

# Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar

## Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of Bipolar Disorder

Ricardo Alberto Moreno,<sup>a</sup> Doris Hupfeld Moreno,<sup>a,b</sup> Márcia Britto de Macedo Soares<sup>a,b</sup> e Roberto Ratzke<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) - Instituto de Psiquiatria do Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)

<sup>b</sup>Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)

### Resumo

O transtorno bipolar é uma condição médica complexa e até o momento não há um tratamento único comprovadamente eficaz no controle de todos aspectos da doença. Foram revisadas a literatura disponível sobre o uso de anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, clonazepam) e antipsicóticos atípicos (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona e aripiprazole) no tratamento agudo e profilático do transtorno bipolar. Existe um acúmulo de evidências acerca da eficácia do lítio na profilaxia e de ser melhor no tratamento da mania aguda do que nos episódios depressivos. Outros dados indicam que a carbamazepina e o valproato são eficazes na mania aguda. A lamotrigina parece reduzir ciclagem e ser eficaz em episódios depressivos. Baseado nas informações disponíveis, as evidências apontam a olanzapina como o antipsicótico atípico mais apropriado no tratamento de pacientes bipolares em mania, embora existam estudos sugerindo a eficácia da risperidona, aripiprazol e da clozapina. Resultados preliminares avaliando a eficácia de ziprasidona e quetiapina no transtorno bipolar ainda são bastante limitadas. Não há dados consistentes apoiando o uso profilático dos novos antipsicóticos.

**Descritores:** Transtorno bipolar/quimioterapia; Agentes antipsicóticos/uso terapêutico; Anticonvulsivos/uso terapêutico

### Abstract

Bipolar disorder is a complex medical condition, and up to the date there is no single treatment with proven efficacy in the control of all aspects of the illness. The available literature on the use of anticonvulsants (valproate, carbamazepine, oxcarbazepine, lamotrigine, gabapentin, topiramate, clonazepam) and atypical antipsychotics (clozapine, risperidone, olanzapine, quetiapine, ziprasidone, and aripiprazole) for acute and prophylactic treatment of bipolar disorder was reviewed. There is a large amount of evidence that lithium is efficacious in the prophylaxis of episodes and better for acute mania than for depressive episodes. Other data show that carbamazepine and valproate are effective in acute manic episodes. Lamotrigine has been shown to reduce cycling and effective in depressive episodes. Based on the available data, olanzapine was found to be the most appropriate atypical antipsychotic agent for the treatment of manic bipolar patients, although there are also studies suggesting the efficacy of risperidone, aripiprazole and clozapine. The preliminary data evaluating the efficacy of quetiapine and ziprasidone in bipolar disorder are still very limited. There is no consistent information supporting the prophylactic use of newer antipsychotics.

**Keywords:** Bipolar disorder/drug therapy; Antipsychotic agents/therapeutic use; Anticonvulsants/therapeutic use

### Introdução

Nos últimos anos, o tratamento do transtorno bipolar (TB) tem mudado consideravelmente com o uso regular de valproato, carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG) e outros anticonvulsivantes em associação ou em substituição ao lítio. Cabe ressaltar que o interesse da indústria farmacêutica na área do TB desempenha um papel importante na sustentação do seu amplo uso. Este interesse também tem trazido mudanças nos conceitos terapêuticos tradicionais levando a novas recomendações (algoritmos) e opções de tratamento farmacológico. Lítio, valproato, CBZ e LTG são terapêuticas bem estabelecidas, dentre as quais o lítio possui as mais robustas evidências de eficácia profilática<sup>1</sup> e o valproato de sódio com algumas evidências de eficácia em cicladores rápidos.<sup>1-3</sup> Também está havendo um aumento nas evidências acerca da eficácia de outros anticonvulsivantes, antipsicóticos atípicos e da combinação de tratamentos.<sup>4</sup> Antipsicóticos tí-

picos ainda são usados na mania aguda, mas faltam estudos sobre profilaxia. Pacientes bipolares podem ser especialmente predispostos à discinesia tardia induzida por estes medicamentos.<sup>5-6</sup> Atualmente, o uso de antipsicóticos típicos se justifica apenas por questões de custo e em casos resistentes. O tratamento da depressão bipolar é um problema maior, porque o uso de medicamentos antidepressivos pode induzir ciclagem maníaca recomendando-se estabilizadores do humor como tratamento de primeira escolha (por ex., LTG). Se houver indicação, os antidepressivos devem ser usados em associação ao estabilizador de humor. Portanto, é importante examinar o manejo farmacológico contemporâneo do TB no contexto das evidências disponíveis que têm aumentado em volume e qualidade para evitar subterapêutica.<sup>1</sup> Este artigo revisa de forma crítica as evidências do uso de anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do TB e ressalta aspectos práticos do tratamento.

### Justificativa para o uso de anticonvulsivantes

A partir das últimas décadas se deu muita atenção ao uso de anticonvulsivantes clássicos em psiquiatria em função das observações de sintomas psiquiátricos em pacientes com epilepsia temporal. Estas observações levaram, nos anos 50, ao uso da fenitoína em pacientes psiquiátricos, com resultados duvidosos. A partir da década de 60, o uso da CBZ se difundiu em hospitais psiquiátricos no Japão, onde não era comercializado o lítio, culminando com os primeiros relatos acerca de sua eficácia no tratamento do TB e das teorias para explicar a eficácia de anticonvulsivantes, como o fenômeno de *kindling*.<sup>7</sup> O modelo de *kindling* e as evidências do efeito psicotrópico benéfico em pacientes com epilepsia motivou a pesquisa de outros anticonvulsivantes, mas nem todos mostraram eficácia em bipolares, a exemplo da gabapentina, do vigabatrin, da tiagabina, e do topiramato com alguma utilidade em casos refratários. A eficácia mínima de alguns anticonvulsivantes nos transtornos do humor sugere a revisão do conceito de que a redução do *kindling* seria benéfica no TB. Esta eficácia diferencial poderia ser explicada por efeitos diferenciados de lítio, CBZ, valproato, valpromida e LTG.<sup>7</sup>

### Ácido valpróico, divalproato de sódio (valproato)

O valproato, entre outras ações, potencializa a função gabaérgica, por meio de um aumento na liberação do ácido gama-amino-butírico (GABA) e diminuição da sua catabolização, e através do aumento na densidade de receptores GABA tipo B.<sup>8</sup> Sua tolerabilidade e segurança estão bem estabelecidas e os principais efeitos colaterais são gastrointestinais e neurológicos.<sup>9</sup> Reações adversas graves, como pancreatite e hepatotoxicidade, são extremamente raras e geralmente associadas à politerapia. Na mania, a dose deve ser ajustada rapidamente até atingir o efeito clínico desejado, podendo-se empregar doses iniciais correspondentes a 20 mg/kg/dia,<sup>10-11</sup> respeitando-se a dose máxima de 60 mg/kg/dia. Sugere-se a manutenção dos níveis séricos entre 50 e 120 mcg/ml.<sup>12</sup>

A eficácia do valproato no tratamento da mania aguda foi comprovada por 16 estudos não controlados e seis estudos controlados. De forma geral, os resultados indicaram que o valproato foi eficaz em cerca de 60% dos casos, inclusive naqueles que apresentaram resposta insatisfatória ao lítio, com resultados superiores aos do placebo e comparáveis aos do lítio.<sup>13-16</sup> Episódios mistos também apresentaram boa resposta aguda e profilática.<sup>17-18</sup> Foram descritos como fatores preditores de boa resposta no tratamento da mania aguda: a presença de sintomas depressivos, o diagnóstico de episódios mistos, a ciclagem rápida, a comorbidade com transtornos ansiosos, com abuso de álcool e substâncias e com retardo mental, e antecedentes de traumatismo craniano e de lesões neurológicas.<sup>5,15,19</sup> A ação antidepressiva profilática parece ser superior à aguda, de apenas 30% em estudos abertos.<sup>19</sup> Pacientes com comorbidade com transtornos ansiosos e bipolares tipo II deprimidos podem apresentar resposta satisfatória.<sup>20</sup>

Diversos estudos abertos sugeriram sua eficácia no tratamento profilático de episódios maníacos e depressivos, com resposta em cerca de 63% dos pacientes avaliados.<sup>18</sup> A ciclagem rápida, o transtorno bipolar tipo II e a presença de alterações neurológicas são citados como fatores preditores de boa resposta.<sup>15,21</sup> O estudo controlado conduzido por Bowden et al<sup>3</sup> não identificou diferenças significativas entre lítio e valproato na prevenção de recaídas maníacas e depressivas. Recentemente, Tohen et al<sup>21</sup> observaram uma equivalência entre o divalproato e a olanzapina na prevenção de recaídas ao longo de 47 semanas.

Estudos abertos mostraram resultados positivos no tratamento do TB em crianças e adolescentes,<sup>22</sup> mas estudos controlados

estão ainda em andamento. Discutiu-se o risco de desenvolvimento de ovários policísticos em adolescentes, mas os estudos foram realizados em jovens com epilepsia.<sup>23</sup> O ganho de peso dificulta a adesão ao tratamento em adolescentes. Seu uso é contra-indicado na gestação, particularmente no primeiro trimestre.<sup>24</sup> O risco de desenvolvimento de espinha bífida é de 1% a 5%, contra 0,06% entre controles. A eficácia da administração de folato na prevenção desta malformação não está comprovada.<sup>25</sup> Segundo Chaudron e Jefferson, os recém nascidos lactentes recebem baixa concentração do valproato, mas deve-se observar sinais de disfunção hepática, anormalidades hematológicas ou de efeitos sobre o sistema nervoso central.<sup>25</sup>

Relatos de casos e estudos retrospectivos indicaram que é eficaz e bem tolerado em idosos.<sup>26-27</sup> O valproato liga-se fortemente às proteínas plasmáticas e é um fraco inibidor da fração 2D6 do citocromo P450. Pode inibir o metabolismo de antidepressivos tricíclicos e deslocar o diazepam, com elevação em seus níveis plasmáticos e maior possibilidade de ocorrência de efeitos colaterais.<sup>28</sup>

### Gabapentina

A gabapentina é um aminoácido estruturalmente relacionado ao GABA e atua principalmente potencializando a função gabaérgica, por influenciar a síntese e concentração do GABA, bloqueando os canais de cálcio e ligando-se ao receptor de gabapentina, relacionado aos canais de cálcio voltagem-dependentes.<sup>29</sup> Não sofre metabolização e não apresenta interação com outras substâncias. É excretada pelos rins e, em casos de insuficiência renal, há necessidade de ajuste de doses. Sua ampla faixa terapêutica (900 a 3.600 mg/dia) pode dificultar a adesão ao tratamento.<sup>30</sup> Seus principais efeitos colaterais são sedação, ataxia (em geral leves e transitórios) e edema de membros inferiores.<sup>12</sup>

Os resultados dos estudos abertos na mania aguda<sup>31</sup> sugeriram que a associação de gabapentina poderia ser útil no tratamento da mania, inclusive em casos de má resposta aos tratamentos anteriores; porém, estudos controlados não confirmaram os resultados.<sup>31-32</sup> Em estudo controlado de Frye et al a eficácia antidepressiva da gabapentina foi comparável à do placebo.<sup>32</sup> Não encontramos, até o presente momento estudos controlados na profilaxia.

### Topiramato

O topiramato é um anticonvulsivante com amplo potencial de ação. Entre seus efeitos estão a potencialização da atividade do GABA, a diminuição da atividade dos canais de cálcio sensíveis à voltagem, a inibição da anidrase carbônica e o antagonismo da atividade do glutamato nos receptores não-NMDA (N-metil-D-aspartato).<sup>29</sup> Os principais efeitos colaterais relatados foram: sonolência, fadiga, dificuldades de concentração, tonturas, náuseas, vômitos, anorexia e perda de peso, parestesias, confusão mental depressão, mais intensos no início do tratamento e relacionados à rápida escalada de doses, e alterações hepáticas foram também descritas.<sup>33-34</sup>

Estudos abertos sugeriram efeitos benéficos da associação do topiramato, em especial em casos de mania ou estados mistos, com má resposta aos tratamentos anteriores, onde cerca de 50% (n=225) dos pacientes responderam positivamente.<sup>35</sup> Resultados de um estudo duplo-cego controlado com placebo (n=97) mostraram que doses de topiramato equivalentes a 512 mg/dia não foram significativamente superiores ao placebo.<sup>35-36</sup> Na depressão bipolar, estudos abertos sugeriram um possível benefício em casos de má resposta aos tratamentos e sua associação promoveu a resposta em 54% dos pacientes.<sup>36</sup> Em outro estudo,<sup>37</sup> simples-cego, não se observaram diferenças significativas entre o topiramato (dose média: 176 mg/dia) e a bupropiona (dose média: 250 mg/dia), somente maior perda de peso (1,2 kg e

5,8kg respectivamente). Alguma eficácia da adição do topiramato em pacientes com história de má resposta a outros estabilizadores do humor, inclusive em casos de ciclagem rápida<sup>36</sup> foi observada em estudos abertos. Estudos controlados são necessários para melhor avaliar sua eficácia no tratamento profilático. Estudos em animais relacionaram a exposição ao topiramato a malformações craniofaciais e demonstraram que o topiramato é excretado no leite de ratas, mas não há dados conclusivos em humanos e recomenda-se cautela com seu uso em lactantes.<sup>24</sup>

### Carbamazepina

A CBZ é um composto de propriedades anticonvulsivantes e antinociceptivas. Acredita-se que os mecanismos básicos de ação devam-se a efeitos nos canais iônicos neuronais, como bloqueio dos canais de sódio para reduzir a excitabilidade neuronal, e nos sistemas de transdução de sinais e sináptica.<sup>38</sup> Devido ao processo de auto-indução das enzimas hepáticas, após uso contínuo por 3 a 4 semanas a meia-vida cai de 30-40 h para 10-20 h, o que requer ajuste da dose. A CBZ reduz a concentração plasmática de várias substâncias, diminuindo seu efeito; por outro lado, algumas drogas podem inibir o metabolismo da CBZ, levando a um risco de toxicidade.<sup>39-40</sup> Os principais sintomas de intoxicação são tontura e sonolência acentuadas, diplopia persistente, convulsões, respiração irregular, lenta ou superficial, tremores graves, taquicardia ou arritmia. Entre as interações farmacodinâmicas, a associação de lítio e CBZ pode elevar o risco de estados confusionais e a combinação com a clozapina, o de agranulocitose.<sup>29,40</sup>

No início do tratamento, parâmetros hepáticos e hemograma devem estar normais, assim como eletrólitos em idosos, embora o risco de insuficiência hepática e de discrasias sangüíneas seja raro. Como não se estabeleceu uma equivalência entre nível sérico e resposta clínica no TB, a dose deve ser individualizada de acordo com eficácia e tolerabilidade. A posologia antimaníaca é de 1.000 a 1.200 mg/dia. Em pacientes estáveis ou deprimidos as doses devem ser lentamente incrementadas até 400 a 1.600 mg/dia.<sup>39-40</sup>

A eficácia da CBZ no tratamento da mania aguda foi objeto de 15 estudos controlados com placebo, antipsicóticos e lítio. Contudo, os estudos foram invalidados pelo uso combinado de outras substâncias ativas, como antipsicóticos e/ou lítio, e apontaram para uma eficácia antimaníaca em cerca de 60% dos casos.<sup>41</sup> Considerando apenas os seis estudos em que a CBZ foi empregada isoladamente (somente o uso de hipnóticos foi permitido), sua eficácia antimaníaca situou-se em cerca de 50%.<sup>42</sup> Apesar disso, é menos convincente que a do lítio ou do valproato.<sup>2</sup> O uso da CBZ no tratamento da depressão bipolar foi investigado em poucos estudos controlados, que demonstraram resposta terapêutica em torno de 30% a 44% dos pacientes.<sup>39,42</sup> Ela é considerada insuficientemente estudada e não houve interesse recente em explorar sua eficácia antidepressiva. Dois grandes estudos prospectivos compararam a CBZ ao lítio no tratamento de manutenção.<sup>42-43</sup> No primeiro, prospectivo aberto de 2,5 anos em 171 pacientes, o lítio foi superior em bipolares tipo I e comparável nos de tipo II.<sup>13,42</sup> Houve resposta favorável ao lítio na redução do comportamento suicida e à CBZ na satisfação do paciente. Entretanto, a sintomatologia interepisdódica (maior necessidade de tratamento combinado com antipsicóticos e antidepressivos) e a taxa de abandonos com re-internação foi significativamente superior no grupo da CBZ comparado ao do lítio (42% versus 17%).<sup>13</sup> No segundo estudo, duplo-cego prospectivo de 2 anos em 94 pacientes virgens de tratamento profilático, o lítio também foi mais eficaz na prevenção de recorrências.<sup>43</sup>

A exposição à CBZ associa-se a um risco de 1% de defeitos do fechamento do tubo neural e de 2,3% a 5,7% de malformações congênitas maiores.<sup>44-45</sup> Em idosos e, principalmente, com doses

elevadas, a carbamazepina pode causar hiponatremia e intoxicação hídrica.<sup>46</sup> Além disso, foram descritos casos de insuficiência cardíaca congestiva e alterações na condução cardíaca associados à CBZ.<sup>47</sup> Deve-se estar mais atento ainda ao potencial de interação farmacológica da CBZ.

### Oxcarbazepina

A oxcarbazepina (OXC) é o 10-ceto derivado da CBZ, cujo efeito provavelmente se deve ao bloqueio dos canais de sódio e cálcio voltagem-sensíveis.<sup>48</sup> Não possui efeito de auto-indução e induz menos o metabolismo de outras drogas do que a CBZ; entretanto, inibe a isoenzima 2C19 e induz o metabolismo em menor escala através da isoenzima 3A4.<sup>49</sup> Dessa forma, são desnecessárias dosagens séricas repetidas, mas há o risco de elevação do nível sérico de outras substâncias, inclusive de contraceptivos orais, decorrentes da troca da CBZ pela OXC. O perfil de efeitos colaterais da OXC é mais favorável que da CBZ, sendo indicada em casos de intolerância e boa resposta clínica à CBZ. Estima-se que a troca em doses equipotentes reduza em 75% os efeitos colaterais, entre eles o risco de rash cutâneo.<sup>39</sup> A OXC é menos sedativa e se desconhecem efeitos, como anemia aplástica, hepatotoxicidade e teratogenicidade.<sup>29,49</sup> Os principais efeitos colaterais decorrem da ação no sistema nervoso central e costumam ser discretos e transitórios.<sup>12</sup> Os mais comuns são cefaléia, sonolência, tonturas e náusea; a OXC pode causar hiponatremia dose-dependente, evidente em 2,5% dos pacientes e mais freqüente do que no uso da CBZ. Em casos de intoxicação hídrica pode ser necessária a restrição de líquidos.<sup>49</sup>

O tratamento inicial requer avaliação dos eletrólitos e doses iniciais de 600 a 1.200 mg/dia podem ser suficientes ou deverão ser aumentadas para 1.400 a 2.400 mg/dia a fim de obter o efeito desejado.<sup>12</sup> Ao contrário da CBZ, não interfere no metabolismo de outros anticonvulsivantes, mas reduz os níveis plasmáticos da felodipina, do verapamil e de estrógenos em mulheres que tomam anticoncepcionais orais.<sup>12</sup>

Existem somente dois estudos na mania controlados com pequena amostra que apontaram para uma eficácia semelhante à do haloperidol e do lítio.<sup>46</sup> Entretanto, ela vem sendo investigada recentemente em estudos naturalísticos,<sup>49-50</sup> em função da resposta teoricamente semelhante à CBZ e melhor tolerabilidade no uso associado ou isolado em diferentes grupos de pacientes com transtorno bipolar, apontando para uma eficácia em metade dos pacientes. Existem poucos dados de teratogenicidade da OXC, mas ela passa a placenta e é eliminada no leite materno.<sup>24</sup>

### Lamotrigina

A LTG é um anticonvulsivante derivado da feniltriazina, indicada no tratamento associado de convulsões parciais com ou sem generalização secundária em adolescentes e adultos.<sup>51</sup> Aparentemente, possui o mesmo efeito da OXC, de bloqueio dos canais de sódio e cálcio voltagem-sensíveis.<sup>47</sup> Devido ao risco de rash cutâneo, em geral, 50 a 200 mg diários são suficientes.<sup>39</sup> Quando o paciente faz uso do valproato, as doses iniciais devem ser reduzidas à metade e quando o paciente também toma CBZ, o esquema inicial deve ser dobrado. De modo geral, é bem tolerada pela maioria dos pacientes, entretanto, nas primeiras oito semanas, ela pode causar um rash cutâneo benigno em torno de 10% dos pacientes e rash grave em menos de 0,1%.<sup>13,51</sup> Pode ser retirada e gradativamente re-introduzida nos casos benignos. Em casos raros pode ocorrer uma reação grave, como a síndrome de Stevens-Johnson. Efeitos colaterais podem incidir em 10% dos pacientes tratados, como insônia e cefaléia transitória;<sup>39</sup> não causa ganho de peso e raramente tonturas, tremores, diplopia, ataxia, náuseas, vista turva e sonolência.<sup>29</sup> A LTG não afeta o metabolismo de outras drogas, mas substâncias que

inibem o citocromo P450, fração 3A4 (por ex., CBZ), reduzem os níveis séricos da LTG. O valproato inibe o metabolismo da LTG dobrando sua meia-vida<sup>50</sup> e fenitoína, fenobarbital e primidona diminuem seus níveis plasmáticos em cerca de 40%.

Há poucos estudos controlados em mania. Em um estudo pequeno, de quatro semanas de duração, 30 pacientes internados em mania foram randomizados para tomarem LTG ou lítio. As diferenças não foram significativas, provavelmente porque as doses de lítio eram baixas.<sup>52</sup> O mesmo problema ocorreu em outro estudo controlado, comparando LTG, lítio e olanzapina em grupos de 15 pacientes, no qual foram encontradas diferenças significativas nas respostas terapêuticas.<sup>53</sup> Há dois estudos negativos não publicados até o momento.<sup>39</sup> É o único anticonvulsivante superior ao placebo no tratamento da depressão bipolar. Em estudo duplo-cego, controlado com placebo,<sup>54</sup> 195 bipolares de tipo I foram alocados para tomarem 50 mg ou 200 mg de LTG, ou placebo. Após sete semanas, 56%, 48% e 29%, respectivamente, tiveram resposta terapêutica. Foi significativamente mais eficaz que o placebo, sem elevar o risco de ciclagem para mania ou hipomania. A LTG foi superior (41%) ao placebo (26%) na profilaxia da ciclagem rápida em 324 pacientes bipolares de tipo I e II, randomizados para 100 a 300 mg/dia de LTG ou placebo, por seis meses.<sup>55</sup> Dois estudos separados, controlados, prospectivos de 18 meses compararam lítio, LTG e placebo no tratamento de manutenção em bipolares de tipo I<sup>56-57</sup> com depressão ou mania, hipomania ou estado misto.<sup>62</sup> Nos pacientes, cujo último episódio foi de mania, hipomania ou estado misto, aqueles que tomaram lítio demoraram significativamente mais a desenvolver novos episódios e os do grupo da LTG mais para apresentar depressão. Na profilaxia de pacientes, cujo último episódio foi depressivo, 463 bipolares estabilizados em monoterapia foram randomizados para cinco grupos: LTG 50 mg, 200 mg ou 400 mg; lítio (0.8 - 1.1 mEq/l) ou placebo.<sup>56-57</sup> Os resultados foram semelhantes ao estudo anterior e não houve diferenças significativas entre LTG e lítio, levando em conta o tempo até uma intervenção terapêutica para controle de episódios maníacos ou depressivos.<sup>56-57</sup>

No uso da LTG, encontrou-se um risco de malformações congênitas maiores de 3% em amostras de mais de 300 gestantes.<sup>45</sup> Quando usada em associação com o valproato, esse risco subiu para 11,9%; assim sendo, não deve ser usada em gestantes e nem na amamentação, pelo risco de *rash* no lactente.<sup>29</sup>

### Benzodiazepínicos

Clonazepam e lorazepam têm sido usados no tratamento agudo da mania por diversos motivos.<sup>58</sup> A insônia piora a mania e os benzodiazepínicos promovem melhora do sono. Estes compostos possuem um índice terapêutico elevado e embora induzam sonolência, tontura e ataxia, seu perfil de segurança é favorável comparado com reações extrapiramidais ou discinesia tardia observadas com os antipsicóticos, a cujo desenvolvimento os pacientes bipolares apresentam maior risco.<sup>59</sup> Apesar das limitações metodológicas encontradas<sup>60</sup> em estudo de meta-análise sobre o uso de clonazepam e lorazepam na mania aguda, concluiu-se que o clonazepam é eficiente e seguro no tratamento da mania aguda e que os resultados com o lorazepam permanecem incertos. No tratamento profilático, os resultados foram controversos.<sup>61</sup> Como medicamento adjunto, o clonazepam poderia reduzir a frequência de ciclos e alguns pacientes tomando neurolépticos e lítio podem se beneficiar com a substituição por clonazepam e lítio, embora não haja um consenso quanto ao risco menor de recaída durante a troca.<sup>62-64</sup>

### Antipsicóticos

Antes do uso dos sais de lítio, os antipsicóticos típicos eram o principal tratamento para a agitação e sintomas psicóticos na mania<sup>65</sup> e, atualmente, o uso de antipsicóticos atípicos vem cres-

cendo pela sua melhor tolerabilidade e eficácia. Os atípicos são assim chamados por se assemelharem à clozapina e causarem efeitos colaterais extrapiramidais.

A ação terapêutica dos antipsicóticos deve-se, provavelmente, ao antagonismo ao receptor dopaminérgico  $D_2$  em via mesolímbica. Outras vias dopaminérgicas, como a nigroestriatal, tuberoinfundibular e mesocortical, além de outros sistemas de neurotransmissores, como o histaminérgico ( $H_1$ ), o noradrenérgico ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ) e o colinérgico (muscarínico  $M_1$ ), também são bloqueados por estas medicações. Acredita-se que estes bloqueios tenham maior relação com os efeitos colaterais do que com o efeito terapêutico. Sua ação em sintomas afetivos e a menor probabilidade de sintomas extrapiramidais, provavelmente se deve a um potente antagonismo de receptores 5-HT<sub>2</sub> e bloqueio mais fraco de receptores  $D_2$ .<sup>65</sup> O aripirazol apresenta agonismo parcial, ao invés de antagonismo, dos receptores de  $D_2$ , além de ação sobre o sistema serotoninérgico (antagonismo 5-HT<sub>2</sub> e agonismo 5-HT<sub>1A</sub>),<sup>66</sup> o que lhe confere um perfil de ação diferente.

A clorpromazina e o haloperidol foram os antipsicóticos típicos mais estudados na mania aguda. A maioria dos estudos comparou estes antipsicóticos com lítio ou CBZ, com resultados semelhantes e com limitações devido ao número pequeno de participantes.<sup>67</sup> O haloperidol (n=53) foi testado por três semanas em um estudo randomizado, controlado, duplo-cego contra risperidona (n=52) e placebo (n=51), no tratamento adjuvante ao lítio ou ao valproato na mania aguda, sendo ambas superiores ao placebo.<sup>68</sup> Recentemente, o haloperidol (n=219) foi comparado com a olanzapina (n=234) na mania aguda por 12 semanas e sem diferença significativa em relação à remissão (46,1% vs 52,1%).<sup>69</sup>

A clozapina, primeira das medicações atípicas, nunca foi testada em estudo controlado duplo-cego contra placebo ou outra medicação ativa em bipolares. Isto se deve em parte ao risco inerente de agranulocitose, porém relatos de caso e estudos abertos indicaram uma eficácia em bipolares de difícil controle. Em um estudo aberto, 30 pacientes internados em mania aguda usando lítio foram randomizados para tratamento por três semanas com clorpromazina ou clozapina, sem diferença significativa na resposta, mas a dose média da clozapina foi baixa (166 mg/dia vs 310 mg/dia).<sup>70</sup> Outro estudo aberto, de 22 pacientes em mania com sintomas psicóticos refratários a tratamento, no qual a clozapina foi utilizada por 12 semanas até a dose máxima de 550 mg/dia, apontou para melhora de 20% em 77,3% dos pacientes.<sup>71</sup>

A risperidona demonstrou sua eficácia na mania aguda como terapia adjuvante a estabilizadores de humor em dois estudos multicêntricos duplo-cegos controlados com placebo, de três semanas de duração. O primeiro foi comparativo com haloperidol, associado a lítio ou valproato.<sup>5</sup> O segundo envolveu 151 pacientes randomizados para risperidona (n=75) ou placebo (n=76), em uso de CBZ, lítio ou valproato. Nos pacientes que utilizaram a CBZ, os níveis de risperidona foram 40% inferiores ao normal, não havendo alteração significativa mas, na associação com lítio ou valproato, a diferença favorecendo a risperidona foi significativa.<sup>72</sup> Atualmente, dois estudos comparativos de placebo com risperidona em monoterapia na mania aguda estão em andamento, com resultados favoráveis à medicação ativa.<sup>73</sup>

A eficácia da olanzapina na mania aguda e no estado misto foi estabelecida a partir dos resultados de dois estudos multicêntricos duplo-cegos controlados com placebo, de três e quatro semanas de duração.<sup>74-75</sup> As doses utilizadas foram de 5 a 20 mg/dia e num total de 254 pacientes, 48,6% e 65% responderam à olanzapina e 24%, 2% e 43% ao placebo. Também foi testada como terapia adjuvante a lítio ou valproato no episódio maníaco ou misto agudo. Após seis semanas, houve resposta significativamente da olanzapina em relação ao grupo

controle (67,7% e 44,7%, respectivamente).<sup>76</sup> No estudo controlado duplo-cego de 12 semanas já citado, a eficácia foi semelhante ao haloperidol, porém com menos efeitos extrapiramidais e maior ganho de peso. Também foi descrita maior eficácia em 125 pacientes com episódio maníaco ou misto comparada a valproato após três semanas (n=123),<sup>77</sup> que se igualou após 12 semanas em 120 pacientes (n= 63 para valproato e 57 para olanzapina).<sup>78</sup>

Em relação a outros antipsicóticos ainda há poucos estudos acerca da eficácia. A ziprasidona, na dose de 80-160 mg/dia, foi mais eficaz que o placebo na mania aguda e nos episódios mistos em estudo de três semanas com 210 pacientes.<sup>79</sup> O aripiprazol, na dose de 15 a 30 mg/dia, foi superior ao placebo (40% vs 19%) em 262 pacientes em estudo controlado, após três semanas.<sup>80</sup> Outro estudo em andamento controlado com placebo vem apresentando resultados semelhantes.<sup>72</sup> A quetiapina foi estudada como terapia adjuvante ao valproato em 30 adolescentes (12 a 18 anos) em episódio maníaco ou misto, na dose de 450 mg/dia, por seis semanas. A resposta foi significativa (87%) em relação ao placebo (53%).<sup>81</sup> Estão em andamento estudos da quetiapina em monoterapia, comparada ao lítio ou haloperidol, com resultados promissores.<sup>72</sup>

Não há estudos controlados que comprovem a eficácia de antipsicóticos típicos na depressão como profilaxia. Em um estudo controlado duplo-cego de descontinuação de pacientes maníacos em remissão por seis meses, de perfenazina contra placebo, os pacientes que continuaram fazendo uso do antipsicótico tiveram recaída depressiva mais rápida.<sup>82</sup> Apesar disso, o uso de longo prazo de antipsicóticos típicos no TB é freqüente, ocorrendo em 34 a 95% dos pacientes em estudos naturalísticos com seis meses a um ano de seguimento.<sup>83</sup> A olanzapina foi o único antipsicótico estudado na depressão bipolar de forma controlada, randomizada e duplo-cega. Mostrou-se eficaz em relação ao placebo isoladamente (5 a 20 mg/dia) ou associada à fluoxetina (6+25 mg/dia, 6+50 mg/dia ou 12+50 mg/dia), em estudo multicêntrico com 833 pacientes, de oito semanas. Todos os tratamentos tiveram resposta significativamente superior ao placebo (remissão de 24,5% do placebo, 32,8% da olanzapina e 48,8% da combinação olanzapina-fluoxetina). Porém, o número de pacientes necessário para esta resposta foi de apenas 86 no grupo olanzapina-fluoxetina contra os 370 que usaram apenas olanzapina. Portanto, a ação antidepressiva da medicação foi modesta. Não houve diferença na indução de mania entre os três grupos de tratamento.<sup>84</sup>

Na profilaxia há poucos estudos com antipsicóticos atípicos. Em um estudo aberto de um ano, a clozapina foi comparada ao tratamento usual em 38 bipolares ou esquizoafetivos resistentes ao tratamento, demonstrando melhora global, inclusive dos não psicóticos, não havendo diferença no tratamento de sintomas depressivos.<sup>85</sup> A olanzapina também foi estudada na profilaxia do transtorno bipolar. Em um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, de 47 semanas após tratamento agudo de mania, a olanzapina (5 a 20 mg/dia) foi comparável ao valproato (500 a 2500 mg/dia) em relação à recaída depressiva ou maníaca (42,3% para olanzapina e 56,5% para valproato), apesar da remissão do episódio maníaco ser mais rápida com a olanzapina.<sup>86</sup> Em estudo controlado com placebo na profilaxia de 310 pacientes bipolares, por 52 semanas, a olanzapina foi superior ao placebo na prevenção, tanto de episódios maníacos, quanto depressivos.<sup>87</sup> Em outro, comparativo com lítio por um ano em 431 pacientes com episódios maníacos ou mistos, os que fizeram uso de olanzapina tiveram menor chance de recaída de episódios maníacos e de abandono do tratamento, e igual de recaída para episódios depressivos.<sup>87</sup>

Há pouca evidência de efeitos teratogênicos dos antipsicóticos, porém eles atravessam a barreira hematoplacentária, podendo alterar a neurotransmissão do cérebro em desenvolvimento. Seu uso deve ser reservado para casos em que há real necessidade. As fenotiazinas, quando utilizadas no primeiro trimestre da gestação, parecem estar relacionadas a malformações fetais adicionais em 1 a 4 casos por 1.000 gestações.<sup>88</sup> Dentre os atípicos, há relatos de caso de convulsões neonatais, hipotonia do recém-nascido e mal-formações em até 6% das gestações com clozapina.<sup>89</sup> Mães que usam medicações antipsicóticas não devem amamentar, pois estas passam ao bebê pelo leite materno. Doses mais baixas de antipsicóticos devem ser utilizadas em idosos e o uso em crianças é pouco estudado, mas a quetiapina pode ser uma alternativa importante na mania aguda.<sup>88</sup>

## Conclusão

Devido à complexidade da doença bipolar e à variabilidade de características clínicas e de curso, não há um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione em todos os pacientes. Entretanto, vários princípios gerais podem melhorar o manejo do TB como, por exemplo, monitorar o curso da doença através do afetivograma; tratar incisivamente comorbidades e efeitos colaterais; focar a psicoterapia na adesão ao tratamento; promover a psicoeducação do paciente, familiares e amigos; enfatizar a mudança de estilo de vida dirigida para a integridade circadiana e regularidade nas atividades; estar alerta para comportamentos suicidas; usar antidepressivos cautelosamente; e prescrever tratamento combinado para pacientes que não respondem à monoterapia. Entretanto, em nosso meio é crescente o número de pacientes que recebem anticonvulsivantes como tratamento de primeira escolha e pacientes nos quais a substituição do lítio se dá de forma precipitada, sem observar o possível efeito benéfico, mesmo que parcial, ou aguardar um tempo maior para avaliar a profilaxia.

As evidências de eficácia dos medicamentos na doença bipolar podem ser resumidas da seguinte maneira:<sup>4,89</sup> o lítio possui mais evidências de eficácia profilática; lítio, antipsicóticos típicos, CBZ, valproato e antipsicóticos atípicos são eficazes no tratamento da mania aguda; CBZ, valproato e olanzapina parecem eficazes em prevenir mania, mas assim como o lítio, são menos eficazes na prevenção de depressão; na ciclagem rápida, CBZ ou valproato podem melhorar sintomas, mas somente a LTG mostrou-se capaz de diminuir a ciclagem em estudos randomizados e controlados com placebo, principalmente em bipolares de tipo II; para a depressão bipolar, lítio e olanzapina mostram eficácia modesta e a LTG possui os efeitos mais robustos. Pelo fato da mania responder bem a um medicamento e sintomas depressivos a outros, o tratamento combinado pode ser a opção. Ao prescrever tratamento combinado é fundamental monitorar a interação farmacológica, segurança na gravidez, a relação eficácia terapêutica - toxicidade, efeitos colaterais, impacto na mortalidade, assim como o custo do tratamento. Todos os estabilizadores de humor devem ser administrados em doses mais baixas quando dados em combinação, diminuindo assim o ônus dos efeitos colaterais e aumentando a adesão ao tratamento.

## Referências

1. Lloyd AJ, Harrison CL, Ferrier IN, Young AH. The pharmacological treatment of bipolar affective disorder: practice is improving but could still be better. *J Psychopharmacol.* 2003;17(2):230-3.
2. Teng CT, Moreno RA. O papel do divalproato de sódio no tratamento dos transtornos do humor: eficácia, tolerabilidade e segurança. *Rev Psiq Clin (São Paulo).* 2002;29(1):42-53.

3. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):481-9.
4. Goodwin FK. Rationale for using lithium in combination with other mood stabilizers in the management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 5:18-24. Review.
5. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 6:74-82. Review.
6. Keck PE Jr, McElroy SL. Redefining mood stabilization. *J Affect Disord*. 2003;73(1-2):163-9. Review.
7. Harris M, Chandran S, Chakraborty N, Healy D. Mood-stabilizers: the archeology of the concept. *Bipolar Disord*. 2003;5(6):446-52.
8. McElroy SL, PopeHG Jr, Keck PE Jr, Valproate. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry, 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000. p. 2289-99.
9. Moreno DH, Moreno RA. Estabilizadores do humor. In: Cordas TA, Moreno RA, editors. *Conduitas em psiquiatria*. 4<sup>th</sup> ed. São Paulo: Lemos; 2001.
10. Keck PE Jr, McElroy SL, Tugrul KC, Bennett JA. Valproate oral loading in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 1993;54(8): 305-8.
11. Bowden CL, Janicak PG, Orsulak P, Swann AC, Davis JM, Calabrese JR, et al. Relation of serum valproate concentration to response in mania. *Am J Psychiatry*. 1996;153(6):765-70.
12. McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1 Suppl):42S-52S. Review.
13. Post RM, Ketter TA, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Leverich GS, Marangell LB, et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacology(Berl)*. 1996;128(2):115-29. Review.
14. West SA, Keck Jr PE, McElroy SL. Valproate. In: Goodnick, PJ, editors. *Mania: clinical and research perspectives*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1998. p. 301-17.
15. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271(12):918-24.
16. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1990;147(4):431-4.
17. Swann AC, Bowden CL, Morris D, Calabrese JR, Petty F, Small J, et al. Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry*. 1997;54(1):37-42.
18. Strakowski SM, McElroy SL, Keck Jr PE. Clinical efficacy of valproate in bipolar illness: comparisons and contrasts with lithium. In: Halbreich U, Montgomery SA, editors. *Pharmacotherapy For Mood, Anxiety And Cognitive Disorders*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 2000. p. 143-57.
19. Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1992;12(1 Suppl):53S-56S.
20. Stoll AL, Banov M, Kolbrener M, Mayer PV, Tohen M, Strakowski SM, et al. Neurologic factors predict a favorable valproate response in bipolar and schizoaffective disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1994;14(5):311-3.
21. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Althuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1263-71.
22. Geller B, Luby J. Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1997;36(9):1168-76.
23. Leinbenluft E. Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry*. 1997;58:Suppl 15: 5-11. Review.
24. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J*. 2001;94(3):304-22. Review.
25. Chaudron LH, Jefferson, JW. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(2):79-90. Review.
26. Noaghiul S, Narayan M, Nelson JC. Divalproex treatment of mania in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1998;6(3):257-62.
27. Schulman KI, Herrmann N. The nature and management of mania in old age. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22(3):649-65, ix. Review.
28. Sussman N. Anticonvulsants: Other anticonvulsants. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000. p. 2299-304.
29. Moreno RA, Moreno DH. Novos anticonvulsivantes no tratamento do transtorno do humor bipolar: manejo clínico, eficácia e tolerância. *Rev Psiquiatr Clin(São Paulo)*. 1999;26:288-96.
30. Carta MG, Hardoy MC, Hardoy MJ, Grunze H, Carpiniello B. The clinical use of gabapentin in bipolar spectrum disorders. *J Affect Disord*. 2003;75(1):83-91. Review.
31. Frye M, Ketter TA, Osuch EA, Kimbrell TA, Speer AM, Dunn RM, et al. Gabapentin and lamotrigine monotherapy in mood disorder: an update. American Psychiatric Association Annual Meeting, N77D:150; 1998.
32. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20(6):607-14.
33. Suppes T. Review of the use of topiramate for treatment of bipolar disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22(6):599-609. Review.
34. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(Suppl 3):5-9. Review.
35. Calabrese JR. Topiramate versus placebo in mania. Presented at the 153 Annual Meeting of the American Psychiatric Association, Chicago; 2000.
36. Hussain MZ, Chaudry ZA, Hussain S. Topiramate in treatment refractory bipolar depression [abstract]. *Bipolar Disord*. 2001;3(1):43.
37. McIntyre RS, Mancini DA, McCann SM, et al. Randomized, single-blind comparison of topiramate and bupropion SR as add-monotherapy in bipolar depression [abstract]. *Bipolar Disord*. 2001;3(1):47.
38. Zarate CA, Tohen M. Anticonvulsants. Carbamazepine. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.
39. Licht RW, Vestergaard P, Kessing LV, Larsen JK, Thomsen PH; Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. Psychopharmacological treatment with lithium and antiepileptic drugs: suggested guidelines from the Danish Psychiatric Association and the Child and Adolescent Psychiatric Association in Denmark. *Acta Psychiatr Scand*. 2003; (419):1-22.
40. Ketter TA, Post RM, Denicoff K, Pazzaglia PJ, Marangell LB, George MS, et al. Carbamazepine. In: Goodnick PJ, editor. *Mania: Clinical and Research Perspectives*. Washington DC, American Psychiatric Press; 1998. p. 263-300
41. Soares MBM, Almeida KM, Moreno RA. Tratamento médico-clínico. In: *Transtorno Bipolar do Humor*. Moreno RA, Moreno DH, editores. São Paulo: Lemos Editorial; 2002.
42. Hartong EG, Moleman P, Hoogduin CA, Broekman TG, Nolen WA; LitCar Group. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naive bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(2):144-51.
43. Kleindienst N, Greil W. Inter-episodic morbidity and drop-out under carbamazepine and lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Psychol Med*. 2002;32(3):493-501.
44. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy. Report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res*. 2003;52(3):147-87. Review.
45. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol*. 2002;16(1):9-17.
46. Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12(3):205-24. Review.
47. White HS. Mechanism of action of newer anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(Suppl 8):5-8.
48. Centorrino F, Albert MJ, Berry JM, Kelleher JP, Fellman V, Line G, et al. Oxcarbazepine: clinical experience with hospitalized psychiatric patients. *Bipolar Disord*. 2003;5(5):370-4. Review.
49. Ghaemi SN, Berv DA, Klugman J, Rosenquist KJ, Hsu DJ. Oxcarbazepine treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(8):943-5.
50. Sussman N. Anticonvulsants: Other anticonvulsants. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2000.
51. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(11):1012-9. Review.
52. Ichim L, Berk M, Brook S. Lamotrigine compared with lithium in mania: a double-blind randomized controlled trial. *Ann Clin Psychiatry*. 2000;12(1):5-10.
53. Berk M. Lamotrigine and the treatment of mania in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1999;9 Suppl 4:S119-23. Review.

54. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan ET, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
55. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(11):841-50.
56. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. 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(4):392-400.
57. Calabrese JR, Vieta E, Shelton MD. Latest maintenance data on lamotrigine in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(Suppl 2):S57-66. Review.
58. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
59. Chouinard G, Young SN, Annable L. Antimanic effect of clonazepam. *Biol Psychiatry*. 1983;18(4):451-66.
60. Kane JM, Smith JM. Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors, 1959 to 1979. *Arch Gen Psychiatry*. 1982;39(4):473-81. Review.
61. Curtin F, Schulz P. Clonazepam and lorazepam in acute mania: a Bayesian meta-analysis. *J Affect Disord*. 2004;78(3):201-8.
62. Chouinard G. Clonazepam in acute and maintenance treatment of bipolar affective disorder. *J Clin Psychiatry*. 1987;48 Suppl:29-37. Review.
63. Winkler D, Willeit M, Wolf R, Stamenkovic M, Tauscher J, Pjrek E, et al. Clonazepam in the long-term treatment of patients with unipolar depression, bipolar and schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003;13(2):129-34.
64. Licht RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;97(6):387-97. Review.
65. Louzã MR. Antipsicóticos. In: Cordas TA, Moreno RA, editors. *Conduitas em psiquiatria*. 4ª ed. São Paulo: Lemos, 2001. p. 115-39.
66. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):539-57. Review.
67. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, Okamoto A, Bowden CL. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1146-54.
68. Tohen M, Goldberg JF, Gonzalez-Pinto AM, Azorin JM, Vieta E, Hardy-Bayle MC, et al. A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(12):1218-26.
69. Barbini B, Scherillo P, Benedetti F, Crespi G, Colombo C, Smeraldi E. Response to clozapine in acute mania is more rapid than that of chlorpromazine. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997;12(2):109-12.
70. Green AI, Tohen M, Patel JK, Banov M, DuRand C, Berman I, et al. Clozapine in the treatment of refractory psychotic mania. *Am J Psychiatry*. 2000;157(6):982-6.
71. Yatham LN, Grossman F, Augustyns I, Vieta E, Ravindran A. Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania. International, double-blind, randomized controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003;182:141-7.
72. Strakowski SM. Clinical update in bipolar disorders: second-generation antipsychotics in the maintenance therapy of bipolar disorder. *Medscape*. 2003 Jun [cited 2004 March 5]. Available from: URL: [http://www.medscape.com/viewprogram/2496\\_pnt](http://www.medscape.com/viewprogram/2496_pnt).
73. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, et al. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):702-9.
74. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, et al. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):841-9.
75. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(1):62-9.
76. Tohen M, Baker RW, Altshuler LL, Zarate CA, Suppes T, Ketter TA, et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry*. 2002;159(6):1011-7.
77. Zajecka JM, Weisler R, Sachs G, Swann AC, Wozniak P, Sommerville KW. A comparison of the efficacy, safety, and tolerability of divalproex sodium and olanzapine in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(12):1148-55.
78. Keck PE Jr, Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K, Ziprasidone in Mania Study Group. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):741-8.
79. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, et al. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1651-8.
80. Delbello MP, Schwiers ML, Rosenberg HL, Strakowski SM. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of quetiapine as adjunctive treatment for adolescent mania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2002;41(10):1216-23.
81. Zarate CA Jr, Tohen M. Double-blind comparison of the continued use of antipsychotic treatment versus its discontinuation in remitted manic patients. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):169-71.
82. Sernyak MJ, Woods SW. Chronic neuroleptic use in manic-depressive illness. *Psychopharmacol Bull*. 1993;29(3):375-81. Review.
83. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
84. 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. *Am J Psychiatry*. 1999;156(8):1164-9.
85. Tohen M, Ketter TA, Zarate CA, Suppes T, Frye M, Altshuler L, et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry*. 2003;160(7):1263-71.
86. Tohen M, Bowden CL, Calabrese JR. Olanzapine versus placebo for relapse prevention in bipolar disorder. Poster presented at the 156th APA Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco, California; 2003.
87. Tohen M, Marneros A, Bowden C. Olanzapine versus lithium in relapse prevention in bipolar disorder. Poster presented at the 156th APA Annual Meeting; May 17-22, 2003; San Francisco, California; 2003.
88. Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child: what is known and how should this influence prescribing? *Pediatr Drugs*. 2000;2(2):83-90. Review.
89. Zarate CA Jr, Quiroz JA. Combination treatment in bipolar disorder: a review of controlled trials. *Bipolar Disord*. 2003;5(3):217-25. Review.

---

### Correspondência

Ricardo A Moreno  
Rua Capote Valente, 432 conj. 35  
05409-001 São Paulo, SP, Brasil  
Tel.: (11) 3068-0150  
E-mail: rmoreno@sti.com.br

---