



ABP
Associação
Brasileira de
Psiquiatria

Ano 1 • n°6 • Nov/Dez 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 II

PROJETOS

Programa de Educação Continuada - PEC

Programa de Atualização em Psiquiatria - PROPSIQ

Psiquiatras em Formação

PUBLICAÇÕES

Revista Brasileira de Psiquiatria - RBP

Revista Debates em Psiquiatria - RDP

Jornal Psiquiatria Hoje - JPH

DA ABP

A melhor maneira de divulgar e conhecer
o que é importante em psiquiatria

Empresas de diversos setores interessados em aliar sua imagem às
publicações da ABP podem entrar em contato pelo email:

publicacoes@abpbrasil.org.br



www.abp.org.br

EDITORIAL

EDITORIAL OPINIÃO

Foco nos debates atuais e relevantes

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).

Esta sexta edição da **REVISTA DEBATES EM PSIQUIATRIA - RBP**, segunda parte do especial "transtorno bipolar", em parceria com a ABTB, chega às suas mãos no fim de um ano marcado por muito trabalho e dedicação. Evoluímos juntos e vimos as discussões da psiquiatria ganharem destaque e também evoluírem na sociedade. Neste volume encerramos a fase de transição da **RDP** em consonância com nossa proposta de dotar a ABP de uma publicação destinada à prática clínica, aos nossos associados que trabalham em contato diário com os pacientes.

Não podemos esquecer da evolução das nossas publicações, cada vez mais atentas aos interesses do psiquiatra, preocupadas com a formação do profissional e com o aprofundamento das discussões em torno de temas relevantes, que ganham espaço na televisão, nos jornais, nas revistas semanais e nas redes sociais.

A prova dessa atenção aos temas atuais está também nesta sexta edição da **RDP**, segunda que trata exclusivamente de Transtorno Bipolar, trazendo assuntos específicos e de interesse geral em colaboração com outras entidades científicas ou representação profissional. A experiência de "co-editoria" abre, de forma consciente e objetiva a possibilidade de satisfazermos nossos leitores e, colateralmente, de estabelecermos vínculos mais diretos e estáveis com profissionais de diferentes áreas de atuação.

Em "Tratamentos de Episódios Maníacos e Mistos", Doris Hupfeld Moreno e Ricardo Alberto Moreno avaliam a abordagem e o tratamento que deve ser aplicado às manias, em seus episódios graves, moderados e leves.

O segundo artigo desta publicação trata do manejo do paciente em crise, em estudo elaborado por Fernando Silva Neves e Humberto Corrêa. Na publicação, os pesquisadores lembram que o transtorno bipolar afeta cerca de 4% da população mundial e deve ser visto como doença grave, incapacitante e que resulta em prejuízos significativos para a sociedade.

Por fim, e não menos importante, temos o esclarecedor artigo elaborado por Gisele Serpa, Fabiana Nery-Fernandes e Ângela Miranda-Scippa, com o título "Tratamento de Prevenção Secundária". O material analisa técnicas para se fazer o diagnóstico precoce, conduzir o tratamento e limitar danos causados pelo transtorno bipolar, evitando que a doença alcance níveis graves.

Desejamos aos nossos leitores os melhores votos de um feliz ano novo e que continuemos juntos em 2012, estudando, pesquisando e evoluindo junto com a psiquiatria.

Boa leitura!

Os Editores



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

Maria Tavares Cavalcanti - RJ

Mário Francisco Pereira Juruena - SP

Paulo Belmonte de Abreu - RS

Paulo Cesar Geraldês - RJ

Sérgio 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), Gior-

gio 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



6/artigo

Tratamento de Episódios Maníacos e Mistos

por DORIS HUPFELD MORENO e

RICARDO ALBERTO MORENO

20/artigo

O manejo do Paciente em crise

por FERNANDO SILVA NEVES

e HUMBERTO CORRÊA

34/artigo

Tratamento de Prevenção

Secundária

por GISELE SERPA,

FABIANA NERY-FERNANDES e

ÂNGELA MIRANDA-SCIPPA

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS MANÍACOS E MISTOS

Introdução

A mania é o episódio que define a clássica doença maníaco-depressiva, o transtorno bipolar de tipo I (TB I). A forma clinicamente menos grave é a hipomania, característica do transtorno bipolar tipo II (TB II). Em estudos na população geral as prevalências ao longo da vida da mania e da hipomania foram estimadas em 0,5% a 3,3% e 0,3% a 10,5%, respectivamente (Moreno e Dias, 2008; Kessler ET al., 2011). Seu tratamento depende das características do episódio e objetiva a remissão dos sintomas agudos visando à estabilização, prevenindo a depressão que costuma se seguir a um episódio (hipo)maníaco. Em casos graves pode significar uma urgência psiquiátrica, devido à intensidade das alterações do humor e psicomotoras, e dos sintomas psicóticos.

Abordagem geral

O tratamento do TB é complexo por se tratar de doença episódica, de evolução crônica e cujo tratamento agudo depende da fase em que o paciente se encontra: mania, hipomania, depressão ou estado misto. Quando tratamos a fase aguda da mania é preciso ter em mente que a remissão sintomatológica é somente um dos aspectos necessários à recuperação – se o paciente não aderir ao tratamento, o esforço poderá ser em vão.

Existe uma série de avaliações e cuidados a serem adotados no início e nas primeiras semanas em mania (tab.1). Informações sobre a gravidade, a presença de sintomas psicóticos, conseqüências ao longo da vida, número de episódios, história familiar, tratamentos pregressos e resposta clínica a medicamentos – auxiliam na escolha da medicação e se está indicada a monoterapia ou a combinação de estabilizadores do humor. Paralelamente inicia-se uma abordagem psicoeducacional sobre os sintomas, imprescindível para que o paciente identifique os seus sintomas e avalie as conse-

qüências da doença na vida, tão logo experimente momentos de lucidez. Este trabalho requer do próprio médico conhecimentos detalhados sobre a sintomatologia maníaca, hipomaníaca e mista, que ele irá fornecendo à família e ao paciente enquanto ele convalesce. Em muitos casos a doença maníaco-depressiva evolui mal, mas a psicoeducação tem efeito nas fases iniciais, quando há retorno ao funcionamento de base, entretanto, não em estágios mais avançados quando já houve várias recorrências (Kapczinski ET al., 2009; Reinares ET al., 2010). Por isso, quanto mais incisivo e precoce o tratamento, maiores as chances de recuperação e redução de danos cognitivos. Cabe ao médico avaliar riscos e gravidade e ponderar a necessidade de uma internação, especialmente se o paciente, por conta dos sintomas e de comorbidades com transtornos relacionados ao uso de substâncias, não consegue se manter aderido ao tratamento (tab.1). a internação, mesmo que involuntária, visa proteger o paciente de eventuais comportamentos de risco e iniciar o tratamento da doença. (Ver tabela 1)

Tratamento

Atualmente existem 4 tipos de alternativas psicofarmacológicas, que podem ser combinadas entre si: o lítio, determinados anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbazepina, divalproato de sódio), alguns antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) e atípicos (aripirazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona, asenapina), e a eletroconvulsoterapia (ECT). Os benzodiazepínicos clonazepam e lorazepam foram investigados no tratamento da mania e são indicados como adjuvantes ao controle da insônia e agitação psicomotora iniciais (Yatham ET al., 2009). Entre os compostos testados, que não foram eficazes, estão a lamotrigina, a gabapentina e o topiramato. Finalmente, o antipsicótico atípico asenapina ainda não está disponível no Brasil.

Até recentemente os antipsicóticos típicos (APTs) eram o tratamento de escolha na mania, particularmente na Europa, e no Brasil devido ao seu baixo custo (Tamayo ET al., 2010). Entretanto,



DORIS HUPFELD MORENO

Médica pesquisadora do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutora em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Tabela 1 – Avaliações e cuidados gerais do paciente em mania aguda

| | | |
|-----------------------------|---|---|
| História psiquiátrica | Características clínicas da mania Antecedentes familiares | Gravidade, sintomas psicóticos; agitação psicomotora |
| Comorbidades médicas gerais | Idade de início Número e tipo de recorrências Hábitos: tabagismo, uso de álcool, cafeína Endocrinopatias, obesidade, HAS, síndrome metabólica, doenças cardio-vasculares, DST/AIDS, nefropatias, hepatopatias, doenças neurológicas. Saúde da mulher: gravidez, pós-parto, síndrome do ovário policístico Exame físico, PA, IMC, circunferência abdominal, exame neurológico | Informações importantes para o prognóstico Exame físico, PA, IMC, circunferência abdominal, exame neurológico |
| Exames complementares | Hemograma completo, eletrólitos, creatinina, colesterol total e frações, triglicérides, glicemia de jejum, T4livre, TSH, anticorpos anti-TPO, urinalise | Se necessário: dosagem de prolactina, teste de gravidez, DST/AIDS, enzimas hepáticas |
| Avaliar | riscos: agressão, desinibição social (reputação), gastos/dívidas, suicídio | necessidade de internação suporte e apoio familiar |
| Instituir | Redução de estímulos Rotina Normalização do ciclo sono-vigília | Contato e colaboração da família Psicoeducação do cuidador Retardar decisões à espera de reavaliação quando recuperado (trabalho/estudos, relacionamentos afetivos, etc.) |

HAS = hipertensão arterial sistêmica; DST = doenças sexualmente transmissíveis; AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida; anti-TPO = anticorpos anti-peroxidase; TSH = hormônio tireo-estimulante

os APTs apresentam sérias desvantagens no TB: de um lado podem induzir ou agravar sintomas depressivos (Vieta ET al., 2009) e, de outro, causar sintomas extrapiramidais, que são efeitos colaterais típicos desta classe de substâncias, às quais os bipolares são mais suscetíveis, comparando com pacientes esquizofrênicos (Tamayo ET al., 2010). O tratamento do TB pode em si agravar o curso da doença, por exemplo, através do uso de antidepressivos, que devem ser suspensos quando o paciente entra em episódios de mania/mistos. Idealmente os estabilizadores do humor utilizados na fase aguda deverão ser continuados no tratamento de manutenção, portanto deve-se usar compostos que evitem induzir um episódio de depressão. Um estudo prospectivo multinacional de 24 meses com 2.390 bipolares em mania investigou fatores de proteção e indução de ciclagem de mania para depressão (Vieta ET al., 2009) (tab.2); considerando as medicações que o paciente utilizava ao ser incluído na pesquisa, antidepressivos (ADs) e ben-

zodiazepínicos (BZDs) se correlacionaram mais com indução de depressão depois de 12 semanas. Neste período, pacientes que desenvolveram depressão fizeram uso significativamente maior de ADs e BZDs, mas também de antipsicóticos típicos, comparando com os que não ciclaram; em contrapartida, maior uso de antipsicóticos atípicos se correlacionou com um risco significativamente menor de desenvolver depressão. (Ver tabela 2, na próxima página)

Apesar de terem em conta que o lítio é uma medicação de primeira linha no tratamento do TB, em nosso meio os cuidados exigidos para o uso e a monitoração frequentemente impedem muitos clínicos de oferecer o tratamento apropriado em toda extensão do território nacional. Neste artigo revisamos dados acerca das opções terapêuticas e diretrizes recomendadas no tratamento da mania aguda.

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

por **DORIS HUPFELD MORENO e
RICARDO ALBERTO MORENO**

Tabela 2 - Fatores de proteção e indução de ciclagem de mania para depressão

| |
|-------------------------------------|
| 5% ciclagem em 12 semanas |
| Fatores associados à maior ciclagem |
| Episódios depressivos anteriores |
| Abuso de substâncias |
| Maior gravidade na CGI-BP geral |
| Uso de benzodiazepínicos |
| Fatores associados à menor ciclagem |
| > Gravidade na CGI-BP depressão |
| < gravidade escala YMRS |
| Uso de antipsicóticos atípicos |

Fonte: Vieta ET al., 2009; CGI-BP = Escala de Avaliação Clínica Global para Transtorno Bipolar; YMRS = Escala de Avaliação de Mania de Young

Mania grave

Na mania grave, psicótica, geralmente está indicada a internação. Institui-se de preferência o tratamento combinado de lítio ou divalproato com um antipsicótico atípico (tabs. 3 e 4), dando preferência a substâncias a serem usadas no tratamento de continuação e de manutenção (fig.1). O paciente deve ser afastado dos estímulos potencialmente estressores e restaurar o ciclo sono-

-vigília. Salvo exceções, a internação está indicada quando o paciente 1) estiver se expondo a riscos sérios, 2) faltar crítica e/ou 3) houver sintomas psicóticos, 4) faltar suporte familiar, ou 5) recusar tratamento. A internação involuntária pode ser imprescindível até a recuperação da crítica e do controle sintomatológico, a fim de possibilitar a adesão ao tratamento. (Ver tabelas 3 e 4)

Nos casos de agitação psicomotora sempre se dá preferência à medicação VO, caso contrário, haloperidol com prometazina, olanzapina ou midazolam intramuscular (IM) são opções de escolha (tab. 5). Os benzodiazepínicos apresentam risco de depressão respiratória e o mais utilizado nos Estados Unidos é o lorazepam IM, não disponível no Brasil (Melzer-Ribeiro e Teng, 2011). Entre os antipsicóticos atípicos (APATs) somente a ziprasidona e a olanzapina estão disponíveis em ampolas para administração IM, e a última também existe numa formulação de rápida dissolução oral (tab. 5). Em estudo randomizado brasileiro recente de pacientes agitados em emergências psiquiátricas (40% com TB) comparou-se 5 modalidades de tratamento na agitação psicomotora e no controle da agressividade: olanzapina 10 mg, ziprasidona 20 mg, haloperidol 5 mg, haloperidol 5 mg + prometazina 50 mg, haloperidol 5 mg + midazolam 15 mg (Baldaçara ET al., 2011). A olanzapina teve o efeito mais rápido e mantido após 12 horas, semelhante à ziprasidona, e poucos pacientes necessitaram acréscimo de tranqüilizantes; 70% dos pacientes em haloperidol + midazolam precisaram ser contidos, comparando com 33 % do grupo da ziprasidona, 17 % dos que receberam haloperidol + prometazina e apenas 3 % dos que tomaram olanzapina. Sintomas extra-piramidais só ocorreram

Tabela 3 – Posologia e farmacocinética do lítio e de anticonvulsivantes usados como estabilizadores do humor

| Medicamentos | Doses diárias (mg/dia) | Posologia Veze/dia | Pico plasmático | Meia-vida de eliminação | Interação com CYP450 |
|--------------|---|-----------------------|-----------------|---------------------------------|---|
| Lítio | 600-1800 litemia: 0,6-1,0 mEq/l | 1* a 2 | 1-2h 4-5h* | Cérebro: 26h Plasma: 16h | - |
| CBZ | 400-1600 | 1* a 2 | 1-6h | 24h Após 2-4semanas: 6-8h | Indutor – 1A2, 2B6, 2C9, 3A4 inibidor – 2C9 |
| OXC | 600 - 1500 | 2 | 4,5 | 9h | Fraco inibidor 2C9 |
| DVP | 750-2500 Dosagem VP > 90 mcg/ml na mania aguda | 1* a 2 | 1-4 2-8* | 9-21h | Inibidor 2C9, 2D6 |

*formulações de liberação lenta; CBZ = carbamazepina; OXC = oxcarbazepina; DVP = divalproato de sódio
Fontes: Altamura ET al., 2011; Demetrio e Soares, 2008; Marchetti, 2008



RICARDO ALBERTO MORENO

Médico coordenador do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Departamento e Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Doutor em Medicina pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP. Presidente da Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB).

Tabela 4 – Posologia e farmacocinética dos antipsicóticos atípicos no tratamento da mania

| Medicamentos | Doses diárias (mg/dia) | Posologia doses/dia | Pico plasmático | Meia-vida de eliminação | Interação com CYP450 |
|--------------|------------------------|---|-----------------|-------------------------|---|
| Aripiprazol | 15-30 | 1 a 2 | 3-5h | 75h | 2D6 |
| Risperidona | 3-4 | 1 | 2h | 9-24h | 2D6 |
| Olanzapina | 10-15 | 1 | 6h | 24h | 1A2, 2D6 |
| Quetiapina | 600-800 | 2 ao dia 1* | 1-1,5h 6h* | 6h 20h* | 3A4 e 2D6 |
| Ziprasidona | 120-160 | 2 ao dia, com alimentação para ser absorvida | 6-8h | 6-7h | 3A4 |
| Paliperidona | 6-12 | 2 | 24h | 23h | Metabólito da risperidona, mínima interação com 2D6 e 3A4 |
| Clozapina | 100-300 | 2 | 2,1 | 12h | 1A2, 2D6, 3A4 |
| Asenapina | 10-20 | 2, sublingual | 0,5-1,5 | 24h | 2D6 Fluvoxamina aumenta ní- vel sérico |

*formulações de liberação lenta. Fontes: Altamura ET al., 2011; Schwartz e Stahl, 2011

nos grupos do haloperidol. Os APATs foram mais eficazes no controle da agitação psicomotora, ao contrário das associações com haloperidol. Na melhora da agressividade, ziprasidona e haldol + prometazina, seguidos pela olanzapina, foram superiores à monoterapia do haloperidol e à sua combinação com o midazolam. Portanto, sempre que possível o controle inicial de crises maníacas graves deve ser feito com APATs e na falta destes, principalmente da olanzapina, o haloperidol pode ser usado associado à prometazina. (Ver tabela 5)

A mania grave requer tratamento combinado de agentes anti-maníacos. Uma meta-análise que incluiu risperidona, quetiapina e olanzapina reportou que o tratamento combinado de lítio ou divalproato com APATs teve eficácia superior à monoterapia (Smith ET AL., 2007).

Mania leve a moderada

O tratamento do paciente em mania requer avaliações e cuidados iniciais (tab.1). Quando a mania não é grave, a monoterapia com algum estabilizador do humor (lítio, divalproato e carbamazepina), antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) e atípicos (aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) foi superior ao placebo e bastaria para remitir em torno de metade

dos pacientes, segundo uma revisão sistemática e meta-análise de 31 estudos controlados randomizados (ECR) duplo-cegos (DC) de monoterapia antimaníaca (Tamayo ET al., 2010). Outra meta-análise recente que incluiu todos os compostos submetidos a estudos DC randomizados, controlados com placebo confirmou a eficácia antimaníaca dos seguintes compostos: aripiprazol, asenapina, carbamazepina, cariprazina, haloperidol, lítio (Li), olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, tamoxifeno, valproato (DVP) e ziprasidona; em média as taxas de resposta foram de 48% com substâncias ativas e 31% com placebo (Yildiz ET al., 2011). Nos estudos que compararam compostos ativos entre si, a melhora clínica não diferiu entre lítio e divalproato, nem entre haloperidol e APATs, mas estes tiveram efeito mais rápido que os estabilizadores do humor Li, DVP e carbamazepina (CBZ) (Yildiz ET al., 2011). A cariprazina é um APAT em fase III de investigação e o tamoxifeno, um inibidor da proteína C-quinase (PKC) e antagonista de receptores estrogênicos, utilizado no tratamento do câncer de mama. Sua taxa de eficácia antimaníaca em monoterapia e associada ao lítio foi superior aos demais tratamentos em estudos controlados duplo-cegos, mas com amostras de até 30 pacientes (Amrollahi ET al., 2011; Yatham ET al., 2009; Yildiz ET al., 2011). É o primeiro medicamento testado a partir de uma hipótese fisiopatológica: estudos em modelos animais de mania e em humanos evidenciaram

ARTIGO //

por **DORIS HUPFELD MORENO e
RICARDO ALBERTO MORENO**

Tabela 5 – Medicamentos usados por via intra-muscular na agitação psicomotora da mania grave

| Medicação (mg) | Posologia | Pico plasmático | meia-vida de eliminação | Observações |
|----------------|----------------------|-----------------|-------------------------|---|
| Haloperidol | 2 – 5 cada 1-4 horas | 15-60 min | 10 – 36 h | Associação com 50 mg prometa-zina é mais eficaz e leva a menos efeitos colaterais |
| Olanzapina | 2,5 – 10 | 15-45 min | 32 – 50 h | Melhor tolerada que a combina-ção acima, com a mesma dura-ção; superior ao lorazepam e ao haloperidol |
| Midazolam | 7,5 – 15 | 30 min | 1 – 3 h | Rápida sedação, de ação mais curta; associada a haloperidol foi menos eficaz que outros tra-tamentos e causou excesso de sedação; cuidado com risco de depressão respiratória |
| Ziprasidona | 10 – 20 | 30 min | < 30 min | Rápida ação com menor seda-ção, mas pode prolongar inter-valo QTc |

Fontes: Melzer-Ribeiro e Teng, 2011; Baldaçara ET al., 2011

aumento da PKC neste tipo de episódio. O tamoxifeno é o único inibidor da PKC disponível, que passa a barreira hemato-encefálica, mas seu efeito antiestrogênico limita o uso clínico no TB. Entretanto, a elevada eficácia associada a uma excelente tolerância abriu portas para a pesquisa de novos compostos a serem lançados no mercado futuramente.

Segundo as diretrizes do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e da Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar (SITB), os tratamentos foram considerados de 1ª, 2ª. ou 3ª. linha, ou não recomendados, com base em evidências científicas e consenso de especialistas, que levaram em conta a segurança e a experiência com a droga (tabs. 6-7) (Yatham ET al., 2009). Por exemplo, a oxcarbazepina (OXC) passou a ser tratamento de 3ª. linha em função de estudo negativo em bipolares jovens (Wagner ET al., 2006), juntamente com o haloperidol que, apesar de ser eficaz na mania, causa mais sintomas extra-piramidais (SEP), risco de discinesia tardia e indução de depressão (Malhi et al., 2009; Tamayo ET al., 2010; Vieta ET al., 2009). Contudo, segundo revisão crítica de Tamayo et al. (2010), no estudo citado com a OXC houve chance 1,56 vezes maior de resposta comparada ao placebo, mas risco maior de descontinuação devido a efeitos colaterais. Ela continua sendo uma opção terapêutica válida a ser utilizada em caso de não resposta à CBZ, por apresentar menor risco de inte-

rações medicamentosas que esta. O divalproato pode ser usado em forma de loading na dose de 20 a 30 mg/kg/dia para acelerar a melhora clínica, em níveis séricos de 80 a 120 mcg/ml (Fountoulakis e Vieta, 2008). Um estudo aberto recente de 30 pacientes internados em mania reportou que 500 mg/dia de ácido valproico EV foram mais eficazes e melhor tolerados que 10 mg IM/dia haloperidol depois de duas semanas (Sekhar ET al., 2010).

(Ver a lado tabelas 6 e 7)

Tantas opções disponíveis requerem subsídios que norteiem a escolha. Além da eficácia, o tratamento deve ser talhado às características do paciente, do quadro clínico e de comorbidades psiquiátricas e médicas gerais, bem como à farmacocinética e ao perfil de efeitos colaterais e interações medicamentosas de cada agente antimaniaco (tabs. 3,4 e 8).

(Ver tabela 8 na pagina seguinte)

Lítio

Descoberto em 1949 por John Cade, o lítio como psicofármaco foi considerado o padrão ouro no tratamento do TB por décadas e sua eficácia se estende do tratamento agudo da mania ao de manutenção (Moreno e Moreno, 2008). Ele é bem absorvido, não tem ligação proteica e não é metabolizado pelo fígado, mas excretado



Tabela 6 – Níveis de evidência e recomendações terapêuticas do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) da Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar (SITB)

| Nível de evidência | Critérios |
|-----------------------------|---|
| 1 | Meta-análise ou replicação de estudo DC, ECR que inclua placebo |
| 2 | Pelo menos 1 ECR-DC com placebo ou comparador ativo |
| 3 | Estudos prospectivos não controlados, com pelo menos 10 pacientes |
| 4 | Relatos de caso ou opinião de especialistas/consenso |
| Recomendações de tratamento | |
| 1ª linha | Níveis 1 ou 2 de evidência + suporte clínico de eficácia e segurança |
| 2ª linha | Nível 3 ou maior de evidência + suporte clínico de eficácia e segurança |
| 3ª linha | Nível 4 ou maior de evidência + suporte clínico de eficácia e segurança |
| Não recomendado | Níveis 1 ou 2 de evidência de falta de eficácia e segurança |

Estudo duplo-cego = DC; estudo randomizado e controlado = ECR; Fonte: Yatham ET al., 2009

Tabela 7 – Recomendações terapêuticas do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e da Sociedade Internacional de Transtorno Bipolar (SITB)

| Nível | Tratamentos |
|------------------|---|
| 1ª linha | Lítio, divalproato, olanzapina, risperidona, quetiapina, quetiapina XRO, aripiprazol, ziprasidona, Li / DVP + risperidona, Li / DVP + quetiapina, Li / DVP + olanzapina, Li / DVP + aripiprazol |
| 2ª linha | ECT, Li + DVP, asenapina, Li ou DVP + asenapina, monoterapia da paliperidona |
| 3ª linha | Haloperidol, clorpromazina, Li / DVP + haloperidol, Li + CBZ, clozapina, oxcarbazepina, tamoxifeno |
| Não recomendadas | Monoterapia com gabapentina, topiramato, lamotrigina, verapamil, tiagabina, risperidona + CBZ, olanzapina + CBZ |

Fonte: Yatham ET al., 2009; CBZ= Carbamazepina; Li=lítio; divalproato=DVP

pelo rim; compete com o sódio ao ser reabsorvido nos túbulos proximais e por isso desidratação, dieta hipossódica e perda de sódio podem aumentar sua reabsorção, elevando o risco de toxicidade. Na mania aguda as doses necessárias costumam ser maiores do que após a remissão, portanto as litemias (dosagens séricas de Li) são fundamentais. O lítio possui uma janela terapêutica estreita (0,5 – 1,2 mEq/l), acima da qual existe o risco de intoxicação, que pode ser grave e potencialmente letal. Quando adequadamente utilizado (respeitando tolerância e usando doses mínimas eficazes) o lítio será bem tolerado e os efeitos colaterais iniciais – principal-

mente gastrintestinais – melhoram com o tempo (tab.3).

A eficácia do Li em estudos iniciais era de 70%, especialmente na sintomatologia maníaca “clássica”, com humor eufórico e grandiosidade, preditiva de boa resposta. Em 6 estudos DC controlados com placebo a resposta foi 65% maior, mas a descontinuação devida a eventos adversos também (Tamayo ET al., 2010) (tab.8). O efeito terapêutico foi comparável a outros antimaníacos, na maioria investigados paralelamente nestes mesmos ERC (comparando com CBZ, DVP, aripiprazol, risperidona, olanzapina, quetiapina, verapamil). Contudo, ele leva em torno de duas semanas para fazer

Tabela 8 – Efeitos colaterais (EC) dos estabilizadores do humor lítio (Li), divalproato (DVP) e carbamazepina (CBZ) e dos antipsicóticos atípicos (APATs) usados no tratamento da mania aguda

| Medicações | Principais efeitos colaterais | EC raros <1% | Controles |
|------------|---|---|---|
| Li | Iniciais: gastrintestinais (náusea, vômitos); tremores finos, fezes amolecidas, poliúria, polidipsia; agravamento de acne ou psoríase, fadiga, ganho de peso, gosto metálico longo prazo: hipotireoidismo, queda na função renal | diabetes insipidus nefrogênico, hiperparatiroidismo, prejuízo da memória, queda de cabelo, arritmias, glomerulopatia intersticial | TSH, T4 livre, anti-TPO, cálcio, uréia, creatinina, eletrólitos ECG se cardiopata |
| DVP | + bem tolerado que Li e CBZ, EC geralmente são dose-dependentes Gastrintestinais (náuseas, dispepsia, vômitos) menores com DVP que com ácido valproíco ou valproato de sódio; cólicas, diarreia, aumento de peso, tremores, sedação, queda de cabelo, aumento benigno das transaminases | coagulopatias (trombocitopenia, alterações plaquetárias), Insuficiência hepática grave, pancreatite, síndrome extrapiramidal, encefalopatia hiperamonêmica | Hemograma completo, função renal, hepática e tiroideana |
| CBZ | Dose-dependentes que melhoram com o tempo: Diplopia, vista turva, fadiga, sedação, náuseas, tonturas, nistagmo, ataxia, polineuropatia periférica leve, hiponatremia, leucopenia, Causa menos tremor, ganho de peso e alopecia que o ácido valproico | agranulocitose, anemia aplástica, rash cutâneo (S. Stevens-Johnson), SIADH, arritmias, hepatite | Pré-tratamento: hemograma completo, enzimas hepáticas, dosagem de eletrólitos, bilirrubinas, função renal e tireoideana |
| APATs | Sedação, boca seca, sialorréia (clozapina) SEP: risperidona, ziprasidona, aripiprazol > olanzapina > quetiapina, clozapina Síndrome metabólica (ganho de peso, dislipidemias, diabetes mellitus): risco aumenta com politerapia de APATs Ganho de peso: clozapina, olanzapina > quetiapina > risperidona > aripiprazol > ziprasidona Aumento de colesterol e triglicérides: olanzapina, quetiapina Aumento de prolactina: risperidona Agranulocitose: clozapina | Miocardite (clozapina principalmente) Aumento do intervalo QTc (ziprasidona) | Glicemia de jejum, perfil lipídico, ECG se indicado, peso, circunferência abdominal |

Fontes: Ng ET al., 2009; Malhi ET al., 2009; Lafer ET al., 2011. SIADH = síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético; SEP = sintomas extra-piramidais

efeito e o ajuste da dose deve ser gradual em função da tolerância aos eventos adversos. Esta latência de resposta pode dificultar seu uso em monoterapia em casos mais graves, nos quais a associação do Li com um antipsicótico atípico estaria indicada (Smith ET al., 2007). Além disso é preciso atentar para as interações medicamentosas (tab.9) e lembrar que o paciente deve manter estável seu balanço hidro-eletrolítico para evitar intoxicação (Moreno e Moreno, 2008). (Ver tabela 9)

Anticonvulsivantes

A CBZ foi o primeiro anticonvulsivante testado no TB na década de 70 e desde então vários compostos foram investigados. Diferente dos antipsicóticos atípicos, que teriam um efeito de classe, cada anticonvulsivante pode ter um mecanismo farmacológico distinto

e deve ser considerado separadamente, até porque o mecanismo de ação é desconhecido (Fountoulakis e Vieta, 2008).

A eficácia antimaniaca da CBZ de liberação estendida foi determinada em 2 estudos DC controlados com placebo, que possibilitaram sua aprovação pelo Food and Drug Administration (FDA) norte-americano (Tamayo ET al., 2010). Devido ao elevado potencial de interação farmacológica, foi considerada medicação de 2ª linha pela diretriz do CANMAT (Yatham ET al., 2009) (tab.3). A CBZ é um potente indutor enzimático e reduz as concentrações séricas de uma série de compostos, inclusive dela própria, e de aripiprazol, olanzapina, haloperidol, citalopram e antidepressivos tricíclicos (Altamura ET al., 2011). Depois de duas a 3 semanas as dose deve ser aumentada para manter os mesmos níveis séricos. Seu início de ação é mais lento e menos incisivo que o do ácido



Tabela 9 – Principais interações farmacológicas com lítio

| | |
|----------------------------------|--|
| Aumento da litemia | Inibidores da enzima conversora de angiotensina Antagonistas do receptor de angiotensina Diuréticos de túbulo distal Diuréticos poupadores de potássio Diuréticos de alça Antibióticos (tetraciclina) Antiinflamatórios inibidores da síntese de prostaglandinas (exceto aspirina e sulindac) Inibidores da COX-2 (celecoxib) |
| Redução da litemia | Diuréticos osmóticos Diuréticos inibidores da anidrase carbônica Aminofilina, teofilina, cafeína |
| Outros | |
| Síndrome serotoninérgica | ISRS (fluoxetina, fluvoxamina), sibutramina, tricíclicos |
| IMAO | Hiperpirexia maligna (raro) |
| Carbamazepina | Hipotireoidismo, neurotoxicidade |
| Iodeto de Potássio | Hipotireoidismo |
| Haloperidol e fenotiazinas | Neurotoxicidade |
| Clorpromazina | Diminuição do nível de ambas as substâncias |
| Digoxina | Alteração na condução do ritmo do nó sinusal Bradycardia Confusão mental |
| Bloqueadores de canais de cálcio | Bradycardia Neurotoxicidade |
| Bloqueadores neuromusculares | Bloqueio neuromuscular prolongado por potencialização dos efeitos |

Fonte: Macedo-Soares et al., 2008; Moreno e Moreno, 2008.

valpróico (Fountoulakis e Vieta, 2008) e provavelmente a CBZ pode ser útil em respondedores parciais ao lítio ou outros antimaníacos (Altamura et al., 2011). A oxcarbazepina está indicada em casos de intolerância à CBZ ou pelo perfil benigno de interações medicamentosas (tab.3) e foi considerada eficaz no tratamento da mania aguda (Tamayo ET al., 2010), apesar dos resultados negativos do estudo RCDC (Wagner ET al., 2006) que a fez cair para tratamento de 3ª. linha (Yatham ET al., 2009).

O valproato (VPA) teve sua eficácia comprovada no tratamento da mania aguda em 7 estudos controlados DC e aproximadamente 50% dos pacientes em mania aguda remeteram, inclusive aqueles que haviam apresentado resposta insatisfatória ao Li. No Brasil somente o DVP foi aprovado no tratamento da mania clássica, ao passo que a formulação de liberação lenta também está aprovada para uso nos estados mistos. Entre os fatores preditivos de boa

resposta ao DVP/VPA foram descritos a presença de sintomas depressivos, episódios mistos, ciclagem rápida, comorbidade com transtornos ansiosos e abuso de substâncias, especialmente alcoolismo (Fountoulakis e Vieta, 2008; Macedo-Soares e Moreno, 2008). O DVP/VPA foi menos eficaz em casos de sintomatologia mais grave, maior número de internações e início precoce da doença. Ele foi considerado mais eficaz que a CBZ e como uma substância que age de modo mais incisivo e rápido quando usada em altas doses iniciais de 20 mg/kg/dia, o chamado “loading”, de eficácia comparável ao haloperidol e ao lítio na mania aguda e psicótica (Foutoulakis e Vieta, 2008).

Antipsicóticos Típicos

Na década de 1950, a clorpromazina era o tratamento de escolha da mania. Os antipsicóticos de primeira geração continuam

ARTIGO //

por **DORIS HUPFELD MORENO** e
RICARDO ALBERTO MORENO

sendo utilizados no controle dos sintomas maníacos, associados ao lítio ou a outros estabilizadores do humor. Uma revisão da Cochrane Database confirmou a eficácia do haloperidol na mania em 15 ensaios DC, controlados com placebo, tanto em monoterapia como associados ao Li ou DVP (Cipriani et al., 2006). Em eficácia se equiparou a olanzapina, risperidona, CBZ e DVP. O ganho de peso foi maior com a olanzapina, mas o haloperidol causou mais tremores e SEP. Devido aos efeitos colaterais e risco de ciclagem para depressão continuou sendo recomendado como alternativa de 3ª. linha (Yatham ET al., 2009).

Antipsicóticos Atípicos

Os antipsicóticos atípicos ou de segunda geração são hoje amplamente empregados no tratamento da mania por sua eficácia e tolerabilidade, aliados ao menor risco de indução de efeitos colaterais extrapiramidais (Altamura ET al., 2011; Yatham ET al., 2009; Tamayo ET al., 2010). Sua ação diferencial em relação aos antipsicóticos de 1ª. geração deve-se provavelmente ao fato de todos serem antagonistas dos receptores D2, o que torna sua ação mais específica no combate aos sintomas psicóticos, sem afetar os sítios responsáveis pelos SEP e além disso possuem ação nos receptores 5HT2A, aos quais se atribui a ação antidepressiva (Schwartz e Stahl, 2011).

A clozapina foi o primeiro antipsicótico atípico estudado no TB, mas apresenta efeitos colaterais que podem dificultar seu uso, como o risco de indução de agranulocitose, convulsões e complicações cardiorrespiratórias, ficando reservada àqueles que não apresentaram resposta adequada aos tratamentos convencionais (Yatham et al., 2009). Mesmo sendo incluídos na mesma classe de substâncias, os APATs disponíveis possuem perfis distintos de eficácia, principalmente no que concerne a ação em depressão e estados mistos (tab.8), mas não no tratamento da mania aguda. Também possuem diferentes perfis farmacocinéticos e de tolerância a eventos adversos (tab. 4), o que auxilia na escolha do composto mais indicado a cada caso.

Eletroconvulsoterapia (ECT)

Os estudos realizados com ECT na mania indicaram resultados satisfatórios, até mesmo em casos de resposta insatisfatória à medicação, sua principal indicação no tratamento da mania (Macedo-Soares et al., 2005). Segundo a ampla revisão de Mukherjee et al. (1994), a ECT foi associada à remissão ou à melhora significativa em 80% da amostra (n = 589). Deve ser aplicada somente após a obtenção de consentimento informado, sob analgesia e relaxamento muscular, com monitorização cardíaca e eletroencefalo-

gráfica, na presença de um médico anestesiologista e um psiquiatra, e após avaliação das condições clínicas do paciente. O protocolo da Unidade de Tratamentos Biológicos do IPQ-HC-FMUSP preconiza uma avaliação clínica e complementar que engloba exame físico, eletrocardiograma, dosagem de sódio e potássio séricos, hemograma completo, fundoscopia oftálmica e avaliação cardíaca (Rigonatti e Caires, 2008). Recomenda-se o emprego da ECT bilateral, com frequência de 3 vezes por semana, em dias alternados, até a obtenção do efeito terapêutico desejado. O número de aplicações não deve ser previamente estipulado, mas considerado individualmente, baseado na resposta clínica observada (Rigonatti e Caires, 2008).

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos não estão indicados no tratamento da mania em si, mas podem ser usados como adjuvantes no controle de sintomas ansiosos, agitação ou insônia (Fountoulakis e Vieta, 2008).

Episódios mistos

Os episódios mistos ou mania mista representam um quadro agudo do TB de diagnóstico difícil e grave, prognóstico reservado e são mais crônicos. Nos últimos anos vários estudos examinaram as características clínicas dos estados mistos, mas principalmente dos estados mistos depressivos, que ainda não foram incluídos nos sistemas diagnósticos oficiais e não há estudos farmacológicos. Contudo, independente de ser mania mista ou depressão mista, a fenomenologia é surpreendentemente semelhante em vários aspectos, porém distinta das respectivas formas puras, com maior irritabilidade hostil, risco de suicídio, ansiedade e comorbidades (Bertschy ET al., 2008; Golberg ET al., 2009; Swann ET al., 2009).

(Ver tabela 10 ao lado)

Os resultados sobre a eficácia terapêutica são oriundos de análises secundárias dos estudos na mania aguda, que nem sempre incluíram as formas mistas (tab.10). São quadros de maior instabilidade e, portanto mais sujeitos a ciclagem para depressão. O tratamento dos episódios mistos é especialmente difícil nos casos em que os sintomas de mania não são identificados, e os pacientes são tratados com antidepressivos, o que tende a agravar a sintomatologia (Schwartzmann e Lafer, 2004). Sua evolução tende a ser desfavorável, porque estão mais associados à resistência ao tratamento, e a resposta aos antimaníacos chega a ser 50% inferior à da mania pura.

Freqüentemente há necessidade de combinação de lítio e/ou divalproato com antipsicóticos atípicos, devendo-se evitar não



Tabela 10 – Tratamentos de episódios mistos e resultados de eficácia

| Medicação | Resposta | Observações |
|---------------|--|--|
| Lítio | Li < VP? – seleção de pacientes resistentes a Li | Resp. parcial Li/VP – resposta + a Li+OLZ |
| Valproato | +, mas mais demorada que OLZ (28 x 14 dias) | Eficácia aguda isolada e combinada com AAP, mas na manutenção = Li |
| Carbamazepina | 2ª. Opção devido a EC/interações | Boa opção a longo prazo, pelo < risco de aumento de peso |
| Oxcarbazepina | < EC e interações | não há estudos |
| Lamotrigina | + em depressão TB e ciclagem rápida | não há estudos; dose até 200 mg lentamente |
| Topiramato | negativo em monoterapia TB I | Não associada a ciclagem para depressão |
| Gabapentina | < placebo combinado com EH | |
| Risperidona | ? | |
| Olanzapina | +, eficácia mais bem documentada entre AAP | > VP e Li* na manutenção, mas + EC |
| Aripiprazol | + | + na prevenção de mania, não estados mistos |
| Quetiapina | + em adolescentes, > placebo, = VP | Faltam + estudos |
| Ziprasidona | + nos sintomas maníacos, ? depressivos | Faltam + estudos |
| Asenapina | +, ≥ olanzapina | maior redução escores MADRS |
| Clozapina | Não há dados controlados | |
| ECT | > Li, principalmente nos sintomas mistos | |

EH = estabilizadores do humor; OLZ = olanzapina; AAP = antipsicóticos atípicos; EC = efeitos colaterais; VP = ácido valproílico; Li = lítio; + = positivo; ? = interrogado; MADRS = Escala de Depressão de Montgomery-Asberg; Fontes: Gonzalez-Pinto ET al., 2007; Suppes ET al., 2010; Szegedi et al., 2011; Valentí et al., 2008.

apenas os antidepressivos, mas também o haloperidol, que pode induzir depressão (Gonzalez-Pinto ET al., 2007; Vieta ET al., 2009).

Apesar da superioridade do DVP em relação ao Li no tratamento da fase aguda, eles se equipararam na fase de manutenção. A CBZ deve ser considerada boa opção em longo prazo, pois não causa ganho de peso. Contudo, os anticonvulsivantes topiramato, lamotrigina e gabapentina não possuem efeitos significativos em episódios mistos. Entre os antipsicóticos atípicos, olanzapina e aripiprazol foram os mais bem estudados (Gonzalez-Pinto ET al., 2007; Suppes et al., 2008). Comparando com DVP (28 dias), a resposta à olanzapina foi mais rápida (14 dias), segundo revisaram Gonzalez-Pinto e colaboradores (2007) (tab.10). Recentemente demonstrou-se que a asenapina foi eficaz, numa análise 2ªria de estudos comparando com olanzapina e placebo, e levou a maior redução nos escores de depressão que a olanzapina (Szegedi ET al., 2011). Finalmente, é preciso lembrar sempre da ECT, que continua sendo uma boa indicação nos estados mistos (Valentí ET al., 2008).

ARTIGO //

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

Referências

1. Altamura AC, Lietti L, Dobrea C, Benatti B, Arici C, Dell'Osso B. Mood stabilizers for patients with bipolar disorder: the state of the art. *Expert Rev Neurother*. 2011 Jan;11(1):85-99.
2. Amrollahi Z, Rezaei F, Salehi B, Modabbernia AH, Maroufi A, Esfandiari GR, Naderi M, Ghebleh F, Ahmadi-Abhari SA, Sadeghi M, Tabrizi M, Akhondzadeh S. Double-blind, randomized, placebo-controlled 6-week study on the efficacy and safety of the tamoxifen adjunctive to lithium in acute bipolar mania. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):327-31.
3. Baldaçara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011 Mar;33(1):30-9.
4. Bertschy G, Gervasoni N, Favre S, Liberek C, Ragama-Pardos E, Aubry JM, Gex-Fabry M, Dayer A. Frequency of dysphoria and mixed states. *Psychopathology*. 2008;41(3):187-93.
6. Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004362.
7. Demetrio FN, Soares OT. Interações Medicamentosas em Psiquiatria. *Conduitas em psiquiatria: consulta rápida*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008; pp. 211-276.
8. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Nov;11(7):999-1029.
9. Goldberg JF, Perlis RH, Bowden CL, Thase ME, Miklowitz DJ, Marangell LB, Calabrese JR, Nierenberg AA, Sachs GS. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry*. 2009 Feb;166(2):173-81.
10. Kapczinski F, Dias VV, Kauer-Sant'Anna M, Brietzke E, Vázquez GH, Vieta E, Berk M. The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Nov 13;33(8):1366-71.
11. Lafer B, Nery FG, Brietzke E. Estabilizadores do humor. In: *Clínica Psiquiátrica*. Eds. Miguel EC, Gentil V, Gattaz W. Ed. Manole, São Paulo, 2011.
12. Macedo-Soares MB, Moreno DH. Comorbidades. In: *Da Psicose Maníaco-Depressiva ao Espectro Bipolar*. Orgs. Moreno, RA e Moreno DH. 3.ed., São Paulo, Segmento Farma, 2008.
13. 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: 31-34.
14. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, Walter G, Taylor A, Porter R, Mulder RT, Berk M; Northern Sydney Central Coast Mental Health Drug & Alcohol; NSW Health Clinical Redesign Program; CADE Clinic, University of Sydney. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2009;(439):27-46.
15. Marchetti RL. Terapêutica dos transtornos mentais associados à epilepsia. *Conduitas em psiquiatria: consulta rápida*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008; pp. 275-300.
16. Melzer-Ribeiro DL, Teng CT. Emergências psiquiátricas no hospital geral. In: *Clínica Psiquiátrica*. Eds. Miguel EC, Gentil V, Gattaz W. Ed. Manole, São Paulo, 2011.
17. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, Viana MC, Andrade LH, Hu C, Karam EG, Ladea M, Medina-Mora ME, Ono Y, Posada-Villa J, Sagar R, Wells JE, Zarkov Z. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51.
18. Moreno DH, Dias RS. Epidemiologia. In: *Da Psicose Maníaco-Depressiva ao Espectro Bipolar*. Orgs. Moreno, RA e Moreno DH. 3.ed., São Paulo, Segmento Farma, 2008.
19. Moreno DH, Moreno RA. Lítio. In: Cordás TA, Moreno RA (eds.). *Conduitas em psiquiatria: consulta rápida*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008; pp. 145-162.
20. Moreno RA, Moreno DH, Soares MBM, Ratzke R. Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26 (suppl. 3): 37-43.
21. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50



- years' experience. *Am J Psychiatry* 1994; 15: 169-176.
22. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, Beaulieu S,
 23. Yatham LN, Berk M; International Society for Bipolar Disorders. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009 Sep;11(6):559-95.
 24. 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.
 25. Rigonatti SP, Caires MAF. Eletroconvulsoterapia. In: Cordás TA, Moreno RA (eds.). *Conduitas em psiquiatria: consulta rápida*. 1.ed. Porto Alegre: Artmed, 2008; pp. 197-209.
 26. Schwartz TL, Stahl SM. Treatment strategies for dosing the second generation antipsychotics. *CNS Neurosci Ther.* 2011 Apr;17(2):110-7.
 27. Schwartzmann AM, Lafer B. Diagnóstico e tratamento dos estados mistos. *Rev Bras Psiq* 26 2004; (supl. III): 7-11.
 28. Sekhar S, Kalra B, Mendhekar DN, Tekur U. Efficacy of sodium valproate and haloperidol in the management of acute mania: a randomized open-label comparative study. *J Clin Pharmacol.* 2010 Jun;50(6):688-92.
 29. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand.* 2007 Jan;115(1):12-20.
 30. Suppes T, Eudicone J, McQuade R, Pikalov A 3rd, Carlson B. Efficacy and safety of aripiprazole in subpopulations with acute manic or mixed episodes of bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 2008 Apr;107(1-3):145-54.
 31. Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller GF. Continuum of depressive and manic mixed states in patients with bipolar disorder: quantitative measurement and clinical features. *World Psychiatry.* 2009 Oct;8(3):166-72.
 32. Szegedi A, Zhao J, van Willigenburg A, Nations KR, Mackle M, Panagides J. Effects of asenapine on depressive symptoms in patients with bipolar I disorder experiencing acute manic or mixed episodes: a post hoc analysis of two 3-week clinical trials. *BMC Psychiatry* 2011 Jun 20;11:101.
 33. Tamayo JM, Zarate CA Jr, Vieta E, Vázquez G, Tohen M. 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 Jul;13(6):813-32.
 34. Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Molina O, Bernardo M, Vieta E. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry.* 2008 Jan;23(1):53-6.
 35. Wagner KD, Kowatch RA, Emslie GJ et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of oxcarbazepine in the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1179–1186.
 36. Yildiz A, Vieta E, Leucht S, Baldessarini RJ. Efficacy of antimanic treatments: meta-analysis of randomized, controlled trials. *Neuropsychopharmacology.* 2011 Jan;36(2):375-89.

O MANEJO DO PACIENTE EM CRISE

Introdução:

O transtorno bipolar (TB) é uma doença grave e incapacitante que afeta cerca de 4% da população mundial resultando em prejuízos significativos para a sociedade (Hyman e cols., 2006). Os pacientes com TB apresentam determinadas especificidades que justificam sua abordagem em serviços especializados sendo necessário conhecimento aprofundado em psicopatologia, psicofarmacologia, psicoterapias e suicidologia.

O primeiro desafio no manejo do TB é fazer o diagnóstico correto precocemente. A dificuldade no reconhecimento dos episódios maníacos ou hipomaníacos progressivos, tanto por parte do paciente quanto por parte do médico, resultam em taxas elevadas de diagnósticos falso-negativos em 70% dos pacientes bipolares (Hirschfeld e cols., 2003). O oposto, um diagnóstico falso-positivo, foi documentado em metade dos pacientes em tratamento psiquiátrico regular (Zimmermann e cols., 2010). Após a confirmação do diagnóstico, o desafio seguinte é atingir a remissão sustentada das alterações do humor. Mesmo recebendo os tratamentos preconizados pela literatura, a maioria dos pacientes terá alterações de humor durante a maior parte da vida (Judd e cols., 2002; Judd e cols., 2003) e poderão evoluir com declínio cognitivo progressivo com repercussões negativas no desempenho laboral (Tohen e cols., 2000; Rocca e Lafer, 2006). Por fim, apenas metade dos pacientes vai apresentar aderência satisfatória aos tratamentos prescritos (Velligan e cols., 2009).

Pacientes bipolares são grandes usuários do sistema de saúde, a maioria desses pacientes irá apresentar significativos problemas com comorbidades psiquiátricas e clínicas resultando em mortalidade precoce por doenças cardiovasculares, diabetes e homicídio (Osby e cols., 2001). Em comparação com a maioria dos diagnósticos psiquiátricos os bipolares apresentam maiores dificuldades na realização de tarefas, maiores problemas de relacionamento interpessoal e são mais propensos ao encarceramento (Calabrese

e cols., 2003; Stang e cols., 2007). Por fim, o comportamento suicida (ideação de suicídio, tentativa de suicídio e suicídio completo) atinge a quase totalidade desses pacientes. Possivelmente nenhum outro transtorno psiquiátrico apresenta taxas de suicídio tão elevadas quanto esta população.

Ainda não foram elucidados os mecanismos etiológicos e fisiopatológicos especificamente associados ao TB. Algumas evidências sugerem existência de elevado grau de heterogeneidade entre os pacientes sob essa designação diagnóstica, tal fato dificulta a elaboração de diretrizes de abordagem representativas para toda essa população. O caráter crônico do TB implica que ao longo da vida do paciente vai apresentar inúmeras situações de crise que podem ser de mania, de depressão, de comportamento suicida e crises associadas às comorbidades clínicas e psiquiátricas. O objetivo do presente artigo é discutir acerca das estratégias de manejo do paciente bipolar nessas situações de crise.

1. O manejo do paciente em crise maníaca:

Em geral, o primeiro atendimento do paciente em crise psicótica ocorre nos serviços de urgência psiquiátrica que devem estar preparados para a realização do diagnóstico diferencial com as doenças não psiquiátricas. Pressupondo-se que o paciente já foi submetido à avaliação clínico-laboratorial descartando quadro neurológico ou doenças sistêmicas, o passo seguinte é a definição do diagnóstico psiquiátrico. O diagnóstico psiquiátrico correto e precoce possibilita a adoção de medidas terapêuticas e preventivas específicas que definem o prognóstico. Se o psiquiatra assistente não teve a oportunidade de observar diretamente a crise psicótica, é fundamental que ele obtenha informações acerca dos sintomas manifestados através do paciente, familiares e registros médicos. As crises, no sentido de uma exacerbação aguda dos sintomas acompanhada ou não de sintomas psicóticos, ocorre mais comumente em 06 diagnósticos psiquiátricos: no TB, na esquizofrenia,



na intoxicação ou abstinência de substâncias, nos transtornos de personalidade do cluster B, no transtorno esquizofreniforme e no surto psicótico breve (Del-Bem e cols., 2010). Se for constatada a existência de crise maníaca, com toda sua constelação de sintomas, pode se afirmar com elevado grau de certeza que se trata de TB. A crise maníaca, não por acaso, é a síndrome definidora o diagnóstico de TB, pois a sua ocorrência é quase uma garantia de um diagnóstico de TB estável ao longo de toda a vida. Um estudo de pacientes com vários diagnósticos psiquiátricos durante sua primeira crise psicótica mostrou que 96,5% pacientes permanecem com o diagnóstico de TB após 02 anos de seguimento, contra 75% para esquizofrenia, 70,1% para depressão com sintomas psicóticos e 61,1% para transtorno psicótico breve (Salvatore e cols., 2009). Esse mesmo estudo sugere também que pacientes bipolares podem apresentar sintomas iniciais diferentes da mania, pois entre os pacientes que tiveram o diagnóstico alterado dentro do período de seguimento a maioria recebeu diagnóstico final de transtorno esquizoafetivo ou TB. A crença errônea de que os sintomas schneiderianos (interpretação delirante e distúrbios da consciência do eu) seriam patognomônicos da esquizofrenia é uma das mais importantes fontes de erro diagnóstico (Salvatore e cols., 2009; Rosen e cols., 2011). Assim, é necessário considerar o diagnóstico de TB em TODOS os pacientes que procuram atenção psiquiátrica, mesmo entre aqueles que receberam inicialmente outro diagnóstico.

A definição do tratamento farmacológico a ser oferecido ao paciente foge do escopo desse capítulo. Em linhas gerais, o tratamento farmacológico se baseia no uso de estabilizadores de humor em combinação ou não com antipsicóticos para tratamento da mania. Os benzodiazepínicos podem ser úteis para o tratamento das crises agudas de agitação e para insônia. As intervenções psicossociais não são úteis para o tratamento da fase maníaca do TB. Logo após a remissão dos sintomas maníacos urge estabelecer o chamado plano de crise que é um conjunto de diretrizes articulado juntamente com o paciente descrevendo onde, como e por quem ele deve ser tratado durante os episódios nos quais houver uma inaptidão para a tomada de decisões. Alguns estudos mostram que essa abordagem pode reduzir o número de visitas a unidades de emergência, número/duração de admissões hospitalares involuntárias e pode aumentar a implicação do paciente no seu próprio tratamento (Henderson e cols., 2004; Ruchlewska e cols., 2009; Baldaçara e cols., 2011).

2. O manejo do paciente em crise depressiva:

As edições atuais dos manuais de classificação, CID-10 e DSM-IV-TR estabelecem como critério diagnóstico para o TB a ocorrência de pelo menos um episódio de mania ou hipomania ao longo da vida. Entretanto o sintoma mais comum do TB é a depressão que é três vezes mais freqüente que os sintomas maníacos ou depressivos (Judd e cols., 2003). Ademais, na maioria dos bipolares a depressão se manifesta antes da mania ou hipomania. Esses fatos podem acarretar em procrastinação do tratamento adequado, o que acarreta em pior prognóstico medido por maior incidência de tentativas de suicídio e maior número de episódios naqueles que tiveram a depressão como primeiro episódio de humor (Neves e cols., 2009). A depressão bipolar apresenta algumas características clínicas e fenomenológicas que a diferem da depressão unipolar (TABELA 1), nesse sentido o ISBD Diagnostic Guidelines Task force sugere uma modificação dos critérios diagnósticos do CID-10 e DSM-IV-TR para que a depressão bipolar tenha um caráter probabilístico dispensando a ocorrência de episódios prévios de elevação do humor (Yatham e cols., 2009). Essa mudança se justifica porque esse grupo se aproxima mais do ponto de vista clínico e epidemiológico dos bipolares que os unipolares, como consequência tendem a se beneficiar mais do tratamento oferecido para o TB do que para a depressão unipolar.

O uso de instrumentos de triagem como o Mood Disorder Questionnaire (MDQ) que já possui validação para o português (Soares e cols., 2010) pode auxiliar na identificação de episódios

Tabela 1: Diagnóstico diferencial entre depressão bipolar e depressão unipolar

| Variáveis | Depressão bipolar | Depressão unipolar |
|----------------------------|-------------------------|--------------------|
| Modo de início | Abrupto | insidioso |
| Idade de início <26 anos | ++ | + |
| História familiar | Depressão unipolar e TB | Depressão unipolar |
| Comorbidades psiquiátricas | ++++ | ++ |
| Hiperfagia | ++ | +/- |
| Lead en paralysis | ++ | +/- |
| Hipersonia | ++ | +/- |
| Comportamento suicida | ++++ | ++ |
| Sintomas psicóticos | ++ | + |
| Labilidade do humor | ++ | - |
| Sintomas maniformes | +++ | + |
| Depressão refratária | +++ | + |

ARTIGO //

por **FERNANDO SILVA NEVES**
e **HUMBERTO CORRÊA**

maníacos e hipomaníacos (Hirschfeld e cols., 2005). Urge destacar que o estudo de validação do MDQ foi realizado em pacientes que estavam recebendo tratamento para depressão, nessa população encontrou-se uma sensibilidade de 58% e especificidade de 93%. Os valores preditivos e negativos podem variar segundo a população estudada.

Considerações acerca do tratamento psicofarmacológico dos episódios depressivos fogem do escopo desse artigo. Em linhas gerais, deve-se sempre considerar a possibilidade do paciente em tratamento para depressão ser um bipolar e todo esforço deve ser empreendido no sentido de se atingir a remissão completa do episódio de alteração do humor, pois a existência de sintomas sub-sindrômicos é um dos mais importantes fatores de risco para ocorrência de novos episódios (Perlis e cols., 2006). As intervenções psicossociais em associação ao tratamento medicamentoso testadas para o tratamento da depressão bipolar incluem a psicoeducação, terapia cognitiva comportamental, terapia focada na família, terapia rítmica social e interpessoal. Elas podem ser de grande utilidade no manejo do paciente durante o episódio depressivo. O Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) estudou o efeito dessas abordagens em 293 pacientes encontrando que elas propiciaram maior taxa de recuperação (64.4% versus 51.5%) que o grupo recebendo apenas a medicação em combinação com uma intervenção breve de psicoeducação (Miklowitz e cols., 2007). Nesse estudo não foram encontradas diferenças de eficácia entre os tipos de intervenções psicossociais oferecidas. Logo após a remissão dos sintomas depressivos urge iniciar a psicoeducação que consiste em fornecer informações em aulas expositivas sobre o TB bem como discutir acerca de estratégias para identificação e tratamento dos sintomas prodrômicos, de crises, melhorar a adesão ao tratamento. Várias evidências sugerem que a psicoeducação propicia melhora global nos aspectos clínicos relacionados ao curso da doença (Colon et al., 2009).

Abordagem das comorbidades clínicas:

Os pacientes com diagnóstico de TB apresentam maior prevalência de comorbidades clínicas em comparação com a população geral (McIntyre e cols, 2007). Tais comorbidades clínicas podem piorar o prognóstico do TB em termos de maior gravidade dos episódios, menor intervalo livre de sintomas e pior qualidade de vida (Judd e Akiskal, 2003; Fenn e cols., 2005). Também são parcialmente responsáveis pela morte prematura desses indivíduos, a mortalidade por doenças cardiovasculares e cerebrovasculares é

cerca de 2 vezes maior no TB em comparação com a população geral resultando em subtrair 9 anos de expectativa de vida (Prien e cols., 1990; Osby e cols., 2001). Suspeita-se que a alta prevalência de comorbidades clínicas (TABELA 3) encontrada no TB se deva ao caráter sistêmico desse transtorno que é freqüentemente acompanhado de alterações inflamatórias e estresse oxidativo intracelular (Kapczinsk e cols., 2008). Assim, a avaliação clínica e laboratorial antes do início do tratamento, em intervalos regulares e durante os episódios de alteração do humor pode ser uma estratégia para a redução da morbi-mortalidade associada ao TB (TABELA 4).

Abordagem das comorbidades psiquiátricas:

A maioria dos indivíduos acometidos por um transtorno psiquiátrico preenche critérios para um diagnóstico psiquiátrico adicional (Kessler e cols., 1994; Kringlen e cols., 2001). No entanto, a

Tabela 3: comorbidades clínicas mais prevalentes no TBH que na população geral

| |
|---|
| Hipertensão arterial sistêmica |
| Doença cardíaca isquêmica |
| Doença vascular periférica |
| Obesidade |
| Diabetes Mellitus |
| Síndrome metabólica |
| Dislipidemias |
| Síndrome do ovário policístico |
| Asma |
| Bronquite crônica |
| Doença pulmonar obstrutiva crônica |
| Enxaqueca |
| Esclerose múltipla |
| Epilepsia |
| Hipotireoidismo |
| Diabetes insipidus |
| Síndrome nefrótica |
| Hepatite C |
| AIDS |
| Extraído de McIntyre e colaboradores, 2007. |



Tabela 4: Lista de exames para triagem dos principais problemas clínicos encontrados no TB e para início de tratamento com psicofármacos

| |
|--|
| Hemograma |
| Enzimas hepáticas |
| Bilirrubinas séricas |
| Uréia e creatinina |
| Glicemia de jejum |
| Coagulograma |
| Colesterol total e fracionado |
| Exame toxicológico urinário |
| Contagem de plaquetas |
| Clearence de creatinina |
| TSH |
| ECC |
| Dosagem de eletrólitos |
| Urina rotina |
| Dosagem de prolactina |
| Sorologia para HIV |
| Sorologia para hepatite B e C |
| Medição da pressão arterial |
| Medição do peso e circunferência abdominal |

existência de comorbidades tem sido objeto de controvérsia na psiquiatria, pois segundo o conceito clássico só pode ser considerado comorbidade se as duas doenças em questão são distintas do ponto de vista etiológico (Feinstein, 1970). Os fatores etiológicos associados aos transtornos psiquiátricos ainda não foram completamente descritos, por consequência, se desconhece o grau de interposição etiológica entre os diagnósticos psiquiátricos (Blacker e Tsuang, 1992). Sendo admissível algum grau de interposição etiológica, a relação entre dois transtornos co-ocorrentes pode ser uma das seguintes: 1) dois transtornos psiquiátricos compartilham fatores etiológicos (ambientais e genéticos), 2) um transtorno psiquiátrico predispõe a ocorrência do outro e 3) um transtorno psiquiátrico é um epifenômeno do outro.

Apesar de questionável do ponto de vista da validade, a identificação e tratamento adequado da comorbidade psiquiátrica no TB tem resultado em melhora da qualidade de vida dos pacientes (Singh e cols., 2006). Provavelmente nenhum outro transtorno psi-

quiátrico apresenta prevalência de comorbidades psiquiátricas tão elevadas quanto o TB. Um estudo mostrou que 65% dos pacientes com diagnóstico de TB preenchem critérios para outro diagnóstico psiquiátrico do eixo I (McElroy e cols., 2001) (TABELA 2). A comorbidade psiquiátrica no TB foi associada à maior frequência de comportamento suicida (Neves e cols., 2009; Simon e cols., 2004), maior número de episódios (Singh e cols., 2006), menor tempo em eutimia (Simon e cols., 2004), pior qualidade de vida (Simon e cols., 2004), refratariedade à terapia com lítio (Singh e cols., 2006). Infelizmente foram realizados poucos estudos randomizados controlados para avaliação de tratamentos do TB com comorbidade. Assim para preencher essa lacuna uma alternativa tem sido dar preferência aos estabilizadores de humor que foram eficazes no tratamento dos transtornos psiquiátricos sem comorbidade com o TB (Singh e cols., 2006). Por exemplo, alguns estudos mostraram eficácia do lítio no tratamento da dependência da maconha, da bulimia nervosa e do jogo patológico, assim dá-se preferência a esta droga quando tratar o TB com essas comorbidades (Azorin e cols, 2010).

| Tabela 2: comorbidades psiquiátricas no TB | percentual médio encontrado (%) |
|---|--|
| Qualquer transtorno do eixo I | 65 |
| Transtornos relacionados ao uso de substâncias | 56 |
| Abuso de álcool | 49 |
| Outro abuso de substância | 44 |
| Transtornos de ansiedade | 55 |
| Fobia social | 47 |
| Transtorno do estresse pós-traumático | 16 |
| Transtorno de pânico | 11 |
| Transtorno obsessivo-compulsivo | 10 |
| Transtornos de personalidade | 36 |
| Transtorno do controle de impulsos | 16 |
| Transtornos alimentares | 10 |
| Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade | 10 |
| Extraído de Singh e colaboradores, 2006. | |

ARTIGO //

por **FERNANDO SILVA NEVES**
e **HUMBERTO CORRÊA**

O manejo do paciente em crise: o suicídio

O suicídio é considerado um dos principais problemas de saúde na atualidade causando graves problemas na esfera pública, familiar e individual. No Brasil, a incidência de suicídio na população geral é considerada baixa (4,12 casos por 100.000 HAB/ano), no entanto foi detectada uma tendência de aumento nos últimos anos (Brzozowski e cols., 2010).

O suicídio é definido como um ato intencional e consciente executado com o objetivo de tirar a própria vida (Asberg, 1976). Do ponto de vista etiológico, o suicídio pode ser entendido e abordado segundo o modelo estresse-diátese (Mann e cols., 2001). Esse modelo prega que o suicídio seria o resultado final de uma complexa equação composta por variáveis genéticas, psicológicas e sociais tendo como pano de fundo o transtorno psiquiátrico. Nessa equação os fatores genéticos são os mais importantes, respondendo por 50% da manifestação fenotípica (Mann, 2002). O transtorno psiquiátrico é considerado apenas mais um fator dos de risco, pois, apesar de estar presente em quase 100% dos suicídios, apenas uma minoria dos pacientes psiquiátricos efetivamente morrem por suicídio. Entretanto, como será discutido adiante, o TB pode ser uma exceção a essa regra.

Questiona-se se o suicídio pode ser efetivamente prevenido através de intervenções individuais. A identificação de pacientes em risco de suicídio, tanto iminente quanto de longo prazo, é muito difícil, até mesmo para psiquiatras experientes. O conhecimento dos fatores de risco associados ao suicídio pode ser uma estratégia interessante para identificar os pacientes vulneráveis. Entretanto, um estudo em pacientes com vários diagnósticos psiquiátricos mostrou que entrevistas estruturadas baseadas no conhecimento dos fatores de risco apresentam alta sensibilidade, mas baixa especificidade, ou seja, o elevado número de falsos positivos inviabiliza as medidas preventivas (Porkony, 1983). Do ponto de vista coletivo, todas as variáveis envolvidas na gênese do suicídio são passíveis de tratamento (TABELA 5). Mesmo a variável genética pode ser modificada, estudos recentes de epigenética têm demonstrado que o lítio pode atuar induzindo a transcrição de genes responsáveis pela resiliência celular (Shaltiel e cols., 2007). Não por acaso o lítio é considerado o único fármaco verdadeiramente estabilizador do humor, além de ser o um dos poucos fármacos efeito anti-suicida comprovado (Bauer e Mitchner, 2004; Müller-Oerlinghausen e Lewitzka, 2010).

Os fatores ambientais responderiam pelos restantes 50% da manifestação fenotípica do suicídio, entretanto no caso do TB este percentual parece ser muito mais baixo. Uma meta-análise mos-

Tabela 5: Fatores de risco para o suicídio no TB

FATORES DE RISCO "BIOLÓGICOS"

Redução da atividade serotoninérgica
Desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
História familiar de suicídio
Transtorno psiquiátrico
Doenças clínicas ou neurológicas com alto grau de morbidade (esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença de Huntington e epilepsia)

FATORES DE RISCO "PSICOLÓGICOS"

História infantil de abusos físicos ou sexuais
Estresse gerado pelo transtorno psiquiátrico
Neuroticismo
Agressividade/impulsividade
Pessimismo
Desesperança
Baixa auto-estima

FATORES DE RISCO "SOCIAIS"

Problemas de relacionamento interpessoais
Pouco acesso aos tratamentos psiquiátricos
Problemas financeiros
Morte de parente próximo por suicídio
Episódio depressivo grave
Abuso de drogas

Observação: As palavras "biológicos", "psicológicos" e "sociais" estão entre aspas porque questiona-se a existência de fenômenos puramente biológicos, psicológicos e sociais.

trou que fatores de risco psicossociais (etnia caucasiana, desemprego, baixa escolaridade e ser solteiro) comumente apontados em estudos realizados na população geral não são relevantes no contexto do TB (Hawton e cols, 2005). Outro dado de interesse apontado por esse estudo foi que a proporção de suicídios entre homens/mulheres bipolares é de apenas 1,4 (contra 3,5 na população geral), ou seja, até as diferenças de gênero não são tão relevantes no suicídio ocorrido no TB.

A diferença encontrada na prevalência de mortalidade por suicídio entre os vários transtornos psiquiátricos pressupõe a existência de diferenças percentuais na participação dos fatores genéticos, ambientais e clínicos (TABELA 6). Nenhum outro transtorno psiquiátrico é tão importante como fator de risco para o suicídio como o TB, estima-se que sua incidência é de 390 casos/100 mil/pacientes/ano, ou seja, 28 vezes maior que na população geral (Goodwin e Jamison, 2007). Cerca de 40% dos pacientes vão fazer uma tentativa de suicídio ao longo da vida e cerca de ¼ vão morrer por suicídio (Goodwin e Jamison, 2007). Essas taxas são impressio-



Tabela 6: Risco de morte por suicídio em relação ao diagnóstico psiquiátrico

| Transtorno Psiquiátrico | Risco relativo (SMR) | Taxa de suicídio (%/ano) | Risco ao longo da vida (%) |
|------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------------|
| Transtorno Bipolar | 28 | 0,39 | 23,4 |
| Depressão grave | 21 | 0,29 | 17,4 |
| Dependência química | 20 | 0,28 | 16,8 |
| Depressão moderada | 9 | 0,13 | 7,8 |
| Esquizofrenia | 9 | 0,12 | 7,2 |
| Transtornos de personalidade | 7 | 0,10 | 6,0 |
| População geral | 1 | 0,014 | 0,8 |

Adaptado de Harris e Barraclough (1997) e Tondo e cols. (2003)

nantes, principalmente se levarmos em consideração que a mortalidade por doenças clínicas e por homicídio é consideravelmente maior que a encontrada na população geral (Osby e cols., 2001).

Não se sabe exatamente o porquê das taxas de suicídio são mais elevadas no TB que em outros diagnósticos psiquiátricos, postula-se que o caráter crônico do transtorno, a dificuldade do diagnóstico, a maior gravidade dos episódios depressivos, a baixa taxa de aderência aos tratamentos, os scores elevados de impulsividade/agressividade, a alta prevalência de comorbidades psiquiátricas e o uso de métodos mais letais sejam os responsáveis (Hawton e cols, 2005).

Devido à importância do suicídio nessa população é imperativo questionar acerca de intenções ou planos suicidas em TODOS os pacientes bipolares desde o primeiro atendimento e nas consultas psiquiátricas subsequentes. Um estudo retrospectivo mostrou que 86% e 66% dos suicidas consultaram médicos dentro de um ano e um mês, respectivamente (Luoma e cols, 2002). A identificação de fatores associados também pode auxiliar na estratificação do risco. Entre os pacientes com diagnóstico de TB, os principais fatores são o histórico de tentativa de suicídio, a história familiar de suicídio e a impulsividade. A história de tentativa de suicídio prévia é um preditor para o suicídio completo em todos os diagnósticos psiquiátricos, mas no TB ele é menos importante, pois a relação entre tentativa de suicídio e suicídio completo no TB seja menor que entre os outros transtornos psiquiátricos (5:1 contra 15:1) (Goodwin e Jamison, 2007). A avaliação da história familiar de suicídio é importante porque vários estudos mostram que a transmissão do comportamento suicida ocorre de forma parcialmente independente da transmissão da doença psiquiátrica (Brent e Mann, 2005). Pacientes bipolares com histórico familiar de suicídio apresentam

também uma maior prevalência de TB entre os familiares de primeiro grau, ou seja, sugere-se que existe sobreposição entre fatores genéticos e ambientais que predispõe tanto ao suicídio quanto ao TB (Cavazzoni e cols., 2007; Petresco e cols., 2009).

Entre os pacientes que manifestam ideação suicida explicitamente e sem ambivalência urge tomar medidas para protegê-lo de si mesmo como comunicar aos familiares, impedir o acesso a armas de fogo ou a qualquer meio letal e, eventualmente, realizar a internação psiquiátrica (TABELA 7). Infelizmente, nem todos os pacientes comunicam aos seus médicos ou familiares a intenção de provocar a própria morte. Nos pacientes impulsivos o intervalo de tempo entre a decisão e o ato suicida em si é muito curto. Para esses casos a avaliação neuropsicológica pode auxiliar na identificação de tendência à impulsividade que dificilmente seria percebida numa entrevista psiquiátrica usual, no entanto esses testes não permitem discriminar os pacientes de risco em termos temporais (se curto prazo ou longo prazo) e ainda carecem de comprovação teórica.

O tratamento satisfatório dos episódios visando à remissão completa tanto dos sintomas maníacos quanto depressivos é uma importante estratégia para a prevenção do suicídio em nível secundário. Estudos retrospectivos e naturalísticos com amostras heterogêneas de pacientes (gravemente doentes, fase aguda, fase de manutenção, hospitalizados, ambulatoriais) indicam que o tratamento médico pode reduzir a chance de suicídio entre 2-19 vezes nesses pacientes (Kallner e cols, 2000; Angst e cols, 2002; Yerevanian e cols, 2003; Angst e cols, 2005). A pesquisa de tratamentos farmacológicos endereçadas especificamente para o suicídio é uma das maiores lacunas da pesquisa psiquiátrica atual, pois esbarra em problemas éticos e metodológicos. A maioria dos ensaios

ARTIGO //

por **FERNANDO SILVA NEVES**
e **HUMBERTO CORRÊA**

Tabela 7 - Recomendações para prevenção do suicídio no TB

| Recomendações | Observações: |
|--|---|
| Estabelecer o diagnóstico psiquiátrico correto. | O ISBD Diagnostic Guidelines Task Force sugere modificações nas próximas revisões dos manuais de classificação psiquiátrica (DSM-V e CID-11) (Ghaemi e cols, 2008). Os critérios diagnósticos para a depressão bipolar devem ser probabilísticos, ou seja, considerar esse diagnóstico mesmo diante de um paciente sem histórico de mania, caso ele apresente: 1) depressão atípica (hipersonia, hiperfagia ou "leaden paralysis"), 2) alterações psicomotoras, 3) quadros psicóticos ou culpa patológica e 4) história familiar de TB. |
| Identificar e tratar as comorbidades psiquiátricas | Comorbidade psiquiátrica é a regra no TB, as mais associadas ao suicídio são o alcoolismo e o transtorno de personalidade borderline. |
| Tratar adequadamente o(s) transtorno(s) psiquiátrico(s) | A busca incessante pela remissão total dos sintomas psiquiátricos deve ser um objetivo no tratamento de todos os pacientes. Sintomas residuais de depressão ou mania, por exemplo, são mais freqüentes em pacientes que suicidam. |
| Perguntar a todos os pacientes sobre a existência de ideação ou planos para cometer suicídio. | Perguntar sobre suicídio não induz ao suicídio (Blumenthal, 1988). |
| Aumentar a freqüência de consultas em pacientes jovens e logo após a alta hospitalar | A maioria dos suicídios ocorre nos primeiros 05 anos desde o início dos sintomas e nos primeiros 03 meses após alta hospitalar. |
| Envolver familiares no tratamento de pacientes com ideação de suicídio e histórico de tentativas de suicídio | Estimular a construção de redes de apoio entre os familiares e amigos do paciente pode tornar o ambiente mais harmônico, facilitando a resolução de conflitos. |
| Retirar do alcance do paciente os objetos potencialmente letais, como arma de fogo, pesticidas, medicamentos e veículos automotores. | Freqüentemente isso só é possível através da internação psiquiátrica. Incumbir a família da tarefa de vigiar um potencial suicida pode acarretar em estresse considerável para os familiares e amigos. |

clínicos para testar a eficácia de novos fármacos estabilizadores de humor exclui pacientes com potencial risco de suicídio (Zimmermann e cols, 2002). O uso de ensaios terapêuticos randomizados controlados para identificar drogas com potencial de prevenir o suicídio é inviável, pois seria necessário realizar estudo prospectivo com milhares de indivíduos acompanhados por longo período de tempo.

Conclusão:

O manejo do paciente bipolares em crise é complexo devendo ser conduzido preferencialmente por psiquiatras com treinamento específico na abordagem do TB e equipe multidisciplinar. Provavelmente, as altas taxas de insucesso terapêutico (suicídio, refratariedade, declínio cognitivo e mortalidade precoce por doenças clínicas) poderiam ser revertidas se os pacientes recebessem tratamento adequado desde o início do TB. O sucesso da abordagem vai depender da observância de vários fatores: diagnóstico precoce, aliança terapêutica com paciente/familiares, introdução de estabilizador de humor, remissão completa dos episódios, in-

clusão do paciente em grupos de psicoeducação, tratamento das comorbidades clínicas /psiquiátricas e prevenção do suicídio. A internação psiquiátrica nas fases agudas muitas vezes é um instrumento indispensável para garantia da segurança imediata do paciente e possibilita a introdução de medidas que visam atenuar os efeitos deletérios da doença no longo prazo. O acompanhamento ambulatorial deve ser considerado um desdobramento da internação psiquiátrica, onde os pacientes vão continuar recebendo tratamento por tempo indeterminado.



Referências:

1. ANGST F; STASSEN HH; CLAYTON PJ; ANGST J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. v.68. p.167-81. 2002.
2. ANGST J; ANGST F; GERBER-WERDER R; GAMMA, A. Suicide in 406 mood-disorder patients with and without long-term medication: a 40 to 44 years' follow-up. *Arch Suicide Res*. v.9. p.279-300. 2005.
3. Asberg M, Traskman L, Thoren P. 5-HIAA in the cerebrospinal fluid. A biochemical suicide predictor? *Arch Gen Psychiatry*. 1976;33(10):1193-7.
4. Azorin JM, Bowden CL, Garay RP, Perugi G, Vieta E, Young AH. Possible new ways in the pharmacological treatment of bipolar disorder and comorbid alcoholism. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Mar 24;6:37-46.
5. Baldaçara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Rev Bras Psiquiatr*. 2011 Mar;33(1):30-9.
6. Bauer MS, Mitchner L. What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):3-18.
7. Blacker D, Tsuang MT. Contested boundaries of bipolar disorder and the limits of categorical diagnosis in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 1992; 149(11):1473-1483
8. Blumenthal SJ. Suicide: a guide to risk factors, assessment, and treatment of suicidal patients. *Med Clin North Am* 1988;72:937-71.
9. Brent DA, Mann JJ. Family genetic studies, suicide, and suicidal behavior. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 133:13-24, 2005.
10. Brzozowski FS, Soares BG, Benedet J, Boing AF, Peres MA. Suicide time trends in Brazil from 1980 to 2005. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 26(7):1293-1302, jul, 2010.
11. Cavazzoni P, Grof P, Duffy A, Grof E, Müller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Ahrens B, Zvolsky P, Robertson C, Davis A, Hajek T, Alda M. Heterogeneity of the risk of suicidal behavior in bipolar spectrum disorders. *Bipolar Disord* 2007; 9: 377-385.
12. Colom F, and Vieta, E. (2004). Melhorando o desfecho do transtorno bipolar usando estratégias não farmacológicas: o papel da psicoeducação. *Revista Brasileira De Psiquiatria (São Paulo, Brazil : 1999)*. 26: 47-50.
13. COLOM, F, VIETA, E.J. SANCHEZ-MORENO, R. PALOMINO-OTINIANO, M. REINARES, J.M. GOIKOLEA, A. BENABARRE, AND A. MARTINEZ-ARAN. (2009). "Group psychoeducation for stabilised bipolar disorders: 5-year outcome of a randomised clinical trial". *The British Journal of Psychiatry*. 194 (3): 260-265.
14. Fawcett J, Clark DC, Busch KA. Assessing and treating the patient at risk for suicide. *Psychiatr Ann* 1993;23:244-55.
15. Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of comorbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970; 263: 455-468
16. Fenn HH, Bauer MS, Alshuler L, et al. Medical comorbidity and health-related quality of life in bipolar disorder across the adult age span. *J Affect Disord* 2005; 86:47-60.
17. Frank E. *Treating Bipolar Disorder: A Clinician's Guide to Interpersonal and Social Rhythm Therapy*. New York, NY: Guilford Press; 2005.
18. Fu Q, Heath AC, Bucholz KK, et al. A twin study of genetic and environmental influences on suicidality in men. *Psychol Med* 32:11-24, 2002.
19. Ghaemi SN, Bauer M, Cassidy F et al. Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the International Society for Bipolar Disorders Diagnostic Guidelines Task Force Report. *Bipolar Disord* 2008; 10: 117-128.
20. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness*. New York: Oxford University Press, 2007.
21. Hirschfeld RM, Cass AR, Holt DC, et al. Screening for bipolar disorder in patients treated for depression in a family medicine clinic. *J Am Board Fam Pract*. 2005;18(4):233-239.
22. Hyman S, Chisholm D, Kessler R, Patel V, Whiteford H. *Disease Control Priorities in Developing Countries*. 2nd edition. Washington (DC): World Bank; 2006. Chapter 31.
23. Henderson C, Flood C, Leese M, Thornicroft G, Sutherby K, Szmukler G. Effect of joint crisis plans on use of compulsory treatment in psychiatry: sin-

ARTIGO //

por **FERNANDO SILVA NEVES**
e **HUMBERTO CORRÊA**

gle blind randomised controlled trial. *BMJ*. 2004 Jul 17;329(7458):136.

24. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, Leon AC, Rice. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530-7.
25. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, Solomon DA, Leon AC, Keller MB. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):261-9.
26. KALLNER, G; LINDELIUS, R; PETTERSON, U; STOCKMAN, O; THAM, A. Mortality in 497 patients with affective disorders attending a lithium clinic or after having left it. *Pharmacopsychiatry*. v.1. n.8-13. 2000.
27. Kapczinski F, Vieta E, Andreazza AC, Frey BN, Gomes FA, Tramontina J, Kauer-Sant'anna M, Grassi-Oliveira R, Post RM. Allostatic load in bipolar disorder: Implica-

tions for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 32 (2008) 675–692

28. Kessler RC, McGonigle KA, Zhao S et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the US: results from the national comorbidity study. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8–19
29. Kringlen E, Torgersen S, Cramer V. A Norwegian psychiatric epidemiological study. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1091-1098
30. LUOMA, JB; MARTIN, CE; PEARSON, JL. Contact with mental health and primary care providers before suicide: a review of the evidence. *Am J Psychiatry*. v.159. p.909-916. 2002.
31. Mann JJ, Brent DA, Arango V. The neurobiology and genetics of suicide and attempted suicide: a focus on the serotonergic system. *Europ J Psychiatry*, 24:467-77, 2001.
32. Mann JJ. A Current Perspective of Suicide and Attempt

Prevenção - Tratamento - Ensino - Pesquisa



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



Atendimentos

INTERNAÇÃO
HOSPITAL - DIA
INDIVIDUAL
GRUPO
PROGRAMA FAMILIAR
AMBULATORIAL
DOMICILIAR

Tratamentos

PSIQUIÁTRICO
DEPENDÊNCIA QUÍMICA
PSICOLÓGICO
TABAGISMO
TRANSTORNO ALIMENTAR

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

CENTRO DE RECUPERAÇÃO
Vargem Pequena - Rio de Janeiro - RJ
Rua Elísio 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



- Suicide. *Ann Intern Med* 136:302-311, 2002
33. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE Jr, Frye MA, Denicoff KD, Nolen WA, Kupka RW, Leverich GS, Rochussen JR, Rush AJ, Post RM. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):420-426
 34. McIntyre RS, Soczynska JK, Beyer JL, Woldeyohannes HO, Candy WY, Law CW, Miranda Ad, Konarski JZ, Kennedy SH. Medical comorbidity in bipolar disorder: reprioritizing unmet needs. *Current Opinion in Psychiatry* 2007, 20:406-416
 35. Miklowitz DJ, Goldstein MJ. *Bipolar Disorder: A Family-Focused Treatment Approach*. New York, NY: Guilford Press; 1997.
 36. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 419-426.
 37. Müller-Oerlinghausen B, Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*. 2010;62(1):43-9.
 38. Neves FS, Malloy-Diniz LF, Barbosa IG, Brasil PM, Corrêa H. Bipolar disorder first episode and suicidal behavior: are there differences according to type of suicide attempt? *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 Jun;31(2):114-8.
 39. Oquendo MA, Mann JJ. Identifying and managing suicide risk in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 62 (suppl):31-34, 2001.
 40. Osby U, Brandt L, Correia N, et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58:844-850.
 41. Otto MW, Reilly-Harrington NA. Cognitive-behavior therapy for the management of bipolar disorder. In: Hofmann SG, Tompson MC, eds. *Handbook of Psychosocial Treatments for Severe Mental Disorders*. New York, NY: Guilford Press; 2002:116-130.
 42. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK et al. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-224.
 43. Petresco S, Gutt EK, Krelling R, Lotufo Neto F, Rohde LA, Moreno RA. The prevalence of psychopathology in offspring of bipolar women from a Brazilian tertiary center. *Rev Bras Psiquiatr*. 2009 Sep;31(3):240-6.
 45. POKORNY, AD. Prediction of suicide in psychiatric patients: report of a prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry*. v.40. p.249-257. 1983.
 46. Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacol Bull* 1990;/26:/409-27.
 47. Rocca CC, Lafer B. Neuropsychological disturbances in bipolar disorder. *Rev Bras Psiquiatr*. 2006 Sep;28(3):226-37.
 48. Rosen C, Grossman LS, Harrow M. Diagnostic and prognostic significance of Schneiderian first-rank symptoms: a 20-year longitudinal study of schizophrenia and bipolar disorder. *Comprehensive Psychiatry* 52 (2011) 126-131.
 49. Ruchlewska A, Mulder CL, Smulders R, Roosenschoon BJ, Koopmans G, Wierdsma A. The effects of crisis plans for patients with psychotic and bipolar disorders: a randomised controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2009 Jul 9;9:41.
 50. Salvatore P, Baldessarini RJ, Tohen M, Khalsa HM, Sanchez-Toledo JP, Zarate CA Jr, Vieta E, Maggini C. McLean-Harvard International First-Episode Project: two-year stability of DSM-IV diagnoses in 500 first-episode psychotic disorder patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(4):458-66.
 51. Shatiel G, Chen G e Manji HK. Neurotrophic signaling cascades in the pathophysiology and treatment of bipolar disorder. *Current Opinion in Pharmacology* 2007, 7:22-26
 52. Simon NM, Otto MW, Wisniewski SR, Fossey M, Sagduyu K, Frank E, Sachs GS, Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2004; 161:2222-2229
 53. Singh JB, Zarate Jr CA. Pharmacological treatment of psychiatric comorbidity in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord* 2006; 8: 696-709.
 54. Stathan DJ, Heath AC, Madden PAF, et al. Suicidal behavior: an epidemiological and genetic study.

ARTIGO

por **FERNANDO SILVA NEVES**
e **HUMBERTO CORRÊA**

Psychol Med 28:838-855, 1998.

55. Tohen M, Hennen J, Zarate CM Jr, Baldessarini RJ, Strakowski SM, Stoll AL, Faedda GL, Suppes T, Gebre-Medhin P, Cohen BM. Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of first-episode major affective disorder with psychotic features. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):220-8.
56. Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, Scott J, Carpenter D, Ross R, Docherty JP. The expert consensus guideline series: adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009;70 Suppl 4:1-46;
57. 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. 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.
58. YEREVANIAN, BI; KOEK, RJ; MINTZ, J. Lithium, anti-convulsants and suicidal behavior in bipolar disorder. *J Affect Disord*. v.73. p.223-8. 2003.
59. Zimmerman M, Mattia JI, Posternak MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry*, 159:469-73, 2002.
60. Zimmerman M, Ruggero CJ, Chelminski I, Young D. Psychiatric diagnoses in patients previously overdiagnosed with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010 Jan;71(1):26-31.

TRATAMENTO DE PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Definição dos níveis de prevenção

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

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

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

A prevenção secundária no Transtorno Bipolar do Humor

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



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



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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamento Farmacológico como medida de prevenção

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

Estabilizadores de humor

LÍTIO

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

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

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

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



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

ÁCIDO VALPROICO

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

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

LAMOTRIGINA

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

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

CARBAMAZEPINA

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

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

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

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

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

Antipsicóticos atípicos

OLANZAPINA

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

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

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

QUETIAPINA

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

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

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

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

RISPERIDONA INJETÁVEL DE AÇÃO PROLONGADA

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

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

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

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



ARIPIPIRAZOL

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

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

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

ZIPRASIDONA

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

CLOZAPINA

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

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

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

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

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

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

Outros agentes

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

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

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

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

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

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

^a Eficácia em prevenir principalmente episódios depressivos.

^b Eficácia na prevenção de mania.

^c Avaliar tolerabilidade do uso em longo prazo.

^d Limitada informação com uso prolongado.

^e Eficácia na ciclagem rápida.

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

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

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

Eletroconvulsoterapia

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

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

Intervenções psicossociais

Em meados de 1990, a psicoterapia adicional, combinada ao



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

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

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

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

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

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

Conclusões

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

Referências

- 1 Gus I. Prevenção da Cardiopatia Isquêmica. O Investimento na Saúde. *Arq Bras Cardiol* 1998; 70(5).
- 2 Fakra E, Kaladjian A, Da Fonseca D, Maurel M, Adida M, Besnier N, Pringuey D, Azorin J-M. Phase prodromale du trouble bipolaire. *Encephale* 2010; 36: 8-12.
- 3 American Psychiatric Association. DSM-IV-TR2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000. Text Revision
- 4 Hauser M, Pfennig A, Ozgurdal S, Heinz A, Bauer M, Juckel G. Early recognition of bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2007; 22: 92-98.
- 5 Berk M, Malhi GS, Hallam K, Gama CS, Dodd S, Andreazza AC, Frey BN, Kapczinski F. Early intervention in bipolar disorders: clinical, biochemical and neuroimaging imperatives. *J Affect Disord* 2009; 114: 1-13.
- 6 American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1-50.
- 7 Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington NA, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry* 2006; 163: 217-224.
- 8 Conus P, Ward J, Hallam KT, Lucas N, Macneil C, McGorry PD. Symptomatic and functional outcome 12 months after a first episode of psychot mania: barriers to recovery in a catchment area sample. *Bipolar Disord* 2006; 8(3): 221-31.
- 9 Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O'Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 11: 225-255.
- 10 Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Kindling and second messengers: an approach to the neurobiology of recurrence in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 1999; 45(2): 137-44.
- 11 Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders—a life-long perspective. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 339-344.
- 12 Berk M, Brnabic A, Dodd S et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. *Bipolar Disord* 2011; 13(1): 87-98.
- 13 Farrow TFD, Whitford TJ, Williams LM et al. Diagnosis-related regional gray matter loss over two years in first episode schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 713-723.
- 14 Frazier JA, Breeze JL, Makris N et al. Cortical gray matter differences identified by structural magnetic resonance imaging in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7: 555-569.
- 15 Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry* 1999; 46(7): 929-940.
- 16 Chuang DM, Chen RW, Chalecka-Franaszek E et al. Neuroprotective effects of lithium in cultured cells and animal models of diseases. *Bipolar Disord* 2002; 4(2): 129-136.
- 17 Kapczinski F, Dal-Pizzol F, Teixeira AL et al. Peripheral biomarkers and illness activity in bipolar disorder. *J Psychiatr Res* 2010; Jun 10. [Epub ahead of print]
- 18 Moore GJ, Cortese BM, Glitz DA et al. A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(5): 699-705.
- 19 Martinez-Aran A, Scott J, Colom F et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2009; 70(7): 1017-1023.
- 20 Popovic D, Reinares M, Amann B, Salamero M, Vieta E. Number needed to treat analyses of drugs for maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychopharmacology* 2011 213: 657-667.
- 21 Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, As-



ghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J, Lamictal. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392-400.

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

with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 392-400.

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

ARTIGO //

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

ARTIGO

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

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

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

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

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



BAIRRAL
*gerando
conhecimento*

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

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

RESPONSÁVEL TÉCNICO - CRM 48863



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



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

Conheça as novas



CRAQUE que é craque **NÃO USA** **crack**

A ABP lançou durante o XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria o projeto **“Craque que é craque não usa crack”**.

O objetivo é promover informações sobre a prevenção do uso de drogas e particularmente o crack entre os jovens.

O programa específico intitulado **“Craque que é craque não usa crack”** vai valorizar o posicionamento de jovens esportistas, de artistas, de comunicadores e de outras personalidades de referência para os adolescentes. Glamourizar a saúde em lugar de maconha e crack é um contraponto para a banalização do uso de drogas e de suas consequências ora corrente em nossa sociedade.

CAMPANHAS da ABP

A SOCIEDADE **CONTRA** O PRECONCEITO



A ABP também lançou durante o XXIX Congresso Brasileiro de Psiquiatria o projeto **“A Sociedade contra o Preconceito”**. O objetivo é diminuir o estigma com relação à doença mental, ao doente mental e ao Psiquiatra.

Também vai esclarecer a população com relação à natureza da doença mental, seus modos de manifestação e suas consequências para o doente e sua família. Explicar que a doença pode surgir por mecanismos biológicos, como qualquer outra doença clínica.

Conheça o projeto **“A Sociedade contra o Preconceito”** e participe dessa rede de esclarecimento e informação.

www.abp.org.br

Agende-se para participar do melhor Congresso de Psiquiatria do Brasil. Vamos aprimorar ainda mais o trabalho aprovado em 2011 no CBP do Rio de Janeiro.

Como unir este conhecimento e a pratica médica diária?
É o que você vai conhecer no
XXX Congresso Brasileiro de Psiquiatria.



Anote na agenda:

Natal - de 10 a 13 de outubro 2012
o maior evento de ensino continuado da psiquiatria.



Acesse o nosso portal:

www.abp.org.br