

Carolina Martins Tavares

Transtorno Bipolar de Humor: Opções Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Carolina Martins Tavares

Transtorno Bipolar de Humor: Opções Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2011

Carolina Martins Tavares

Transtorno Bipolar de Humor: Opções Terapêuticas e o Papel do Farmacêutico

Carolina Martins Tavares

Ass. _____

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do grau de licenciada em Ciências Farmacêuticas.

Resumo

O humor é maleável, modifica-se de acordo com os acontecimentos da vida, influenciando drasticamente a forma como a população encara as situações. Um humor saudável mantém essa maleabilidade e as flutuações são proporcionais aos acontecimentos da vida, é previsível.

Quando ocorre um transtorno do humor significa que a pessoa está a reagir de modo incompatível ou exagerado para determinada situação. Esse desequilíbrio no humor tanto pode ser positivo (estado maníaco) como negativo (estado depressivo). Há também estados em que o humor está particularmente agitado e turbulento (estado misto).

Como o humor define a percepção de risco, quando está exageradamente elevado (eufórico), sem razões para tal, é comum expor-se ou envolver-se em situações de maior risco. Por outro lado, os estados depressivos tendem ao retraimento e inibição. Estas oscilações tornam o humor imprevisível.

Os termos "mania" e "melancolia" remontam a vários séculos antes de Cristo. Tradicionalmente designada por doença maníaco-depressiva, o transtorno bipolar do humor é uma doença do foro psíquico que tem cada vez mais expressão na população em geral.

Este trabalho tem como objectivo fazer uma revisão bibliográfica do estado da arte do transtorno bipolar do humor, bem como, realçar a importância do papel do Farmacêutico nesta área. A doença bipolar beneficia em muito do tratamento, que envolve uma combinação entre a psicoterapia (para harmonizar os padrões de pensamento, de relacionamento e elaborar novas estratégias), a psicoeducação (i.e. conhecer o próprio temperamento, o seu padrão de humor e a bipolaridade), a adopção de bons hábitos de vida e o tratamento farmacológico (geralmente com estabilizadores de humor). A irritabilidade e os sintomas depressivos durante episódios de hiperactividade e a heterogeneidade de sintomas complicam o diagnóstico. Este trabalho pretende para além de caracterizar esta doença e abordar as diferentes terapêuticas, demonstrar de que forma é que o Farmacêutico pode ter um papel interventivo na progressão do tratamento do transtorno bipolar do humor.

Abstract

The humor is malleable and can be modified according to the events life. A healthy humor keeps this malleability and the fluctuations are proportional to the facts, is predictable.

When there is a mood disorder means that the person is reacting in an inconsistent or exaggerated manner to a certain situation. This humor disorder may be positive (manic state) or negative (depressive state). There are also states where the mood is particularly agitated and turbulent (mixed state).

As the mood defines the perception of risk when it is excessively high (euphoric), without reasons, it is common to expose themselves or engage in risk situations. Moreover, depressive states tend to withdrawal and inhibition. These oscillations become unpredictable humor.

The terms "mania" and "melancholy" date back to several centuries before Christ. Traditionally known as manic-depressive illness, the bipolar disorder is a disease of psychic forum that has more expression in the general population.

A state of art review in bipolar disorder and pharmaceutical intervention are the aims of this work. The disease bipolar could greatly benefit from treatment, which involves a combination of psychotherapy (to harmonize the thought patterns, relationships and develop new strategies), psychoeducation (know their temperament, their patterns of mood and bipolar), good lifestyle and pharmacological treatment (usually with mood stabilizers).

Irritability and depressive symptoms during hyperactivity episodes and the heterogeneity of symptoms complicate the diagnosis of bipolar disorder. This work presents the characterization of this disease and the different therapeutic approaches, demonstrating active role of the Pharmacist in this progression of the bipolar disorder treatment.

Agradecimentos

À minha família, pelo carinho, compreensão, preocupação constante, e apoio incondicional que me dedicaram no decorrer do curso, assim como em toda a minha vida.

Ao João, por toda a paciência, amor e confiança que sempre me transmitiu.

À Professora Doutora Carla Martins Lopes, orientadora deste trabalho, pela disponibilidade, simpatia e ajuda que sempre demonstrou.

A todos o meu sincero agradecimento.

Índice

I.	Introdução.....	9
II.	Subtipos do Transtorno Bipolar do Humor.....	11
1.	Características Clínicas do Transtorno Bipolar do Humor.....	12
i.	Mania.....	12
ii.	Hipomania.....	12
iii.	Estados Mistos.....	12
III.	Epidemiologia.....	13
IV.	Etiopatogenia.....	15
1.	Factores Biológicos.....	15
i.	Genética.....	15
ii.	Neurotransmissores.....	16
2.	Neuroimagem.....	17
3.	Factores Psicossociais.....	18
4.	Factores Meteorológicos, Sazonais ou Estacionais.....	19
V.	Crterios de Diagnóstico e Classificação.....	20
VI.	Curso e Prognóstico.....	23
VII.	Tratamento.....	25
1.	Mania ou Hipomania Aguda.....	25
i.	Estabilizadores do Humor.....	26
ii.	Antipsicóticos.....	31
iii.	Benzodiazepinas.....	32
iv.	Outros Tratamentos.....	33
2.	Depressão Aguda.....	34
i.	Antidepressivos.....	34

ii.	Estabilizadores do Humor.....	35
3.	Terapêutica de Manutenção.....	35
i.	Farmacoterapia.....	35
ii.	Psicoterapia.....	36
4.	Gravidez.....	36
VIII.	Papel do Farmacêutico.....	38
IX.	Conclusão.....	41
X.	Bibliografia.....	43

Lista de Abreviaturas

ADEB - Associação de Apoio a Doentes Depressivos e Bipolares

DSM-IV - Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição, do inglês - *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

DSM-IV TR - Revisão do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 4ª Edição

ECT - Electroconvulsivoterapia

GABA - Ácido Gama-Aminobutírico

ICD-10 - Classificação Internacional de Doenças - 10, do inglês *International Classification of Diseases -10*.

mEq/L - Milequivalentes por litro

OMS - Organização Mundial de Saúde

PET - Tomografia por emissão de positrões, do inglês *Positron Emission Tomography*.

TBH - Transtorno Bipolar do Humor

I. Introdução

A evolução do conceito de psicose maníaco-depressiva, até à sua concepção moderna de transtorno bipolar do humor, resume de forma muito significativa e sintética, a grande parte das mudanças importantes sofridas pela psiquiatria na segunda metade do século XX.

Nesta perspectiva e recorrendo um pouco à história, na época de Kraepelin (séc. XX), este autor incluía nas psicoses maníaco-depressivas todas as psicoses do foro afectivo (Kraepelin, 1921). Posteriormente, Leonhard propôs separar os transtornos afectivos em função da presença ou não de mania, dividindo-os em transtornos bipolares e monopolares (unipolares) (Leonhard, 1957). Os transtornos bipolares incluíam doentes com quadros de “*folie circulaire*” (Falret, 1854), no qual o doente experimenta humores alternados de depressão e mania existindo “intervalos lúcidos” entre as fases, ou de “*folie à double forme*” (Baillarger, 1854), no qual os doentes se encontram profundamente deprimidos, e já descritos pela escola francesa 100 anos antes (Goldbeter, 2010).

O transtorno bipolar consiste numa alteração cíclica do estado de ânimo, no qual o doente sofre fases maníacas e fases depressivas. Os doentes com doença bipolar geralmente apresentam-se inicialmente com depressão e, no curso da sua doença, podem estar neste estado três vezes mais do que no estado de mania ou de hipomania. Na ausência dos sintomas de mania, é difícil de diferenciar entre doença bipolar ou depressão unipolar (Emilien *et al.*, 2007).

O transtorno bipolar do humor (TBH) é uma das doenças psiquiátricas mais comuns, proporcionando uma diminuição da qualidade de vida dos doentes e das suas famílias. Este transtorno é uma doença onerosa, quer a nível médico, quer no plano social (Peele *et al.*, 2003; Nivoli *et al.*, 2010), sendo, actualmente, a terceira causa de morte, na faixa etária dos 15 aos 24 anos (Shastry, 2005).

O TBH acarreta consequências graves e devastadoras e caracteriza-se por um período sustentado de alterações de humor, associado a distorções da percepção e do funcionamento somático, bem como de limitações do funcionamento social. As manifestações clínicas deste transtorno percorrem uma vasta gama nosológica, da hipomania ou depressão ligeira, a formas graves de mania ou depressão, acompanhadas de sintomatologia psicótica.

O diagnóstico e o reconhecimento do TBH são importantes para que se possam cumprir os objectivos fundamentais do tratamento. Estes passam pela resolução dos episódios depressivos ou maníacos agudos e pela adequada prevenção de recorrências.

As classificações nosológicas das doenças mentais actualmente em vigor, que auxiliam o correcto diagnóstico do TBH, assentam essencialmente em dois grandes sistemas de referência da literatura científica: o DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed.), elaborado pela *American Psychiatric Association*, e o ICD-10 (*International Classification of Diseases-10*), proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS).

Segundo a DSM-IV, o TBH é subdividido em 4 tipos, enfatizando principalmente a diferença existente entre o transtorno bipolar tipo I e o transtorno bipolar tipo II, considerando também a ciclotimia (i.e., forma moderada de TBH, considerada como primeiro estado da doença bipolar) como transtorno bipolar.

Os critérios utilizados pelos sistemas de classificação DSM-IV e ICD-10 são significativamente diferentes. O sistema ICD-10 favorece critérios descritivos de diagnóstico, tipificando mania com ou sem registos psicóticos, enquanto o DSM-IV especifica como critério relevante, a duração do transtorno.

No presente estudo de revisão bibliográfica, a classificação abordada foi a do sistema DSM-IV (que ao que tudo indica será substituída pelo DSM-V, em 2013, pois já existem modificações relevantes feitas ao DSM-IV encontradas numa revisão do mesmo, o DSM-IV TR).

II. Subtipos do Transtorno Bipolar do Humor

O TBH pode manifestar-se em diversas categorias, com base na intensidade dos sintomas, divide-se em dois subtipos fundamentais (Liu *et al.*, 2010):

Transtorno bipolar do humor tipo I - Os doentes apresentam uma história de, pelo menos, um episódio maníaco, com ou sem depressões *major* passadas.

Transtorno bipolar de humor tipo II - Os doentes têm uma história de, pelo menos, um episódio de depressão *major* e, pelo menos, um episódio hipomaníaco. Este último, caracteriza-se por uma elevação do humor anormal para o indivíduo em questão, mas que não prejudica de forma grave o seu funcionamento, nem é motivo de internamento.

Segundo o DSM-IV, a estes dois tipos fundamentais de TBH adicionam-se: o **transtorno ciclotímico** ou **ciclotimia** (i.e. estado crónico, superior a dois anos, de humor flutuante, envolvendo numerosos períodos de sintomas ligeiros de hipomania e depressão, mas que não preenchem os critérios de depressão major) e o **transtorno bipolar sem outra especificação** (i.e. TBH que não preenche critérios para nenhum TBH específico anteriormente referido, apresentando no entanto desfecho similar).

O TBH tipo II poderá ser a doença com maior prevalência no contexto dos cuidados de saúde primários, onde os doentes se apresentam mais vezes com queixas depressivas, do que o TBH tipo I.

O transtorno bipolar de ciclos rápidos é uma variante definida pela existência de quatro ou mais episódios de modificação do humor, no intervalo de 12 meses.

Muitas outras patologias psiquiátricas, como a esquizofrenia, a perturbação esquizoafectiva, o *stress* pós-traumático, o consumo excessivo de álcool, cocaína ou anfetaminas e as alterações da personalidade, como por exemplo, as personalidades narcisistas, *borderline* ou histriónicas podem mimetizar o TBH e, muitas vezes, coexistem com ele.

O conceito de TBH tipo II pode englobar um vasto espectro comportamental. Alguns investigadores têm-se mostrado preocupados com a potencial atribuição de significado patológico a fenómenos sociais ou psicológicos comuns, o que poderá conduzir à prescrição inadequada e exagerada de fármacos psicoactivos (Belmaker, 2004).

1. Características Clínicas do Transtorno Bipolar do Humor

i. Mania

O doente está num estado de humor expansivo, acompanhado de grandiosidade, com uma actividade motora aumentada, um pensamento acelerado, com fuga de ideias, com falta de atenção e com uma redução da necessidade de dormir. O seu comportamento reflecte a euforia do humor e a sociabilidade está muito aumentada. A elevação de humor pode ser tão elevada que o doente pode muito facilmente entrar em estado de nervosismo, podendo ocorrer descargas emocionais intensas.

ii. Hipomania

A distinção entre mania e hipomania assenta na gravidade sintomática. Tem como principais características a elevação do humor moderada e persistente, os sentimentos de bem-estar e a eficiência física e mental. Apresenta comportamentos conflituosos, de arrogância e irritabilidade. Estas características podem estar presente em vez da mais frequente sociabilidade eufórica. Esta perturbação do humor e comportamento não se acompanha de alucinações ou ideias delirantes.

iii. Estados Mistos

Desde sempre foi reconhecido que o quadro de mania podia assumir diversas apresentações clínicas. Estes quadros são indiferentemente designados por estados mistos. Kraepelin (1856-1926) considerava os estados mistos como estados de transição entre as formas fundamentais de excitação maníaca e de depressão. Os sintomas de uma dada fase desapareceriam a ritmos diferentes e, entretanto, iniciariam o aparecimento de sintomas da fase seguinte. Os quadros clínicos poderiam manifestar-se com instabilidade sintomática, ou por sobreposição de sintomas maníacos e depressivos.

III. Epidemiologia

O TBH tem sido identificado em todas as culturas e raças. As suas características fundamentais repetem-se em diversos contextos geográficos, com variações em função da cultura e da personalidade individual. As diferenças de prevalência entre os diversos estudos reflectem-se essencialmente ao nível da metodologia e da sensibilidade utilizadas na identificação dos casos, e não tanto ao nível das diferenças reais da população (Darghal e Essaidi, 2008).

Devido ao início precoce do TBH, à sua natureza crónica e ao elevado nível de comprometimento, este transtorno é considerado uma das seis principais causas de incapacidade no mundo (Ferrari *et al.*, 2010).

O início dos sintomas do TBH ocorre geralmente durante a adolescência ou no início da idade adulta (Ferrari *et al.*, 2010; Kozloff *et al.*, 2010), sendo a sua prevalência semelhante em ambos os sexos. Exceptua-se a forma cicladora rápida (i.e., sucessão de episódios de mania ou depressão em número superior a quatro por ano), uma variante grave e de difícil tratamento, que surge com maior frequência no sexo feminino (Müller-Oerlinghausen *et al.*, 2002).

O diagnóstico do TBH é pouco frequente em crianças e em adultos com idade superior a 65 anos (Kozloff *et al.*, 2010), mas a sua manifestação precoce é possível e representa um problema de saúde grave (Ferrari *et al.*, 2010; Kozloff *et al.*, 2010; Pavuluri *et al.*, 2004).

Quando não tratados, 10% a 20% dos doentes com TBH acabam por se suicidar, sendo que, cerca de um terço da totalidade dos doentes admite ter realizado, pelo menos, uma tentativa de suicídio (Müller-Oerlinghausen *et al.*, 2002; Rouillon, 2009).

Estudos recentes parecem indicar um aumento da incidência de novos casos relacionados com o TBH. Estima-se que o TBH tipo I possa afectar cerca de 1,5% da população, e se a este número forem adicionados os casos correspondentes ao TBH tipo

II e à ciclotimia, a percentagem pode alcançar valores entre os 3 os 6% da população (Rouillon, 2009). O aumento de novos casos pode justificar-se por três razões principais: (i) o aumento real de casos por razões genóticas (i.e., fenómeno de antecipação genética); (ii) o aumento real de casos por razões fenóticas (i.e., indução de hipomania ou mania em doentes previamente unipolares por generalização do uso de antidepressivos); (iii) o aumento devido a mudanças nos sistemas de diagnóstico, com “importação” de casos anteriormente classificados noutras categorias (fundamentalmente esquizofrenia, mas também transtornos de personalidade).

IV. Etiopatogenia

As teorias actuais vigentes sobre a etiopatogenia da doença integram diversos factores, nomeadamente genéticos, neuroquímicos, hormonais, neuroanatômicos, comportamentais, psicológicos e sociais, num modelo biopsicossocial de vulnerabilidade.

A grande complexidade do funcionamento cerebral ainda não permitiu esclarecer a etiologia do TBH. Contudo, encontram-se em curso uma série de estudos bioquímicos, neuropatológicos e de neuroimagem que visam a compreensão da causa deste transtorno (Langenecker *et al.*, 2010; Fountoulakis *et al.*, 2008; Ketter e Drevets, 2002; Savitz e Drevets, 2009).

O estudo de alguns factores biológicos, como a genética, a bioquímica, as explorações neurofisiológicas e inclusive o tratamento permitiram conhecer alguns aspectos fisiológicos dos transtornos mentais graves, incluindo o TBH (Hernández, 2000).

1. Factores Biológicos

i. Genética

Estudos familiares demonstram a importância de factores genéticos no desenvolvimento do TBH. Estudos publicados desde 1960 sugerem que o risco de recorrência do TBH em parentes de primeiro grau de doentes com esta patologia é de aproximadamente 9%, quase dez vezes maior do que na população em geral (Barnett e Smoller, 2009).

Existem suficientes dados publicados para afirmar a existência de diferenças genéticas substanciais entre o TBH tipo I e o TBH tipo II, sendo que doentes bipolares do tipo II tendem a ter mais parentes bipolares tipo II e unipolares comparativamente aos doentes bipolares tipo I (Barnett e Smoller, 2009).

Com o objectivo de descobrir genes intervenientes no desenvolvimento do TBH foram desenvolvidos vários estudos, sem que tenha havido qualquer sucesso (Fullerton *et al.*, 2010).

É provável que na génese desta patologia esteja uma complexa interacção entre factores genéticos e ambientais. A maior parte dos estudos de genes candidatos de desenvolvimento do TBH tem como alvo os sistemas de neurotransmissores, influenciados pelos medicamentos utilizados na prática clínica, no entanto, ainda não foram obtidos resultados claros que evidenciem os efeitos causados pelos mesmos (Fullerton *et al.*, 2010).

ii. Neurotransmissores

Uma das linhas de investigação clássica da etiopatogenia do TBH tem focado a existência de possíveis alterações na função de neurotransmissores, nomeadamente da dopamina, da noradrenalina e da serotonina (Ackenheil, 2001).

A dopamina é um neurotransmissor que actua ao nível do Sistema Nervoso Central e Periférico. Este neurotransmissor é responsável por vários efeitos, nomeadamente, pelo controlo do movimento, pela produção da prolactina, pela estabilização do humor e da cognição por via dos neurónios dopaminérgicos (Benedetti *et al.*, 2003).

Os receptores da dopamina mais conhecidos são o D1 e o D2 (ambos pós-sinápticos), além dos receptores localizados no corpo do neurónio dopaminérgico e no terminal pré-sináptico. A actividade terapêutica dos agentes antipsicóticos parece estar, principalmente, relacionada com o bloqueio da dopamina nos receptores pós-sinápticos dos receptores do tipo D2.

A actividade da dopamina é aumentada quando há uma privação do sono, quando repetida consecutivamente produz uma maior diminuição dos sintomas depressivos entre os doentes com TBH (Benedetti *et al.*, 2003).

A norepinefrina possui uma acção depressora sobre a actividade neuronal do córtex cerebral. Este neurotransmissor localiza-se, essencialmente, no tronco cerebral e no hipotálamo, estando envolvido na regulação do humor e na resposta da ansiedade. Existem estudos que demonstram que uma menor sensibilidade dos receptores noradrenérgicos ocasiona um estado de depressão. Porém, o aumento na actividade noradrenérgica pode resultar num estado de mania (Kapczinski *et al.*, 2004).

A serotonina é um neurotransmissor com um papel importante na regulação do humor, do sono, da actividade sexual, do apetite, das funções neuroendócrinas e da temperatura corporal, na sensibilidade à dor, na actividade motora e nas funções cognitivas. Este neurotransmissor é formado a partir de um aminoácido precursor, o triptofano, proveniente da dieta. Avaliações pós-morte das zonas de recaptação da serotonina no córtex pré-frontal revelam uma diminuição significativa dos mesmos em doentes com TBH (Cuellar *et al.*, 2005).

Na autópsia de indivíduos com TBH, as concentrações do ácido 5-hidroxitriptamina e da 5-hidroxitriptamina, metabolitos da serotonina, encontravam-se reduzidas (Vawter *et al.*, 2000). Um estudo, em que se utilizou a tomografia de emissão de positrões (PET), mostrou existir uma ligação reduzida aos receptores 1_A da 5-hidroxitriptamina, em doentes com TBH (Goldbeter, 2010). Estes resultados são congruentes com os dados provenientes da investigação clínica, que indicam que o sistema serotoninérgico se encontra envolvido na patogénese do TBH.

2. Neuroimagem

O rápido desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas de neuroimagem das últimas décadas têm permitido realizar estudos da estrutura e função cerebral na maioria dos transtornos psiquiátricos.

Através da PET (tomografia por emissão de positrões), estudos da função cerebral demonstram que, em doentes com TBH ocorre uma diminuição do fluxo sanguíneo, do metabolismo e do volume do córtex cerebral pré-frontal (Cuellar *et al.*, 2005).

Os gânglios basais apresentam funções no controlo motor, na cognição, nas emoções e na aprendizagem. Estudos comprovam que doentes com TBH apresentam perdas de volume nos gânglios basais, associadas mais frequentemente às depressões de aparecimento tardio e mais severas (Videbech, 2000).

Sendo a amígdala cerebral responsável pela expressão do medo, raiva e tristeza, nos estados depressivos do TBH, a sua actividade metabólica encontra-se aumentada (Rosso *et al.*, 2007).

3. Factores Psicossociais

Os denominados “acontecimentos vitais”, casos ou circunstâncias de vida em que um indivíduo se vê submetido a uma determinada “carga ou fonte stressante”, parecem intervir no aparecimento do TBH em sujeitos geneticamente vulneráveis, podendo influenciar também o desencadeamento de sucessivas recaídas (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2010).

Diversos estudos confirmam o progressivo deterioramento social que acompanha, em muitos casos, o curso do TBH, especialmente em doentes predominantemente maníacos. Este deterioramento social traduz-se numa elevada incidência de divórcios, em relações tempestuosas e na insatisfação conjugal (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2010).

4. Factores Meteorológicos, Sazonais ou Estacionais

O padrão mais característico dos episódios de TBH, segundo diversos estudos sobre hospitalizações, consiste num pico de admissões por depressão na Primavera e outro no Outono (D'Mello *et al.*, 1995). No entanto, as fases maníacas parecem concentrar-se fundamentalmente no Verão. Esta constatação deve-se possivelmente a diversos factores, nomeadamente, o aumento da temperatura ambiental, da duração do dia, da luminosidade ou da ionização do ar e o aumento da humidade relativa (Lee *et al.*, 2007).

V. Critérios de Diagnóstico e Classificação

A DSM-IV indica uma série de critérios para estabelecer a existência de um padrão estacional nos transtornos bipolares (Akiskal e Benazzi, 2006).

Para uma melhor compreensão do TBH, no amplo espectro de manifestações clínicas que o envolvem, torna-se essencial clarificar e conhecer os critérios de diagnóstico das duas componentes que lhe são nucleares: a mania e a depressão.

De acordo com a *American Psychiatric Association*, os critérios de diagnóstico de mania são os seguintes (Haustgen e Akiskal, 2006):

- Período claro de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, com a duração de pelo menos uma semana (ou com qualquer duração, desde que haja, necessidade de hospitalização);
- Durante o período de alteração do humor, estão presentes três ou mais dos seguintes sintomas: o aumento da auto-estima ou sentimentos de grandiosidade, a necessidade de sono diminuída, maior comunicação que o habitual, o taquipsiquismo ou a fuga de ideias, a diminuição da capacidade de concentração, o aumento da actividade dirigida a um objectivo ou o envolvimento excessivo em actividades que apresentem um excessivo potencial para causar dano, tais como gastar dinheiro ou cometer indiscrições sexuais;
- Limitações significativas no funcionamento social ou ocupacional motivadas pela perturbação do humor;
- Os sintomas manifestados não se devem ao consumo de drogas ou a qualquer outra doença associada.

Os sintomas comportamentais mais vulgarmente associados a episódios de mania incluem: o discurso acelerado, a hiperverbosidade, a hiperactividade física e a agitação, a necessidade diminuída de sono, o aumento da libido e dos comportamentos extravagantes (Keck *et al.*, 2001). Outras características, menos frequentes, incluem a violência, a religiosidade, a regressão marcada e a catatonia.

A incapacidade de ajuizar correctamente os acontecimentos é uma componente frequente do estado maníaco e pode interferir com a adesão à terapêutica farmacológica. Os doentes numa crise de mania podem experienciar sentimentos depressivos, irritabilidade, aumento da expansividade ou labilidade emocional, com a mesma frequência com que ficam eufóricos (Keck *et al.*, 2001).

Um episódio misto caracteriza-se por um número de sintomas depressivos suficiente para preencher os critérios de diagnóstico de depressão, ao mesmo tempo que apresenta sintomatologia que abarca os critérios de diagnóstico de mania.

As indicações presentes na 4ª Edição do Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-IV) relativamente aos critérios de diagnóstico de depressão *major* exigem a presença simultânea de, pelo menos, cinco dos nove sintomas que se descrevem seguidamente (Breslau e Davis, 1985; Haustgen e Akiskal, 2006):

- Depressão do humor durante a maior parte do dia, quase todos os dias, em particular durante a manhã;
- Diminuição marcada do interesse ou do prazer em quase todas as actividades realizadas, situação designada de anedonia. Tal poderá ser avaliado a partir do relato subjectivo ou pelas observações de conviventes habituais;
- Variação ponderal significativa (aumento ou diminuição) sem estar em dieta ou aumento ou perda de apetite;
- Insónia ou hipersónia;
- Agitação ou retardo psicomotor;
- Cansaço ou perda de energia;
- Sentimentos de culpa ou de desvalorização pessoal;
- Falta de concentração e de incapacidade de tomar decisões;
- Pensamentos recorrentes de morte ou de suicídio.

O humor deprimido ou a perda de interesse generalizada têm de estar obrigatoriamente presentes (ou humor irritável em crianças ou adolescentes). Os sintomas têm de se fazer sentir diariamente, durante a maior parte do dia ou quase diariamente, durante pelo

menos duas semanas. Adicionalmente, os sintomas devem causar uma perturbação funcional clinicamente significativa, não podendo estar relacionados com os efeitos fisiológicos decorrentes do consumo de qualquer substância ou com qualquer tipo de patologia médica e não devem ser valorizados quando ocorrem até dois meses após a perda de um ente querido (a não ser quando associados ao luto patológico) (Breslau e Davis, 1985).

VI. Curso e Prognóstico

A evolução clínica do TBH é marcada por períodos de remissão e agravamento, muitas vezes alternando entre episódios maníacos e depressivos. Noventa por cento dos indivíduos com TBH sofrem, pelo menos, uma hospitalização psiquiátrica ao longo da vida e dois terços têm duas ou mais hospitalizações (Woods, 2000). Os doentes com TBH tipo II têm uma probabilidade muito mais elevada, em intervalos semanais, de experienciar sintomas depressivos do que terem sintomatologia hipomaníaca ou mista (Judd *et al.*, 2003).

O percurso do TBH é influenciado por factores de co-morbilidade associados ao abuso de álcool e de outras drogas (Nery *et al.*, 2008). A esperança de vida das pessoas afectadas pelo TBH encontra-se significativamente reduzida. Entre 25% a 60% destas pessoas tentam o suicídio, e entre 14% a 20% são bem sucedidos (Sublette *et al.*, 2009). A título informativo, pode referir-se que as taxas de tentativa de suicídio encontradas em indivíduos com TBH, depressão unipolar e outras do eixo I (respeitante ao estado mental) foram, respectivamente, de 29%, 16% e 4% (Sublette *et al.*, 2009).

O TBH constitui um grave “*handicap*” para um adequado rendimento laboral e integração social (Goldberg e Harrow, 2001; Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2010; Wingo *et al.*, 2010). Deste ponto de vista, o prognóstico da doença não é muito favorável. No entanto, um tratamento farmacológico correcto e uma ajuda psicoterapêutica são fundamentais para minimizar as sequelas decorrentes deste transtorno. Em geral, a proporção de doentes que sofrem de TBH com problemas sociais e económicos é muito elevada (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2010; Wingo *et al.*, 2010).

Entre os factores mais importantes de um prognóstico desfavorável podem ser citados antecedentes familiares com TBH tipo I, a presença de variante de ciclos rápidos, um elevado número de episódios prévios, a presença de sintomas mistos, sintomas psicóticos não congruentes com o estado de ânimo, abuso de substâncias (e.g. álcool ou outras drogas), a existência de um transtorno de personalidade concomitante, a

objectivação de um padrão estacional e o incumprimento do tratamento farmacológico (Meyer e Meyer, 2009).

VII. Tratamento

O tratamento farmacológico do TBH é um processo bastante complexo, na medida em que necessita de ser considerado separadamente para os episódios de mania e para os episódios de depressão. Neste contexto, existem diferentes fármacos e diferentes modalidades de tratamento a considerar dependendo da fase específica do ciclo do transtorno.

O tratamento do TBH pode ser organizado em três fases distintas, de acordo com o estado em que a doença se encontra (Arvilommi *et al.*, 2010):

- O tratamento da **fase aguda** visa a contenção sintomática e, muitas vezes, inclui a salvaguarda da segurança do doente. Os doentes nesta fase podem ter intenções suicidas, apresentar sintomatologia psicótica ou terem o juízo crítico tão afectado que constituam um perigo para eles próprios. A hospitalização torna-se frequentemente necessária até à melhoria sintomatológica.
- A **fase de continuação** pode durar semanas a meses e tem como objectivo alcançar a remissão sintomática completa e a recuperação do funcionamento normal do doente afectado.
- A **fase de manutenção** visa manter a remissão e tem a duração mínima de um ano após a resolução dos sintomas. A manutenção do tratamento, a longo prazo ou mesmo vitalícia, é recomendada nos casos em que já tenham ocorrido três ou mais episódios maníacos.

1. Mania ou Hipomania Aguda

Os medicamentos habitualmente utilizados para induzir a remissão de um episódio de mania ou de hipomania incluem os sais de lítio (nomeadamente, o carbonato de lítio), os anticonvulsivantes, os antipsicóticos e as benzodiazepinas.

i. Estabilizadores do Humor

O tratamento de primeira linha de episódios maníacos agudos passa pela utilização de fármacos estabilizadores do humor, nomeadamente dos sais de lítio (exemplo: Priadel[®]), do ácido valpróico (exemplo: Depakine Chrono[®], Diplexil[®]) e da carbamazepina (exemplo: Tegretol[®]). Ensaios terapêuticos com estes agentes demonstraram que as taxas de resposta ao tratamento, que rondam os 50% a 60%, são semelhantes para os três fármacos (Keck e McElroy, 1996). Nesta perspectiva, a selecção de um estabilizador do humor específico deverá fundamentar-se na história médica prévia, nos efeitos secundários associados a cada fármaco e nas doenças médicas coexistentes. Por exemplo, o lítio está contra-indicado em doentes que apresentam insuficiência renal grave (Guzmán e Martínez-Crespo, 2009) e o ácido valpróico em doentes com insuficiência hepática (Davies, 2008).

Nesta área, os agentes antidepressivos não podem ser considerados estabilizadores do humor, porque melhoram a depressão mas pioram (ou até provocam) elevações do humor no sentido da mania.

Desde a sua descoberta, o lítio tem demonstrado actuar sobre vários sistemas de neurotransmissores, em múltiplos níveis de sinalização cerebral. O lítio afecta cada sistema neurotransmissor dentro das complexas redes integradas de neurónios, parecendo restaurar o equilíbrio, em regiões críticas do cérebro. Dados recolhidos em vários estudos demonstraram que cerca de 70% dos doentes tratados com lítio obtinham, pelo menos, uma redução parcial do episódio maníaco (Hardman e Limbird, 2003). No único estudo em que a eficácia do lítio e do ácido valpróico foi comparada com um placebo, verificou-se que a proporção de doentes, que apresentava uma melhoria significativa (pelo menos, 50% de melhoria) era mais elevada no grupo tratado farmacologicamente (49% para o lítio e 48% para o ácido valpróico) do que no grupo administrado com placebo (25%) (Miklowitz e Cicchetti, 2010). Estudos comparativos mostraram que o lítio tem uma eficácia semelhante à carbamazepina, à risperidona (exemplo: Risperdal[®]) e à olanzepina (exemplo: Zyprexa[®]) e aos antipsicóticos típicos (Yatham e Maj, 2010).

A dose inicial de lítio é habitualmente de 300 mg duas ou três vezes por dia, sendo o ajuste da dosagem efectuado de acordo com a monitorização das concentrações plasmáticas do fármaco. A dose habitual de manutenção situa-se, na maior parte dos casos, entre os 900 mg e os 1800 mg por dia (Griswold e Pessar, 2000; Ketter, 2010).

Na implementação de um tratamento com o lítio deve ser realizado um teste da concentração lítio no sangue, uma vez que permite ao médico controlar a quantidade de lítio existente na corrente sanguínea. Este parâmetro é um bom indicador da quantidade de lítio presente em todos os tecidos do corpo (Sussulini *et al.* 2010).

Os níveis plasmáticos de lítio devem ser determinados com dupla finalidade: (i) comprovar o cumprimento da medicação e (ii) reduzir aspectos relacionados com a toxicidade. As litémias devem realizar-se depois de cada modificação da dose, e uma vez ajustada, aproximadamente cada 4 a 6 meses. A maior eficácia profilática obtém-se com níveis plasmáticos compreendidos entre 0,8 e 1,0mmol/L (Ketter, 2010).

Deste modo, um teste de lítio no sangue é importante, uma vez que assegura que a dose de lítio na corrente sanguínea é eficaz e segura. Um nível de lítio que é, ao mesmo tempo, seguro e eficaz é chamado «nível terapêutico». Níveis terapêuticos mais elevados podem ser necessários para tratar casos críticos. Este nível varia de pessoa para pessoa mas, normalmente, situa-se entre 0,8-1,2 mEq/L para situações graves e 0,6 mEq/L em utilização preventiva. A maioria das sente-se confortável com níveis plasmáticos de lítio compreendidos entre 0,6-0,8 mEq/L e outras entre 0,4-0,6 mEq/L. Para níveis mais elevados do que os considerados terapêuticos é pouco provável que o lítio seja mais eficaz, no entanto pode causar efeitos colaterais. O lítio difere de muitos outros fármacos, pois a quantidade necessária para ser eficaz é próxima daquela que pode produzir intoxicação.

A terapêutica com lítio induz o aparecimento de efeitos laterais, tais como a poliúria, o tremor, a diarreia e o aumento do peso. A insuficiência renal e o hipotiroidismo são complicações possíveis com a utilização deste fármaco a longo prazo.

O lítio é eliminado através dos rins podendo causar alterações no seu funcionamento, que se traduz em insuficiência renal. Deste modo, a avaliação da função renal é essencial em doentes tratados com lítio. Este composto pode simular o papel do Na^+ , por pertencer também ao grupo I da tabela periódica e originar de igual modo um ião monovalente, sendo capaz de permear os canais de Na^+ , não é contudo expulso por transporte activo pelas bombas Na^+/K^+ e, portanto tende a acumular-se.

Adicionalmente, deve realizar-se um teste à tiróide, visto que a hiperactividade ou a hipoactividade da glândula podem causar sintomas psiquiátricos semelhantes à mania ou à depressão. Este composto também pode produzir perturbações no funcionamento da glândula tiroideia, sendo o hipotiroidismo uma possível complicação (Stain e Wilkinson, 2007).

Recomenda-se ainda que, antes de iniciar a terapêutica com lítio, se realize um teste de gravidez, uma vez que o lítio apresenta efeitos teratogénicos, podendo causar fenda palatina e anomalias cardiovasculares no feto. O lítio é excretado no leite materno, pelo que as mães sujeitas a estes tratamentos devem evitar amamentar (Grof *et al.*, 2000).

O lítio pode induzir falências orgânicas multi-sistémicas que, se passarem despercebidas, podem ser fatais. A taxa de mortalidade, quando há uma overdose por este fármaco, é de cerca de 25%, e por intoxicação crónica, durante a terapêutica de manutenção, é de 9%. Neste último grupo, 10% dos doentes sofrem danos neurológicos permanentes (Stain e Wilkinson, 2007).

Quando tomado por via oral, o lítio é bem absorvido, atingindo a corrente sanguínea que o transporta a todos os tecidos do organismo, incluindo o cérebro. O lítio é eliminado do organismo quase totalmente, pelos rins e excretado pela urina.

A probabilidade de desenvolver uma intoxicação com lítio aumenta quando há dificuldade na sua excreção. Esta situação ocorre geralmente quando as concentrações de lítio são superiores a 1,5meq/litro. As intoxicações podem ser causadas pelo uso de medicações em conjunto (e.g. agentes anti-inflamatórios não esteróides, inibidores da

enzima de conversão da angiotensina), pela administração de uma dose de lítio superior à recomendada (*overdose*) e por um estado de desidratação. Os sintomas mais comuns de intoxicação por lítio são náuseas, vômitos, diarreia, boca seca, tonturas, falta de equilíbrio, fraqueza e fala arrastada.

A concentração de lítio deve ser cuidadosamente monitorizada em doentes medicadas com agentes diuréticos (exemplo: tiazidas - aumentam a concentração de lítio; diuréticos de ansa - aumentam ou diminuem a concentração de lítio; ou poupadores de potássio - diminuem a concentração de lítio), com anti-inflamatórios não esteróides (aumentam a concentração de lítio), com inibidores da enzima de conversão da angiotensina (aumentam a concentração de lítio) e com bloqueadores dos canais de cálcio (aumentam ou diminuem a concentração de lítio) (Marcolin *et al.*, 2004).

Vários ensaios randomizados demonstraram que o ácido valpróico proporciona uma melhoria significativa da sintomatologia maníaca, quando comparado com a administração de um placebo, apresentando respostas eficazes num intervalo compreendido entre os 48% e os 53% (Yatham e Maj, 2010).

O mecanismo de acção do ácido valpróico ainda não é exactamente conhecido, porém acredita-se que esteja relacionado com um aumento, directo ou secundário, das concentrações do neurotransmissor inibidor do GABA (ácido gama-aminobutírico), possivelmente causado pela redução do seu metabolismo ou pela recaptação nos tecidos cerebrais.

O ácido valpróico é administrado duas vezes por dia, e a concentração plasmática terapêutica localiza-se entre os 50 e os 125 µg/mL (Antunes *et al.*, 2009). Estas concentrações são rapidamente alcançadas, no intervalo de um a dois dias (20 mg/Kg/dia), podendo resultar numa melhoria mais precoce dos sintomas e numa redução da necessidade de utilizar adjuvantes farmacológicos, como as benzodiazepinas ou os antipsicóticos.

O aumento de peso, náuseas, vômitos, queda de cabelo e tremores são efeitos laterais frequentes resultantes da administração deste fármaco. A insuficiência hepática e a trombocitopenia têm sido associadas, num número reduzido de casos, à utilização de ácido valpróico. Neste sentido, todos os doentes a tomar esta medicação devem efectuar testes para avaliar a função hepática e realizar um hemograma com regularidade.

Os dados disponíveis sobre a eficácia da carbamazepina em doentes com episódios maníacos agudos são limitados. No entanto, a eficácia deste fármaco parece ser comparável à do lítio. O seu mecanismo de acção passa pelo bloqueio dos canais de sódio ocorrendo a estabilização da membrana do neurónio. Um estudo em que participaram 30 doentes, e onde se comparava a eficácia da carbamazepina com a do ácido valpróico, demonstrou-se que o ácido valpróico estava associado a um início de acção mais rápido e a uma menor necessidade de utilização de medicações adjuvantes (Vasudev *et al.*, 2000; Juruena *et al.*, 2009).

A carbamazepina é habitualmente administrada duas vezes por dia, com uma concentração plasmática alvo localizada entre os 4 e os 12 µg/mL. Os seus principais efeitos laterais são o aparecimento de náuseas, de vômitos, de diarreia, de hiponatremia, de *rash* cutâneo, de prurido, de leucopenia e a retenção de fluidos. A carbamazepina está associada à síndrome de Stevens-Johnson e à necrólise epidérmica tóxica, em particular durante as primeiras 8 semanas de tratamento. A carbamazepina é um poderoso indutor das enzimas hepáticas e, deste modo, acelera o metabolismo de muitos outros fármacos, o que provoca interações farmacológicas importantes (Griswold e Pessar, 2000; McAllister-Williams e Ferrier, 2009).

Através dessa indução pode, por exemplo, diminuir o efeito de anticoagulantes orais, uma vez que aumenta a velocidade de degradação da varfarina, reduzindo a eficácia deste composto. Se a dose de varfarina não for reduzida quando o fármaco que causa interação for suspenso, pode ocorrer anticoagulação excessiva e hemorragia. Apenas após suspensão do fármaco indutor é possível uma diminuição da indução, dificultando o ajuste da dose (Marcolin *et al.*, 2004).

Também o metabolismo da fenitoína pode ser aumentado pela carbamazepina, uma vez que ambos são indutores das mesmas enzimas hepáticas, havendo um aumento da concentração de metabolito activo e não do fármaco original, reduzindo assim a actividade farmacológica da fenitoína (Marcolin *et al.*, 2004).

ii. Antipsicóticos

Os fármacos antipsicóticos têm sido usados isoladamente ou em combinação com um estabilizador do humor para o tratamento de doentes com episódios maníacos agudos.

O uso de agentes antipsicóticos típicos (como o haloperidol, exemplo: Haldol[®], bloqueador potente dos receptores D2) pode estar associado a sintomas extrapiramidais e a discinesia tardia.

Os antipsicóticos atípicos apresentam uma diminuição da capacidade bloqueadora dos receptores D₂ e um aumento da afinidade pelos receptores 5-HT. Como exemplos destes agentes citam-se a olanzepina (10 a 20 mg antes de dormir), a risperidona (1 a 4 mg duas vezes por dia) e a quetiapina (exemplo: Seroquel[®]) (150 a 400 mg duas vezes por dia). Este grupo de antipsicóticos comportam um risco diminuído dos sintomas associados aos antipsicóticos típicos, mas parecem potenciar o aumento de peso, a intolerância à glicose, a diabetes *mellitus* e a hiperlipidemia (Tohen *et al.*, 2003; McAllister-Williams e Ferrier, 2009).

Um estudo demonstrou que a olanzepina produzia mais melhorias em doentes maníacos agudos, no espaço de três semanas, do que o ácido valpróico, ainda que estivesse associada ao aparecimento de mais efeitos laterais (e.g. boca seca, aumento ponderal, aumento do apetite e sonolência) (Tohen *et al.*, 2002; Houston *et al.*, 2010).

A clozapina (exemplo: Leponex[®]) (150 a 450 mg duas vezes por dia) parece ter uma eficácia particularmente elevada em doentes com TBH refractário ao tratamento, mas encontra-se associada a um maior risco de agranulocitose (Rang *et al.*, 2008). A clozapina actua bloqueando os receptores dopaminérgicos, tanto os do tipo D1 como os do tipo D2, no sistema límbico.

A ziprasidona (exemplo: Zeldox[®]) (20 a 80 mg duas vezes por dia) apresenta uma alta afinidade pelos receptores D2 da dopamina e uma afinidade substancialmente maior pelos receptores da serotonina do tipo 2. O aripiprazole (exemplo: Abilify[®]) (10 a 30 mg por dia) é um agonista parcial dos receptores D2 e 5-HT. Os antipsicóticos mais recentes parecem ter uma eficácia semelhante à dos outros antipsicóticos atípicos, sem o risco de aumento de peso ou de alterações metabólicas. No entanto, os dados provenientes de ensaios clínicos ainda são escassos.

iii. Benzodiazepinas

As benzodiazepinas podem representar uma alternativa aos fármacos antipsicóticos, sendo consideradas uma terapêutica adjuvante em alguns doentes maníacos, devido às suas propriedades ansiolíticas e sedativas.

Num estudo, o lorazepam (exemplo: Lorenin[®]) actua, ao que tudo indica, após interagir com um receptor específico da membrana neuronal, potencializando ou facilitando a acção inibitória do neurotransmissor GABA (mediador da inibição ao nível pré e pós sináptico em todas as regiões do sistema nervoso central) (Rang *et al.*, 2008). O elevado potencial das benzodiazepinas para criar dependência, associado ao frequente historial de propensão para a toxicodependência dos doentes com TBH, limita a utilização destes fármacos para além do episódio agudo (Griswold e Pessar, 2000).

iv. Outros Tratamentos

Alguns anticonvulsivantes, como a gabapentina e o topiramato, são promissores como estabilizadores do humor eficazes, mas ainda não fazem parte do tratamento para o TBH (Ketter, 2010).

A lamotrigina (exemplo: Lamictal[®]) é um agente anticonvulsionante que actua por inibição da libertação de glutamato, neurotransmissor excitatório, através de um mecanismo de bloqueio dos canais do sódio. Este fármaco tem sido usado cada vez mais, em especial no tratamento agudo mas também no tratamento de manutenção do

TBH (Lafer e Soares, 2005). Este fármaco pode estar associado a uma reacção de hipersensibilidade semelhante à síndrome de Stevens-Johnson e é aconselhável iniciar o tratamento com doses baixas (25 mg duas vezes por dia) e proceder a um aumento progressivo (25 mg por semana), até atingir a dose de 100 mg duas vezes por dia.

A electroconvulsivoterapia (ECT) continua a ser uma das formas mais eficazes de tratamento de episódios de mania ou depressão agudos, refractários à terapêutica farmacológica, que colocam em risco a vida do doente (Salleh *et al.*, 2006) ou em grávidas. Num estudo prospectivo, randomizado, envolvendo 34 doentes hospitalizados por episódio maníaco agudo, o tratamento por electrochoques seguido de uma terapêutica de manutenção com lítio, demonstrou apresentar, ao fim de 8 semanas, uma maior recuperação funcional quando comparado com o tratamento apenas com lítio (Schatzberg e Nemeroff, 2009).

Até ao momento, a neurofisiologia não tem conseguido explicar satisfatoriamente como é que as convulsões podem exercer efeitos terapêuticos tão profundos e evidentes. Uma possível justificação é a impossibilidade de se isolarem os sistemas neuronais funcionais envolvidos nos efeitos antidepressivos da ECT (Marazziti *et al.*, 1993).

2. Depressão Aguda

O tratamento da fase depressiva do TBH ainda não foi estudado extensivamente e permanece algo controverso (Zornberg e Pope, 1993; Ernst e Goldberg, 2003). A *American Psychiatric Association* preconiza o lítio e a lamotrigina como fármacos de primeira linha para o tratamento da depressão aguda (Emilien *et al.*, 2007), desencorajando o uso isolado de antidepressivos, por receio de conversão numa crise maníaca.

i. Antidepressivos

Uma revisão, que avaliou a eficácia do uso de antidepressivos na depressão bipolar, sugere que estes fármacos possam ser mais seguros do que antes se pensava (Gijsman *et al.*, 2004):

- Quando comparado com um placebo, o tratamento com antidepressivos mostrou-se significativamente mais eficaz na obtenção da remissão da depressão bipolar.
- A taxa de conversão dos episódios depressivos em episódios maníacos foi semelhante, quer no grupo ao qual foi administrado antidepressivos quer no grupo que tomava placebo (3,8% *versus* 4,7%).
- A maior parte dos doentes, cerca de 75%, encontravam-se sob o efeito adicional de um estabilizador do humor ou de um antipsicótico para além do antidepressivo ou do placebo. Desta forma, a segurança dos antidepressivos como terapêutica exclusiva no TBH não é tão clara. Os autores concluíram que os antidepressivos são eficazes no tratamento a curto prazo da depressão bipolar e que a conversão numa crise maníaca não é uma complicação comum, tendo sublinhado, no entanto, a necessidade de realizar estudos adicionais com um tempo de seguimento mais prolongado.

A depressão bipolar apresenta respostas pouco favoráveis aos antidepressivos tendo um maior risco de conversão em mania devido ao tratamento antidepressivo (Fountoulakis e Grunze, 2008)

ii. Estabilizadores do Humor

Da avaliação do lítio e da lamotrigina (e.g. Lamictal[®]) resultou a confirmação de que estes podem exercer efeitos benéficos na depressão bipolar aguda (Rang *et al.*, 2008).

O início do efeito antidepressor do lítio ocorre pelas seis a oito semanas, o que é muito mais tardio que o início do seu efeito antimaníaco.

3. Terapêutica de Manutenção

i. Farmacoterapia

A terapêutica de manutenção a longo prazo é necessária, pelo menos, durante um ano, após um episódio maníaco agudo. A manutenção vitalícia é recomendada nos doentes que tenham sofrido três ou mais episódios maníacos. O lítio é o fármaco mais amplamente estudado para a fase de manutenção do TBH e tem a vantagem, relativamente aos outros estabilizadores do humor, de ser selectivamente eficaz na fase depressiva da doença e de reduzir o risco de suicídio. Cada vez mais se utilizam combinações de estabilizadores do humor, em doentes refractários à monoterapia. Tais combinações são frequentemente complexas, pois, os anticonvulsivantes possuem um largo espectro de interacções medicamentosas e a janela terapêutica do lítio é muito estreita. Por outro lado, a associação medicamentosa pode ser empregue para evitar intoxicações, uma vez que as combinações permitem a redução da dose administrada devido ao sinergismo.

A *American Psychiatric Association* afirma que os fármacos com maior evidência clínica da sua eficácia, na terapêutica de manutenção, são o lítio e o ácido valpróico. Alternativas possíveis incluem a lamotrigina, a carbamazepina ou a oxcarbazepina. Se um destes fármacos tiver sido usado para induzir a remissão do episódio mais recente de mania ou depressão, deve ser esse o seleccionado para a fase de manutenção. As *guidelines* recomendam que, nos doentes que necessitaram de antipsicóticos para induzir a remissão, se pondere a sua manutenção posterior, ainda que não haja dados definitivos disponíveis quanto à sua eficácia comparativamente ao lítio ou ao ácido valpróico (Haustgen e Akiskal, 2006). Os doentes com TBH podem beneficiar com intervenções psicossociais, incluindo a psicoterapia, durante a fase de manutenção do tratamento.

A hipomania é considerada um estado instável dos doentes com TBH, que pode evoluir para um episódio maníaco ou depressivo. A hipomania é, muitas vezes, desencadeada por uma diminuição na duração do sono. Se esta situação for resolvida com a administração de uma benzodiazepina, doses mais elevadas de ácido valpróico ou uma

dose baixa de um antipsicótico com propriedades sedativas, o estado hipomaníaco habitualmente normaliza.

ii. Psicoterapia

A terapêutica farmacológica é o tratamento de escolha para o TBH, mas a psicoterapia também pode desempenhar um papel importante, em especial na fase de continuação e de manutenção (Rothbaum e Astin, 2000; Jones, 2004).

Um esquema terapêutico integrado deverá incluir terapia educacional, conjugal e familiar, tratamento de toxicodependências e terapia interpessoal, cognitiva e comportamental (Rothbaum e Astin, 2000). Este tipo de abordagem permite aumentar a adesão dos doentes aos regimes terapêuticos, diminuindo, desta forma, as recidivas e a necessidade de internamento.

As terapias individuais inspiradas na psicanálise, as terapias familiares e algumas técnicas cognitivo-comportamentais, têm mostrado ser úteis na melhoria dos aspectos mais subjectivos como na auto-estima, no auto-conhecimento e nas relações interpessoais.

4. Gravidez

As mulheres com TBH que estejam a pensar engravidar devem ser aconselhadas relativamente ao risco familiar da doença. Deve ser promovida uma diminuição lenta dos fármacos de manutenção, já que a interrupção abrupta da medicação pode aumentar o risco de recidiva (Ward e Wisner, 2007).

A recidiva durante a gravidez deve ser tratada agressivamente (Griswold e Pessar, 2000). No entanto, a grávida deverá ser avisada que a utilização de lítio, no primeiro trimestre da gravidez, encontra-se associada a um risco aumentado de malformações cardiovasculares no feto (Ward e Wisner, 2007). O lítio é secretado no leite materno,

por isso, a amamentação deve ser evitada após a administração deste fármaco. O ácido valpróico e a carbamazepina também estão associados a efeitos adversos no feto (Ornoy, 2009).

As doentes com TBH apresentam uma taxa elevada de depressão pós-parto e, muitas vezes, surgem doenças mais graves, como a psicose pós-parto (Ward e Wisner, 2007). Por este motivo, as mulheres com depressão pós-parto devem ser cuidadosamente questionadas sobre uma eventual sintomatologia maníaca ou hipomaníaca.

VIII. O Papel do Farmacêutico

O Farmacêutico enquanto profissional de saúde, excluído de qualquer tipo de diagnóstico e prescrição, pode ver valorizada a sua ajuda em vários domínios, nomeadamente: no plano psicossocial, no plano de adesão ao cumprimento estrito da terapêutica imposta, como membro num ciclo de alerta (família - amigos - psiquiatra - psicólogo), como suporte à própria família. Pelo facto de conhecer os possíveis efeitos secundários da medicação de manutenção, bem como a sua toxicidade, o Farmacêutico pode ajudar a evitar a interrupção brusca do tratamento por parte do doente e consequentemente a precipitação de recaídas (Scheerder *et al.*, 2009). O Farmacêutico pode ainda ter um papel fundamental na previsão do início de uma crise, avaliando, cruzando, e apercebendo-se de sintomas, tais como o aumento da actividade física, a mente hiperactiva, a maior rapidez verbal, a irritabilidade, o medo, a desconfiança, os sentimentos efusivos de alegria e felicidade, a excitação.

O *stress* e os factores que o despoletam devem ser desviados, na medida do possível, de indivíduos com TBH. Uma alimentação saudável, exercício físico regular, pensamento positivo, diminuição de fontes de ansiedade, contactos regulares com amigos e familiares (o não isolamento da pessoa doente), praticar técnicas de relaxamento, entre muitas outras acções, devem ser medidas aconselhadas pelo Farmacêutico durante a Intervenção Farmacêutica.

Um dos principais problemas do tratamento da TBH é a grande reticência dos doentes em segui-lo quando se sentem bem. Doentes mal cumpridores da terapêutica apresentam índices de recaídas e mortalidade substancialmente mais elevadas (Müller-Oerlinghausen *et al.*, 2002; Rouillon, 2009). Muitos doentes apontam como causa para o abandono do tratamento os efeitos secundários associados aos fármacos administrados. No entanto, raramente esta é a causa principal, quase sempre há na retaguarda uma falta de consciência autêntica da doença e da necessidade de tratamento, que é substituída por uma fantasia de autocontrolo (Gutiérrez-Rojas *et al.*, 2010).

A estabilização do humor requer uma profilaxia a longo prazo. Idealmente, o doente deve continuar com este tipo de fármaco durante um período mínimo de dois anos. A adesão pode ser alcançada reduzindo a dose no sentido de alcançar o mínimo de efeitos adversos e encorajando o doente a discutir todas as atitudes negativas face ao tratamento. Nesta perspectiva, também o Farmacêutico poderá assumir um papel de relevo.

Estudos realizados sugerem a importância da alimentação, bem como a adoção de estilos de vida saudáveis, num modelo de integração psico-farmacológico. Fumar (nomeadamente, a nicotina) contribui de forma significativa para a exacerbação de estados depressivos, assim como o abuso de álcool (factor de co-morbilidade), alterando o ciclo normal de sono e contribuindo para estados hipoglicemiantes. Adicionalmente, a cafeína demonstra afectar particularmente indivíduos depressivos ou ansiosos (Haleem *et al.*, 1995).

O exercício físico é o antidepressivo mais eficaz. Praticar exercício regular diminui os sintomas de depressão, de ansiedade e de insónia (Duman *et al.*, 2008).

Um estudo realizado parece demonstrar a importância de uma dieta rica em ácidos gordos omega-3, encontrados em óleos de peixe, em doentes com TBH (Stoll *et al.*, 1999). As taxas elevadas de depressão *major* vistas em diversos países industrializados, podem estar relacionadas em parte com uma dieta pobre em omega-3 (Stoll *et al.*, 1999). Os ácidos gordos omega-3 são notavelmente instáveis na ausência de antioxidantes, melhorando a sua função ao nível da membrana celular quando presentes concomitantemente com um antioxidante. A dieta deve ser saudável, variada, rica especialmente em antioxidantes e alimentos com propriedades “anti-inflamatórias”. Suplementos nutritivos ricos em vitaminas e outros nutrientes são de ponderar, nomeadamente ácidos gordos omega-3, vitaminas C e do complexo B, assim como, minerais.

A alimentação pode apresentar um contributo a ponderar com o advento destes novos estudos. No entanto, a ajuda somática/farmacológica é a detentora do maior poder e da

quase total resolução de crises e manutenção do equilíbrio normal individual possível do doente com TBH. A psicoterapia e as terapias cognitivas são uma importante ajuda, nomeadamente na fase de manutenção e de tratamento de co-morbilidades associadas (como, as desordens do espectro ansioso ou o abuso de substâncias).

A detecção precoce de sinais de alerta por parte de educadores, cuidadores, familiares, amigos, colegas de trabalho, e mesmo do Farmacêutico pode ditar o sucesso de uma intervenção mais precoce, evitando o desencadear de uma crise de um internamento, de recaídas e até mesmo do suicídio ou tentativas, tantas vezes iminente.

O Farmacêutico, e as demais pessoas envolvidas no círculo do doente, devem: (i) consciencializar o indivíduo para a sua doença, (ii) contribuir para a destigmatização e para o melhoramento do cumprimento da medicação, (iii) intervir ao nível do apoio social e familiar, (iv) contribuir e ajudar no reconhecimento precoce de sintomas de recaída, (v) prevenir e auxiliar na medida do possível complicações resultantes da doença (e.g. suicídio, rupturas afectivas, problemas laborais e económicos), (vi) actuar preventivamente ao nível do *stress* (e factores desencadeantes), e (vii) aconselhar estilos de vida adequados ao doente (Scheerder *et al.*, 2009).

O Farmacêutico deve ainda ter conhecimento de Associações de Apoio, nomeadamente em território nacional, que possam auxiliar doentes e familiares, como é o caso da ADEB (Associação de Apoio a Doentes Depressivos e Bipolares). Esta Associação abrange doentes, familiares, médicos, psicólogos, enfermeiros e técnicos de serviço social e outros profissionais e cujo os objectivos são: (i) a reabilitação psicossocial, (ii) a promoção de acção médica especializada, (iii) o apoio à célula familiar, (iv) o apoio e orientação dos utentes desempregados, (v) o apoio ao adolescente, (vi) a criação de um fórum sócio-ocupacional e (vii) a implementação de apoio domiciliário. A ADEB está distribuída por três núcleos: a Delegação da Região Norte (Porto), a Delegação da Região Centro (Coimbra) e a Sede Nacional em Lisboa.

IX. Conclusão

Desde a antiguidade que se tenta classificar os modos habituais de reacção emocional dos indivíduos, o temperamento.

O termo “bipolar” passou a ser usado referindo-se a transtornos do humor a partir dos trabalhos de Kleist e seus seguidores, no início do século XX.

Actualmente, o TBH é designado como um transtorno mental em que o humor assume autonomia, deixando de responder adequadamente ao que seria esperado, com variações diversas como euforia, agitação, aumento de energia, agressividade, ansiedade, explosividade, aumento de riscos e gastos, impulsividade e distração, entre outros sintomas do pólo positivo, que se alternam ou se misturam com apatia, desânimo, tristeza, ansiedade e falta de prazer do pólo negativo ou depressivo.

Os estabilizadores de humor são medicamentos que lapidam os excessos do temperamento e equilibram o humor. O tratamento farmacológico ajuda a harmonizar o humor sem tirar o brilho característico do temperamento mais forte e dinâmico. Infelizmente, alguns doentes não reconhecem que o seu humor adquiriu autonomia e sabotam o seu comportamento. Desta forma acabam por não investir no processo de encontrar um esquema ideal de tratamento em parceria com os profissionais de saúde mental.

Como regra, o tratamento farmacológico é de manutenção, nos casos leves de bipolaridade um tratamento eficaz baseado na psicoterapia acompanhado de uma importante reestruturação de hábitos e das estratégias de vida ajudam a diminuir a necessidade da medicação. Como ainda não há uma medicação ideal, muitas vezes é importante combinar mais de um medicamento no tratamento. Com o grande avanço da investigação nesta área, a perspectiva de existir estabilizadores de humor apresentando uma melhor eficácia e melhor tolerância é cada vez maior.

Com este trabalho foi possível concluir que, devido à dificuldade que existe na detecção desta doença, na terapêutica a atribuir, na aceitação por parte do próprio doente e na manutenção do tratamento, o Farmacêutico apresenta um papel activo na medida em que pode esclarecer relativamente à importância dos efeitos primários e secundários da medicação, bem como, da importância do cumprimento terapêutico.

X. Bibliografia

Ackenheil, M. (2001). Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *Journal of Affective Disorders*, 62(1-2), pp. 101-111.

Akiskal, H., Benazzi, F. (2006). The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent [major] depressive and bipolar II disorders: Evidence that they lie on a dimensional spectrum. *Journal of Affective Disorders*, 92(1), pp. 45-54.

Antunes, M. V., Nagel, V., Linden, R., Werlang, H. O., Hermes, D. (2009). Determinação de ácido valpróico em soro por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (clae-dad), após derivatização com brometo de fenacila. *Química Nova*, 32(5), pp. 1227-1230.

Arvilommi, P., Suominen, K., Mantere, O., Leppämäki, S., Valtonen, H., Isometsä, E. (2010). Maintenance treatment received by patients with bipolar I and II disorders - A naturalistic prospective study. *Journal of Affective Disorders*, 121(1-2), pp.116-126.

Baillarger, J. (1854). De la folie à double forme. *Annales Medico-Psychologiques*, 6, pp. 367-391.

Barnett, J., Smoller, J. (2009). The genetics of bipolar disorder. *Neuroscience*, 164(1), pp. 331-343.

Belmaker, R.H. (2004). Bipolar disorders. *New England Journal of Medicine*, 351, pp. 476-486.

Benedetti, F., Serretti, A., Colombo, C., Lilli, R., Lorenzi, C., Smeraldi, E. (2003). Dopamine receptor D2 and D3 gene variants are not associated with the antidepressant effect of total sleep deprivation in bipolar depression. *Psychiatry Research*, 118(3), pp. 241-247.

Breslau, N., Davis, G.C. (1985). Refining DSM-III criteria in major depression: An assessment of the descriptive validity of criterion symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 9(3), pp. 199-206.

Cuellar, A., Johnson, S., Winters, R. (2005). Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clinical Psychology Review*, 25, pp. 307-339.

D'Mello, D.A., McNeil, J.A., Msibi, B. (1995). Seasons and bipolar disorder. *Annals of Clinical Psychiatry*, 7, pp. 11-18.

Darghal, M., Essaidi, C. (2008). The use of new anticonvulsants for the bipolar disorders treatment. *European Psychiatry*, 23(2), p.S227.

Davies, J. (2008). Valproic Acid. *xPharm: The Comprehensive Pharmacology*, pp.1-5.

Duman, C., Schlesinger, L., Russell, D., Duman, R. (2008). Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Research*, 1199, pp. 148-158.

Emilien, G., Septien, L., Brisard, C., Corruble, E., Bourin, M. (2007). Bipolar disorder: How far are we from a rigorous definition and affective management? *Progress in Neuro-Phychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31, pp. 975-996.

Ernst, C.L., Goldberg, J.F. (2003). Antidepressant properties of anticonvulsant drugs for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(2), pp. 182-192.

Falret, J. (1854). Mémoire sur la folie circulaire, forme de maladie mentale caractérisée par la reproduction succesive et régulière de létat maniaque, de létat melancolique, et dún intervale lucide plus moins prolongué. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 19, pp. 382-415.

Ferrari, A., Baxter, A., Whiteford, H. (2010). A systematic review of the global distribution and availability of prevalence data for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders, in press*.

Fountoulakis, K., Giannakopoulos, P., Kövari, E., Bouras, C. (2008). Assessing the role of cingulate cortex in bipolar disorder: neuropathological, structural and functional imaging data. *Brain Research Reviews*, 59(1), pp. 9-21.

Fountoulakis, K. N., Grunze, H. (2008). Treatment of bipolar depression: An update. *Journal of Affective Disorders*, 109, pp. 21-34.

Fullerton, J., Donald, J., Mitchell, P., Schofield, P. (2010). Two-Dimensional Genome Scan Identifies Multiple Genetic Interactions in Bipolar Affective Disorder. *Biological Psychiatry*, 67(5), pp. 478-486.

Gijsman, H.J., Geddes, J.R., Rendell, J.M. (2004). Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *American Journal of Psychiatry*, 161, pp. 1537-1547.

Goldberg, J.F., Harrow, M. (2001). *Transtornos bipolares: Curso clínico y evolución*. Masson, Barcelona.

Goldbeter, A. (2010). A model for the dynamics of bipolar disorders. *Progress in Biophysics and Molecular Biology, in press*.

Griswold, K.S., Pessar, L.F. (2000). Management of bipolar disorder. *American Family Physician*, 62, pp. 1343-1353.

Grof, P., Robbins, W., Alda, M., Berghoefter, A., Vojtechovsky, M., Nilsson, A., Robertson, C. (2000). Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 61(1-2), pp. 31-39.

Gutiérrez-Rojas, L., Jurado, D., Gurpegui, M. (2010). Factors associated with work, social life and family life disability in bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, in press.

Guzmán, M., Martínez-Crespo, J. (2009). Neurotoxicity associated with lithium salts. *Farmacia Hospitalaria*, 33(1), pp.57-59.

Haleem, D., Yasmeen, A., Haleem, M. A., Zafar, A. (1995). 24h withdrawal following repeated administration of caffeine attenuates brain serotonin but not tryptophan in rat brain: Implications for caffeine-induced depression. *Life Sciences*, 57(19), pp. PL285-PL292.

Hardman, J., Limbird, L. (2003). *As bases farmacológicas da terapêutica*. Brasil, McGraw-Hill.

Haustgen, T., Akiskal, H. (2006). French antecedents of “contemporary” concepts in the American Psychiatric Association’s classification of bipolar (mood) disorders. *Journal of Affective Disorders*, 96(3), pp. 149-163.

Hernández, A. B. (2000). *Estudio de los cambios regionales en el flujo sanguíneo cerebral mediante tomografía por emisión de fotón simple y su correlación neuropsicológica en el transtorno bipolar*. Tesis Doctoral, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.

Houston, J., Ketter, T., Case, M., Bowden, C., Degenhardt, E., Jamal, H., Tohen, M. (2010). Early symptom change and prediction of subsequent remission with olanzapine augmentation in divalproex-resistant bipolar mixed episodes. *Journal of Psychiatric Research*, 45(2), pp. 169-173.

Jones, S. (2004). Psychotherapy of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders*, 80, pp. 101-114.

Judd, L., Akiskal, H., Schettler P. (2003). A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60, pp. 261-269.

Juruena, M., Ottoni, G., Machado-Vieira, R., Carneiro, M., Weingarthner, N., Marquardt, A., Fleig, S., Broilo, L. (2009). Bipolar I and II disorder residual symptoms: Oxcarbazepine and carbamazepine as add-on treatment to lithium in a double-blind, randomized trial. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(1), pp. 94-99.

Kapczinski, F., Frey, B., Zannatto, V. (2004). Physiopathology of bipolar disorders: What has changed in the last 10 years? *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 26(3), pp. 17-21.

Keck, P.E. Jr, McElroy, S.L. (1996). Outcome in the pharmacologic treatment of bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16(2), pp.15-23.

Keck, P.E. Jr, McElroy, S.L., Arnold, L.M. (2001). Bipolar disorder. *Medical Clinics of North America*, 85, pp. 645-661.

Ketter, T. (2010). *Handbook of diagnosis and treatment of bipolar disorders*. Arlington, The American Psychiatric.

Ketter, T., Drevets, W. (2002). Neuroimaging studies of bipolar depression: functional neuropathology, treatment effects, and predictors of clinical response. *Clinical Neuroscience Research*, 2(3-4), pp. 182-192.

Kozloff, N., Cheung, A., Schaffer, A., Cairney, J., Dewa, C., Veldhuizen, S., Kurdyak, P., Levitt, A. (2010). Bipolar disorder among adolescents and young adults: Results from an epidemiological sample. *Journal of Affective Disorders*, 125(1-3), pp. 350-354.

Kraepelin, E. (1921). *Manic depressive insanity and paranoia*, Ediburg, E & S Livingstone.

Lafer, B., Soares, M.B.M. (2005). The treatment of bipolar depression. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32, pp. 49-55.

Langenecker, S., Saunders, E., Kade, A., Ransom, M., McInnis, M. (2010). Intermediate: Cognitive phenotypes in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 122(3), pp. 285-293.

Lee, H., Tsai, S., Lin, H. (2007). Seasonal variations in bipolar disorder admissions and the association with climate: A population-based study. *Journal of Affective Disorders*, 97(1-3), pp. 61-69.

Leonhard, K. (1957). *Aufteilung der endogenen Psychosen*. Berlin, Akademie-Verlag.

Liu, J., Chen, Y., Hsieh, J., Su, T., Yeh, T., Chen, L. (2010). Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. *Journal of Affective Disorders*, 127(1-3), pp. 309-315.

Marazziti, D., Lenzi, A., Raffaelli, S., Falcone, M.F., Aglietti, M., Cassano, G.B. (1993). A single electroconvulsive treatment affects platelet serotonin uptake in bipolar I patients. *European Neuropsychopharmacology*, 3(1), pp. 33-36.

Marcolin, M.A., Cantarelli, M.G., Garcia Junior, M. (2004). Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(2), pp. 70-81.

Meyer, F., Meyer, T. D. (2009). The misdiagnosis of bipolar disorder as a psychotic disorder: Some of its causes and their influence on therapy. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3), pp. 174-183.

McAllister-Williams, R., Ferrier, I. (2009). Pharmacological management of bipolar affective disorder. *Psychiatry*, 8(4), pp. 120-124.

Miklowitz, D., Cicchetti, D. (2010). *Understanding Bipolar Disorder: A Developmental Psychopathology Perspective*. New York, Guilford Press.

Müller-Oerlinghausen, B., Berghöfer, A., Bauer, M. (2002). Bipolar Disorder - Seminar. *The Lancet*, 359, pp. 241-247.

Nery, F., Hatch, J., Glahn, D., Nicoletti, M., Monkul, E., Najt, P., Fonseca, M., Bowden, C., Cloninger, C., Soares, J. (2008). Temperament and character traits in patients with bipolar disorder and associations with comorbid alcoholism or anxiety disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 42(7), pp.569-577.

Nivoli, A., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., Fountoulakis, K., Vieta, E. (2010). New treatment guidelines for acute bipolar depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, in press.

Ornoy, A. (2009). Valproic acid in pregnancy: How much are we endangering the embryo and fetus? *Reproductive Toxicology*, 28(1), pp. 1-10.

Pavuluri, M.N., Luk, S.L., McGee, R. (2004). Psychotic symptoms in pediatric bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 80, pp. 19-28.

Peele, P.W., Xu, Y., Kupfer, D.J. (2003). Insurance expenditure on bipolar disorder: clinical and parity implications. *American Journal of Psychiatry*, 160, pp. 1286-1290.

Rang, H., Dale, M., Ritter, J., Flower, R. (2008). *Farmacologia*. 6ª Edição. Brasil, Elsevier Editora Ltda.

Rosso, I., Killgore, W., Cintron, C., Gruber, S., Tohen, M., Yurgelun-Todd, D. (2007). Reduced amygdale volumes in first episode bipolar disorder and correlation with cerebral white matter. *Biological Psychiatry*, 61(6), pp.743-749.

Rothbaum, B.O., Astin, M. C. (2000). Integration of pharmacotherapy and psychotherapy for bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, pp. 9-68.

Rouillon, F. (2009). Épidémiologie du trouble bipolaire. *Annales Medico-Psychologiques*, 167(10). pp. 793-795.

Salleh, M., Papakostas, I., Zervas, I., Christodoulou, G. (2006). Eletroconvulsotherapy: criteria and recomendations from World Psychiatric Association. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 33(5), pp. 662-667.

Savitz, J., Drevets, W. (2009). Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(5), pp. 699-771.

Schatzberg, A., Neomeroff, C. (2009). *Textbook of psychopharmacology*. Arlington, The American Psychiatric.

Scheerder, G., Coster, I., Audenhove, C. (2009). Community pharmacists attitude toward depression: A pilot study. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 5(3), pp. 242-252.

Shastry, B.S. (2005). Bipolar disorder: an update. *Neurochemistry International*, 46, pp. 273-279.

Stain, G., Wilkinson, G. (2007). *General adult Psychiatry*. Wiltshire, Royal College of Psychiatrist.

Stoll, A.L., Locke, C.A., Marangell, L.B., Severus, W.E. (1999). Omega-3 fatty acids and bipolar disorder: a review. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 60, pp. 329-337.

Sublette, M., Carballo, J., Moreno, C., Galfalvy, H., Brent, D., Birmaher, B., Mann, J., Oquendo, M. (2009). Substance use disorders and suicide attempts in bipolar subtypes. *Journal of Psychiatric Research*, 43(3), pp.230-238.

Sussulini, A., Banzato, C., Aruda, M. (2010). Exploratory analysis of the serum ionic profile for bipolar disorder and lithium treatment. *International Journal of Mass Spectrometry*, in press.

Tohen, M., Goldberg, J.F., Gonzalez-Pinto Arrillaga, A.M. (2003). A 12-week, double-blind comparison of olanzapine vs haloperidol in the treatment of acute mania. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), pp. 1218-1226.

Tohen, M., Chengappa, K.N., Suppes, T. (2002). Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 59(1), pp. 62-69.

Vasudev, K., Goswami, U., Kohli, K. (2000). Carbamazepine and valproate monotherapy: feasibility, relative safety and efficacy, and therapeutic drug monitoring in manic disorder. *Psychopharmacology*, 150(1), pp. 15-23.

Vawter, M.P., Freed, W.J., Kleinman, J.E. (2000). Neuropathology of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48, pp. 486-504.

Videbech, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: A critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101, pp. 11-20.

Ward, S., Wisner, K. (2007). Collaborative management of women with bipolar disorder pregnancy and postpartum: pharmacologic considerations. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 52(1). pp. 3-13.

Wingo, A., Beldessarini, R., Compton, M., Harvey, P. (2010). Correlates of recovery of social functioning in types I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Research*, 7(1-2), pp.131-134.

Woods, S.W. (2000). The economic burden of bipolar disease. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(13), pp. 38-41.

Yatham, L., Maj, M. (2010). *Bipolar Disorder: Clinical and Neurobiological Foundations*. Chichester, John Wiley and Sons Ltd.

Zornberg, G.L., Pope, H.G. Jr. (1993). Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 13, pp. 397-408.