



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

**Tratamento da depressão bipolar:
paradigma atual e futuras abordagens**

Mafalda Andrade Martins Ferreira

MAIO'2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Tratamento da depressão bipolar: paradigma atual e novas abordagens

Mafalda Andrade Martins Ferreira

Orientado por:

Dra. Manuela Soares Correia

MAIO'2018

Resumo

A doença bipolar é das psicopatologias mais dispendiosas (o subdiagnóstico e a não adesão ao tratamento aumentam os custos)^{1,2} e com maior hereditabilidade³ e tem relação com os quadros esquizomorfos – com labilidade genética idêntica e predisposição para a psicose em ambas⁴. A mortalidade está aumentada – o suicídio, auto-agressão e acidentes ocorrem mais nos jovens e a comorbilidade cardiovascular nos idosos^{5,6}. Os doentes bipolares têm mais comorbilidades ansiosas, abuso de substâncias, síndrome metabólica, diabetes, osteoporose, fibromialgia¹. A sazonalidade está em crescente investigação, com evidência da variação do humor com o número de horas diurnas, temperatura, humidade e pluvimetria⁷ – as depressões sazonais ocorrem em 25% dos doentes e as manias em 15%⁷. A mania tem pico na primavera e verão, a depressão no inverno e os episódios mistos na primavera e em pleno verão⁷. A sazonalidade confere gravidade e ocorre mais nas mulheres e no subtipo II⁷. A maioria dos doentes não tem ou é leve⁷.

A depressão bipolar é o componente mais frequente e uma das problemáticas mais mal resolvidas^{1,4,5}. O baixo número de fármacos eficazes e aprovados justifica o uso *off-label* de muitas combinações⁸. Os antidepressivos associam-se a controvérsia substancial^{1,4,5}; a electroconvulsivoterapia justifica-se nos casos refratários, severos e ameaçadores da vida⁸; a psicoterapia é vantajosa quando adicionada à farmacoterapia, sobretudo na depressão⁸. Novos tratamentos têm ganhado relevância, como a fototerapia, a cetamina, a cicloserina, o pramipexole e a suplementação hormonal tiroideia⁸.

Nesta Tese de Mestrado, debruço-me sobre a problemática da depressão bipolar, os tratamentos já existentes e novas investigações na área.

Palavras-chave: depressão; bipolar; tratamento; novo; antidepressivos.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Abstract

Bipolar disorder is one of the most costly psychopathologies – underdiagnosis and non-adherence to treatment increases costs^{1,2} – and with greater heritability³ and is related to schizomorphous conditions – it has similar genetic lability and predisposition to psychosis occur in both⁴. Mortality is increased – suicide, self-injury and accidents occur more in the young and cardiovascular comorbidity in the elderly^{5,6}. Bipolar patients have more anxious comorbidities, substance abuse, metabolic syndrome, diabetes, osteoporosis, fibromyalgia¹. Seasonality is in increasing investigation, with evidence of mood variation with the number of daytime hours, temperature, humidity and rainfall⁷ – seasonal depressions occur in 25% of patients and manias in 15%⁷. Mania has a peak in spring and summer, depression in winter, and mixed episodes in spring and summer⁷. Seasonality confers severity and occurs more in women and in subtype II⁷. Most patients do not have seasonality or this is mild⁷.

Bipolar depression is the most frequent and badly solved problems^{1,4,5}. The low number of effective and approved drugs justifies the off-label use of many combinations⁸. Antidepressants are controversial^{1,4,5}; electroconvulsive therapy is justified in refractory, severe and life threatening cases⁸; psychotherapy is advantageous when added to pharmacotherapy, especially in depression⁸. New treatments have gained relevance, such as phototherapy, ketamine, cycloserine, pramipexole and thyroid hormone supplementation⁸.

In this Master's thesis, I look at the problems of bipolar depression, existing treatments and new investigations in the area.

Key-words: depression; bipolar; treatment; new; antidepressives.

This Master's Thesis expresses the opinion of the author, not of the Faculty of Medicine of
Lisbon.

Índice

| | |
|--|--------|
| 1. Depressão na doença bipolar..... | pág.4 |
| 2. Distinção entre depressão unipolar e depressão bipolar..... | pág.4 |
| 3. Depressão bipolar nos dois subtipos da doença..... | pág.5 |
| 4. Vieses de publicação e tipos de estudos farmacológicos..... | pág.5 |
| 5. Tratamento da depressão bipolar: | |
| 5.1 Tratamento farmacológico..... | pág.6 |
| 5.1.1 Lítio..... | pág.6 |
| 5.1.2 Valproato de sódio..... | pág.7 |
| 5.1.3 Lamotrigina..... | pág.8 |
| 5.1.4 Antipsicóticos..... | pág.9 |
| 5.1.4.1.1 Quetiapina..... | pág.9 |
| 5.1.4.1.2 Olanzapina..... | pág.10 |
| 5.1.4.1.3 Lurasidona..... | pág.10 |
| 5.1.4.1.4 Aripiprazole..... | pág.10 |
| 5.1.4.1.5 Caripiprazine..... | pág.10 |
| 5.1.5 Os antidepressivos na depressão bipolar..... | pág.11 |
| 5.2 Psicoterapia na depressão bipolar..... | pág.14 |
| 5.2.1 Psicoeducação..... | pág.14 |
| 5.2.2 Terapia cognitivo-comportamental..... | pág.15 |
| 5.2.3 Terapia focada na família..... | pág.15 |
| 5.2.4 Terapia interpessoal e de ritmo pessoal..... | pág.16 |
| 5.2.5 Comparação..... | pág.16 |
| 5.2.6 Conclusões..... | pág.17 |
| 5.3 Eletroconvulsivoterapia..... | pág.17 |
| 5.4 Outras abordagens na depressão bipolar..... | pág.20 |
| 5.4.1 Fototerapia..... | pág.20 |
| 5.4.2 Cetamina e cicloserina..... | pág.23 |
| 5.4.3 Anti-inflamatórios..... | pág.24 |
| 5.4.4 Acetilcisteína..... | pág.25 |
| 5.4.5 Ácidos gordos ómega-3..... | pág.25 |
| 5.4.6 Pioglitazona..... | pág.25 |
| 5.4.7 Pramipexole..... | pág.26 |

| | |
|--------------------------------|--------|
| 5.4.8 Hormonas tiroideias..... | pág.26 |
| 6. Conclusão..... | pág.27 |
| 7. Agradecimentos..... | pág.29 |
| 8. Bibliografia..... | pág.30 |

1. Depressão na doença bipolar

O diagnóstico de depressão bipolar – ao contrário da mania – é muito desafiante^{1,4,5}. O atraso no diagnóstico tem implicações potencialmente graves, como a instituição da monoterapia com antidepressivos e a iniciação de instabilidade na doença^{1,4,5}.

A depressão bipolar é o componente mais frequente em ambos os subtipos da doença^{5,9}. Um estudo que seguiu 146 doentes bipolares do tipo I verificou o seguinte¹⁰:

| Percentagem de semanas (follow-up: 13 anos) | Sintomas depressivos | Sintomas maníacos | Estados mistos | Tempo total sintomáticos | Sintomas subsindromáticos |
|---|----------------------|-------------------|----------------|--------------------------|---------------------------|
| Subtipo I | 31,9% | 8,9% | 5,9% | 47,3% | 3 vezes mais frequentes |

Tabela 1: Polaridade do humor no subtipo I da doença bipolar in *The Long-term Natural History of the weekly symptomatic status of Bipolar I Disorder, 2002*¹⁰.

No subtipo II da doença bipolar, os sintomas depressivos e o tempo total sintomático eram ainda mais prevalentes do que no subtipo I¹¹:

| Percentagem de semanas (follow-up: 13 anos) | Sintomas depressivos | Sintomas hipomaníacos | Estados mistos | Tempo total sintomático | Sintomas subsindromáticos |
|---|----------------------|-----------------------|----------------|-------------------------|---------------------------|
| Subtipo II | 50,3% | 1,3% | 2,3% | 53,9% | 3 vezes mais frequentes |

Tabela 2: Polaridade do humor no subtipo II da doença bipolar in *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder, 2003*¹¹.

A depressão é a fase mais temida pelos doentes⁵. Os episódios maníacos/hipomaníacos podem nem ser reconhecidos pelo doente, que pode percepcioná-los como períodos de maior produtividade e exaltação do humor⁵ o seio sócio-familiar é importante para o ajudar a reconhecer dada a sua falta de *insight*⁵.

2. Distinção entre depressão unipolar e depressão bipolar

A depressão bipolar é diagnosticada como unipolar em 10-40% dos casos. O diagnóstico correto pode levar 5 a 10 anos desde o início da sintomatologia⁵. Na

apresentação inicial, o subdiagnóstico é frequente, sobretudo se não se tem em conta o doente como um todo, a idade e características da depressão⁵ – nos jovens as alterações do humor podem ser interpretadas como típicas da adolescência¹². A resposta à terapêutica também não é satisfatória^{5,6}.

A depressão bipolar acomete igualmente os dois sexos – a unipolar é duas vezes mais frequente nas mulheres^{5,13}. A depressão bipolar deve ser suspeitada sempre que se inicia na adolescência ou idade adulta jovem^{5,13} e quando há história familiar de psicopatologia (como abuso de substâncias)⁵. A depressão unipolar surge mais tarde, entre os 30 e os 50 anos¹³.

A depressão bipolar tem frequentemente início abrupto e múltiplos episódios com duração de 3 a 6 meses¹³; a unipolar é mais insidiosa, com episódios mais longos, de 3 a 12 meses¹³.

A agitação psicomotora e a insónia predominam na depressão unipolar, enquanto na bipolar há maior lentificação e sintomas considerados atípicos da depressão unipolar - hipersónia e hiperfagia^{5,13}. A psicose pode ocorrer e não ocorre na depressão unipolar^{5,13}.

Deve-se suspeitar de doença bipolar na depressão pós-parto^{5,13}. A maioria dos casos de depressão bipolar inclui sintomas maníacos/hipomaníacos leves ou estados mistos⁵.

3. Depressão bipolar nos dois subtipos da doença

No subtipo I, a depressão bipolar geralmente tem início precoce e pode ter sintomas vegetativos, como anorexia e insónia tardia – pode ocorrer no puerpério ou cursar com psicose¹³. No subtipo II é arrastada, frequentemente refratária¹³ – por isso, pode conduzir a grande disfuncionamento sócio-funcional, que aumenta com a gravidade dos sintomas depressivos^{5,13}.

4. Vieses de publicação e tipos de estudos farmacológicos

Os melhores estudos são as meta-análises e os estudos randomizados controlados (RCTs)¹². Quando conduzidos por indústrias farmacológicas podem encontrar-se *vieses de publicação* que favoreçam erroneamente o fármaco com interesse – uma declaração de interesses é importante¹². A maioria dos estudos é realizada no subtipo I – a sua extrapolação para o subtipo II parece segura¹².

5. Tratamento da depressão bipolar

Há que considerar o tratamento das agudizações e o de manutenção para reduzir recaídas, episódios subsindromáticos e aumentar o funcionamento do doente¹⁴. O tratamento da mania é consensual, mas o tratamento da depressão bipolar tem poucos fármacos eficazes e controvérsia substancial quanto ao uso de antidepressivos^{1,5,6,12,14}. Apenas 3 fármacos – todos antipsicóticos – foram aprovados pela FDA⁸. É comum o uso *off-label*, sobretudo de combinações⁸.

Dados referentes à depressão unipolar não podem ser transferidos e aplicados diretamente à depressão bipolar, porque estas variam consideravelmente^{12,14}.

5.1 Tratamento farmacológico

5.1.1 Lítio É o *estabilizador de humor por excelência* e o que tem maior evidência de eficácia como agente de manutenção – é o que tem uso mais bem estabelecido para manutenção¹⁴. A sua eficácia na depressão é menos clara do que na mania^{5,12,14}.

Uma meta-análise que comparou o uso de manutenção do lítio *versus* placebo concluiu que o risco de recaída com o lítio foi menor – 40% *versus* 61%, respetivamente¹⁵. Concluiu que lítio era mais eficaz na prevenção do relapsos – conhecido por causar distúrbio funcional e agravar a doença^{4,5,12} – sobretudo maníaco, com redução do risco em 40% – na depressão a redução foi de apenas 22%¹⁵. O facto de ser provavelmente mais eficaz como agente antimaniaco é consistente com a experiência clínica¹⁴ – parece apenas moderadamente eficaz na prevenção da depressão^{12,16}.

A doença bipolar é a psicopatologia com maior risco suicidário¹⁷. O lítio é o único anti-suicidário conhecido nos distúrbios afetivos¹⁸: uma importante meta-análise que envolveu 1389 doentes a fazer lítio e 2069 a receber placebo ou outros componentes ativos usados nos distúrbios do humor – cujos *outcomes* primários foram o número de suicídios, auto-mutilações e mortalidade global – concluiu que o lítio reduziu risco de suicídio e mortalidade global em 60% e o risco de suicídio e auto-mutilações em 70%¹⁸. Estabeleceu como limitação a possível exclusão daqueles com elevado risco suicidário, contudo acredita que seja inequívoco que os doentes medicados com lítio têm menos risco de suicídio e mortalidade global¹⁸. Esta descoberta tem extrema importância nos doentes graves e com sintomatologia depressiva residual^{12,14,18}. Estabeleceu como vantagem o uso como *outcome* da mortalidade global – pois excluiu a possibilidade de mortes por toxicidade farmacológica do lítio, que poderia ter suplantado os suicídios prevenidos¹⁸.

Tem janela terapêutica estreita, pode causar insuficiência renal e hipotireoidismo¹⁴. Pode causar diabetes insípido nefrogénico, aumento de peso e acne⁶. A teratogenicidade está menos caracterizada do que a do valproato e carbamazepina, talvez por ser frequentemente evitado na gravidez¹², e o risco de anomalia de Ebstein pode não ser tão elevado como se pensava¹⁹.

Paradoxalmente, apesar de diminuir o risco de suicídio, é letal em overdose – por prolongamento do intervalo QT com arritmia¹⁴. A monitorização plasmática dos seus níveis deve acontecer trimestralmente no primeiro ano e depois semestralmente – se o doente tomar fármacos com potencial de interação, como os AINEs deve ser mais frequente¹². Há incertezas acerca da fragmentação das doses: administrado duas vezes ao dia causa concentrações séricas constantes, que foram associadas a biópsias renais mais alteradas^{12,20}. A toma única diária parece mais segura e gera maior adesão¹².

É crucial em doentes com importante comorbilidade depressiva e elevado risco suicidário, mas em idosos – que são polimedicados e têm diminuição da função renal – é melhor evitado^{6,12}. Se overdose, pode ser fatal se ingerida uma dose suficiente para um mês de tratamento⁶. A baixa adesão é uma contra-indicação ao seu uso, porque tem risco de mania se descontinuado abruptamente, sobretudo se ocorrer no decurso de duas semanas ou menos – um estudo concluiu que mesmo quando descontinuado gradualmente sob supervisão, o risco de recaídas continuou muito mais frequente^{21,22}.

5.1.2 Valproato de sódio É o estabilizador de humor mais usado¹⁴. É sobretudo antimaniaco, com escassa evidência de eficácia como tratamento de manutenção^{12,14}. Os estudos são em menor número do que os do lítio: há apenas um RCT a comparar o valproato com placebo que demonstrou que o número de recaídas foi menor com o valproato – 24% *versus* 38% –, o que corresponde a uma redução absoluta do risco de recaída 15% face aos 22% do lítio, ainda que considerado menos estatisticamente significativo^{12,23}.

O estudo BALANCE – *follow-up* de 2 anos – que usou doentes a fazer terapia de manutenção com lítio, valproato ou ambos e teve como *outcome* o intervalo de tempo até nova recaída – demonstrou que o lítio era superior ao valproato na prevenção de recaídas e que a combinação dos dois era mais eficaz do que o valproato isoladamente²⁴.

Um estudo observacional dinamarquês(1995-2006) mostrou que a monoterapia com valproato estava associada a maiores taxas de adição de novo fármaco, alteração da

terapêutica e hospitalização, face à monoterapia com lítio^{1,25}. Ou seja, o lítio parece mais eficaz, mas tem importantes limitações de uso^{12,16}.

Os efeitos adversos incluem sedação, diarreia, aumento de peso, alopecia e elevação das transaminases^{6,12}. Raramente causa leucopenia, trombocitopenia e pancreatite, que podem ser fatais⁶. É teratogênico e em mulheres jovens pode causar virilização^{5,12}.

5.1.3 Lamotrigina Utiliza-se na profilaxia da depressão bipolar, sendo o estabilizador de humor com melhor evidência neste campo^{1,5,12}. A eficácia é robusta para tratamento de manutenção, mas a curto prazo é menos consistente⁵. Pode ser considerada quando a depressão é o componente mais frequente da doença⁵.

Em 1999, o seu estudo original mostrou superioridade face ao placebo na depressão bipolar aguda^{12,26} e um estudo subsequente foi consistente²⁷. Mas quatro estudos anteriores falharam em demonstrar-lo¹². A sua combinação com lítio ou quetiapina mostrou-se eficaz na depressão bipolar aguda¹².

Na prevenção das recaídas, a sua comparação com o lítio e com placebo, demonstrou que o lítio foi superior na prevenção da mania e a lamotrigina na prevenção depressiva – e nenhum causou instabilidade afetiva na direção oposta²⁸.

O estudo CEQUEL demonstrou a sinergia da combinação de lamotrigina com quetiapina – a lamotrigina tem maior evidência na prevenção da recaída depressiva a longo prazo, e a quetiapina a curto prazo e também previne recaídas depressivas²⁹. A combinação sinérgica e o benefício manteve-se por pelo menos 1 ano²⁹. Aditivamente, o CEQUEL usou um grupo comparativo a tomar ácido fólico – pensava-se que poderia ser benéfico pois é considerada uma substância neutra ou benéfica no humor¹², mas prejudicou a resposta à lamotrigina – algo a que os clínicos devem atentar²⁹.

Uma meta-análise da lamotrigina *versus* placebo na depressão bipolar aguda, demonstrou um benefício modesto mas não estatisticamente significativo da lamotrigina³⁰. Na doença grave, a magnitude da eficácia foi superior – na doença a resposta ao placebo foi mais elevada³⁰. A resposta foi semelhante nos dois subtipos da doença – foi proposto que os sintomas depressivos podem ter resposta semelhante ao tratamento nos dois subtipos³⁰.

Por poder causar efeitos adversos não subjetivos – *rash*, Síndrome de Steven-Johnson's^{5,6} – tem baixo risco de viés de publicação ao contrário da quetiapina(ver adiante)¹².

5.1.4 Antipsicóticos Os antipsicóticos, sobretudo os **atípicos**, são mais usados na mania com psicose, têm evidência variável na depressão bipolar – tendo assumido importância crescente neste aspeto^{5,12}. A eficácia não é um efeito de classe – deve-se apenas a alguns agentes¹². O seu efeito a curto prazo permite estimar aproximadamente os seus efeitos antimaníacos ou antidepressivos¹².

O seu papel para manutenção permanece incerto¹ – exceptuando a lurasidona, todos foram eficaz na mania no subtipo I, mas só a quetiapina e a lurasidona foram eficazes em monoterapia na depressão bipolar nos dois subtipos¹.

O efeito adverso principal é o aumento do risco metabólico, mas têm menos efeitos extra-piramidais face aos antipsicóticos de primeira geração^{1,5,13}. Os injetáveis de longa ação têm indicação primária na psicose, usados sobretudo na mania e quando não há adesão à medicação oral¹² – a risperidona injetável demonstrou diminuição dos relapsos maníacos mas não depressivos¹². Se insónia, a olanzapina e a quetiapina podem ajudar⁶.

5.1.4.1 Quetiapina É a que tem maior evidência de eficácia na depressão bipolar aguda, e parece diminuir as recaídas depressivas nos doentes que toleram os efeitos adversos no episódio agudo – sedação, aumento de peso – e a continuam como tratamento de manutenção¹⁴. Tem maior evidência de eficácia a curto prazo na depressão bipolar, mas a longo prazo previne a recaída depressiva, mas também da maníaca e dos estados mistos¹⁴. Tem início rápido de acção – num episódio depressivo em agravamento pode ser iniciada precocemente para evitar maior deterioração^{12,14}.

É um antipsicótico, antimaníaco e antidepressivo¹⁴. Como causa sonolência e sedação – que são efeitos adversos subjetivos – pode ser sujeita a viés de publicação de efeitos adversos¹². Apenas com 8 semanas de tratamento pode elevar o peso, os triglicéridos e glicémia³¹ – dentro dos antipsicóticos atípicos, é dos com maior risco metabólico^{12,14,31}.

O seu efeito antidepressivo foi associado à descoberta da nor-quetiapina como seu metabolito ativo anti-noradrenérgico^{32,33}. É catalizado pelo CYP3A4 pelo que os níveis plasmáticos da quetiapina aumentam com fluvoxamina, norfluoxetina e a carbamazepina, modafinil e erva de São João diminuem-nos¹² – a carbamazepina pode reduzi-los em 86%³⁴.

5.1.4.2 Olanzapina Existe alguma evidência de eficácia da monoterapia com olanzapina na depressão bipolar aguda – mas a sua combinação com fluoxetina, teve efeitos sinérgicos e superiores^{5,12,14}.

5.1.4.3 Lurasidona Parece eficaz na depressão bipolar aguda¹²: dois estudos, um em monoterapia³⁵ e outro combinada com lítio ou valproato³⁶ mostraram eficácia. A acatísia e a sonolência foram comuns, mas em termos metabólicos o efeito foi *minor*¹².

5.1.4.4 Aripiprazol Mostrou ausência de eficácia *versus* placebo num estudo de 8 semanas – à excepção da fase inicial, onde demonstrou benefício³⁷; anteriormente tinha-se mostrado ineficaz na prevenção do recaída depressiva³⁸ – tais estudos levaram à conclusão de que seria ineficaz¹². Na depressão unipolar refratária, mostrou eficácia antidepressiva como adjuvante³⁹. O facto de ser agonista dopaminérgico confere-lhe algum interesse, mas o seu uso baseia-se principalmente na extrapolação da evidência na depressão unipolar¹².

5.1.4.5 Cariprazine É um antipsicótico para o qual tem surgido interesse, por evidência de eficácia no episódio depressivo agudo num estudo de 2015⁴⁰, que comparou o cariprazine em diferentes doses(0,75; 1,5 e 3,5mg/dia) com placebo e concluiu que à excepção da dose mais baixa – que foi semelhante ao placebo – as outras demonstraram melhoria significativa. Os efeitos adversos – acatísia e insónia – ocorreram em menos de 10%⁴⁰. Demonstrou aumento de peso ligeiro⁴⁰. Apenas a dose de 1,5mg/dia demonstrou eficácia – os 3mg/dia não demonstraram significância quando ajustada para os múltiplos comparadores⁴⁰.

| |
|---|
| O lítio, valproato, lamotrigina, quetiapina e olanzapina diminuem os relapsos depressivos ¹² . Todos estes mais a carbamazepina e excepto a lamotrigina têm eficácia na prevenção do relapso maníaco ¹² . Só o lítio demonstra eficácia na prevenção dos estados mistos ¹² . |
|---|

5.1.5 Os antidepressivos na depressão bipolar O seu uso constituiu a maior controvérsia, mas é inevitável porque na maioria a doença surge como episódio depressivo que pode ser tratado como unipolar, sobretudo se surge tardiamente na vida^{5,12}.

Mostram-se efetivos na depressão unipolar, mas estes estudos excluem sistematicamente os doentes bipolares, pelo que o seu uso na doença bipolar é globalmente uma extrapolação¹². A sua utilização é ampla e superior na prática clínica face aos centros académicos: 80% *versus* 50%⁴¹.

As principais preocupações são a falta de eficácia, o risco de viragem afetiva e de agravamento do prognóstico através da indução dos ciclos rápidos^{5,12}. A ausência de resposta aos antidepressivos – sobretudo ISRS – nos primeiros episódios de depressão de um doente pode predizer uma doença bipolar como diagnóstico futuramente, segundo uma base de dados tailandesa¹². A depressão bipolar é mais desafiante do que a unipolar^{5,12}.

Monoterapia com antidepressivos A literatura em geral desaconselha esta abordagem, sobretudo se risco de viragem afetiva, depressão com características mistas, ciclos rápidos ou antecedentes de má resposta no passado⁵.

Um dos primeiros estudos remonta a 1973: a monoterapia com imipramina causou várias recaídas maníacas e a adição de lítio preveniu este fenómeno⁴².

Um dos maiores RCT acerca da monoterapia com antidepressivos foi o estudo EMBOLDEN II que concluiu que a paroxetina era ineficaz na depressão bipolar⁴³. Esta foi comparada com a quetiapina e o placebo, em 740 doentes bipolares deprimidos de ambos os subtipos. A paroxetina não foi superior ao placebo a reduzir a sintomatologia depressiva, mas a quetiapina (doses de 300 e 600 mg/dia) demonstrou eficácia⁴³. Contudo, só uma dose de paroxetina foi utilizada (20mg/dia)⁴³.

Vários pequenos estudos encontraram alguma evidência de eficácia da monoterapia com escitalopram ou fluoxetina no subtipo II, sem evidência de viragem afetiva⁴⁴.

Segurança e risco de viragem afetiva Este risco depende da classe do antidepressivo e do subtipo da doença⁴⁴. Virtualmente todos têm risco – estimado em cerca de 6%, o dobro do risco de viragem espontânea⁵. A idade jovem, abuso de substâncias, sintomas hipomaníacos e doença grave são fatores predisponentes⁵. Quando existem antecedentes de viragem maníaca, baixa eficácia e várias tentativas do seu uso no passado existe maior risco, doença mais severa e piores *outcomes* no futuro^{5,12,44}.

Quanto à classe, vários RCTs não encontraram taxas elevadas de viragem afetiva com os ISRS ou bupropião, tanto em monoterapia como adjuvantes de estabilizadores de humor⁴⁵. Mesmo em monoterapia não é claro se os ISRS possuem este risco^{44,45}.

Dois estudos compararam a venlafaxina, o bupropião e a sertralina na depressão bipolar e não obtiveram diferenças significativas de eficácia¹² – cerca de 50% de resposta⁴⁶-, mas a venlafaxina demonstrou maior risco de viragem afetiva – 31% *versus* 15% com a sertralina e 14% com o bupropião⁴⁷.

Uma meta-análise concluiu que o risco era substancialmente maior com os antidepressivos tricíclicos(11,2%) do que com os ISRS(3,7%) ou o placebo(4,2%)⁴⁸. Outra meta-análise concluiu que, exceptuando os antidepressivos tricíclicos e a venlafaxina, o risco era baixo⁴⁹.

O subtipo I da doença tem piores respostas e maior susceptibilidade aos antidepressivos⁵. O perfil risco-benefício no subtipo II parece mais favorável, aproximando-se da depressão unipolar^{5,12} – apesar da escassez de estudos neste subtipo, alguns demonstraram baixo risco mesmo em monoterapia⁵⁰.

Evidência de eficácia dos antidepressivos É escassa, mas existe. Um estudo que comparou – durante 12 semanas, em doentes deprimidos com o subtipo II – a monoterapia da venlafaxina e do lítio, concluiu os que fizeram venlafaxina tiveram maior taxa de resposta ao episódio depressivo(67,7% *versus* 34,4% no grupo do lítio) e melhor taxa de remissão(58,5% *versus* 28,1%) e os sintomas hipomaníacos não foram significativos⁵¹. Concluiu que a monoterapia com venlafaxina a curto prazo podia ser um tratamento eficaz na depressão bipolar do subtipo II⁵¹. Juntamente com vários pequenos estudos que favoreceram a fluoxetina face ao lítio no subtipo II, fornecem evidência – escassa e limitada – do seu uso neste subtipo⁵². Recomenda-se que se um antidepressivo for usado neste subtipo, o aumento da dose seja gradual e acompanhado de vigilância de sintomas de elevação do humor¹².

Uma meta-análise concluiu que não havia diferenças de resposta aos antidepressivos na depressão bipolar *versus* unipolar, nem entre os dois subtipos⁵³. Contudo, o risco de viragem afetiva foi 9 vezes superior(2,50%/semana) face aos doentes com depressão unipolar(0,275%/semana) mas semelhante nos dois subtipos: 2,28%/semana no subtipo I *versus* 2,97%/semana no subtipo II⁵³. Os estabilizadores de humor coadjuvantes não protegeram do risco de viragem afetiva⁵³.

Um estudo-chave comparou a olanzapina em monoterapia com a sua combinação com fluoxetina. Concluiu que esta era sinérgica e mais eficaz do que a olanzapina isoladamente e não causava viragem maníaca⁵⁴. A ausência do uso de fluoxetina em monoterapia e uma elevada taxa de desistência(38,5%) constituem limitações deste estudo⁴⁴.

Os preditores mais significativos de resposta aos antidepressivos são: a resposta prévia a estes e um menor gravidade da doença^{5,9,44}.

Tratamento concomitante com estabilizadores de humor Apesar do uso controverso, os antidepressivos continuam a ser largamente usados juntamente com estabilizadores de humor⁵, apesar da eficácia desta combinação ser questionável^{5,12,44}. Vários estudos demonstraram que os estabilizadores coadjuvantes não diminuíram o risco nem apresentaram benefício⁴⁴.

Uma meta-análise extensa chegou à péssima conclusão de que os antidepressivos podiam causar viragem maníaca mesmo apesar do uso combinado com estes fármacos⁴⁵.

Contudo, o uso de um agente antimaníaco como adjuvante – lítio, valproato ou antipsicótico – está estabelecido na prática clínica e em estudos naturalísticos para redução do risco de viragem afetiva¹².

Continuação dos antidepressivos após o episódio agudo Existem divergências – nalguns estudos a sua descontinuação em doentes que responderam no episódio agudo levou a menor latência e maior número de recaídas depressivas⁴⁴. Noutros a sua continuação conduziu a um curso tumultoso, com ciclos rápidos e mais episódios maníacos/hipomaníacos⁴⁴.

Conclusões Existe dificuldade na atribuição de causalidade aos antidepressivos, pois as viragens afetivas caracterizam a doença e são imprevisíveis. O seu uso é mais favorável no subtipo II⁵⁰. *Quanto aos estabilizadores de humor como coadjuvantes*, os estudos são escassos, difíceis de interpretar – muitos revelam ausência de benefício. Mas na prática clínica a sua combinação é usual^{5,12}. *Quanto à classe*, os ISRS e brupapião têm menor risco de viragem afetiva, os antidepressivos tricíclicos e a venlafaxina maior risco⁵ e a paroxetina é ineficaz⁴⁶. A combinação de olanzapina com fluoxetina é sinérgica^{5,12,54}. A maioria dos estudos dos ISRS envolveram sertralina ou paroxetina, e os efeitos dos iMAO

são virtualmente desconhecidos⁴⁴. Se o doente está adinâmico e necessita de um antidepressivo, o bupropião pode ser usado⁶. O seu uso a longo prazo geralmente não é recomendado – devem ser descontinuados após 12 semanas em remissão e ao longo de 4 semanas e os doentes que recaem podem retomá-los – com baixo nível de evidência¹².

A *Internacional Society for Bipolar Disorders* acerca dos antidepressivos, afirma que não podem ser fortemente encorajados mas reconhece que alguns doentes podem beneficiar⁴⁴; recomenda que outros tratamentos sejam considerados antes⁴⁴; reconhece que têm menor risco no subtipo II (podem ser ou não eficazes) – no subtipo I desencoraja a monoterapia e sugere a adição de estabilizador do humor⁴⁴; reconhece que há pouca evidência para excluir certos antidepressivos – à exceção dos tricíclicos e da venlafaxina – aponta os ISRS e bupropião como os de menor risco⁴⁴.

5.2 Psicoterapia na depressão bipolar

Os estudos nesta área são escassos – a interpretação deve ser precavida e devem ser criados estudos maiores, mais claros e com *outcomes* melhor definidos⁵⁵. O braço comparativo consiste no tratamento farmacológico habitual, que é mal especificado⁵⁵. Os investigadores estão bastante empenhados em mostrar a efetividade do tratamento proposto - a declaração de interesses é crucial^{12,55}.

A sua importância e papel na doença bipolar está num nível experimental¹². A abordagem inicial consistiu na psicanálise, no século XX – o paradigma psicoterapêutico prevalente - com foco nos conflitos intrapsíquicos e na aquisição de *insight*⁵⁶.

Parece mais eficaz no início da doença¹². O seu uso isoladamente não se recomenda pois tem eficácia de baixa evidência – em estudos de má qualidade¹². Existem várias psicoterapias, mas todas se focam na prevenção do relapso^{9,12}. Uma meta-análise concluiu não haver evidência da superioridade de nenhuma delas⁵⁷.

Juntamente com a farmacoterapia aumenta as taxas de remissão, diminuí a recorrência e os sintomas residuais⁵⁶.

5.2.1 Psicoeducação Providencia informação sobre o curso da doença, prognóstico, tratamentos disponíveis e como reconhecer sintomas afetivos e empregar estratégias para prevenção da recaída⁵⁸. Promove a auto-estima, a adesão à medicação, higiene do sono, cessação de consumos e providencia planos de prevenção escritos⁵⁸. Pode incluir a família se o doente concordar^{12,58}. O número de sessões varia de 5 a 21⁵⁸.

Um RCT de **psicoeducação individual**, demonstrou que os doentes a fazer farmacoterapia mais psicoeducação demonstrou diminuição dos episódios maníacos face à farmacoterapia isolada (27% *versus* 57%) e aumento do tempo até novo episódio⁵⁹. Não mostrou efeitos na prevenção dos episódios depressivos – foi proposto que talvez os sintomas prodómicos depressivos fossem menos distintivos ou o plano de atuação menos claro^{56,59}.

A **psicoeducação em grupo** demonstrou menor número de recaídas e níveis mais elevados de funcionamento relativamente a reuniões de grupo não estruturadas, que eram apenas encorajadoras mas não suficientemente psicoeducacionais(67% *versus* 90% de recorrências)^{59,60}. Tal estudo sugeriu que a psicoterapia em grupo facilitasse a deteção precoce dos episódios maníacos⁶⁰. A psicoeducação em grupo é mais custo-efectiva e economizadora do que a individual⁵⁶.

A psicoeducação parece prevenir sobretudo relapsos maníacos, com pouca significância estatística na prevenção do relapso depressivo⁵⁹.

Nos doentes bipolares com abuso comórbido de substâncias, uma estratégia *dual-focus* (psicoeducação para a doença bipolar mais estratégias de controlo do *craving*) foi menos eficaz na redução dos consumos alcoólicos do que uma estratégia baseada unicamente na abstinência^{59,61}.

5.2.2 Terapia cognitivo-comportamental (CBT) Ajuda os doentes a reconhecer a ligação entre pensamentos mal-adaptativos e humor, e a modificar o pensamento negativista e distorcido por forma a evitar alterações afetivas⁵⁸. Mostrou-se benéfica mas com necessidade de sessões contínuas de manutenção⁶². Demonstra maior sucesso nas recaídas depressivas e parece mais eficaz se menos de 12 episódios afetivos prévios – neste caso, o número de episódios maníacos parece mais importante para prever a resposta⁵⁸. A adição de CBT à farmacoterapia é mais benéfica do que a farmacoterapia isoladamente⁶³.

5.2.3 Terapia focada na família (FFT) Deve iniciar-se após remissão de episódio agudo e incluir pelo menos um familiar relevante⁵⁸. Procura fortalecer os laços familiares e ajudar a família a reconhecer os *triggers* dos episódios, a fomentar a adesão medicamentosa e a estabelecer uma diferenciação entre a pessoa e a doença⁵⁸.

Demonstrou redução das recaídas quando adicionada à farmacoterapia⁵⁸. A inclusão da família é importantíssima, sobretudo nos mais jovens¹².

| | | |
|--|--|---|
| 101 doentes bipolares em remissão após episódio afetivo <i>Follow-up</i> : 2 anos | Grupo aleatorizado para FFT e farmacoterapia | Grupo aleatorizado para 2 sessões orientadas para gestão de crise pela família e farmacoterapia |
| % de doentes sem recaídas | 57% | 17% |
| Tempo em eutímia (semanas) | 73,5 semanas | 53,2 semanas |

Tabela 3: Estudo da FFT numa amostra de doentes bipolares em remissão in *A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder, 2003*⁶⁴.

Os benefícios foram preponderantes nos sintomas depressivos⁶⁴, talvez pela melhoria da comunicação entre o doente e seus familiares – os efeitos na mania resultam do aumento da adesão à terapêutica⁵⁹.

5.2.4 Terapia interpessoal e de ritmo social (IPSRT) Visa resolver conflitos interpessoais e estabelecer rotinas – higiene do sono, ocupação laboral, exercício físico - para que o doente reconheça alterações quotidianas que fomentam recaídas⁵⁹. Postula-se que a rotina diária pode diminuir as alterações afetivas⁵⁹. Na doença bipolar, a eficácia foi provada tanto na fase aguda como de manutenção, mas na agudização parece conferir grande vantagem, com maior tempo conseguido sem recaída afetiva^{56,59}. Especulações existem de que possa ser eficaz em monoterapia na depressão bipolar tipo II⁵⁹.

5.2.5 Comparação O STEP-BD comparou as psicoterapias em doentes bipolares deprimidos⁵⁹. Um grupo recebeu farmacoterapia, outro 3 sessões de psicoeducação e os outros receberam 30 sessões de FFT, IPRST ou CBT⁵⁹. O *outcome* foi a remissão do episódio depressivo⁵⁹. Os doentes incluídos nas 3 psicoterapias intensivas demonstraram maior rapidez de recuperação e satisfação sócio-funcional⁵⁹.

| | | |
|--|--|---|
| 293 doentes bipolares em episódio depressivo <i>Follow-up</i> : 1 ano | Taxa de remissão do episódio depressivo <i>major</i> | Intervalo de tempo médio até à remissão |
| Terapia focada na família | 77% | 103 dias |

| | | |
|---|-----|------------|
| Terapia interpessoal e de ritmo social | 65% | 127,5 dias |
| Terapia cognitivo-comportamental | 60% | 112 dias |

Tabela 4: Conclusões do estudo STEP-BD acerca de três psicoterapias in *Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence*, 2008⁵⁹.

Contudo a maioria frequentou apenas 14,3 sessões e só 54% dos doentes tinham familiares disponíveis para integrarem a FFT⁵⁹.

5.2.6 Conclusões A adição de psicoterapia à farmacoterapia deve ser considerada, com impacto mais robusto na sintomatologia depressiva – pois é mais prevalente e muitas foram desenvolvidas inicialmente para a depressão unipolar^{58,59}. A escolha deve basear-se na disponibilidade de profissionais habilitados, na preferência por sessões individuais/grupo ou seguir uma abordagem *step-up* – primeiro sessões de psicoeducação curtas seguidas de sessões mais longas adaptadas a cada doente⁵⁹. Devem incluir: reconhecimento de sinais de alarme, controlo de *triggers*, planos de atuação precoce, estabelecimento de rotinas diárias, fomentação da adesão terapêutica, redução da estigmatização e do consumo de substâncias e promoção da auto-estima⁶⁵.

5.3 Electroconvulsivoterapia(ECT)

Indicações Na depressão bipolar é mais utilizada, mas na mania também se provou eficaz⁶⁶. A eficácia na depressão unipolar está provada, mas estudos realizados em doentes bipolares são escassos, pela maior gravidade e risco suicidário¹². A curto prazo demonstrou ser significativamente superior à farmacoterapia e a abordagem bilateral com doses mais altas foi mais eficaz⁶⁷.

Geralmente é reservada aos casos refratários ou severos^{66,68}. Mas nos casos em que há perigo de vida - ideação suicida persistente; estados catatónicos com anorexia, desidratação e perda de peso importante⁶⁶ - é de primeira linha, pois não é aceitável o atraso do efeito farmacológico^{66,68}. É amplamente usada como primeira linha na gravidez para evitar a teratogenicidade de alguns fármacos⁶⁶.

Timing de referenciação Muitos consideram-na apenas em doentes refratários a múltiplos fármacos. Outros consideram que isso prolonga o sofrimento pessoal e usam-

na mais precocemente, pois episódios mais duradouros foram associados a refratariedade e piores *outcomes* pós-ECT⁶⁶.

Eficácia face à farmacoterapia Um RCT norueguês de 73 doentes bipolares com depressão refratária concluiu que o grupo que fez ECT (3 sessões/semana durante 6 semanas) teve taxas de resposta superiores face ao grupo da farmacoterapia (73,9% *versus* 35,0% respetivamente, sem diferenças entre os dois subtipos), mas as taxas de remissão foram semelhantes: 34,8% *versus* 30%⁶⁸. Concluiu portanto que as taxas de remissão foram modestas independentemente da terapêutica adoptada⁶⁸.

Depressão unipolar *versus* bipolar Alguns estudos revelam melhores respostas na depressão unipolar⁶⁶ - num estudo observacional de 17 doentes unipolares, 67 bipolares subtipo II e 46 do subtipo I, a remissão foi de 70,6%, 43,3% e 34,8% respetivamente^{68,69}. Noutro estudo que usou escalas subjetivas de avaliação da depressão, os doentes bipolares, apesar de terem melhorias nas escalas objetivas, tinham pior resposta subjetiva^{66,70}. Outros estudos não demonstraram superioridade da eletroconvulsivoterapia na depressão unipolar face à bipolar^{71,72}, pelo que esse aspeto continua por esclarecer.

Rapidez de resposta Um importante estudo relevou resposta mais rápida na depressão bipolar face à unipolar^{66,72}: uma amostra de 162 doentes unipolares e 66 bipolares foi aleatorizada para ECT que variava no posicionamento dos eléctrodos e intensidade do estímulo⁷². Os dois grupos não demonstraram diferenças na resposta nem tão pouco a uni ou bilateralidade dos eléctrodos importou. Mas os doentes bipolares tiveram melhoria clínica mais rápida – sem diferenças entre os dois subtipos - e necessidade de menor número de sessões⁷². Tal foi atribuído a um limiar convulsivo superior - independente da idade de início da doença e do número de episódios⁷². Mas um outro estudo encontrou taxas de resposta e número de sessões semelhantes⁷³.

Contra-indicações Deve ser excluído enfarte miocárdico recente, insuficiência cardíaca congestiva, doença valvular, lesões cranianas ocupantes de espaço, malformações arterio-venosas, diabetes, DPOC e osteoporose⁷⁴.

Efeitos adversos A amnésia é a principal preocupação: a anterógrada é a forma mais comum, com incapacidade de retenção de nova informação durante e pouco tempo após uma sessão⁷⁴. A amnésia retrógrada pode ocorrer, geralmente é transitória - raramente pode persistir, sendo severa neste caso⁷⁴. Fatores que contribuem desfavoravelmente para o grau de amnésia incluem: tipo de onda usada, intensidade, dose, posicionamento dos elétrodos, número de sessões, sexo feminino, idade avançada e baixo QI prévio⁷⁴.

A cefaleia pós-ictal(45% dos casos) é frontal, latejante, mais comum nos doentes jovens e pode associar-se a náuseas⁷⁴. Os relaxantes musculares utilizados previamente (ex.:succinilcolina)podem causar mialgias, que desaparecem com a continuação das sessões⁷⁴. A dor mandibular deve-se à estimulação direta pelos elétrodos⁷⁴. *Anesthesia awareness* - consciência mantida com atonia total e incapacidade de comunicar – é rara, não ameaça a vida, mas pode ser perturbadora e exigir reabilitação⁷⁴.

Recaídas A ECT tem elevadas taxas de remissão a curto prazo (sobretudo se episódios curtos, psicose, idade avançada⁷⁵), mas as recaídas são inaceitavelmente altas. Como fatores de risco temos idade jovem, estado civil solteiro, comorbilidades psiquiátricas e elevado número de sessões⁷⁶. O risco de recaída(após 6 meses) em doentes com depressão *unipolar* medicados com placebo, nortriptilina ou nortriptilina mais lítio após uma sessão bem-sucedida foi: 84%, 60% e 39% respetivamente⁷⁷. Um RCT estudou 531 doentes *unipolares* deprimidos submetidos a eletroconvulsivoterapia e depois aleatorizados para mais sessões ou para lítio mais nortriptilina durante 6 meses⁷⁸. Inicialmente, 341 tiveram remissão após 6,8 sessões em média⁷⁸. As taxas de recaída posteriores foram: 37,1% para o grupo da ECT e 31,6% da farmacoterapia⁷⁸.

A farmacoterapia e eletroconvulsivoterapia de manutenção são eficazes na manutenção da remissão – falta identificar qual a melhor e se a combinação é eficaz⁷⁸.

Evidência no suicídio O suicídio ocorre em 15-20% dos casos⁷⁹ e é superior nas fases iniciais da doença¹². O sexo masculino, ideação, tentativas de suicídio prévias, dependências, criminalidade prévia, história familiar, desesperança marcada, depressão recorrente^{12,80} e não adesão à medicação⁸¹ são fatores de risco. O período após a alta hospitalar é particularmente propício⁸⁰ e os doentes cujo primeiro episódio é depressivo têm maior risco¹². As tentativas de suicídio ocorrem mais no sexo feminino, subtipo II, estados mistos, ciclos rápidos, baixo nível socio-económico e se ansiedade marcada,

agressividade e impulsividade¹². Os fatores de risco são fracamente preditivos nos *outcomes* pouco frequentes - como o suicídio – e, como tal, a maioria ocorre em doentes considerados de baixo risco⁸². O *paradoxo da prevenção* assenta na dificuldade de adopção de estratégias preventivas em grupos de alto risco por este motivo¹².

Estudos que indicaram que a eletroconvulsivoterapia reduzia o risco suicidário são em pequeno número e não são se debruçam especificamente sobre a doença bipolar⁸⁰. A longo prazo, não há evidência consistente de redução de risco⁸⁰ – são necessários mais estudos. Um estudo de uma base de dados tailandesa revelou superioridade da ECT face à farmacoterapia na redução deste risco na depressão bipolar, com falha na demonstração na mania e estados mistos⁸³.

5.4 Outras abordagens na depressão bipolar

5.4.1 Fototerapia Rosenthal e colaboradores descreveram pela primeira vez, em 29 doentes, o *Distúrbio Afetivo Sazonal(SAD)* em 1984 como “*depressões recorrentes que ocorriam anualmente na mesma altura em cada ano*”⁸⁴. Estes tinham maioritariamente: *o subtipo II da doença bipolar e depressões com hipersónia e hiperfagia com apetência por carboidratos e pareciam responder a alterações climáticas e de latitude*⁸⁴. Apenas 7% não tinha diagnóstico afetivo⁸⁴. Os resultados encontram-se na tabela abaixo⁸⁴. Estabeleceu como limitações o facto de ser um estudo pequeno e preliminar⁸⁴. Contudo, fez surgir o interesse pela fototerapia e abriu caminho para estudos subquentes⁸⁴.

| | | | | |
|------------------------------|--|---|-----------------|--|
| Total de doentes = 29 | Diagnóstico Doença bipolar tipo I | Diagnóstico Doença bipolar tipo II | Sintomas | Fototerapia aplicada a 11 doentes luz fraca <i>versus</i> forte |
|------------------------------|--|---|-----------------|--|

| | | | | |
|-----------------|-----|------------|---|---|
| 86% mulheres | 17% | 76% | Depressões: início em outubro-dezembro; término em março; duração=3,9 meses 97% hipersónia 76% aumento de peso 66% hiperfagia 79% <i>craving</i> por carboidratos | O efeito antidepressivo <i>foi extremamente eficaz na maioria e a luz fraca demonstrou-se ineficaz em todos os casos excepto num.</i> |
|-----------------|-----|------------|---|---|

Tabela 5: Primeiro estudo acerca do SAD in *Seasonal Affective Disorder – A description of the syndrome and preliminar findings with light therapy, 1984*⁸⁴.

O SAD foi considerado na DSM - a forma mais comum consiste na depressão do outono e inverno e os sintomas depressivos atípicos⁸⁵ – hipersónia(70-90%), hiperfagia(70-80%) com *craving* por carboidratos(80-90%) e aumento de peso(70-80%) – são comuns⁸⁵. A irritabilidade acomete três quartos destes durante o inverno⁸⁵. O transtorno disfórico pré-menstrual atinge metade das mulheres com este síndrome⁸⁵. O *ratio* mulheres: homens é de 3-5:1, superior ao da depressão unipolar não-sazonal (*ratio* de 2:1)⁸⁵.

Uma meta-análise de 2005, apoiada pela *American Psychiatric Association*, concluiu que existiam efetivamente benefícios da fototerapia na depressão⁸⁶, através: da *Bright light therapy*(BLT) e da simulação do amanhecer na depressão bipolar sazonal e de BLT na depressão não sazonal⁸⁶. A combinação de antidepressivos com BLT na depressão não-sazonal não contribuiu para a melhoria sintomática⁸⁶.

| Diagnosis and Treatment | Number of Studies | Effect Size | 95% CI | p (z test) |
|------------------------------------|-------------------|-------------|---------------|------------|
| Seasonal affective disorder | | | | |
| Bright light | 8 | 0.84 | 0.60 to 1.08 | <0.0001 |
| Dawn simulation | 5 | 0.73 | 0.37 to 1.08 | <0.0001 |
| Nonseasonal depression | | | | |
| Bright light | 3 | 0.53 | 0.18 to 0.89 | <0.003 |
| Adjunctive bright light | 5 | -0.01 | -0.36 to 0.34 | >0.95 |

Figura 1: Tamanho do efeito do uso de BLT e simulação do amanhecer na depressão sazonal do SAD e na depressão não sazonal, in *The Efficacy of Light Therapy in the Treatment of Mood Disorders: A Review and Meta-Analysis of the Evidence, 2005*⁸⁶.

Apontou como limitações nos estudos sobre fototerapia⁸⁶: a elevada heterogeneidade das amostras e da intensidade, duração e dose aplicadas⁸⁶; a dificuldade na definição de grupos placebo/comparador ativo e a falta de apoios financeiros para este tipo de estudos economicamente pouco vantajosos⁸⁶. Mas considerou que mesmo selecionando os estudos mais homogêneos e removendo fatores confundidores, o efeito antidepressivo da fototerapia foi inegável⁸⁶.

Três estudos de 1998 concluíram que a administração da fototerapia durante a manhã era mais eficaz do que à noite⁸⁵. Contudo um estudo de 9 mulheres bipolares deprimidas de ambos os subtipos sugeriu que as mulheres bipolares podiam ser particularmente susceptíveis à fototerapia matinal, ao demonstrar o desenvolvimento de estados mistos em 3 de 4 mulheres tratadas dessa forma⁸⁷. Recomendou que fosse administrada a meio do dia durante 15 minutos⁸⁷. A administração à noite foi associada a perturbação no sono^{85,86}.

A fototerapia demonstrou eficácia no transtorno disfórico pré-menstrual, período pré-parto, depressão crónica e depressão bipolar⁸⁵. É o tratamento de primeira linha no SAD⁸⁵. Poderá ser usada no tratamento da depressão na gravidez e puerpério, para evitar as adversidades terapêuticas na gestação e aleitamento⁸⁵.

É aplicada como luz visível, intensidade entre 5.000-10.000lx e a fonte luminosa deve estar a 60-80cm do doente⁸⁵. Este não precisa olhar diretamente para a luz⁸⁵. Inicialmente pode começar-se com meia hora de 10.000lx ou duas horas de 2.500lx⁸⁵. Após 3 a 7 dias ocorre o início do efeito terapêutico, que termina pouco depois da descontinuação⁸⁵. A fototerapia com luz forte e brilhante parece superior à luz fraca/turva^{84,85,86}.

A fototerapia profilática pode ser benéfica quando surgem sintomas preditores de recaída – dificuldade em despertar, sonolência diurna, maior apetência por carboidratos⁸⁵.

As cefaleias, o cansaço ocular, náuseas e agitação ocorrem ocasionalmente⁸⁵. Geralmente é bem tolerada⁸⁵. A degeneração macular ocorreu em roedores após exposição intensa, mas não ocorreu em humanos⁸⁵. Pode precipitar mania ou estados mistos⁸⁵. Foram reportados aumento do comportamento suicidário e alterações nos ciclos menstruais^{88,89,90}, mas não foram confirmados⁸⁵.

Conclusão Devem ser criados estudos homogêneos, com amostras de várias idades (os idosos podem necessitar de maior intensidade pela opacificação do cristalino e degeneração macular^{85,86}); mais apoios financeiros; e consenso acerca do comparador a utilizar e posologia recomendada^{85,86}.

5.4.2 Cetamina e Cicloserina A **cetamina** é um anestésico usado desde 1970, com preferência de uso nas crianças, porque nos adultos causa efeitos dissociativos e psicogênicos que podem predispor ao uso como droga de abuso⁹¹. O interesse pelas suas propriedades antidepressivas tem crescido devido ao antagonismo dos receptores NMDA de glutamato⁹². O primeiro RCT remonta a 2000 e envolveu 7 doentes unipolares deprimidos que foram aleatorizados para receber injeção de cetamina(0,5mg/kg) ou soro fisiológico(placebo) – os que receberam injeção de cetamina demonstraram reduções significativas nos sintomas após 72 horas⁹². O segundo RCT foi conduzido em doentes com depressão refratária e concluiu que a cetamina tinha efeitos antidepressivos de início rápido mas transitório⁹³.

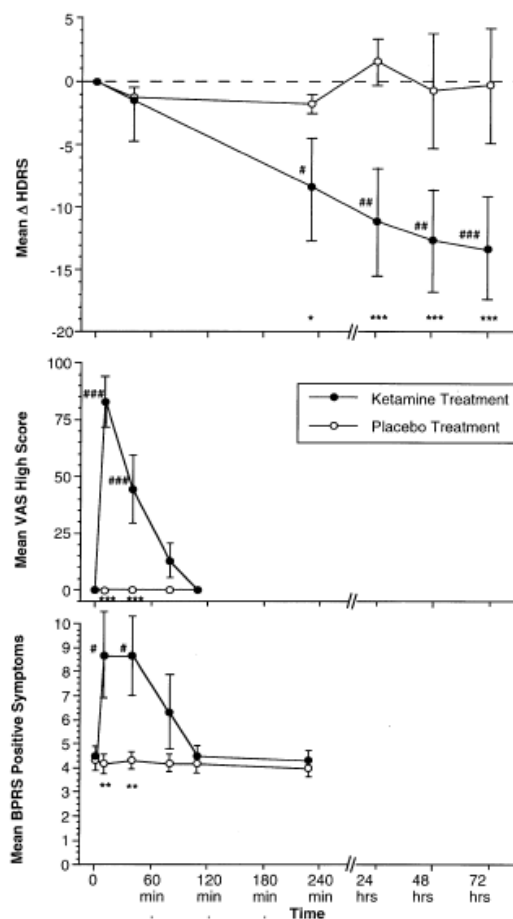


Figura 2: Efeitos da cetamina *versus* placebo em 7 doentes com episódio depressivo major, in *Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients, 2000*.

As dúvidas que se colocam em relação à cetamina prendem-se com a via de administração – será a via intravenosa mais eficaz ou apenas de início mais rápido⁹⁴; com a manutenção do efeito antidepressivo, pois tende a ser transitório⁹⁴; com a melhor dose a utilizar e duração da sessão de administração⁹⁴; e sobre os possíveis efeitos antisuicidários⁹⁴.

Geralmente é administrada por via intravenosa na dose de 0,5mg/kg ao longo de 40 a 60 minutos^{94,95} – alguns doentes podem responder a doses mais baixas(0,1mg/kg) ou requerir doses mais elevadas, de 0,75mg/kg⁹⁵. As vias oral, sublingual, nasal, intramuscular e subcutânea também se demonstraram eficazes⁹⁵. Não há certezas acerca da melhor via de administração, dose ou duração da sessão⁹⁵. São necessários estudos que entrem em linha de conta com todos estes fatores⁹⁵.

O *Number To Treat*(NNT) representa o número de doentes que precisam ser tratados com um dado fármaco por forma a prevenir um *outcome* desfavorável, ou para que um beneficie do tratamento em questão⁹⁴. Foram encontrados NNT às 72h pós-infusão de 3-5 na depressão unipolar e de 4-7 na depressão bipolar⁹⁴. Nos doentes sem depressão refratária este foi de 7-16 após 6 a 8 semanas – mas foram considerados não significativos⁹⁴.

Até agora não é claro como se pode prolongar o efeito antidepressivo transitório da cetamina – alguns doentes mostram redução do efeito mais cedo do que outros e o motivo é desconhecido⁹⁴. As infusões repetidas como manutenção foram tentadas e demonstraram eficácia⁹⁶.

A **cicloserina** é um anti-tuberculoso que também demonstrou efeitos antidepressivos⁹⁷. Um estudo de 8 doentes bipolares com depressão resistente que receberam cetamina intravenosa, seguida de D-cicloserina com início no dia seguinte e mantida durante 8 semanas – demonstrou que esta combinação teve uma redução de 50% na sintomatologia depressiva e 75% no suicídio⁹⁸.

Uma pequena companhia farmacêutica - *NeuroRx* – desenvolveu *Cyclurad*®, uma combinação de cicloserina e lurasidona, cuja patente foi estabelecida em 2013, e que está em estudo para manutenção após infusão de cetamina⁹⁹.

Os efeitos adversos da cetamina são: potencial de abuso, sendo os doentes deprimidos particularmente susceptíveis; possibilidade de perda de consciência em doses altas(efeito usado na anestesia); halucinações transitórias e dissociativas, com risco nos doentes psicóticos ou com antecedentes familiares de esquizofrenia; e problemas renais e vesicais¹⁰⁰. O risco de mania permanece por apurar¹⁰⁰.

5.4.3 Anti-inflamatórios Uma meta-análise de 2016 de 10 RCTs, concluiu que o uso de anti-inflamatórios como tratamento adjuvante na depressão bipolar teve um *efeito antidepressivo moderado mas estatisticamente significativo*, sem risco de viragem afetiva

ou efeitos adversos *major*¹⁰¹. Estabeleceu como limitações a escassez de estudos e de amostras e a diversidade de agentes estudados, mas a heterogeneidade da amostra utilizada foi pequena - o que constituiu uma vantagem na aquisição de resultados reais¹⁰¹.

5.4.4 Acetilcisteína A importância tem crescido na comunidade psiquiátrica, devido aos efeitos anti-oxidantes como precursor da glutatona¹⁰². Um RCT de 75 doentes bipolares que utilizaram 1g/dia de N-acetilcisteína como adjuvante ao tratamento antidepressivo durante 6 meses, demonstrou *reduções significativas nos sintomas depressivos após 20 semanas comparativamente ao grupo a receber placebo* (9 pontos de diferença na escala MADRS) com convergência de resultados após descontinuação da N-acetilcisteína durante 4 semanas, demonstrando perda do benefício após metabolização¹⁰². O melhor funcionamento sócio-ocupacional foi evidente após 8 semanas¹⁰². Concluiu-se uma magnitude de efeito foi médio a alto¹⁰².

5.4.5 Ácidos gordos ómega-3 Uma meta-análise de 291 doentes bipolares em mania ou depressão aguda, concluiu que estes seriam benéficos na depressão mas não na mania, segundo a tabela abaixo¹⁰³.

| 219 doentes bipolares A receber ómega-3 | Episódio maníaco | Episódio depressivo |
|--|---|------------------------------|
| <i>p-value</i> | 0,099 | 0,029 |
| <i>Effect size</i> | 0,20 | 0,34 |
| Conclusão | Magnitude do efeito não significativa (p-value > 0,05) | Magnitude do efeito moderada |

Tabela 6: Tratamento adjuvante dos Ómega-3 na mania e depressão bipolar agudas in *Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression, 2012*¹⁰³.

5.4.6 Pioglitazona Um estudo de 44 doentes bipolares deprimidos (subtipo I) medicados com lítio, demonstrou que o grupo que foi medicado também com pioglitazona (30 mg/dia) teve maior melhoria nos *scores* da depressão bipolar face ao grupo que recebeu adjuvantemente placebo¹⁰⁴. Concluiu que a pioglitazona podia ser um adjuvante eficaz e bem tolerado na depressão bipolar¹⁰⁴.

5.4.7 Pramipexole Este antiparkinsoniano demonstrou eficácia como adjuvante na depressão bipolar num estudo de 21 doentes bipolares deprimidos do subtipo II medicados com lítio ou valproato, aleatorizados para adição de pramipexole ou placebo durante 6 semanas – cujo *outcome* primário foi a sintomatologia depressiva pela MADRS¹⁰⁵. Demonstrou que 60% dos doentes medicados com pramipexole tiveram redução superior 50% na MADRS face aos 9% dos doentes a fazer placebo¹⁰⁵. O pramipexole talvez possa ser um antidepressivo adjuvante no subtipo II¹⁰⁵.

5.4.8 Hormonas tiroideias As alterações tiroideias são frequentes na doença bipolar, podem ocorrer de todas as formas e são particularmente comum nos cicladores rápidos¹⁰⁶. A mania pode ter início tardiamente na vida e tal deve levar à exclusão de um hipertiroidismo¹⁰⁶. O hipotiroidismo pode causar depressão, sintomas cognitivos e foi associado aos ciclos rápidos e estados mistos¹⁰⁶. O hipotiroidismo associado à toma de lítio encontra-se na tabela abaixo¹⁰⁷.

| Hipotiroidismo induzido pelo lítio (0-47% dos doentes; média de 10%) | | | |
|---|--|---|--|
| Duração média do tratamento | Fatores de risco | Fatores preditores de melhor resposta ao tratamento | Fatores preditores de pior resposta ao tratamento |
| 18 meses | Sexo feminino Idade >50 anos Auto-imunidade conhecida História familiar de doença tiroideia | Níveis <u>elevados</u> de T3 (menores recaídas depressivas) | Níveis <u>baixos</u> de T4 (mais recaídas depressivas severas) |

Tabela 7: Hipotiroidismo induzido pelo lítio in *Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors, 1999*¹⁰⁷.

Estudos demonstraram que homens em depressão bipolar aguda tinham resposta mais rápida aos antidepressivos e internamento mais curto se níveis mais elevados de T4 – níveis baixos de T4 e elevados de TSH estavam associados a uma resposta mais fraca ao tratamento^{108,109}.

A suplementação de T4 foi associada à cessação dos ciclos rápidos, à redução da gravidade dos episódios depressivos e maníacos e completa remissão nalguns casos¹¹⁰. Nos cicladores rápidos refratários foi associada a bons resultados como tratamento de

manutenção – a dose usada foi 250-500µg/dia com o objetivo de aumentar em mais de 50% os níveis de T4¹¹⁰. O risco de efeitos cardiovasculares e osteoporose foi muito baixo¹¹⁰.

Também se mostrou eficaz na depressão bipolar refratária, bem tolerada e com baixo incremento dos níveis de T3 e T4¹⁰⁶. A suplementação de T3(em vez de T4) foi proposta – e foi muito eficaz – mas com mais efeitos adversos¹¹¹.

Concluindo: existe alguma evidência – escassa – da eficácia da tiroxina em formas crônicas e refratárias de doença bipolar, mas só deve ser considerada em último recurso¹⁰⁶. A resposta costuma ocorrer em 2 semanas e o tratamento deve prolongar-se por alguns meses nos doentes respondedores¹⁰⁶. Nos que não respondem, a descontinuação deve ser gradual para evitar o hipotireoidismo iatrogénico¹⁰⁶. Na gravidez está contra-indicada e deve ser cautelosa se problemas cardiovasculares¹⁰⁶. A T4 pode ser usada abusivamente nos utilizadores de antipsicóticos que aumentam o peso, pois acelera o metabolismo¹⁰⁶.

6. Conclusão

A depressão bipolar é um grande desafio dos psiquiatras. A paucidade de estudos deve-se à exclusão sistemática dos doentes bipolares, sobretudo se abuso comórbido de substâncias em estudos sobre mania ou risco suicidário naqueles sobre depressão¹². Os estudos de longo prazo, como os RCTs, cursam com grandes taxas de desistência – que tendem a subestimar o efeito do fármaco em investigação¹².

Uma abordagem farmacológica correta juntamente com psicoterapia – que demonstrou impacto mais robusto na depressão face à mania – é a mais adoptada. Os antidepressivos podem ser usados – juntamente com estabilizadores de humor – após a exclusão de ciclos rápidos, depressão com características mistas ou má resposta prévia, caso contrário podem agravar a doença a longo prazo. A eletroconvulsivoterapia é usada nos casos refratários e ameaçadores de vida. O benefício na diminuição do suicídio parece apenas ocorrer a curto prazo e foi proposto que possa ser devido ao início rápido de ação, mas a longo prazo parece pequeno. A fototerapia tem ganhado importância crescente, mas a sua investigação carece de apoios financeiros e não há grande consenso acerca da posologia a usar ou da melhor forma ou altura do dia para administração.

Pequenos estudos demonstraram benefício da suplementação tiroideia, dos anti-inflamatórios, ácidos gordos ómega-3, pramipexole e cetamina – esta última sobretudo

tem interessado a comunidade científica. O levetiracetam, os anticolinérgicos – nomeadamente inibidores da acetilcolinesterase –, o topiramato, a naltrexona e a pregnenolona demonstraram potenciais benefícios na depressão bipolar, mas não foram descritos neste trabalho.

A instabilidade afetiva, o elevado risco de suicídio e as comorbilidades psiquiátricas dificultam o estudo – desprovido de fatores confundidores – destes doentes tão desafiantes. A escassez de tratamentos anti-suicidários comprovadamente eficazes advém da exclusão de doentes com ideação suicida dos estudos – a meta-análise que concluiu que o lítio era eficaz na prevenção do suicídio estabeleceu mesmo como limitação a possível exclusão de doentes de elevado risco. Compreensivelmente, a utilização de placebo nestes doentes não é ética pois correm perigo de vida – e a comparação de qualquer fármaco experimental com o placebo é essencial. Têm de ser criadas estratégias de inclusão destes doentes nos estudos, que garantam não só a ética e a sua segurança como também a significância científica e eliminação das vieses de publicação.

Os estudos sobre psicoterapia são ainda mais difíceis porque os resultados são mais subjetivos e com isso surgem vieses na sua interpretação.

A continuação da investigação dos fármacos para além da sua indicação habitual é de suma importância – vejamos o exemplo do pramipexole e da pioglitazona que demonstraram efeitos antidepressivos, apesar de serem usados na doença de Parkinson e como antidiabético oral, respetivamente; ou até da quetiapina.

O paradoxo da prevenção diz-nos que nos eventos de baixa frequência, como o suicídio, as estratégias preventivas são difíceis de implementar pois os fatores de risco são pouco preditivos da sua ocorrência.

Outra problemática é a possível aplicação dos resultados obtidos na depressão unipolar na depressão bipolar, bem como os estudos serem realizados sobretudo no subtipo I da doença bipolar – apesar de se saber que os dois subtipos têm diferenças importantes quanto ao prognóstico, evolução da doença e resposta aos antidepressivos.

A criação de estudos de boa qualidade – com amostras maiores, homogéneas, *outcomes* bem definidos, braços comparativos com placebo e fármaco ativo, inclusão de doentes bipolares com risco suicidário e realização de estudos referentes a cada subtipo da doença – melhorará certamente a investigação no âmbito da depressão bipolar.

Como desafio principal está o diagnóstico precoce desta doença de grande morbilidade. Vários investigadores tentam propôr sintomas prodómicos que possam

predizer um diagnóstico de doença bipolar: uma publicação deste ano que analisou dados de 39 estudos que se debruçavam sobre os fatores de risco para desenvolvimento posterior de doença bipolar concluiu sobre a existência de dois padrões de sintomas prodómicos: uns a que chamou *sintomas homotípicos* que consistiam em sintomas afetivos que não cumpriam os requisitos para doença bipolar, e que estavam associados a baixa sensibilidade mas especificidade moderada a elevada, ou seja, eram variações do humor, sintomas de elevação deste ou sintomas depressivos leves que de facto ocorriam na maioria dos doentes que mais tarde desenvolvia doença bipolar, contudo a maioria dos jovens com estes sintomas não desenvolvia a doença, daí a falta de sensibilidade¹¹². Os sintomas ansiosos e os distúrbios na atenção e no comportamento foram considerados *heterotípicos*, ou seja, não eram sintomas afetivos e estavam associados tanto a baixa sensibilidade como especificidade¹¹². Também associou o traumatismo crânio-encefálico, a prematuridade, o abuso sexual ou físico, a exposição à cocaína como fatores de risco para a doença bipolar, ainda que de baixa sensibilidade e especificidade¹¹². A investigação nesta área poderá vir a identificar precocemente indivíduos que poderão vir a padecer desta doença, por forma a implementar um tratamento precoce e a impedir a tumultosidade desta.

7. Agradecimentos

Primeiro que tudo, agradecer à Dra. Manuela Soares Correia pela disponibilidade na orientação da minha Tese de Mestrado.

À minha mãe, pelo apoio incondicional em todas as etapas da vida – tendo sido esta mais uma.

Ao meu pai, pela preocupação constante e pelos valiosos conselhos para a vida profissional.

Aos meus amigos, pelo encorajamento, por serem bons ouvintes e me permitirem fugir à rotina nos poucos mas prazerosos momentos que vivemos juntos.

À Faculdade de Medicina de Lisboa, por ter sido uma segunda casa durante estes seis anos maravilhosos.

8. Bibliografia

- 1 - Jann, M. (2014) Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders in Adults: A Review of the Evidence on Pharmacologic Treatments. *American Health & Drug Benefits*, 7(9):489-499.
- 2 - Williams, M.D.; Shah, N.D.; Wagie, A.E. et al. (2011) Direct costs of bipolar disorder *versus* other chronic conditions: an employer-based health plan analysis. *Psychiatric Services*, 62(9):1073-8.
- 3 - Craddock, N.; Jones, I. (1999) Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, 36:585-594.
- 4 - Soreff, S.; McInnes, L. (2017) Bipolar Affective Disorder, consultado através de <https://emedicine.medscape.com/article/286342-overview>
- 5- Baldessarini, R.; Vieta, E.; Calabrese, J. et al. (2010) Bipolar depression: overview and commentary. *Harvard Review of Psychiatry*, 18(3):143-57.
- 6 - Hilty, D.; Leamon, M.; Lim, R.; et al. (2006) A Review of Bipolar I Disorder in Adults, publicado online, 3(9): 43-55.
- 7 - Geoffroy, P.; Bellivier, F.; Scott, J. et al. (2014) Seasonality and bipolar disorder: a systematic review, from admission rates to sazonality symptoms. *Journal of Affective Disorders*, 168:210-23.
- 8 - Vieta, E.; Berk, M.; Schulze, T. et al. (2018) Bipolar disorders. *Nature Reviews*, 4: artigo número 18008.
- 9 - Baldessarini, R.J.; Salvatore P.; Khalsa, H.M. et al. (2010) Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disorders*, 12(3):264-70.
- 10 - Judd, L.L.; Aliskal, H.S.; Schettler, P.J. et al. (2002) The Long-term Natural History of the weekly syntomatic status of Bipolar I Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 59(6):530-7.
- 11 - Judd., L.; Ariskal, H.S.; Schettler, P.J. et al. (2003) A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(3):261-9.
- 12 - Goodwin, G.M. et al. (2016) Evidence-based guidelines for treating Bipolar Disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30(6):495-553.
- 13 - Figueira, M. L.; Madeira, L. Doença bipolar. In: Figueira, M.L; Sampaio, D.; Afonso, P. *Manual de Psiquiatria Clínica*. Vol 1. Lisboa: Lidel; 2014; 5: 85-86.

- 14 - Geddes, J.R.; Miklowitz, D. (2013) Treatment of Bipolar Disorder. *The Lancet*, 381(9878): [10.1016/S0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60857-0).
- 15 - Geddes, J.R.; Burgess, S.; Hawton, K. et al. (2004) Long-term lithium therapy for Bipolar Disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161(2):217-22.
- 16 – Severus, E.; Taylor, M.; Sauer, C. et al. (2014) Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *International journal of Bipolar Disorders*, 2: 15.
- 17 - Pary, R.; Matuschka, P.; Lewis, S. et al. (2006) Managing Bipolar Depression, *Psychiatry MMC*, 3(2): 30–41.
- 18 - Cipriani, A.; Pretty, H.; Hawton, K. et al. (2005) Lithium in the prevention of suicidal behaviour and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomised trials. *American Journal of Psychiatry*, 162(10):1805-19.
- 19 – Cohen, L.S.; Friedman, J.M.; Jefferson, J.W. et al. (1994) A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *Journal of the American Medical Association*, 271(2):146-50.
- 20 - Carter, L.; Zolezzi, M.; Lewczyk, A. (2013) An updated review of the optimal lithium dosage regimen for renal protection. *Canadian Journal of Psychiatry*, 58(10):595-600.
- 21 - Biel, M.G.; Peselow, E.; Mulcare, L. et al. (2007) Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar Disorders*, 9(5):435-42.
- 22 - Yazici, O.; Kora, K.; Polat, A. et al. (2004) Controlled lithium discontinuation in bipolar patients with good response to long-term lithium prophylaxis. *Journal of Affective Disorders*, 80(2-3):269-71.
- 23 - Cipriani, A.; Reid, K.; Young, AH. et al. (2013c) Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *The Cochrane Database of systematic reviews*, (10):CD003196.
- 24 - Geddes, J.R.; Goodwin, G.M; Rendell, J. et al. (2010) Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *The Lancet (London, England)*, 375(9712):385-95.

- 25 - Kessing, L.V.; Hellmund, G.; Geddes, J.R. et al. (2011) Valproate vs lithium in the treatment of bipolar disorder in clinical practice: observational nationwide register-based cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 199(1):57-63.
- 26 - Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Sachs, G.S. et al. (1999) A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(2):79-88.
- 27 - Frye, M.A.; Ketter, T.A.; Kimbrell, T.A. et al. (2000) A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorders. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(6):607-14.
- 28 - Goodwin, G.M.; Bowden, C.L.; Calabrese, J.R. et al. (2004) A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 65(3):432-41.
- 29 - Geddes, J.R.; Gardiner, A.; Rendell, J. et al. (2015) Comparative evaluation of quetiapine plus lamotrigine combination versus quetiapine monotherapy (and folic acid versus placebo) in bipolar depression (CEQUEL): a 2x2 factorial randomised trial. *Lancet Psychiatry*, 3(1):31-39.
- 30 - Geddes, J.R.; Calabrese, J.R.; Goodwin, G.M. (2009) Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *British Journal of Psychiatry*, 194(1):4-9.
- 31 - Leucht, S.; Cipriani, A.; Spineli, L. et al. (2013) Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet (London, England)*, 382(9896):951-62.
- 32 - Goldstein, J.; Nyberg, S.; Takano, A. et al. (2007) PET-measured D2, 5HT2A, and NET occupancy by quetiapine and n-desalkyl-quetiapine (norquetiapine) in non-human primates. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11(4):322-322.
- 33 - Cross, A.J.; Widzowski, D.; Maciag, C. et al. (2016) Quetiapine and its metabolite norquetiapine: translation from in vitro pharmacology to in vivo efficacy in rodent models. *British Journal of pharmacology*, 173(1):155-66.
- 34 - Castberg, I.; Skogvoll, E.; Spigset, O. (2007) Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10):1540-5.

- 35 - Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Silva, R. et al. (2014) Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 171(2):160-8.
- 36 - Loebel, A.; Cucchiaro, J.; Silva, R. et al. (2014) Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 171(2):169-77.
- 37 - Thase, M.E.; Jonas, A.; Khan, A. et al. (2008) Aripiprazole monotherapy in non-psychotic bipolar I depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(1):13-20.
- 38 - Keck, P.E.; Calabrese, J.R.; McIntyre, R.S. et al. (2007) Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: A 100-week, double-blind study versus placebo. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68(10):1480-91.
- 39 - Thase, M.E.; Trivedi, M.H.; Nelson, J.C. et al. (2008) Examining the efficacy of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: a pooled analysis of 2 studies. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry*, 10(6):440-7.
- 40 - Durgam, S.; Earley, W.; Lipschitz, A. et al. (2016) An 8-Week Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in Patients With Bipolar I Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 173(3):271-81.
- 41 - Ghaemi, S.N.; Hsu, D.J.; Thase, M.E. et al. (2006) Pharmacological treatment patterns at study entry for the first 500 STEP-BD participants. *Psychiatric Services*, 57(5):660-5.
- 42 - Prien, R.F.; Klett, C.J.; Caffey, E.M. Jr. (1973) Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Archives of General Psychiatry*, 29(3):420-5.
- 43 - McElroy, S.L.; Weisler, R.H.; Chang, W. et al. (2010) A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Quetiapine and Paroxetine as Monotherapy in Adults With Bipolar Depression. (EMBOLDEN II). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(2):163-74.
- 44 - Pacchiarotti, I.; Bond, D.J.; Baldessarini, R.J. et al. (2013) The International Society for Bipolar Disorders (ISFB) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *The American Journal of Psychiatry*, 170(11):1249-62.
- 45 - Tondo, L.; Vázquez, G.; Baldessarini, R.J. (2010) Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(6):404-14.

- 46 - Post, R.M.; Altshuler, L.L.; Leverich, G.S. et al. (2006) Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *British Journal of Psychiatry*, 189:124-31.
- 47 - Leverich, G.S.; Altshuler, L.L.; Frye, M.A. et al. (2006) Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *The American Journal of Psychiatry*, 163(2):232-9.
- 48 - Peet, M. (1994) Induction of mania with selective serotonin re-uptake inhibitors and tricyclic antidepressants. *British Journal of Psychiatry*, 164(4):549-50.
- 49 - Gijsman, H.J.; Geddes, J.R.; Rendell, J.M. et al. (2004) Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *The American Journal of Psychiatry*, 161(9):1537-47.
- 50 - Parker G.; Tully, L.; Olley, A. et al. (2006) SSRIs as mood stabilizers for Bipolar II Disorder? A proof of concept study. *Journal of Affective Disorders*, 92(2-3):205-14.
- 51 - Amsterdam, J.D.; Lorenzo-Luaces, L.; Soeller, I. et al. (2016) Short-term venlafaxine vs. lithium monotherapy for bipolar type II major depressive episodes: effectiveness and mood conversion rate. *British Journal of Psychiatry*, 208(4):359-65.
- 52 - McInerney, S.; Kennedy, S. (2014) Review of evidence for use of antidepressants in bipolar depression. *The primary care companion for CNS disorders*, 16(5): 10.4088/PCC.14r01653.
- 53 - Vásquez, G.; Tondo, L.; Baldessarini, R.J. (2011) Comparison of Antidepressant Responses in Patients with Bipolar vs. Unipolar Depression: A Meta-Analytic Review. *Pharmacopsychiatry*, 44(1):21-6.
- 54 -Tohen, M.; Vieta, E.; Calabrese, J. et al. (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of General Psychiatry*, 60(11):1079-88.
- 55 - Dragioti, E.; Dimoliatis, I.; Evangelou, E. (2015) Disclosure of researcher allegiance in meta-analyses and randomised controlled trials of psychotherapy: a systematic appraisal. *British Medical Journal Open*, 5(6):e007206.
- 56 - Swartz, H.; Swanson, J. (2014) Psychotherapy for Bipolar Disorder in Adults: A Review of the Evidence. *Focus (American Psychiatric Publishing)*, 12(3): 251-266.

- 57 - Beynon S.; Soares-Weiser, K.; Woolacott, N. et al. (2008) Psychosocial interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: systematic review of controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 192(1):5-11.
- 58 - Lauder, S.; Berk, M.; Castle, D. et al. (2010) The role of psychotherapy in bipolar disorder. *The Medical Journal of Australia*, 193(4 Suppl):S31-5.
- 59 - Miklowitz, D. (2008) Adjunctive psychotherapy for bipolar disorder: state of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 165(11): 1408–1419.
- 60 – Colom, F.; Vieta, E.; Martinez-Aran, A. et al. (2003) A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Archives of General Psychiatry*, 60(4):402-7.
- 61 - Weiss, R.; Griffin, M.; Kolodziej, M. et al. (2007) A randomized trial of integrated group therapy versus group drug counseling for patients with bipolar disorder and substance dependence. *The American Journal of Psychiatry*, 164(1):100-7.
- 62 - Lam, D.; Hayward, P.; Watkins, R. et al. (2005) Relapse prevention in patients with bipolar disorder: cognitive therapy outcome after 2 years. *The American Journal of Psychiatry*, 162(2):324-9.
- 63 - Ball, J.R; Mitchell, P.B; Corry, J.C. et al. (2006) A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(2):277-86.
- 64 - Miklowitz, D.; George, E.; Richards, J. et al. (2003) A randomized study of family-focused psychoeducation and pharmacotherapy in the outpatient management of bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(9):904-12.
- 65 - Miklowitz, D.J; Goodwin, G.M.; Bauer, M.S. et al. (2008) Common and specific elements of psychosocial treatments for bipolar disorder: a survey of clinicians participating in randomized trials. *Journal of psychiatric practice*, 14(2):77-85.
- 66 - Perugia, G.; Meddaa, P.; Tonib, C. et al. (2017) The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Current Neuropharmacology*, 15(3):359-371.
- 67 - The UK ECT Review Group (2003) Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 361(9360):799-808.

- 68 - Schoeyen, H.K.; Kessler, U.; Andreassen, O.A. et al. (2015) Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *The American Journal of Psychiatry*, 172(1):41-51.
- 69 - Medda, P.; Perugi, G.; Zanello, S. et al. (2009) Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 118(1-3):55-9.
- 70 - Hallam, K.T.; Smith, D.I.; Berk, M. (2009) Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 112(1-3):212-8.
- 71 - Grunhaus, L.; Schreiber, S.; Dolberg, O.T. et al. (2002) Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? *Bipolar Disorders*, 4 Suppl 1:91-3.
- 72 - Daly, J.J.; Prudic, J.; Devanand, D.P. et al. (2001) ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disorders*, 3(2):95-104.
- 73 - Bailine, S.; Fink, M.; Knapp, R. et al. (2010) Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 121(6):431-6.
- 74 - Payne, N.A.; Prudic, J. (2009) Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(5):346-68.
- 75 - Popioleka, K.; Brusby, O.; Elvina, T. et al. (2018) Rehospitalization and suicide following electroconvulsive therapy for bipolar depression –A population-based register study. *Journal of Affective Disorders*, 226:146-154.
- 76 - Haq, A.U.; Sitzmann, A.F.; Goldman, M. et al. (2015) Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(10):1374-84.
- 77 - Sackeim, H.A.; Haskett, R.F.; Mulsant, B.H. et al. (2001) Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 285(10):1299-307.
- 78 - Petrides, G.; Tobias, K.G.; Kellner, C.H. et al. (2011) Continuation and Maintenance Electroconvulsive Therapy for Mood Disorders: Review of the Literature. *Neuropsychobiology*, 64(3):129-40.

- 79 - Gonda, X.; Pompili, M.; Serafini, G. et al. (2012) Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 143(1-3):16-26.
- 80 – Sharma, V. (2001) The Effect of Electroconvulsive Therapy on Suicide Risk in Patients With Mood Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 46(8):704-9.
- 81 – Clements, C.; Morriss, R.; Jones, S. et al. (2013) Suicide in bipolar disorder in a national English sample, 1996-2009: frequency, trends and characteristics. *Psychological Medicine*, 43(12):2593-602.
- 82 – Powell, J.; Geddes, J.; Deeks, J. et al. (2000) Suicide in psychiatric hospital inpatients - Risk factors and their predictive power. *British Journal of Psychiatry*, 176:266-72.
- 83 - Liang, C.S.; Chung, C.H.; Ho, P.S. et al. (2017) Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression. *Bipolar Disorders*, doi: 10.1111/bdi.12589.
- 84 – Rosenthal, N.E.; Sack, D.A.; Gillin, J.C. et al. (1984) Seasonal Affective-Disorder - a description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry*, 41(1):72-80.
- 85 - Pail, G.; Huf, W.; Pjrek, E. et al. (2011) Bright-light therapy in the treatment of mood disorders. *Neuropsychobiology*, 64(3):152-62.
- 86 - Golden, R.N.; Gaynes, B.N.; Ekstrom, R.D. et al. (2005) The efficacy of light therapy in the treatment of mood disorders: a review and meta-analysis of the evidence. *The American Journal of Psychiatry*, 162(4):656-62.
- 87 - Sit, D.; Wisner, K.L.; Hanusa, B.H. et al. (2007) Light therapy for bipolar disorder: a case series in women. *Bipolar Disorders*, 9(8):918-27.
- 88 - Praschak-Rieder, N.; Neumeister, A.; Hesselmann, B. et al. (1997) Suicidal tendencies as a complication of light therapy for seasonal affective disorder: a report of three cases. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(9):389-92.
- 89 - Haffmans, J.; Lucius, S.; Ham, N. (1998) Suicide after bright light treatment in seasonal affective disorder: a case report. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(9):478.
- 90 - Pjrek, E.; Winkler, D.; Willeit, M. et al. (2004) Menstrual disturbances a rare side-effect of brightlight therapy. *Internal Journal of Neuropsychopharmacology*, 7(2):239-40.
- 91 – Sinner, B.; Graf, B.M. (2008) Ketamine. *Handbook of Experimental Pharmacology*, (182):313-33.

- 92 - Berman, R.M.; Cappiello, A.; Anand, A. et al. (2000) Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients. *Biological Psychiatry*, 47(4):351-4.
- 93 - Zarate, C.A.; Singh, J.B.; Carlson, P.J. et al (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63:856–864.
- 94 – aan het Rot, M.; Zarate, C.A.; Charney, D. et al. (2012) Ketamine for Depression: Where Do We Go from Here? *Biological Psychiatry*, 72(7): 537–547.
- 95 - Andrade, C. (2017) Ketamine for Depression, 4: In What Dose, at What Rate, by What Route, for How Long, and at What Frequency? *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(7):e852-e857.
- 96 - aan het Rot, M.; Collins, K.A.; Murrough, J.W. et al. (2010) Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 67:139–145.
- 97 – Crane, G. (1959) Cycloserine as an antidepressant agent. *The American Journal of Psychiatry*, 115(11):1025-6.
- 98 - Kantrowitz, J.T.; Halberstam, B.; Gangwisch, J. (2015) Single-dose ketamine followed by daily D-Cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 76(6):737-8.
- 99 – (2015) American Psychiatric Association Task Force Report Identifies Potential Value of NeuroRx Active Ingredient for Treatment of Depression, consultado através de <https://www.prnewswire.com/news-releases/american-psychiatric-association-task-force-report-identifies-potential-value-of-neurorx-active-ingredient-for-treatment-of-depression-535051011.html>
- 100 - Andrade, C. (2017) Ketamine for depression: clinical summary of issues related to efficacy, adverse effects, and mechanism of action. *Journal of Clinical Psychiatry*, 78(4):e415-e419.
- 101 - Rosenblat, J.D.; Kakar, R.; Berk, M. et al. (2016) Anti-inflammatory agents in the treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, 18(2):89-101.
- 102 - Berk, M.; Copolov, D.L.; Dean, O. et al. (2008) N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder – a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry*, 64(6):468-75.

- 103 - Sarris, J.; Mischoulon, D.; Schweitzer, I. (2012) Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 73(1):81-6.
- 104 - Zeinoddini, A.; Sorayani, M.; Hassanzadeh, E. et al. (2015) Pioglitazone adjunctive therapy for depressive episode of bipolar disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Depression and Anxiety*, 32(3):167-73.
- 105 - Zarate, C.A; Payne, J.L; Singh, J. et al. (2004) Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study. *Biological Psychiatry*, 56(1):54-60.
- 106 - Chakrabarti, S. (2011) Thyroid Functions and Bipolar Affective Disorder. *Journal of Thyroid Research*. Volume 2011, Article ID 306367, doi:10.4061/2011/306367
- 107 - Johnston, A.M.; Eagles, J. M. (1999) Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *British Journal of Psychiatry*, 175:336-9.
- 108 - Abulseoud, O.; Sane, N.; Cozzolino, A. et al. (2007) Free T4 index and clinical outcome in patients with depression. *Journal of Affective Disorders*, 100(1-3):271-7
- 109 - Cole, D. P.; Thase, M. E.; Mallinger, A. G. et al. (2002) Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *The American Journal of Psychiatry*, 159(1):116-21.
- 110 - Stancer, H.C.; Persad, E. (1982). Treatment of intractable rapid-cycling manic-depressive disorder with levothyroxine. *Archives of General Psychiatry*, 39(3):311-2.
- 111 - Kelly, T.; Lieberman, D. (2009) The use of triiodothyronine as an augmentation agent in treatment-resistant bipolar II and bipolar disorder NOS, *Journal of Affective Disorders*, 116(3):222-6
- 112 - Marangoni, C.; Faedda, G.; Baldessarini, R. (2018) Clinical and Environmental Risk Factors for Bipolar Disorder: Review of Prospective Studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 26(1):1-7.

