticos (Sajatovic e cols, 2006).

3. FATORES ASSOCIADOS A NÃO-ADESÃO

Múltiplos fatores foram associados a não-adesão no transtorno bipolar. Dentre os fatores sócio-demográficos podemos destacar o gênero (Copeland e cols, 2008), a idade (Baldessarini, 2008), a raça (Copeland e cols, 2008; Jonhson e cols, 2007) e o nível educacional (Baldessarini, 2008), enquanto que dentre os fatores clínicos enumera-se a dependência do álcool (Baldessarini, 2008; Copeland e cols, 2008), as comorbidades com outros transtornos mentais (Baldessarini, 2008), o episódio maníaco (Copeland e cols, 2008) e a gravidade do episódio depressivo (Jonhson e cols, 2007).

Entretanto, a não-adesão é um comportamento relacionado as experiências e decisões específicas do paciente que devem ser levadas em questão. A satisfação do paciente com a medicação é um importante preditor de melhora da adesão (Copeland e cols, 2008; Jonhson e cols, 2007), porém efeitos adversos como comprometimento cognitivo (Jonhson e cols, 2007), sintomas extrapiramidais, sedação, disfunção sexual e ganho de peso estão associados com uma pior adesão (Zarate, 2000; Jonhson e cols, 2007). Recentemente, Berk e cols, 2010 publicou uma figura que relaciona os fatores associados em três dimensões que está adaptada ao lado (Figura 1).

Figura 1: Fatores que influencia a adesão no transtorno bipolar



4. MENSURAÇÃO DA NÃO-ADESÃO TERAPÊUTICA

A grande dificuldade existente no momento para a mensuração da não-adesão terapêutica é a ausência de instrumentos que consigam discriminar com acurácia as dimensões desse fenômeno que variam desde de: a não-adesão parcial, até a não-adesão irregular a total. Avaliações precisas da não-adesão terapêutica em pacientes bipolares é extremamente difícil e complexa (Sajatovic et al, 2004). Essa dificuldade ainda é exacerbada pela ausência de consenso em qual é o melhor instrumento para medir a não-adesão (Pomykacz e cols, 2007).

Não existe até o momento, nenhuma medida que seja considerada a ideal. Os métodos mais usados incluem instrumentos auto-aplicados, instrumentos que avaliam a percepção dos familiares ou de outras pessoas diretamente envolvidas no cuidados dos pacientes, testes biológicos (avaliação dos níveis plasmáticos dos

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

por **ÉRICO CASTRO-COSTA e
ANTÔNIO GERALDO SILVA**

fármacos) e avaliações independentes dos padrões de não-adesão (Berk e cols, 2010). Entretanto, todos esses instrumentos apresentam suas limitações. Sugere-se que instrumentos auto-aplicativos não são confiáveis ou subestima a não-adesão terapêutica dos pacientes (Sajatovic e cols, 2007b). Porém, Scott (2000) demonstrou que há uma alta correlação entre os resultados dos instrumentos auto-aplicativos e os valores séricos do lítio.

Recentemente, Byerly e cols (2005) utilizou a monitorização eletrônica para avaliação da adesão terapêutica de pacientes ambulatoriais, achando taxas em torno de 50% de não-adesão. Entretanto os clínicos que avaliaram os mesmos pacientes relataram que não havia problemas de adesão, mostrando assim uma grande discrepância entre os resultados. Embora a monitorização eletrônica apresenta resultados mais confiáveis, os seu alto custo torna o método difícil para a utilização na rotina clínica. Além de na informar se o paciente ingeriu o medicamento, ou simplesmente retirou-o das embalagens. Do mesmo modo a dosagem plasmática, não garante que a adesão terapêutica, já que a administração dos medicamentos por poucos dias pode alcançar níveis plasmáticos apropriados (Vieta, 2005).

Em virtude das limitações apresentadas acima, a maneira mais confiável e prática para avaliar a adesão terapêutica é a combinação dos vários métodos como avaliações auto-aplicativas, avaliações com os familiares ou dosagens plasmáticas não-programadas.

5. INTERVENÇÕES PSICOSSOCIAIS

A combinação entre a farmacoterapia e a psicoterapia provavelmente é a melhor maneira em alcançar uma boa adesão terapêutica (Colom e cols, 2003). Peet & Harvey (1991) conduziram um estudo de 6 semanas no qual o grupo que sofreu a intervenção (vídeo e informações escritas) relataram que perderam menos doses do que o grupo controle, no entanto esse resultado não apresentou diferenças estatisticamente significativas. Além disso, os valores plasmáticos do lítio medidos entre os dois grupos também não foram diferente.

Por outro lado, Dogan & Sabanciogullari (2003) demonstrou que pacientes bipolares que receberam 3 sessões educativas sobre o transtorno, o tratamento e a qualidade de vida, usaram de maneira mais regular as medicações com redução dos sintomas durante o período do estudo (3 meses).

Em outros estudos que não restringiram somente ao aumento

do conhecimento sobre a doença, mas que incluíram estratégias cognitivas e comportamentais, o grupo que sofreu a intervenção apresentou melhora significativa da adesão terapêutica (Cochran, 1984; Scott & Tacchi, 2002; Depp e cols, 2007; Berk e cols, 2008)

6. CONCLUSÃO

A não-adesão terapêutica é um grande problemas para o tratamento das doenças crônicas. O tratamento do transtorno bipolar não é diferente, apresenta problemas de não-adesão que estão associados a fatores demográficos, a atitudes relacionadas a doença e ao tratamento e a fatores associados ao tratamento. Finalmente, as evidências demonstram que as intervenções psicossociais podem melhorar a adesão terapêutica no tratamento bipolar. No entanto, até o momento não existem trabalhos brasileiros que avaliam a adesão terapêutica dos pacientes brasileiros.



Referências

1. Altman S, Haeri S, Cohen LJ, et al. Predictors of relapse in bipolar disorder: a review. *J Psychiatr Pract*, 2006; 12(5):269-282.
2. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord*, 2006; 8(5): 625-639.
3. Baldessarini RJ, Perry R, Pike J. Factors associated with treatment nonadherence among US bipolar disorder patients. *Hum Psychopharmacol*, 2008; 23(2):95-105.
4. Berk L, Mcneil C, Castle D, Berk M. The importance of the treatment alliance in bipolar disorder. In *Psychotherapies for the Psychoses*, Gleeson JFM, Killackey E, Krstev H (Eds). Routledge: Britain.
5. Berk L, Hallan KT, Colom F, Vieta E, Hasty M, Macneil C, Berk M. Enhancing medication adherence in patients with bipolar disorder. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 2010; 25:1-16.
6. Buckley PF. Update on the treatment and management of schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Spectr*, 2008; 13 suppl 11-10.10,quiz 11-12.
7. Byerly M, Fisher R, Whatley K et al. A comparison of electronic monitoring vs. Clinician rating of antipsychotics adherence in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2005; 133:129-133.
8. Cochran SD. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol*, 1984; 52: 873-878.
9. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A et al. A randomized Trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry*, 2003; 60:402-407.
10. Copeland LA, Zeber JE, Salloum IM, et al. Treatment adherence and illness insight in veterans with bipolar disorder. *J Nerv Ment Dis*, 2008; 196(1):16-21.
11. Crowe M, Wilson L, Inder M. Patient's reports of the factors influencing medication adherence in bipolar disorder – An integrative review of the literature. *Int J Nurs Stud*, 2011; 48, 894-903.
12. Depp CA, Lebowitz BD, Patterson TL, Lacro JP, Jeste DV. Medication adherence skills training for middle aged and elderly adults with bipolar disorder, development and pilot study. *Bipolar Disorder*, 2007; 9:636-645.
13. Gianfrancesco FD, Sajatovic M, Rajagopalan K, et al. Antipsychotic treatment adherence and associated mental health care use among individuals with bipolar disorder. *Clin Ther*, 2008; 30(7):1358-1374.
14. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Alonso M, et al. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment. *Bipolar Disord*, 2006; 8(5):618-624.
15. Hirschfeld RM, Vornik LA. Bipolar disorder: costs and comorbidity. *AM J Manag Care*, 2005; 11(suppl 3):85-90.
16. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health*, 1999; 14, 1-24.
17. Horne R. Compliance, adherence and concordance: implications for asthma treatment. *Chest*, 2006; 130, 56-72.
18. Johnson FR, Ozdemir S, Manjunath R, et al. Factors that effect adherence to bipolar disorder treatments: a stated-preference approach. *Med Care*, 2007; 45(6):545-552.
19. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of US workers. *Am J Psychiatry*, 2006; 163(9):1561-1568.
20. Miklowitz DJ, Johnson SL. The psychopathology and treatment of bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol*, 2006; 2(1): 199-235.
21. Peet M & Harvey NS. Lithium maintenance, 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*, 1991; 158: 197-200.
22. Pomykacz B, Mao M, Weiss RD, Teter CJ. A review of brief medication-adherence instrument used in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*, 2007; 15: 259-263.
23. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar

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

por **ÉRICO CASTRO-COSTA e**
ANTÔNIO GERALDO SILVA

- disorder. Psychiatr Serv, 2004; 55: 264-269.
- 24. Sajatovic M. Bipolar disorder: disease burden. AM J Manag Care, 2005; 11(suppl 3): 85-90.
- 25. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, et al. Treatment adherence with antipsychotic medications in bipolar disorder. Bipolar Disord, 2006; 8(3):232-241.
- 26. Sajatovic M, Valenstein M, Blow FC, et al. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. Psychiatr Serv, 2007a; 58(6):855-863.
- 27. Sajatovic M, Chen PJ, Dines P, Shirley ER. Psychoeducational approaches to medication adherence in patients with bipolar disorder. Dis Manag Health Out, 2007b; 15:181-192.
- 28. Scott J. Using health belief models to understand the efficacy-effectiveness gap for mood stabilizer treatments. Neurobiology, 2000; 46(Suppl 1):13-15.
- 29. Scott J, Pope M. Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. J Clin Psychiatry, 2002; 63:384-90.
- 30. Scott J & Tacchi MJ. A pilot study of concordance therapy for individuals with bipolar disorders Who are non-adherent with lithium prophylaxis. Bipolar Disord, 2002; 4: 386-392.
- 31. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. J Clin Psychiatry, 2009; 70(Suppl 4): 1-46[quiz 47-8]
- 32. Vieta E. Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. J Clin Psychiatry, 2005; 66(Suppl 1): 24-29.
- 33. Zarate CA., Jr. Antipsychotic drug side effect issues in bipolar manic patients. J Clin Psychiatry, 2000(61suppl): 852-63.

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

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 esteio 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.

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 para 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

ABORDAGENS PSICOSSOCIAIS

Introdução

Ao longo dos últimos anos, especialmente na última década, a avaliação de diversas abordagens psicoterápicas foi incluída na agenda de pesquisa do transtorno bipolar (TB) do humor. Se até o final da década de 90 existiam pouco mais de dois estudos controlados publicados na literatura, apenas nos últimos dois anos foram publicados ao menos 12 ensaios clínicos com utilização de grupo controle. Este grande crescimento pode ser explicado pela mudança de visão que se tinha em relação ao TB, que passou a considerar a presença de sintomatologia residual fora de episódios de humor (Judd et al., 2002), o enorme impacto na vida funcional dos indivíduos (Magliano et al., 2009) e o próprio custo social atribuível a doença (Fajutrao et al., 2009). Somado a isso, estudos recentes têm demonstrado que quanto maior o número de episódios de humor pior a resposta destes pacientes (Pacchiarotti et al., 2011) ao tratamento medicamentoso. Desta forma, novos esforços foram empregados no sentido de aumentar o período de remissão da doença e de melhorar o manejo de sintomas e problemas relacionados a ela. Dentro deste contexto, o uso de abordagens estruturadas que se destinam especificamente ao tratamento do TB começaram a ser desenvolvidas.

As diferentes abordagens psicoterápicas estruturadas têm procurado aumentar o tempo de remissão da doença, aumentar a adesão ao tratamento medicamentoso, lidar com fatores de estresse e melhorar as habilidades de comunicação e resolução de problemas destes pacientes. Na ampla maioria dos ensaios clínicos que avaliaram a eficácia destas abordagens, elas são inclusas em condição add-on, ou seja, como uma condição adicional ao tratamento farmacológico tradicionalmente oferecido a estes pacientes, embora existam algumas exceções (Swartz et al., 2009).

Este artigo tem o objetivo de fornecer uma breve visão das diversas abordagens atualmente testadas no TB. Por tal razão foram

incluídos apenas estudos que utilizaram uma condição controle, com um número mínimo total de 40 participantes e que tenham sido publicados nos últimos dez anos.

Abordagens Psicoterápicas

- Terapia Cognitivo Comportamental (TCC)

a) Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) individual

A terapia cognitivo comportamental foi originalmente desenvolvida por Beck e colaboradores para o tratamento da depressão unipolar, sendo posteriormente avaliada em numerosos ensaios clínicos em uma ampla diversidade de quadros (Beck, 2005). Embora existam variações significativas dentro desta abordagem, alguns autores apontam semelhanças importantes nas mais diversas formas de terapia cognitiva, com destaque para o papel da mediação cognitiva dos sintomas e comportamentos (Knapp e Beck, 2008).

A abordagem cognitiva foi a primeira psicoterapia testada em um ensaio controlado para pessoas com TB (Cochran, 1984). Hoje, ao menos quatro protocolos de tratamento estão publicados descrevendo a abordagem cognitiva comportamental em pessoas com TB (Newman et al., 2002; Basco e Rush, 2009; Lam, 1999 e Scott, 2001). Fundamentalmente, a diferença entre eles pode ser atribuída à inclusão maior ou menor de técnicas cognitivas. Todos estes manuais publicados foram avaliados por pelo menos um ensaio clínico controlado e, em sua maioria, incluíram pacientes em fase de remissão da doença ou subsindrômicos. No entanto, os resultados destes estudos são variáveis conforme será visto a seguir, possivelmente por serem estudos com protocolos de tratamento diferentes aplicados em fases distintas da doença. Neto (2004) aponta os seguintes objetivos da TCC no TB:

Psicóloga pesquisadora colaboradora do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Mestre em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

1. Educar pacientes, familiares e amigos sobre o TB, seu tratamento e dificuldades associadas à doença
 2. Ajudar o paciente a ter um papel mais ativo no seu tratamento
 3. Ensinar métodos de monitoração da ocorrência, gravidade e curso dos sintomas maníaco-depressivos
 4. Facilitar a cooperação com o tratamento
 5. Oferecer técnicas não farmacológicas para lidar com pensamentos, emoções e comportamentos problemáticos
 6. Ajudar a controlar sintomas leves sem a necessidade de modificar a medicação
 7. Ajudar a enfrentar fatores de estresse que podem interferir no tratamento ou precipitar episódios de mania ou depressão
 8. Estimular que o paciente aceite a doença
 9. Diminuir trauma e estigmas associados
 10. Aumentar o efeito protetor da família
11. Ensinar habilidades para lidar com problemas, sintomas e dificuldades

Lam (2003) aplicou um protocolo desenvolvido por seu grupo em um ensaio controlado com 103 pacientes com TB tipo I, em eutímia. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo que o grupo controle foi mantido sob uso de medicação apenas e o grupo experimental, além do uso de medicação padrão, participava de 12 a 18 sessões de TCC individual, distribuídos em seis meses de tratamento. Após 12 meses de seguimento, os pacientes que participaram das sessões de TCC apresentaram uma presença de episódios significativamente menor do que aqueles do grupo controle (44% X 75%, respectivamente). Além disso, os pacientes do grupo de TCC apresentaram número menor de dias em episódio, melhor funcionamento social e maior adesão ao tratamento medicamentoso. O mesmo grupo de pacientes foi reavaliado após 30 meses de sua entrada no estudo, ou seja, após 24 meses do fim da intervenção. As taxas de recaída foram mantidas significativamente menores no grupo de TCC em episódios depressivos,

mas não para episódios de mania. Um terceiro estudo deste grupo utilizando a mesma amostra clínica encontrou que pacientes do grupo de TCC que atribuíam sintomas leves de mania a características próprias tinham maior chance de recaídas da doença no período de seis meses pós-tratamento, mesmo quando controladas outras características confundidoras como escores de humor e números de episódios prévios (Lam et al., 2005c). Tais características estariam relacionadas ao sistema de crenças dos pacientes, o que pode significar que a TCC deste grupo de pacientes com TB deverá require um trabalho adicional de reestruturação cognitiva (Lee et al., 2010).

Um grupo australiano aplicou um protocolo próprio que envolvia terapia cognitiva e técnicas emotivas derivadas da Gestalt terapia a um grupo de pacientes com TB I ou II eutímicos ou levemente sintomáticos (Ball et al., 2006). Ao todo foram aplicadas 20 sessões deste tratamento individual por seis meses no grupo experimental que foi comparado a um grupo controle que recebia breve educação sobre a doença. Todos foram mantidos sob uso de medicação psiquiátrica. Após a intervenção, os pacientes do grupo de TCC apresentaram escores significativamente menores de depressão quando comparados ao grupo controle. Após 12 meses do fim do período de tratamento psicoterápico, os pacientes do grupo de TCC mostraram uma tendência ($p=0,06$) a um maior período até novo episódio depressivo e uma melhora dos sintomas de depressão quando comparado o período de 18 meses prévios ao início do tratamento.

O maior estudo que envolveu unicamente a abordagem cognitivo comportamental foi realizado no Reino Unido e incluiu cinco centros de estudos (Scott et al, 2006). Este estudo aplicou um protocolo desenvolvido por sua primeira autora (Scott, 2001) com 22 sessões individuais realizadas em 26 semanas. Por sua tentativa de avaliar a efetividade desta abordagem, os critérios de inclusão foram bastante amplos, sendo incluídos pacientes em episódio da doença (32%), por exemplo. Ao todo foram inclusas 253 pessoas em uso de medicação que podiam ser selecionadas aleatoriamente para participar do tratamento com TCC ou ser mantidas apenas em uso de medicação. Após 18 meses de seguimento, não foram encontradas diferenças significativas para recorrência de novos episódios de humor entre os grupos. Contudo, uma análise post hoc demonstrou que TCC era eficaz na prevenção de novos episódios da doença naqueles pacientes que apresentavam menos de 12 episódios prévios.

Um grupo canadense utilizou uma abordagem cognitiva individual descrita em Basco e Rush (2007) em um estudo que comparou a TCC com psicoeducação (Zaretsky et al., 2007 e 2008). Ao

ARTIGO //

por **DANIELLE BIO e**
BERNARDO GOMES

todo, 79 pacientes com TB I ou II em remissão total ou parcial dos sintomas foram incluídos. Inicialmente, os pacientes participavam de sete sessões de psicoeducação sendo depois aleatoriamente mantidos em tratamento medicamentoso apenas ou encaminhados para o tratamento experimental com TCC que durava 13 sessões. Após um ano de seguimento, os pacientes do grupo de TCC apresentaram 50% menos dias de humor depressivo e menores escores de elevações de medicação antidepressiva do que aqueles que unicamente receberam psicoeducação.

b) Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) em grupo:

Quando aplicada no formato em grupo, a TCC tem demonstrado eficácia equivalente ou superior ao seu formato individual (Piet et al., 2010). Além deste fato, o formato em grupo pode favorecer a troca de experiências pessoais e comportamentos adaptativos sobre o manejo da doença, aumentando a sensação de controle dos pacientes (Scott e Gutierrez, 2004). E ainda, aumenta a disponibilidade de atendimento de qualidade de um número cada vez maior de pacientes, principalmente em instituições públicas, possibilitando a criação de elos sociais saudáveis entre os participantes uma vez que é freqüente o sentimento de isolamento entre pessoas com esse transtorno.

Os estudos recentemente publicados de intervenções psicoterapêuticas para pessoas com TB têm utilizado o formato em grupo, o que também pode ser observado na TCC. Na maior parte das vezes, foram realizadas adaptações de protocolos de terapia cognitiva individual para o formato de grupo. Um grupo espanhol publicou dois estudos que testaram uma adaptação do protocolo proposto por Lam (1999). Após o estudo inicial com pequena amostra (n=20) (González-Isasi et al., 2010), estes autores aplicaram uma intervenção estruturada de 20 sessões em 20 pacientes medicados com TB I ou II, em fase eutímica ou com sintomas subsindrômicos de depressão que foram comparados a um grupo controle, com igual número de participantes, mantido apenas sob uso de medicação (Isasi et al., 2010). Importante destacar que uma porcentagem grande de pacientes (70%) apresentava sintomas residuais de depressão. Após 12 meses do fim da intervenção, o grupo que participou das sessões de TCC apresentou um número significativamente menor de novas internações hospitalares, menor escore de depressão, mania e ansiedade ao longo de todo período de seguimento, e um aumento significativo em escala que media adaptação social.

Alguns estudos encontrados na literatura desenvolveram protocolos originais de atendimento em grupo utilizando aborda-

gens cognitivas. Um grupo australiano desenvolveu um protocolo próprio de intervenção em grupo, com 12 sessões, baseado em elementos-chave que já demonstraram ser benéficos para pessoas com TB (Castle et al., 2007). Utilizando este protocolo, um estudo incluiu 84 pacientes com TB I e II que foram selecionados de modo aleatório para condição controle, que envolvia tratamento medicamentoso padrão e contato telefônico semanal, ou para condição experimental, definida como tratamento medicamentoso padrão e intervenção psicoterápica em grupo. A análise de sobrevivência conduzida nos nove meses pós tratamento mostrou que os pacientes que participaram da intervenção em grupo permaneceram significativamente por mais tempo sem novos episódios de humor. Contudo, não houve diferença significativa nas escalas que aferiram humor em nenhum dos intervalos observados (Castle et al., 2010).

A comorbidade com transtornos do uso de substâncias é apontada como um grave fator de piora prognóstica em TB (Wess et al., 2000). Infelizmente, pouco se sabe sobre a eficácia de abordagens psicoterápicas em pacientes com ambos os quadros. Um grupo ligado ao Mclean Hospital de Harvard desenvolveu a única abordagem descrita na literatura para tratar as duas comorbidades, chamada de Terapia de Grupo Integrada (Weiss et al., 2000). Esta abordagem estruturada aplica o modelo cognitivo comportamental de prevenção de recaída em 20 sessões semanais de uma hora. Um estudo com 62 pacientes com TB I e II em uso de substância e com sintomas de humor moderados investigou o uso desta abordagem comparando-a a grupos de aconselhamento a usuários de drogas. Todos os pacientes estavam em uso de medicações e os grupos foram distribuídos aleatoriamente alocando igual número de pacientes. Em oito meses de seguimento, aqueles pacientes que participaram das sessões de Terapia de Grupo Integrada passaram significativamente menos dias em uso de álcool, porém estes pacientes apresentaram maior severidade de sintomas de humor do que aqueles do grupo de aconselhamento (Weiss et al., 2007).

Outro estudo deste mesmo grupo buscou avaliar a efetividade de uma versão abreviada desta intervenção aplicada em uma população de atendimento primário (Weiss et al., 2009). O desenho aplicado foi o mesmo anterior, ou seja, foi comparada a intervenção experimental, agora com 12 sessões de aconselhamento em grupo, sendo que ambos os grupos eram mantidos em uso de medicamentos. Ao todo foram incluídos 61 pacientes distribuídos nos dois grupos. Após três meses de seguimento, os achados do estudo anterior foram reproduzidos observando uma diferença favorável ao grupo de Terapia de Grupo Integrada em escores de severidade de adicção ao álcool.

Psicólogo pesquisador colaborador do Programa de Transtorno Bipolar (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Doutor em Ciências pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.



c) Estudos no Brasil

Dois estudos brasileiros iniciados no mesmo ano buscaram avaliar a efetividade de uma intervenção cognitivo comportamental em grupo para pessoas com TB. O primeiro a ser publicado foi desenvolvido pelo Programa de Transtorno Bipolar – PROMAN do IPQ-FMUSP e foi baseado em parte na intervenção proposta por Scott (2001). Neste estudo, 50 pacientes com TB I e II foram aleatoriamente selecionados para serem mantidos em tratamento padrão medicamentoso ou a este somado uma intervenção cognitivo comportamental em grupo com 18 sessões, por um período total de 6 meses (Gomes et al., 2011). Todos os pacientes estavam em eutímia na sua entrada no estudo, aferida por escores inferiores a 6 na Escala Young de Mania e 8 na Escala de Depressão de Hamilton de 17 itens. Os grupos foram montados de forma sucessiva dois a dois, ou seja, um grupo controle para um grupo experimental de acordo com um número mínimo de pacientes por grupo. A medida de desfecho principal adotada foi o intervalo de tempo em semanas até um novo episódio de humor. Após 12 meses de seguimento, não foram observadas diferenças entre os grupos para tempo até primeiro novo episódio, bem como na proporção de pacientes que apresentaram episódios. Contudo, uma análise da mediana dos intervalos de tempo entre aqueles pacientes que apresentaram ao menos um episódio demonstrou uma diferença significativa ($U = -2,554, p = 0,011$) em favor dos pacientes que participaram da TCC. Em outras palavras, o tempo até um novo episódio de humor foi significativamente maior entre aqueles pacientes do grupo de TCC. A sequência de sessões deste protocolo está descrita na tabela 1.

O segundo estudo foi desenvolvido no Instituto de Psiquiatria da UFRJ. O protocolo aplicado consistiu de 14 sessões de TCC de duas horas cada, utilizando como base o protocolo proposto por Basco e Rush (2007). Foram incluídos 41 pacientes com TB I ou II que estavam em eutímia ou levemente sintomáticos e em uso de um estabilizador de humor por pelo menos um mês antes do início do estudo. Os pacientes de ambos os grupos foram avaliados com escalas que mediam sintomas depressivos, maníacos, de ansiedade e de desesperança em três momentos: ao início, no meio e após o término da intervenção. Os autores observaram uma redução significativa em todas as escalas dentro do grupo que participou da intervenção experimental (da Costa et al., 2011).

Tabela 1. Protocolo de Sessões de Terapia Cognitivo Comportamental (Gomes et al. 2011).

Parte I: Educação sobre a doença

Sessão 1: Apresentação dos membros e entrega do material

Sessão 2: Introdução à TCC no TB

Sessão 3: O que é TB?

Sessão 4: Tratamento farmacológico

Parte II: Estratégias de manejo

Sessão 5: Ritmos circadianos e monitoria do humor

Sessão 6a: Pensamentos depressivos

Sessão 6b: Reestruturação cognitiva

Sessão 7: Comportamentos depressivos

Sessão 8: Pensamentos de mania

Sessão 9: Comportamentos em mania

Parte III: Problemas específicos

Sessão 10: Resolução de problemas

Sessão 11a: Estresse e TB

Sessão 11b: Aprendendo a relaxar

Sessão 12: Comunicação assertiva

Sessão 13: O papel da família e da sociedade

Parte IV: Prevenção d Recaída

Sessão 14: Revisão das sessões anteriores

Sessão 15: Prevenção de recaídas 1ª parte

Sessão 16: Prevenção de recaídas 2ª parte

- Terapia Interpessoal de Ritmos Circadianos (TIP)

A TIP foi desenvolvida por Gerald Klerman para o tratamento da depressão unipolar (Klerman et al., 1984). É uma forma de terapia estruturada baseada em teorias psicodinâmicas, especialmente a Teoria do Apego de John Bowlby e as idéias de Harry Stack Sullivan. Esta abordagem entende que toda doença ocorre em um contexto de relações interpessoais. A TIP não se dedica a construir suposições a respeito da etiologia dos quadros tratados, mas sim a melhorar o número e a qualidade de relações interpessoais na vida do paciente (Frank apud Leahy e Johnson, 2004). Tradicional-

ARTIGO //

por **DANIELLE BIO e
BERNARDO GOMES**

mente, a TIP identifica áreas interpessoais que estão afetando o paciente, classificadas como luto, disputa de papéis interpessoais, transição de papéis ou déficits interpessoais (de Mello, 2004).

No tratamento do transtorno bipolar, algumas alterações foram realizadas dentro do modelo tradicional de TIP. A primeira delas foi a inclusão de uma quinta área-problema o luto pela perda do "self-saudável", muito comum entre estes pacientes. Outra modificação origina-se da hipótese de que a ruptura dos ritmos circadianos em indivíduos com a doença aumenta a probabilidade de novas recorrências de episódios de humor (Frank apud Leahy e Johnson, 2004). Assim, regulação dos ritmos circadianos é uma prioridade nesta abordagem que ensina aos pacientes estratégias para criação de rotinas, monitoramento da intensidade e frequência de interações sociais e de seu humor.

Um dos raros estudos a incluir pacientes em qualquer um dos episódios da doença bipolar (mania, misto e depressivo) utilizou a Terapia Interpessoal de Ritmos Circadianos, incluindo um total de 175 pacientes medicados com TB tipo I (Frank et al., 2005). Seu desenho envolvia duas fases: uma de tratamento agudo e outra de manutenção e seguimento por até dois anos. Os participantes poderiam ser alocados de modo aleatório em uma das quatro condições: fase aguda e fase de manutenção com TIP, fase aguda com TIP e manutenção com psicoeducação breve, fase aguda com psicoeducação breve e manutenção com TIP, ou ambas as fase com psicoeducação. Após o período de seguimento, foi observado que a aqueles pacientes que participaram de sessões de TIP durante a fase aguda permaneceram significativamente mais tempo sem novos episódios de humor. Contudo, não houve diferença entre as abordagens para tempo de recuperação do episódio inicial. Além disso, a TIP iniciada durante o período de manutenção não apresentou diferença significativa na prevenção de novas recorrências no seguimento.

Um artigo posteriormente publicado por este grupo, com a mesma coorte de pacientes, analisou os dados de recuperação funcional ocupacional destes pacientes, medida através de uma escala que aferia a qualidade de relacionamento e de ocupação (Goldstein, 1978). O principal achado deste trabalho foi que os pacientes que participaram de sessões de TIP na fase ativa do estudo alcançaram uma recuperação funcional mais rápida do que aqueles que participaram de psicoeducação breve. Após os dois anos de seguimento, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos para nível de funcionamento ocupacional.

- Programa de Objetivos de Vida (POV)

Um grupo americano desenvolveu uma abordagem psicoterapêutica estruturada para ser aplicada especificamente em grupo e no TB (Bauer et al., 2006). Esta abordagem parte de um modelo médico sobre a doença, reconhecendo o hiato que existe entre eficácia e efetividade do tratamento prescrito para o TB. Seus autores buscaram desenvolver um programa que atendesse demandas comuns entre estes pacientes: aumentar as habilidades de manejo da doença pelo próprio paciente; informar sobre a doença seguindo guidelines americanos; melhorar o acesso dos pacientes a um continuado programa de cuidados sistemáticos provido por enfermeiros e psiquiatras (Bauer apud Leahy e Johnson, 2004). A abordagem inclui, em uma fase, seis sessões estruturadas de psicoeducação sobre a doença e, em uma segunda fase opcional, sessões focadas em desenvolver habilidades de resolução de problemas, a fim de melhorar a recuperação funcional do indivíduo.

Esta abordagem apresenta os dois estudos com os maiores números de participantes entre aqueles que investigaram abordagens psicoterápicas no TB, ambos multicêntricos. O primeiro deles envolveu 306 pacientes com TB tipo I e II, sendo que 87% encontravam-se internados no início do estudo e todos em episódio agudo da doença. Os participantes foram aleatoriamente selecionados para participar de um programa de cuidados sistemáticos ou para tratamento padrão. O grupo de cuidados sistemáticos, além de receber tratamento farmacológico padrão, participou de sessões de POV, recebia monitoramento telefônico regular e mantinha contato com equipe de enfermagem, enquanto que o tratamento padrão envolvia farmacoterapia e ocasionalmente psicoterapia não estruturada para TB. Após três anos de seguimento, o grupo de cuidados sistemáticos apresentou em média 6,2 menos semanas em episódios de humor além de melhor funcionamento social, qualidade de vida e satisfação com o tratamento (Bauer et al., 2006).

Outro estudo, com desenho similar, incluiu 441 pacientes com TB I e II, sendo que 343 estavam sintomáticos no início do estudo. Após um ano, o grupo de pacientes que recebeu cuidados sistemáticos apresentou menor probabilidade de ter novo episódio de mania ou hipomania, assim como passou menos tempo nesses episódios. Não foram observadas diferenças significativas entre o grupo de cuidados sistemáticos e o de tratamento padrão tanto para sintomas depressivos, como para duração e número de episódios depressivos (Simon et al., 2006).

Um último estudo envolvendo a POV foi recentemente publicado e buscava medir seus efeitos sobre a adesão ao tratamento medicamentoso (Sajatovic et al., 2009). Os 164 pacientes com TB



I ou II incluídos foram divididos em: grupo controle, mantido sob tratamento medicamentoso padrão; e, grupo experimental, a este adicionado sessões de POV. Após um ano da entrada no estudo, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à adesão ao tratamento farmacológico, embora, em uma análise secundária tenha sido observado que aqueles pacientes que participavam de ao menos uma sessão de POV melhoravam sua atitude frente a medicação nos intervalos medidos de três e seis meses, mas não aos 12 meses.

- Psicoeducação

Introduzidas por Miklowitz e colaboradores (1996), as intervenções psicoeducacionais têm demonstrado bons resultados associadas à farmacoterapia como forma de aumentar a adesão ao tratamento, prevenir recaídas e auxiliar o paciente a lidar com os sintomas e prejuízos psicossociais causados pelo transtorno (González-Pinto et al., 2004; Colom et al., 2003; Fristad et al., 2003; Miklowitz et al., 2003; Zaretsky, 2003).

As Abordagens Psicoeducacionais são intervenções de caráter educativo e psicológico que visam orientar pacientes e/ou familiares sobre a doença e seu tratamento. Entretanto, não se tratam apenas de atividades informativas, mas lidam também com o impacto destas informações, discutindo a maneira de colocá-las em prática; propiciando a troca de experiências e aumentando o senso de pertencimento a um grupo. A psicoeducação visa instrumentalizar o paciente para compreender e lidar com a doença e suas conseqüências, e assim permitir que colabore com o médico em prol do tratamento (Colom e Vieta, 2006).

Segundo Colom e Vieta (2006), os objetivos da Psicoeducação podem ser divididos em:

Primários

- Aumentar o conhecimento sobre a doença
- Aprender a detectar sinais de recaída
- Aumentar a aderência ao tratamento

Secundários

- Controlar fatores de risco para recaídas
- Evitar uso de substâncias psicoativas
- Regularizar hábitos
- Prevenção do suicídio

Desejáveis

- Aprender a lidar com os prejuízos causados pela doença;
- Aumentar o funcionamento social entre os episódios;

- Lidar com possíveis sintomas subsindrômicos;
- Aumentar o bem estar e a qualidade de vida

Desta forma, podemos definir psicoeducação como a tentativa de implementar, no paciente, nos familiares e nos profissionais, recursos para lidar com a doença, através do compartilhamento bidirecional de informações relevantes (Callaham e Bauer, 1999). Vale lembrar que esta intervenção pode ser aplicada individualmente, em família ou em diversos tipos de grupos, sendo combinada ou não à psicoterapia formal.

Colom e Vieta (2006) no Manual de Psicoeducação para Transtorno Bipolar propõem que o grupo psicoeducacional seja composto por 8 a 12 pacientes, que se reúnam em 21 sessões de 90 minutos cada, sob a direção de dois psicólogos com experiência em TB e que sigam os temas apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Sessões do Programa Psicoeducacional de Barcelona para Transtorno Bipolar.

Sessão 1. Introdução: apresentação e regras do Grupo

Unidade 1. Conhecimento do Transtorno Bipolar

Sessão 2. O que é Transtorno Bipolar?

Sessão 3. Etiologia e fatores desencadeadores do Transtorno Bipolar (causas).

Sessão 4. Sintomas I: Mania e Hipomania.

Sessão 5. Sintomas II: Depressão e Episódios Mistos.

Sessão 6. Evolução e Prognóstico.

Unidade 2. Aderência ao tratamento medicamentoso.

Sessão 7. Tratamento I: Estabilizadores do Humor.

Sessão 8. Tratamento II: Medicamentos Antimaníacos.

Sessão 9. Tratamento III: Antidepressivos.

Sessão 10. Níveis plasmáticos dos estabilizadores de humor: Lítio, Carbamazepina e Valproato.

Sessão 11. Gravidez e aconselhamento genético.

Sessão 12. Psicofarmacologia X terapias alternativas.

Sessão 13. Risco associado a interrupção do tratamento.

Unidade 3. Prevenção de Abuso de Substâncias.

Sessão 14. Substâncias Psicoativas: riscos no Transtorno Bipolar.

Unidade 4. Detecção Precoce de novos episódios.

Sessão 15. Detecção precoce de episódios maníacos e hipomaniacos.

Sessão 16. Detecção precoce de episódios depressivos e mistos.

ARTIGO //

por DANIELLE BIO e
BERNARDO GOMES

Sessão 17. O que fazer quando uma nova fase é detectada?

Unidade 5. Hábitos regulares e manejo do Estresse.

Sessão 18. Regularidade dos hábitos.

Sessão 19. Técnicas de controle do estresse.

Sessão 20. Estratégias de resolução de problemas.

Sessão 21. Fechamento.

a) Psicoeducação em grupo para pacientes

A psicoeducação realizada em grupo favorece a troca de diferentes experiências, o que pode reduzir o estigma associado a ela, além de ter a vantagem de, em geral, requererem menos treinamento formal por parte dos terapeutas, o que pode torná-la uma opção mais acessível em sistemas de saúde.

Num estudo realizado na Espanha, vinculado ao Programa de Transtornos Bipolares de Barcelona, 120 pacientes com diagnósticos de TB I e II foram incluídos. Os pacientes selecionados estavam em remissão há seis meses e foram randomizados em duas modalidades de grupos, ambos associados ao tratamento farmacológico padrão: grupos psicoeducativos e grupos cujas reuniões não foram estruturadas. Durante a fase de tratamento, 36 indivíduos (60%) do grupo controle preencheram critérios para recorrência (mania, hipomania, episódio misto ou depressão), comparados com 23 (38%) do grupo psicoeducado. Ao final do seguimento de dois anos, 55 pacientes (92%) do grupo controle preencheram critérios para recorrência versus 40 (67%) do grupo da psicoeducação. A diferença entre os grupos, tanto na fase de tratamento quanto na fase do seguimento, foi estatisticamente significativa. O grupo da psicoeducação reduziu significativamente a proporção de pacientes com novas recorrências e o número de recorrências por paciente, e aumentou o tempo em que os pacientes permaneciam livres de sintomas depressivos, maníacos, hipomaniacos e mistos. O número e o tempo de hospitalizações por paciente também foi menor em pacientes que receberam psicoeducação. Ao final do acompanhamento de dois anos, o número de internações por paciente foi menor no grupo da psicoeducação, ainda que o número de pacientes que necessitaram de internação não tenha se alterado significativamente (Colom et al., 2003a). Após cinco anos de seguimento, a diferença entre os grupos não apenas se manteve significativa como o tamanho do efeito (effect size) aumentou em favor do grupo submetido à psicoeducação (Colom et al., 2009).

Um ensaio clínico, construído sob os mesmos moldes do trabalho anterior e realizado pelo mesmo Programa, foi delineado para esclarecer se o efeito da psicoeducação vai além da melho-

ra na adesão ao tratamento. O mesmo programa de 21 sessões foi utilizado, porém com a inclusão de somente 50 pacientes bipolares tipo I, considerados aderentes ao tratamento através de entrevistas realizadas com os pacientes e com seus parentes em primeiro grau ou com seus parceiros e, também, pela avaliação das concentrações plasmáticas dos estabilizadores de humor. Apenas 25 deles foram psicoeducados. Observou-se que o tempo para a recorrência foi maior entre os pacientes psicoeducados e, ao final de dois anos de acompanhamento, 23 pacientes do grupo controle (92%) preencheram os critérios para recorrência, contra 15 (60%) do grupo da psicoeducação. O número de recorrências totais e o número de episódios depressivos foram significativamente menores entre os pacientes psicoeducados. Concluiu-se, portanto, que a psicoeducação mostrou-se eficaz na prevenção de recorrências em pacientes bipolares I que são aderentes ao tratamento farmacológico, podendo atuar também na regularidade do estilo de vida e nos hábitos de saúde, bem como na detecção precoce de sinais prodromáticos para a pronta intervenção medicamentosa, o que sugere que pacientes aderentes se beneficiam de outras intervenções com abordagens mais amplas (Colom et al., 2003b).

Scott et al. (2009) estudaram 120 indivíduos com transtornos bipolar I ou II que participaram de um estudo prospectivo, randomizado e controlado sobre a eficácia do grupo de psicoeducação versus grupo de apoio não-estruturado ambos com duração de seis meses e fase de seguimento de cinco anos. O estudo encontrou que em comparação com os que receberam a intervenção controle, os pacientes psicoeducados tinham duas vezes mais consultas ambulatoriais planejadas, mas o custo médio com consultas de emergência foi significativamente menor. Havia tendências de pacientes psicoeducados em optar pela psicoterapia auto-financiada depois de completar o grupo de psicoeducação e de aderir melhor ao tratamento medicamentoso. E ainda, a internação representava 40% do custo total estimado no grupo controle, mas apenas cerca de 15% no grupo de psicoeducação. Este estudo demonstra a importância de ter uma visão em longo prazo do custo versus benefícios da terapia psicológica como adjuvante no tratamento de pacientes bipolares. Desta forma, o grupo de psicoeducação é menos oneroso e mais eficaz.

D'Souza et al. (2010) avaliaram 58 pacientes com TB, recentemente remetidos, que foram randomizados para receber tratamento usual (TAU, n = 31) ou 12 sessões semanais de psicoeducação de 90 minutos cada em um programa de grupo para o paciente e seus companheiros (SIMSEP, n = 27). Após 12 semanas, os pacientes que participavam do SIMSEP passavam a receber TAU e todos os pacientes foram seguidos por até 60 semanas ou



até uma recaída. Os resultados obtidos apontam que 45 pacientes concluíram o estudo, sendo que 29 pacientes permaneceram bem até a semana 60 (SIMSEP n = 17, TAU n = 12), enquanto que 16 tiveram recaídas (SIMSEP n = 3, TAU n = 13). O grupo SIMSEP apresentou menor probabilidade de recaída ($p=0,013$) e maior tempo para recaída comparado com o grupo TAU ($p<0,01$). O estudo concluiu que o programa de psicoeducação breve de grupo com pacientes recentemente remetidos e seus companheiros, resulta em uma taxa de recidiva menor, maior tempo para recidiva, diminuição de sintomas maníacos e melhor aderência à medicação.

Outro estudo (Even et al., 2010) avaliou o impacto no curto e longo prazo da psicoeducação em 50 pacientes com TB que recebiam Lítio. Foi possível concluir que a psicoeducação melhorou o conhecimento sobre o Lítio e induziu mudanças de longo prazo (pacientes foram reavaliados após 24 meses) na representação que o paciente tem sobre a doença e nos seus comportamentos relacionados à saúde. No entanto, não foram observadas mudanças no questionário que avalia as atitudes relacionadas ao Lítio.

Vale ressaltar ainda, um estudo que utilizou uma intervenção psicossocial composta, em parte, por componentes psicoeducacionais em 463 pacientes com TB tipo I, II, SOE ou transtorno esquizoafetivo. Os pacientes foram randomizados para um grupo que recebeu intervenção psicossocial juntamente ao tratamento especializado para TB ou para um grupo que recebeu apenas o tratamento especializado para TB. A intervenção psicossocial consistia de 10 componentes, divididos em quatro componentes educacionais, cinco componentes de gerenciamento e um componente de suporte. Os componentes educacionais consistiram em: (i) educação sobre o transtorno de humor; (ii) educação sobre medicamentos utilizados para tratar o transtorno. (iii) educação básica sobre sono e higiene do ritmo social; (iv) educação relativa à utilização de medicação de emergência. Os componentes de gerenciamento consistiam em: (i) uma análise criteriosa dos sintomas. (ii) uma análise criteriosa dos efeitos colaterais. (iii) gestão médica e comportamental dos efeitos colaterais; (iv) discussão sobre sinais de alerta de episódios iminentes; (v) serviço de plantão 24 horas. O componente de suporte consistia de suporte não específico que podia ser fornecido ao paciente individualmente ou membros da família do paciente. Os resultados apontam que os dois grupos de tratamento melhoraram significativamente ao longo do tempo, mas a melhora na qualidade de vida foi maior no grupo que recebeu a intervenção psicossocial. Dentre os 299 participantes que estavam sintomáticos na entrada do estudo, 213 atingiram a recuperação no prazo de 24 meses, durante o qual 86 dos 213 sujeitos desenvolveram um novo episódio (Fagiolini et al., 2009).

b) Psicoeducação em grupo para cuidadores

Alguns estudos que utilizam a psicoeducação têm como foco não o paciente, mas sim o seu cuidador. Isto porque os cuidadores dos pacientes com TB podem sofrer de sobrecarga e também desenvolver patologias. Além disso, é fundamental que eles compreendam o TB e seu tratamento para que possam colaborar com os profissionais.

Neste sentido, um estudo teve como objetivo avaliar a eficácia de uma intervenção psicoeducacional de grupo, focada em cuidadores de pacientes bipolares (Reinares et al., 2008). Para tanto, recrutou 113 pacientes ambulatoriais com TB que estavam medicados e eufímicos e que viviam com seus cuidadores. Os cuidadores randomizados para o grupo experimental receberam doze sessões de psicoeducação de 90 minutos, focadas no conhecimento do TB e no treinamento de habilidades de enfrentamento. Os cuidadores randomizados para o grupo controle não receberam qualquer intervenção específica. Os pacientes foram avaliados mensalmente durante a intervenção de seus cuidadores e nos 12 meses seguintes. O resultado indica que grupo de psicoeducação focado nos cuidadores de pacientes com TB reduz a porcentagem de pacientes com qualquer reincidência de episódios do humor ($p=0,007$) e aumenta os intervalos para as recaídas ($p=0,036$). Quando diferentes tipos de episódios foram analisados separadamente, o efeito foi significativo para o número de pacientes que experimentaram uma recorrência hipomaniaca/maníaca ($p=0,017$) e para o tempo para tal episódio ($p=0,015$). As diferenças na prevenção de episódios depressivos e mistos não foram significativas. Desta forma, a intervenção psicoeducacional de grupo para os cuidadores de pacientes bipolares é um complemento útil ao tratamento usual dos pacientes, pois reduz o risco de recorrências, particularmente de mania e hipomania.

Em um segundo estudo, este mesmo grupo (Reinares et al., 2010) estudou a eficácia do grupo de psicoeducação para cuidadores na profilaxia da recorrência de episódios. Para tanto, eles subdividiram a amostra do estudo anterior de acordo com os estágios do TB do paciente, ou seja, no estágio I foram incluídos os pacientes bipolares com períodos de eutímia bem estabelecidos, nos quais eles retornam ao funcionamento pregresso à doença; no estágio II foram incluídos pacientes com ciclagem rápida ou aqueles que mesmo durante a eutímia apresentam sintomas psiquiátricos ou comorbidades; no estágio III foram incluídos os pacientes que apresentam claros déficits na cognição e no funcionamento; e, no estágio IV foram incluídos os pacientes que por causa da severidade dos déficits é inábil para levar sua vida de maneira independente,

ARTIGO //

por **DANIELLE BIO e**
BERNARDO GOMES

necessita de supervisão para suas atividades de vida diária. Os resultados apontam que os pacientes de estágio I são beneficiados pela psicoeducação de seus cuidadores, pois apresentam tempo mais longo para a recorrência ($p=0,012$). No entanto, não foram encontrados benefícios significativos da psicoeducação de cuidadores de pacientes em estágios mais avançados. Desta forma, este estudo indica para a necessidade de introduzir intervenções psicológicas precocemente no curso do TB.

Madigan et al. (2011) estudaram 47 cuidadores de 34 pacientes com TB tipo I, dividindo-os em três grupos: Grupo de Psicoeducação para várias famílias, Grupo de terapia focada em solução e Grupo de tratamento usual (sem adição nenhuma intervenção). Os resultados mostraram que, após um ano, os cuidadores que participaram dos grupos de psicoeducação ou de terapia focada em solução apresentaram aumento no conhecimento e redução na sobrecarga quando comparados ao grupo de tratamento usual, e ainda mantiveram a melhora após dois anos.

c) Estudos no Brasil

No Brasil, encontramos o Estudo de Pellegrinelli (2010) que teve como objetivo verificar o impacto da psicoeducação na recuperação sintomática e funcional dos pacientes bipolares. Tratou-se de um estudo randomizado controlado com 51 pacientes portadores de TB tipo I ou II, de acordo com os critérios do DSM-IV TR, em remissão. O grupo experimental foi composto de 29 pacientes que receberam, além do tratamento farmacológico, a intervenção psicoeducacional. O grupo controle foi composto de 22 pacientes que receberam, além do tratamento farmacológico, encontros placebo, ou seja, sessões de relaxamento. Ambos os grupos tiveram 16 encontros, duas vezes por semana, com 90 minutos de duração. Os resultados mostraram que a PE tendeu a impactar positivamente no bem estar do indivíduo em seu meio ambiente; promoveu uma melhora clínica global maior em todos os tempos avaliados com relação ao controle e essa melhora foi mantida em um ano; PE e controle mantiveram a recuperação sintomática maníaca. Apesar disso, a PE não protegeu de recaídas depressivas e de piora da adequação social. Portanto, a PE mostrou-se eficaz no bem-estar do paciente em seu meio ambiente, na melhora clínica global e na proteção de recaídas maníacas.

Uma outra linha de estudos está relacionada a encontros psicoeducacionais abertos promovidos pelo Programa Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. A implantação destas intervenções psicoeducacionais iniciou-se em

1997 e desde então oferece grupos abertos de Psicoeducação sobre Transtornos de Humor, com frequência mensal (10 encontros ao ano) e com duas horas de duração (o tema é apresentado por um psiquiatra e/ou um psicólogo capacitado durante 1 hora e, na seqüência, a platéia pode participar fazendo perguntas e contando suas experiências com o transtorno durante 1 hora.).

Estes grupos diferenciam-se dos descritos na literatura por não terem sempre os mesmos participantes ao longo dos encontros e pelo grande número de participantes (pacientes, familiares e interessados no assunto) em cada encontro. Neste sentido, Roso et al. (2005) afirmam que além dos benefícios já conhecidos de intervenções psicoeducacionais associadas ao tratamento de bipolares, é possível adequar esta abordagem a grupos grandes e abertos que incluem pacientes, familiares e interessados no tema. Isto porque, este é um método de fácil aplicação, de baixo custo e de ampla abrangência, podendo ser mais estimulado, particularmente em centros de assistência pública aonde o acesso a intervenções psicológicas individuais ou de grupo são mais difíceis.

Roso et al. (2004) observaram que os sujeitos que freqüentam os Encontros Psicoeducacionais Abertos apresentaram um bom conhecimento de conceitos relacionados ao TB (72% de acertos). Apesar disso, o fator de motivação mais freqüentemente alegado para justificar sua participação nos encontros foi a "Busca por Informação". Por outro lado, numa análise mais detalhada dos resultados obtidos, foi possível observar que a soma dos demais fatores ("Identificação com Outros que tem Problemas Similares", "Motivação para o Tratamento", "Conforto" e "Ser Compreendido") foi responsável por 60% da motivação alegada para freqüentar os encontros psicoeducacionais. Concluindo que o significado mais amplo da psicoeducação é promover o encontro, a identificação e a troca de experiências entre pessoas que sofrem dos mesmos problemas.

Em outro estudo, Pellegrinelli et al. (2010) demonstraram que 40% dos sujeitos que freqüentam os Encontros Psicoeducacionais Abertos têm crenças errôneas a respeito da natureza biológica da doença, da importância do apoio da família e dos efeitos da medicação. Eles correlacionam ainda estas crenças errôneas a respeito do TB com a adesão ao tratamento.

- Terapia Focada na Família (TFF)

As terapias com familiares de pacientes com TB podem representar uma alternativa fundamental para algumas fases da doença, como logo após um período de internação psiquiátrica, ou durante um episódio de mania, por exemplo. Nestes casos o suporte



familiar aliado a uma compreensão do quadro e o treino de habilidades específicas de manejo facilita, em muito uma melhor e mais rápida recuperação. Ao longo dos anos um extenso número de estudos controlados identificou que as abordagens que treinavam habilidades de comunicação e resolução de problemas em conjunto com psicoeducação familiar e o uso de antipsicóticos reduziam sintomas, retardavam recaídas e melhoravam o funcionamento em pacientes com esquizofrenia (Goldstein e Milkowitz, 1995). Estas observações estimularam o surgimento da Terapia Focada na Família, já há algum tempo estruturada em um manual (Miklowitz e Goldstein, 1997).

Desta forma, foi feita uma adaptação de métodos comportamentais de manejo familiar testados em pacientes esquizofrênicos (Fallon et al., 1984) e desenvolvida a TFF para pacientes bipolares tratados recentemente para um episódio agudo (Miklowitz e Goldstein, 1990). A TFF consta de uma intervenção psicoterápica de 21 sessões e nove meses de duração e aborda como alvos principais as posturas, a comunicação e o estilo de resolver problemas na família. A TFF tem cinco estágios: apresentação do protocolo para a família; avaliação dos níveis de emoção expressa e dos estilos de resolução de problemas da família; a psicoeducação familiar; o treinamento e aperfeiçoamento da comunicação; as técnicas de resolução de problemas (Miklowitz e Goldstein, 1997).

Um ensaio controlado (Miklowitz et al., 2003) com 101 pacientes com TB tipo I que haviam acabado de sair de um episódio de humor e em uso de medicação que foram distribuídos aleatoriamente em TFF (n=31) ou duas sessões de terapia de família para manejo de crise (n=70) observou que, após dois anos, o grupo de TFF apresentou um número menor de recaídas, um maior período de remissão de episódios da doença, maior redução na sintomatologia de humor e melhor adesão ao tratamento. E, ainda, observou-se que os efeitos da TFF foram mais fortes sobre sintomas de depressão que de mania.

Rea et al. (2003) investigaram a diferença de efeitos terapêuticos entre 21 sessões de TFF e uma intervenção individual com mesmo conteúdo e duração. Foram incluídos 53 pacientes com TB que haviam tido um episódio recente de mania e que estavam parcialmente estabilizados. Após um ano da conclusão do tratamento, ou seja, dois anos após a inclusão no estudo, os pacientes do grupo de TFF apresentaram uma taxa de 12% de hospitalizações, diante de 60% do grupo de intervenção individual. Os intervalos de tempo para as recorrências também foram significativamente maiores no grupo de TFF.

Outro estudo (Perlick et al., 2010) teve como alvo da intervenção o familiar considerado principal cuidador de 46 pacientes com

TB tipo I ou II. O cuidador deveria preencher ao menos três dos seguintes critérios: ser parente do paciente, ter mais contato que qualquer outro cuidador com o paciente, ajudar com suporte financeiro ao paciente, ser o contato para emergências da equipe de tratamento do paciente, estar envolvido no tratamento do paciente. Os cuidadores deveriam demonstrar ainda problemas de saúde física ou mental atuais. Os cuidadores foram randomizados para receber 12 a 15 sessões de TFF ou 8 a 12 sessões de educação sobre saúde e foram avaliados antes e após o tratamento para os níveis de sobrecarga, comportamentos de saúde e capacidade de enfrentamento e, os pacientes, para os níveis de depressão e mania. Os resultados apontam que os cuidadores que participaram do grupo de FFT tiveram uma diminuição significativa nos sintomas depressivos e nos comportamentos de risco para a saúde. A redução dos sintomas depressivos estava parcialmente mediada pela redução dos níveis de evasão no enfrentamento de problemas. Os pacientes deste grupo também mostraram grande redução dos sintomas depressivos.

Uma segunda abordagem comportamental baseada em treino de resolução de problemas e psicoeducação sobre a doença foi utilizada por um grupo ligado a Universidade Brown nos Estados Unidos (Miller et al. 2008). A abordagem é manualizada e descrita na literatura (Epstein et al 1981) e se fundamenta em áreas relevantes do funcionamento familiar. Miller et al. (2008) compararam o efeito desta abordagem durante a fase aguda de pacientes com TB medicados, em um desenho com três grupos distintos. Um grupo recebeu 12 sessões da abordagem, um segundo participou de seis sessões de psicoeducação com múltiplas famílias e um último grupo foi mantido sob medicação exclusivamente. Após 28 meses, não houve diferença significativa entre os três grupos para número e duração de episódios do humor. No entanto, os paciente que viviam em famílias com altos índices de conflito e baixa habilidade de resolução de problemas no início do estudo, e que participaram de uma das duas formas de terapia familiar, tiveram menos episódios depressivos por ano e passaram menos tempo em depressão quando comparados aqueles mantidos no grupo de tratamento medicamentoso. Em uma análise separada realizada pelo mesmo grupo procurou investigar, dentre aqueles pacientes que haviam se recuperado do episódio de humor, qual abordagem fora mais efetiva na prevenção de novos episódios. Os resultados apontam que aqueles pacientes que haviam sido submetidos à psicoeducação de múltiplas famílias diferiram significativamente dos demais para número de novas internações psiquiátricas (Solomon et al., 2008).

ARTIGO //

por **DANIELLE BIO e**
BERNARDO GOMES

Discussão

Diante de tantos estudos, uma primeira pergunta levantada poderia ser qual abordagem é mais eficaz no tratamento psicoterápico do TB. Na literatura encontram-se raros estudos que compraram diretamente duas ou mais abordagens psicoterápicas nestes casos. O maior deles foi realizado em 15 centros de pesquisa americanos envolvendo um total de 293 pacientes com TB I e II em fase depressiva. O objetivo do estudo era avaliar a efetividade de três abordagens estruturadas, Terapia Cognitivo Comportamental, Terapia Interpessoal e Terapia Focada na Família, comparando-as a uma condição controle chamada de Cuidado Colaborativo composta de três sessões de psicoeducação breve. Após o seguimento de um ano, foi observado que as abordagens estruturadas favoreciam uma recuperação do episódio depressivo significativamente mais rápida do que o cuidado colaborativo (169 X 279 dias, respectivamente). No entanto, quando cada abordagem foi comparada isoladamente, não houve diferença significativa para tempo de recuperação (Miklowitz e et al., 2007).

Além da escassez de estudos objetivos que comparam as diferentes abordagens, existem ainda outros fatores importantes que dificultam a comparação entre os estudos existente. Dentre eles, vale ressaltar as características individuais de cada paciente e o seu histórico clínico (tempo de doença, idade de início da doença, comorbidades com outros quadros, número de hospitalizações, medicação em uso, resposta ao tratamento medicamentoso etc.).

Desta forma, para que a pergunta seja respondida, são necessários mais estudos com variáveis confundidoras controladas ou com enfoque nos fatores preditivos associados a uma melhor resposta ao tratamento psicoterápico, o que poderá colaborar no encaminhamento destes pacientes a uma abordagem psicoterápica específica. Dos poucos estudos que avaliaram fatores preditivos na resposta ao tratamento psicoterápico, foi possível verificar uma pior resposta quando o paciente apresentava numerosos episódios prévios (Scott et al 2006) e crenças positivas a respeito dos episódios de elevação do humor (Lee et al 2010).

Outra dúvida freqüente trata de qual fase da doença seria mais indicada para o início do tratamento psicoterápico. Em sua ampla maioria, os estudos psicoterápicos publicados até o momento, incluíam pacientes com sintomatologia leve ou em eutímia, uma vez que objetivavam avaliar sua eficácia como tratamento adjunto na prevenção de novos episódios da doença. Contudo, encontram-se também estudos que incluíam pacientes em fases distintas da doença, como logo após um período de internação

psiquiátrica, por exemplo. Quando iniciadas nesse período, em geral, as abordagens psicoterápicas testadas envolveram membros da família ou a utilização de um programa de cuidados sistemático altamente estruturado para acompanhar estes pacientes, considerando a sintomatologia dos pacientes. A limitação destas abordagens, muitas vezes, pode ser sua principal vantagem, uma vez que os familiares dos pacientes podem não se mostrar disponíveis para participar do tratamento. Além disto, a oferta de um programa de saúde mental tão estruturado é rara na maioria dos países. Sobre isso cabe destacar que no estudo supracitado de Miklowitz et al. (2007), comparando diferentes abordagens psicoterápicas na depressão bipolar, apenas 54,3% dos pacientes apresentaram ao menos um membro familiar disponível para realizar a TFF.

Os desfechos clínicos mais comumente avaliados na literatura de psicoterapia para TB são recuperação sintomática, adesão ao tratamento, redução de tempo e número de internações psiquiátricas, tempo de remissão da doença, tempo até uma nova recaída, e número de episódios. Há uma carência de estudos sobre alguns desfechos muito relevantes ligados à doença. O suicídio é talvez o mais importante destes desfechos ainda pouco estudado nos protocolos que envolvem psicoterapia no TB. No entanto, alguns autores colocam que entre 20 a 50% dos pacientes apresentam uma tentativa de suicídio ao longo da vida (Jamison, 2000).

A recuperação funcional é outro desfecho escassamente estudado na literatura de psicoterapia para TB. É sabido que uma grande parcela de pacientes com TB não consegue retomar suas atividades diárias mesmo após o início do tratamento medicamentoso e a recuperação sindrômica. Estima-se que o TB leva a algum grau de prejuízo psicossocial durante 54 a 59% dos meses (Judd et al., 2008). Por tal razão, atualmente, há uma crescente preocupação acerca de desfechos como qualidade de vida, reinserção no mercado de trabalho, melhora na qualidade dos relacionamentos sociais e resiliência por exemplo. Embora a recuperação funcional seja um dos principais objetivos das abordagens psicoterápicas, este ainda vem sendo pouco avaliado. Possivelmente futuros estudos terão a recuperação funcional como um desfecho importante.



Referências

- 1. Basco MR, Rush AJ. *Cognitive-Behavioural Therapy for Bipolar Disorder*. 2nd. edition. New York/London: The Guilford Press; 2007.
- 2. Newman C. *Bipolar disorder: a cognitive therapy approach*. Washington, DC: American Psychological Association; 2002
- 3. Lam DH, Jones SH, Hayward P, Bright JA. *Cognitive Therapy for Bipolar Disorder: A Therapist's Guide to Concepts, Methods and Practice*. New York, NY: John Wiley and Sons; 1999
- 4. Scott J. *Overcoming Mood Swings*. London: Robinson; 2001
- 5. Castle D, Berk M, Berk L, Lauder S, Chamberlain J, Gilbert M. Pilot of group intervention for bipolar disorder. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2007;11: 279 –84
- 6. Ball J, Mitchell P, Corry J, Skillecorn A, Smith M, Malhi G. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):277-86.
- 7. Beck A. The current state of cognitive therapy: a 40-year retrospective. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Sep;62(9):953-9.
- 8. Castle D, White C, Chamberlain J, Berk M, Berk L, Lauder S, et al. Group-based psychosocial intervention for bipolar disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2010 May;196(5):383-8.
- 9. Cochran S. Preventing medical noncompliance in the outpatient treatment of bipolar affective disorders. *J Consult Clin Psychol*. 1984 Oct;52(5):873-8.
- 10. de Mello MF, de Jesus Mari J, Bacaltchuk J, Verdelli H, Neugebauer R. A systematic review of research findings on the efficacy of interpersonal therapy for depressive disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2005 Apr;255(2):75-82.
- 11. Fajutrao L, Locklear J, Priaulx J, Heyes A. A systematic review of the evidence of the burden of bipolar disorder in Europe. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2009;5:3.
- 12. González-Isasi A, Echeburúa E, Mosquera F, Ibáñez B, Aizpuru F, González-Pinto A. Long-term efficacy of a psychological intervention program for patients with refractory bipolar disorder: A pilot study. *Psychiatry Res*. 2010 Apr;176(2-3):161-5.
- 13. Isasi AG, Echeburúa E, Limiñana 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 Oct;126(1-2):80-7.
- 14. Knapp P, Beck A. [Cognitive therapy: foundations, conceptual models, applications and research]. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008 Oct;30 Suppl 2:s54-64.
- 15. Lam D, Watkins E, Hayward P, Bright J, Wright K, Kerr N, et al. A randomized controlled study of cognitive therapy for relapse prevention for bipolar affective disorder: outcome of the first year. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Feb;60(2):145-52.
- 16. Lam D, Wright K, Sham P. Sense of hyper-positive self and response to cognitive therapy in bipolar disorder. *Psychol Med*. 2005 Jan;35(1):69-77.
- 17. Lee R, Lam D, Mansell W, Farmer A. Sense of hyper-positive self, goal-attainment beliefs and coping strategies in bipolar I disorder. *Psychol Med*. 2010 Jun;40(6):967-75.
- 18. Magliano L, Orrico A, Fiorillo A, Del Vecchio H, Castiello G, Malangone C, et al. Family burden in bipolar disorders: results from the Italian Mood Disorders Study (IMDS). *Epidemiol Psichiatri Soc*.18(2):137-46.
- 19. Pacchiarotti I, Valentí M, Bonnin CM, Rosa AR, Murru A, Kotzalidis GD, et al. Factors associated with initial treatment response with antidepressants in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 May;21(5):362-9.
- 20. Piet J, Hougaard E, Hecksher M, Rosenberg N. A randomized pilot study of mindfulness-based cognitive therapy and group cognitive-behavioral therapy for young adults with social phobia. *Scand J Psychol*. 2010 Feb.
- 21. Scott J, Gutierrez MJ. The current status of psychological treatments in bipolar disorders: a systematic review of relapse prevention. *Bipolar Disord*. 2004 Dec;6(6):498-503.
- 22. Scott J, Paykel E, Morriss R, Bentall R, Kinderman P, Johnson T, et al. Cognitive-behavioural therapy for bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2006 May;188:488-9.

ARTIGO //

por **DANIELLE BIO e
BERNARDO GOMES**

- 23. Swartz HA, Frank E, Frankel DR, Novick D, Houck P. Psychotherapy as monotherapy for the treatment of bipolar II depression: a proof of concept study. *Bipolar Disord.* 2009 Feb;11(1):89-94.
- 24. Zaretsky A, Rizvi S, Parikh S. How well do psychosocial interventions work in bipolar disorder? *Can J Psychiatry.* 2007 Jan;52(1):14-21.
- 25. Zaretsky A, Lancee W, Miller C, Harris A, Parikh S. Is cognitive-behavioural therapy more effective than psychoeducation in bipolar disorder? *Can J Psychiatry.* 2008 Jul;53(7):441-8.
- 26. Madigan K, Egan P, Brennan D, Hill S, Maguire B, Horgan F, Flood C, Kinsella A, O'Callaghan E. A randomised controlled trial of carer-focussed multi-family group psychoeducation in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2011 Feb 18.
- 27. Reinares M, Colom F, Rosa AR, Bonnín 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 Jun;123(1-3):81-6. Epub 2009 Oct 23.
- 28. Even C, Thuile J, Kalck-Stern M, Criquillon-Doulet S, Gorwood P, Rouillon F. Psychoeducation for patients with bipolar disorder receiving lithium: short and long term impact on locus of control and knowledge about lithium. *J Affect Disord.* 2010 Jun;123(1-3):299-302. Epub 2009 Oct 7.
- 29. D'Souza R, Piskulic D, Sundram S. A brief dyadic group based psychoeducation program improves relapse rates in recently remitted bipolar disorder: a pilot randomised controlled trial. *J Affect Disord.* 2010 Jan;120(1-3):272-6.
- 30. Fagiolini A, Frank E, Axelson DA, Birmaher B, Cheng Y, Curet DE, Friedman ES, Gildengers AG, Goldstein T, Grochocinski VJ, Houck PR, Stofko MG, Thase ME, Thompson WK, Turkin SR, Kupfer DJ. Enhancing outcomes in patients with bipolar disorder: results from the Bipolar Disorder Center for Pennsylvanians Study. *Bipolar Disord.* 2009 Jun;11(4):382-90.
- 31. Colom F, Vieta E, Sánchez-Moreno J, Palomino-Otiniano R, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Martínez-Arán A. Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial. *Br J Psychiatry.* 2009 Mar;194(3):260-5. Erratum in: *Br J Psychiatry.* 2009 Jun;194(6):571.
- 32. Solomon DA, Keitner GI, Ryan CE, Kelley J, Miller IW. Preventing recurrence of bipolar I mood episodes and hospitalizations: family psychotherapy plus pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone. *Bipolar Disord.* 2008 Nov;10(7):798-805.
- 33. Callahan AM, Bauer MS. Psychosocial interventions for bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 Sep;22(3):675-88.
- 34. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Corbella B, Parramon G, Corominas J. A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry.* 2003a Apr;60(4):402-7.
- 35. Colom F, Vieta E, Reinares M, Martínez-Arán A, Torrent C, Goikolea JM, Gastó C. Psychoeducation efficacy in bipolar disorders: beyond compliance enhancement. *J Clin Psychiatry.* 2003b Sep;64(9):1101-5.
- 36. Colom F, Vieta E. *Psychoeducation Manual for Bipolar Disorder.* 1ª ed. New York: Cambridge; 2006.
- 37. Fristad MA, Gavazzi SM, Mackinaw-Koons B. Family psychoeducation: an adjunctive intervention for children with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2003 Jun 1;53(11):1000-8.
- 38. Miklowitz DJ, Frank E, George EL. New psychosocial treatments for the outpatient management of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull.* 1996;32(4):613-21.
- 39. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60(9):904-12.
- 40. Zaretsky A. Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2003;5 Suppl 2:80-7.
- 41. Scott J, Colom F, Popova E, Benabarre A, Cruz N, Valenti M, Goikolea JM, Sánchez-Moreno J, Asenjo MA, Vieta E. Long-term mental health resource utilization and cost of care following group psychoeducation or unstructured group support for bipolar disorders: a cost-benefit analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009 Mar;70(3):378-86.



- 42. Reinares M, Colom F, Sánchez-Moreno J, Torrent C, Martínez-Arán A, Comes M, Goikolea JM, Benabarre A, Salamero M, Vieta E. Impact of caregiver group psychoeducation on the course and outcome of bipolar patients in remission: a randomized controlled trial. *Bipolar Disord.* 2008 Jun;10(4):511-9. Erratum in: *Bipolar Disord.* 2008 Jul;10(5):657.
- 43. Rea MM, Tompson MC, Miklowitz DJ, Goldstein MJ, Hwang S, Mintz J. Family-focused treatment versus individual treatment for bipolar disorder: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2003 Jun;71(3):482-92.
- 44. Gonzáles-Pinto A; Gonzales C, Enjunto S, Fer-

nandez De Costa B, Lopez P, Palomo J, Gutierrez M e outros. Psychoeducation and cognitive-behavioral therapy in bipolar disorder: na update. *Acta Psychiatr. Scand.* 2004; 109(2): 83-90.

- 45. Miklowitz DJ, George EL, Richards JA, Simoneau TL, Suddath RL. A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003 Sep;60(9):904-12.
- 46. Miller I, Keitner G, Rayan C, Uebelacker L, Johnson S, Solomon D. Family treatment for bipolar disorder: family impairment by treatment interactions. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(5):732-40.



INSTITUTO DE TERAPIA COGNITIVA

Curso Intensivo de Introdução à Terapia Cognitiva - 24 horas

25 a 27/Novembro/2011

Duração: 25 a 27 de Novembro (Sexta a Domingo), de 08:30 às 17:30 horas.

Destinado a: Profissionais, estudantes e residentes de Saúde, Saúde Mental e áreas afins.

Introdução à TC, como um sistema integrado de psicoterapia, apresentando o modelo cognitivo de personalidade e de psicopatologia, e sua aplicação no tratamento e prevenção de transtornos emocionais.

Curso de Especialização em Terapia Cognitiva - 504 horas

Início: 09/Março/2012

Duração: 24 encontros mensais (6a. e Sábado), de 8:30 às 17:30 horas.

Programa: **Introdução à TC:** Março a Junho, 2012; **Especialização em TC:** Julho/2012 a Fev/2014,

Destinado a: Psicólogos e Psiquiatras. Especialização em TC, um sistema integrado de psicoterapia cientificamente fundamentado, a fim de habilitar profissionais a utilizar a TC em sua prática clínica.

Workshop "Introdução à TC" e "TC Aplicada a Pacientes Graves"

09 e 10/Março/2012 - SP

Prof. Dr. Jesse Wright
MD, PhD Psiquiatria - EUA



Diretor do Depto de Psiquiatria e Ciências do Comportamento da Escola de Medicina da Univ. de Louisville, Kentucky. Presidente Fundador da Academia de Terapia Cognitiva. Autor de inúmeras publicações e *expert* internacionalmente reconhecido em Psicoterapia Cognitivo-Comportamental por Computador e Tratamento Cognitivo-Comportamental de Pacientes Graves.

Destinado a: Profissionais, estudantes e residentes de Saúde, Saúde Mental e áreas afins.

Duração: 9 e 10 de março de 2012, de 08:30 às 17:30 horas.



Dra. Ana Maria Serra (CRP 06/48738-6)

- PhD em Psicologia Clínica e Terapeuta Cognitiva pelo Institute of Psychiatry, Univ. de Londres, Inglaterra;
- Mestre em Psicologia pela Universidade de Illinois, EUA;
- Presidente Honorária da ABPC - Associação Brasileira de Psicoterapia Cognitiva;
- Psicóloga Clínica e Bacharel em Psicologia pela PUC-RJ;

ITC-SP: Av. Fagundes Filho, 145 - Conj. 131/132 - 04304-010 São Paulo, SP. |11| 4083.2555. E-mail: contato@itcbr.com.

**Que em 2012
continuemos juntos a
construir e evoluir
a Psiquiatria no Brasil**

LUAN COMUNICAÇÃO



Feliz Natal e um
excelente Ano Novo
são os votos da



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria