

# Neurobiologia do transtorno de humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica

Rodrigo Machado-Vieira\*  
Alexandre Willi Schwartzhaupt\*\*  
Benício Noronha Frey\*\*\*  
Joyce Jacini Lenadro\*\*  
Keila Maria Mendes Ceresér\*\*\*\*  
Liege Neto da Silveira\*\*\*\*\*  
Lino Marcos Zanatta\*\*\*\*\*  
Patrícia Fortes Garcia\*\*\*\*\*  
Paulo Pollet\*\*  
Vanessa Flores Braga\*\*\*\*\*  
Victor Hermes Ceresér Jr.\*\*\*\*\*  
Gabriel Gauer\*\*\*\*\*

## INTRODUÇÃO

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) caracteriza-se por oscilações do humor que causam prejuízos significativos no âmbito biopsicossocial, com critérios específicos para seus subdiagnósticos (DSM-IV). O surgimento de novos fármacos com propriedade de estabilizar o humor, o refinamento diagnóstico, as estimativas de uma maior prevalência, o risco de suicídio, assim como os prejuízos sociais causados para o indivíduo portador do transtorno,

sua família e a sociedade enfatizam a importância de cada vez mais este transtorno ser estudado de forma sistemática, continuada e crítica. Este artigo avalia criticamente as opções já estudadas para tratamento farmacológico dos diferentes subtipos de THB, avaliando sua eficácia para as indicações específicas, bem como as perspectivas de novos estudos com fármacos que ainda apresentam resultados limitados, especialmente devido à não sistematização dos estudos clínicos feitos até o presente momento.

## 1. FÁRMACOS UTILIZADOS E MECANISMOS DE AÇÃO

### 1.1 Lítio

O lítio interfere no metabolismo do inositol trifosfato, responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares, possivelmente através da inibição de enzimas na rota de formação do inositol<sub>2,3</sub>. Há também outras hipóteses que justificam seu uso como estabilizador do humor:

– por sua similaridade com outros elementos (sódio, potássio, cálcio e magnésio), eleva

\* Psiquiatra, Mestre em Bioquímica pela UFRGS, Aluno do Doutorado em Psiquiatria pela USP.

\*\* Psiquiatra.

\*\*\* Psiquiatra, Aluno do Mestrado em Bioquímica, pela UFRGS.

\*\*\*\* Professora Adjunta do Curso de Farmácia da ULBRA. Farmacêutica, Mestre em Farmácia pela UFRGS, Aluna do Doutorado em Ciências Médicas: Psiquiatria, pela UFRGS.

\*\*\*\*\* Psiquiatra pelo HSL/PUCRS.

\*\*\*\*\* Psiquiatra, Especialista pela ABP, Mestre em Clínica Médica pela FURG.

\*\*\*\*\* Acadêmica do Curso de Medicina da PUC-RS.

\*\*\*\*\* Professor Adjunto do Depto. de Psiquiatria e Medicina Legal e do Programa de Mestrado em Ciências Criminais da PUCRS. Pós-Doutor pela University of Maryland at College Park.

os níveis de serotonina e diminui os níveis de norepinefrina, alterando, ainda, as concentrações de dopamina, ácido g-aminobutírico (GABA) e de acetilcolina<sup>2,3</sup>.

– inibe a adenilatociclase e inositol-1-fosfatase, ocasionando redução da neurotransmissão noradrenérgica<sup>2,3</sup>.

A inibição da adenilatociclase leva a uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), através de mecanismos variados, incluindo a inibição da ligação da calmodulina à unidade catalítica da enzima e também do acoplamento do receptor à proteína G<sup>3</sup>.

A inibição da inositol-1-fosfatase leva a uma depleção relativa de inositol e, conseqüentemente, a alterações no receptor acoplado ao fosfatidilinositol; porém, os efeitos da administração crônica são provavelmente mediados por mudanças distais ao receptor (por exemplo, em nível de proteína G) ou modificações nas isoenzimas da proteína quinase-C, que acarretariam em fosforilações de proteínas nucleares<sup>4,5</sup>.

Em relação à norepinefrina, o lítio diminui a estimulação da adenilatociclase mediada por receptores  $\beta$ -adrenérgicos e tende a diminuir o número de receptores  $\alpha_2$ .

Ocorre também, por mecanismos variados, como o aumento da captação do triptofano (precursor da serotonina) e a diminuição da atividade de receptores serotoninérgicos pré-sinápticos inibitórios, um aumento da liberação de serotonina, especialmente no hipocampo. Também ocorre, no hipocampo, diminuição dos receptores 5-HT<sub>2</sub> e aumento à resposta pós-sináptica de receptores 5-HT<sub>1</sub>. Entre as várias ações do lítio, figuram o aumento da concentração sináptica de glutamato que, com o tempo, regula para cima (up-regulation) a atividade do transporte de glutamato. Além disso, há evidências que mostram que o Lítio aumenta os níveis de GABA e regula para cima (up-regulation) os receptores de GABA hipocampais.

### 1.2 Carbamazepina

Vários efeitos bioquímicos e neurofisiológicos têm sido descritos para a carbamazepina, incluindo estabilização dos canais de sódio e potássio, reduzindo o fluxo de cálcio, antagonizando os receptores benzodiazepínicos periféricos GABA<sub>B</sub> (up-regulation) e agindo como antagonista ou agonista da adenosina, sendo o seu mecanismo exato de ação como estabilizador do humor ainda desconhecido.

### 1.3 Divalproato de sódio, Ácido valpróico

A ação psicofarmacológica do divalproato de sódio é devida à sua capacidade de potencializar a função do GABA<sup>5</sup>. Uma das hipóteses para explicar sua eficácia seria a possível relação entre alterações centrais ou periféricas do GABA e a fisiopatologia dos transtornos de humor<sup>6</sup>. Essas alterações teriam como via final uma diminuição do turnover do GABA. Em um estudo realizado por Maes e cols. (1997)<sup>7</sup>, foi observado que o uso subcrônico (3 semanas) do ácido valpróico aumentava a neurotransmissão serotoninérgica central em pacientes maníacos. Esses autores sugeriram que o fármaco poderia restaurar as baixas atividades do GABA e de serotonina encontradas nos transtornos afetivos, e que estes mecanismos poderiam estar relacionados com a sua eficácia nestes transtornos<sup>8</sup>.

Ichikawa e Meltzer (1999) lançaram a hipótese de que o divalproato aumentaria os níveis pré-frontais de dopamina, através da estimulação de receptores 5-HT<sub>1A</sub>, ação também observada com a clozapina<sup>9</sup>.

O uso crônico de valproato eleva a ação central da serotonina em pacientes maníacos, podendo este efeito estar relacionado ao uso como antimaniaco<sup>10</sup>.

A hipótese colinérgica sugere a existência de um desequilíbrio do sistema colinérgico, sendo a mania um estado hipocolinérgico relativo à atividade monoaminérgica<sup>11</sup>.

Outras hipóteses descritas seriam: a capacidade do divalproato de sódio (e também do lítio) de regular a expressão de subgrupos de genes através de fatores de transcrição da família AP-1<sup>12</sup>; a diminuição da liberação do aspartato e da ação do N-Metil-D-Aspartato (NDMA) e a diminuição da concentração de somatostatina do líquido cefalorraquidiano. Também tem sido descrito um mecanismo de ação semelhante ao do lítio, com um efeito no ciclo do fosfoinositol<sup>5</sup>.

### 1.4 Lamotrigina

O fármaco age nos canais de sódio sensíveis à diferença de potencial para estabilizar as membranas neuronais e inibir a liberação de neurotransmissores, principalmente o glutamato<sup>2</sup>.

É um fármaco inicialmente usado como antiepiléptico. Sua ação é similar à fenitoína e à carbamazepina, estabilizando os canais de Ca<sup>++</sup> tipo 2. Estudos mostram que ela inibe seletiva-

mente as correntes de Na<sup>+</sup>, interagindo com o lento estado de inativação destes canais. Com isso, afeta significativamente as membranas despolarizadas sem interferir na atividade fisiológica normal.

Um outro efeito seria o bloqueio da neurotransmissão produzida por aminoácidos excitatórios, isto é, inibe a liberação de glutamato através dos canais de Na<sup>+</sup> e Ca<sup>++</sup>. Estudo em modelos animais de isquemia mostraram que este efeito reduz a concentração de glutamato cerebral ou liberado na sinapse, e há diminuição na amplitude do potencial pós-sináptico glutamatérgico excitatório, evocado pela estimulação cortical.

### 1.5 Topiramato

O topiramato aumenta a atividade do GABA nos receptores GABA<sub>A</sub>, além de ser um antagonista do cainato, um subtipo de receptor glutamatérgico<sup>2</sup>.

É outro medicamento cuja finalidade inicial era o tratamento da epilepsia, pois apresenta ação bloqueadora dos canais de Na<sup>+</sup> voltagem dependente, potencializa a ação do GABA, induzindo então o fluxo de íons Cl<sup>-</sup> para o interior do neurônio, aumentando então o potencial inibitório, além de ter efeito inibitório sobre a anidrase carbônica. Ela inibe a liberação de glutamato, diminuindo ao nível de concentração em modelos de ratos epiléticos.

### 1.6 Antipsicóticos atípicos

Os antipsicóticos atípicos são mais seguros em relação aos efeitos colaterais, quando comparados aos antipsicóticos clássicos; apresentam uma baixa afinidade pelos receptores dopaminérgicos D<sub>2</sub> e uma elevada afinidade pelos receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Ainda não está bem estabelecido o mecanismo pelo qual atuam no THB<sup>13</sup>.

### 1.7 Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos agem especialmente sobre receptores gabaérgicos do tipo A (GABA<sub>A</sub>), sendo o GABA o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central<sup>14</sup>.

### 1.8 Bloqueadores dos canais de cálcio

Estes fármacos, de uso tradicional como anti-hipertensivos e antiarrítmicos, agem, a nível central, bloqueando a entrada de cálcio para o interior dos neurônios, aumentando a síntese

e liberação de neurotransmissores. Nos receptores pré e pós-sinápticos, aumentam a sensibilidade e a resposta a vários neurotransmissores, além de regularizarem a síntese e liberação excessiva de catecolaminas, por alteração da atividade do AMPc (dependente de cálcio intracelular) e bloquearem a atividade da adenilato-ciclase<sup>2</sup>.

### 1.9 L-Tiroxina (T4)

O mecanismo exato de ação no THB é desconhecido, porém sabe-se que o hormônio tireoidiano liga-se a receptores intracelulares que regulam a transcrição de uma ampla gama de genes, incluindo diversos receptores de neurotransmissores<sup>15</sup>.

O fármaco também pode ser utilizado como terapia de reposição para pacientes tratados com lítio que desenvolveram hipotireoidismo<sup>15</sup>.

## 2. NEUROIMAGEM NO TRANSTORNO BIPOLAR

Recentemente, um número crescente de estudos em neuroimagem tem sido realizado para investigar possíveis alterações anatômicas e funcionais de indivíduos com THB. Os estudos iniciais consistiam de imagens anatômicas realizadas com Tomografia Computadorizada (TC), as quais foram, subsequentemente, sendo substituídos pela Ressonância Magnética (MRI), de maior resolução. Mais recentemente, estudos funcionais com Tomografia por Emissão de Fóton Único (SPECT), Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET) e Espectroscopia por Ressonância Magnética (MRS) têm demonstrado alterações neuroquímicas e metabólicas em indivíduos sem alterações anatômicas identificáveis. Esses estudos, embora ainda recentes, parecem promissores no entendimento da ainda pouco conhecida fisiopatogenia dos Transtornos de Humor (TH).

### 2.1 Estudos Anatômicos (Estruturais)

Os estudos iniciais com TC sugeriram alterações em gânglios basais, lobo temporal<sup>16</sup> e cerebelo<sup>17,18</sup>, em pacientes com TAB. Esses estudos foram seguidos por estudos de maior resolução, com MRI. Dois estudos não demonstraram alterações no lobo frontal<sup>19,20</sup>. Estudos subsequentes avaliaram sub-regiões do lobo frontal, com achados positivos. Sax e cols. (1999)<sup>21</sup> demonstraram diminuição do volume do córtex pré-frontal de 17 pacientes em estado maníaco, em comparação com 12 controles nor-

mais. Diminuição da substância cinzenta no córtex pré-frontal subgenual foi reportado em pacientes com TAB e unipolares com história familiar para transtornos de humor<sup>22</sup>. Os mesmos autores, em estudos com neuropatologia, confirmaram esses achados, associando com diminuição da glia, sem diminuição da densidade ou tamanho neuronal correspondente<sup>23,24</sup>. Dois estudos reportaram diminuição do volume ou área do lobo temporal<sup>25</sup>, enquanto outros três não demonstraram alterações nesta área<sup>26,27,20</sup>. Estudos mais recentes, investigando sub-regiões do lobo temporal, têm demonstrado achados interessantes, embora conflitantes. Dois estudos independentes demonstraram aumento do volume da amígdala em pacientes bipolares, comparados com controles<sup>28,29</sup>, enquanto um terceiro estudo reportou diminuição da amígdala esquerda em pacientes bipolares<sup>30</sup>.

Em relação aos gânglios basais, um estudo demonstrou aumento do caudado esquerdo e direito em pacientes masculinos com THB, em comparação com controles normais<sup>31</sup>. Outro estudo demonstrou aumento significativo do globo pálido de pacientes bipolares, mas não achou diferenças de volume no estriado<sup>29</sup>. Entretanto, quatro estudos não demonstraram anormalidades nessas regiões<sup>27,32-34</sup>. Aumento do 3º ventrículo tem sido reportado em amostras mistas de indivíduos com Tr. de Humor<sup>35,36</sup> e em pacientes bipolares<sup>32</sup>, em relação a controles normais, o que poderia representar uma diminuição de estruturas diencefálicas justapostas. No entanto, Strakowski e cols. (1993)<sup>32</sup> avaliaram diretamente o tálamo e não acharam alterações em indivíduos em 1º episódio maníaco, enquanto o mesmo grupo demonstrou, em estudo subsequente, aumento significativo do volume talâmico de pacientes bipolares, em relação a controles normais<sup>28</sup>. Finalmente, os cinco estudos do cerebelo conduzidos em paciente bipolares demonstraram alguma anormalidade, em relação ao grupo controle<sup>37-41</sup>. Quatro desses utilizaram a TC de crânio e observaram atrofia significativa em indivíduos bipolares<sup>37-40</sup>. No estudo mais recente, DelBello e cols. (1999) utilizaram a MRI e, ao contrário dos estudos mais antigos com TC, não demonstraram atrofia hemisférica cerebelar<sup>40</sup>. Entretanto, os pacientes bipolares com história de múltiplos episódios apresentaram menor área V3 do vermis cerebelar, do que indivíduos com 1º episódio ou normais. Embora possa ser efeito do uso crônico de psicotrópicos esse achado pode significar um evento neurodegenerativo tardio da doença afetiva.

Em recente revisão, Strakowski e cols.

(2000) reportaram que o achado em neuroimagem mais replicado no TAB é de que os pacientes bipolares apresentam taxas significativamente maiores de hiperintensidade em substância branca do que indivíduos normais, ou, até mesmo, em relação a outras populações psiquiátricas<sup>42</sup>. Em um estudo familiar com forte história para THB, parentes afetados e não-afetados de pacientes bipolares também demonstraram maiores índices de hiperintensidade de substâncias branca<sup>43</sup>. Em uma meta-análise da literatura, foi demonstrado um aumento de lesões hiperintensas periventriculares em indivíduos bipolares tipo I, mas não nos tipo II, e não houve diferença significativa nas regiões subcorticais<sup>44</sup>. Tais lesões difusas de substância branca podem ser relevantes por interromper conexões entre os diversos circuitos envolvidos na regulação do humor. No entanto, são lesões não-específicas de determinadas áreas e podem ser causadas por fatores diversos, como isquemia, hipertensão, ectasias, entre outros.

## 2.2 Espectroscopia por Ressonância Magnética (MRS)

A MRS permite o estudo in vivo de substâncias químicas presentes no Sistema Nervoso Cerebral (SNC) e, recentemente, tem sido usada no estudo dos transtornos de humor. Revisões sobre os conceitos básicos da MRS são disponíveis<sup>45,46</sup>. Particularmente no THB, os principais estudos utilizam como isótopos o hidrogênio (próton, <sup>1</sup>H) e o fósforo (<sup>31</sup>P).

A <sup>1</sup>H-MRS permite o estudo da atividade química celular através da mensuração de neurotransmissores, aminoácidos e outras substâncias neuroquímicas, como o N-acetil-aspartato (NAA), colina (Cho), creatina (Cr), mioinositol (Ino), glutamina, glutamato e o GABA. O NAA é considerado um marcador de integridade neuronal<sup>47</sup>, e seu decréscimo em determinada região do cérebro pode refletir, portanto, uma anormalidade neuronal localizada. O pico de ressonância da Cho é composto principalmente por fosfocolina (PC), glicerofosfocolina (GPC) e colina livre<sup>48</sup>, que são produtos de síntese e degradação (turnover) da membrana celular. O pico de Cr contém creatina e fosfocreatina (PCr), que funcionam como substrato energético celular. Já o mioinositol, funciona como um osmólito e como substrato para o ciclo de segundos-mensageiros do fosfatidilinositol<sup>49</sup>.

Estudos com <sup>1</sup>H-MRS no TAB têm apresentado diversas limitações metodológicas<sup>42</sup>, como

amostra reduzida, pacientes medicados e em diferentes estados de humor. O achado mais consistente foi o aumento dos compostos de colina (Cho) nos gânglios basais de pacientes bipolares, na fase depressiva<sup>50</sup> e na eutímia<sup>51-53</sup>. Esses achados também foram encontrados na depressão unipolar<sup>54,55</sup>, sugerindo que nos transtornos afetivos ocorre uma alteração do metabolismo da membrana fosfolipídica nos gânglios basais. Ainda, uma elevação dos compostos de colina também foi encontrada no córtex cingular anterior em dois estudos independentes<sup>56,57</sup>. Deicken e cols. (2001)<sup>58</sup> conduziram um estudo com 15 pacientes eutímicos (13 medicados) com história familiar (parentes de 1º grau) para TAB tipo I e encontraram um aumento do NAA e da Cr em tálamo, em comparação com 15 controles normais. Os autores concluíram que esses achados poderiam representar hipertrofia ou hiperplasia neuronal, diminuição da glia ou disfunção sináptica/dendrítica (NAA), além de alteração do metabolismo celular (Cr). Winsberg e cols. (2000)<sup>59</sup>, por sua vez, avaliaram o córtex pré-frontal dorso lateral de 20 bipolares (10 BPI, 10 BPII) eutímicos, livres de medicação (pelo menos 2 semanas), em comparação com 20 controles pareados, e encontraram uma diminuição significativa do NAA. Esses achados podem representar disfunção ou diminuição da densidade (morte) neuronal. Estudos conduzidos em córtex parietal<sup>60</sup>, occipital<sup>51</sup> e temporal<sup>61</sup> não encontraram anormalidades. Os estudos com <sup>1</sup>H-MRS corroboram com as anormalidades dos circuitos neuronais implicados na regulação do humor<sup>62</sup>.

Tipicamente, os sete picos da <sup>31</sup>P-MRS incluem os fosfomonoésteres (PME), fosfato inorgânico (Pi), fosfodiésteres (PDE), fosfocreatina (PCr) e  $\alpha$ -,  $\beta$ - e  $\gamma$ -adenosina trifosfato (ATP). O pico de PME contém os sinais de metabólitos relacionados com a síntese da membrana fosfolipídica, sendo a fosfocolina (PC) e a fosfoetanolamina (PE) os mais abundantes. Já os PDE incluem os produtos da degradação da membrana, principalmente a glicerofosfocolina (GPC) e a glicerofosfoetanolamina (GPE). Portanto, a razão PME/PDE é representativa do turnover da membrana fosfolipídica celular. O Pi reflete o pH intracelular; entretanto, seu pico é difícil de ser analisado com as técnicas atuais. A PCr e os três picos do ATP refletem os substratos de alta energia dos diversos processos bioquímicos celulares.

Os primeiros estudos reportaram aumento dos PME no lobo frontal de pacientes em estado maníaco<sup>63</sup> e depressivo<sup>64</sup>. Entretanto, a concentração dos PME foi significativamente dimi-

nuída na eutímia, em comparação com o grupo controle. Deicken e cols. (1995a)<sup>65</sup>, usando um método de melhor sensibilidade, encontraram também uma diminuição dos PME, além de um aumento dos PDE no lobo frontal de pacientes em eutímia. Em outro estudo, reportaram diminuição dos PME no lobo temporal de bipolares eutímicos<sup>66</sup>. Kato e cols. (1994a, 1994b)<sup>67,68</sup> replicaram os achados de aumento dos PME em pacientes bipolares tipo II, em estado depressivo e hipomaníaco, mas não nos bipolares tipo II. Neste mesmo estudo, foi encontrada uma diminuição significativa da PCr nos BP II, em todos os estados. Numa metanálise recente<sup>69</sup>, concluíram que os valores de PME em bipolares eutímicos foram significativamente menores que os controles normais, mas que os bipolares deprimidos apresentavam valores de PME significativamente maiores que os bipolares em eutímia. Em resumo, os estudos com <sup>31</sup>P-MRS sugerem que anormalidades no metabolismo da membrana fosfolipídica, possivelmente estado-dependente, além do déficit da produção energética, podem estar implicadas na fisiopatologia do transtorno bipolar.

### 3. ATIVIDADE DO EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-TIREÓIDE (HPT) NOS TRANSTORNOS DO HUMOR:

Ainda que esta seja uma área de contradição e de diferentes achados entre os diversos estudos realizados, várias evidências sugerem a existência de uma associação entre disfunção da tireóide com TH. Entre estas evidências temos que o hipotireoidismo subclínico está particularmente relacionado com algumas doenças psiquiátricas, como o distúrbio bipolar I e II e a depressão maior<sup>70</sup>. A doença autoimune da tireóide, que se caracteriza pela presença de anticorpos antitireoideos, é uma frequente causa de disfunção da tireóide. Em geral, pessoas com anticorpos antitireoideos têm uma função tireoidea diminuída comparada a pessoas livres desses anticorpos. Diversos estudos iniciais sugeriram que o mecanismo subjacente ao hipotireoidismo poderia ser uma tireoidite auto-imune assintomática. Nemeroff et al. (1985)<sup>71</sup> observaram que 20% dos pacientes deprimidos tinham anticorpos antitireoideos, contra 5% a 10% da população normal, sendo que pacientes com transtorno bipolar, em relação aos pacientes unipolares, apresentavam uma alta taxa de tireoidite auto-imune assintomática, e os pacientes cicladores rápidos apresentavam, particularmente, uma alta taxa de hipotireoidismo. A maioria dos pacientes bipo-

lares cicladores rápidos são mulheres. E estas mulheres apresentam níveis aumentados de TSH. Apesar destas evidências associando a baixa atividade do eixo HPT com ciclagem rápida, evidências mais recentes não têm dado suporte a estes achados<sup>72</sup>.

Além do fator sexo feminino, dois outros fatores parecem estar associados com a presença de ciclagem rápida na doença bipolar: tratamento com tricíclicos e outros antidepressivos e hipotireoidismo. As mulheres, quando comparadas aos homens, demonstraram uma incidência aumentada tanto de ciclagem rápida induzida por droga, como de hipotireoidismo<sup>73</sup>. A presença de disfunções da tireóide está associada à má resposta terapêutica, tanto nas estratégias antidepressivas como de estabilização do humor, e pode ser revertida com a reposição hormonal<sup>74</sup>. Existem estudos<sup>75,76</sup>, demonstrando que o tratamento com antidepressivos reduz os níveis plasmáticos de  $T_4$ , sendo que os pacientes responsivos ao tratamento apresentam uma redução mais pronunciada no  $T_4$  livre e no  $T_4$  plasmático do que os não responsivos. O efeito dos antidepressivos e provavelmente também o efeito profilático da carbamazepina envolvem um efeito anti-tireoideo, pelo fato de que, com o uso dessas drogas, o  $T_3$  e  $T_4$  diminuem e o TSH aumenta<sup>77</sup>. Este fato nos leva a pensar em um hipertireoidismo associado. De fato, na maioria dos estudos envolvendo pacientes com depressão e mania, os hormônios da tireóide encontram-se aumentados<sup>70,78,79</sup>. Outra anormalidade comum observada em pacientes deprimidos é um aumento relativo do  $T_4$  total ou livre e uma diminuição dos níveis de  $T_3$ . Joffe, em 1990, postulou que o aumento dos níveis de  $T_4$  pode resultar de uma diminuição da conversão de  $T_4$  em  $T_3$  ou, alternativamente, a atividade de  $T_4$  aumentada pode refletir um mecanismo compensatório homeostático para manter a função normal do cérebro<sup>76</sup>.

Por último, outra área de interesse são estudos evidenciando que a resposta do TSH ao TRH exógeno encontra-se diminuída nos pacientes com depressão. Como os quadros de depressão recorrente podem estar mais relacionados ao espectro bipolar, é interessante observar que a persistência do embotamento do TRH parece estar associada a um aumento nas recaídas<sup>77</sup>. Duval et al. (1996)<sup>75</sup> encontrou que pacientes com as menores taxas de TSH basal,  $\Delta$ máxTSH e  $\Delta\Delta$ máxTSH tinham a mais baixa taxa de resposta ao tratamento baseado no uso de antidepressivo, necessitando de outra estratégia terapêutica, como a administra-

ção de hormônios da tireóide como terapia coadjuvante.

#### 4. TRATAMENTO DA MANIA AGUDA

Desde sua introdução em 1949, o lítio tem permanecido a droga de escolha para os estados de mania aguda<sup>80</sup>. A monoterapia com lítio é geralmente efetiva na mania de média ou moderada severidade, e é mais efetiva na mania eufórica, com taxas de eficácia variando de 59-91%<sup>81</sup>. Durante a fase de mania aguda, o lítio deveria ser iniciado em doses mais altas do que no tratamento profilático, para alcançar concentrações séricas de 0,8 a 1,2 mmol/L. Em casos severos de mania ou sintomas psicóticos, antipsicóticos ou anticonvulsivantes, adicionais em geral são necessários.

Pelo menos 19 estudos controlados reportaram eficácia da carbamazepina no tratamento da mania aguda, embora muitos desses estudos tenham sido confundidos pela administração de carbamazepina com lítio ou outros medicamentos<sup>82,83</sup>. O fármaco tem um efeito antimaniaco comparável ao dos antipsicóticos, porém não causa efeitos colaterais extrapiramidais. O tratamento inicial com altas doses é geralmente mal tolerado, pois os fármacos causam vertigem e ataxia; todavia, o efeito sedativo pode ser uma vantagem<sup>84</sup>.

O ácido valpróico também é efetivo no tratamento da mania aguda. Pacientes com os denominados estados mistos (sintomas depressivos concomitantes) ou estados maníacos disforicos parecem se beneficiar com o tratamento com esse fármaco<sup>87</sup>.

Os antipsicóticos exercem um rápido e poderoso efeito em todos os estados maníacos e são freqüentemente usados para controlar a hiperatividade e sintomas psicóticos nos estados maníacos severos<sup>88</sup>. O uso de antipsicóticos típicos em pacientes com transtornos afetivos está associado a uma alta freqüência de efeitos colaterais neurológicos e mentais, e, portanto, eles só devem ser dados em combinação com estabilizadores do humor e durante um período limitado de tempo para evitar a discinesia tardia. Resultados de um estudo controlado demonstraram que a dose de haloperidol necessária para controlar sintomas maníacos pode ser reduzida pela adição ácido valpróico<sup>89</sup>. Antipsicóticos atípicos, tais como a risperidona, clozapina ou olanzapina, apresentam propriedades antimaniacas em adição a suas propriedades antipsicóticas, com menos risco de efeito colateral extrapiramidal que as drogas típicas<sup>90</sup>.

**Tabela 1** – Tratamento da Mania Aguda (Müller-Oerlinghausen et al, 2002)<sup>92</sup>

Forma de Estado Maníaco	Opções de Tratamento
Médio, moderado e eufórico	Sais de lítio, inicialmente combinado com benzodiazepínico; Carbamazepina, inicialmente combinada com benzodiazepínicos; ácido valpróico; olanzapina
Severo, não cooperativo, psicótico e eufórico	Sais e lítio mais antipsicóticos; Carbamazepina mais antipsicóticos; Ácido valpróico mais antipsicóticos; Se necessário, olanzapina mais um estabilizador do humor.
Tipo misto ou disfórico	Ácido valpróico
Complicações somáticas adicionais (doença cardiovascular, gestação, etc.)	Eletroconvulsoterapia
Mania refratária	Eletroconvulsoterapia

O uso concomitante de benzodiazepínicos pode ser utilizado no controle da hiperatividade na mania aguda, reduzindo a necessidade de antipsicóticos. O clonazepam e o lorazepam são especialmente efetivos quando administrados antes do início da atividade antimaniaca associada aos Estabilizadores do Humor (EH). Ainda não existem estudos controlados de que os bloqueadores dos canais de cálcio, como verapamil e nimodipino, exerçam efeitos antimaniacos.

A eletroconvulsoterapia tem um início de ação mais rápido que qualquer droga e é um dos tratamentos que melhor tem demonstrado ser eficaz nos estados de mania aguda. Todavia, como consequência do estigma associado a esta forma de tratamento, ela é reservada para condições clínicas especiais, sobretudo doenças clínicas que impedem o tratamento com fármacos, a gestação e estados maníacos refratários ao tratamento<sup>91,92</sup>. As opções de tratamento para os episódios de mania aguda são apresentadas na tabela 1.

## 5. DEPRESSÃO BIPOLAR

Um episódio de depressão bipolar é frequentemente severo, incapacitante e associado com considerável risco de suicídio<sup>92</sup>. De uma forma geral, os objetivos do tratamento do episódio depressivo bipolar são idênticos ao tratamento do episódio em não-bipolares, quais sejam, a remissão total dos sintomas depressivos e o retorno ao funcionamento pré-mórbido. No entanto, o manejo do episódio depressivo bipolar exige uma preocupação com o risco de vira-

da para mania/hipomania, o que difere da doença unipolar. Comparativamente, o tratamento da depressão bipolar tem sido menos estudado que o da depressão unipolar. Infelizmente, a maior parte da literatura sobre o tratamento da depressão bipolar compreende estudos abertos e série de casos<sup>1</sup>. Existem oito estudos controlados por placebo utilizando lítio no tratamento da depressão bipolar, com mais de 5 pacientes, tendo 7 resultados positivos<sup>93-99</sup>. Todos esses estudos foram realizados com delineamento crossover, sendo o índice geral de resposta ao lítio de 79%<sup>100</sup>. Stokes e cols. (1971)<sup>101</sup> conduziram um estudo controlado com 18 pacientes BP I e não encontraram resposta significativa do lítio, em relação ao placebo. Entretanto, esse estudo teve um período considerado curto (10 dias) para que se tivesse uma resposta antidepressiva esperada. O único estudo duplo cego<sup>102</sup> que comparou o lítio com a imipramina reportou uma redução dos escores para depressão de 32% no grupo tratado com o lítio e 58% no grupo tratado com a imipramina. Em conjunto, esses achados demonstram que o lítio é superior ao placebo e que sua eficácia em comparação com os antidepressivos necessita de estudos adicionais.

A eficácia antidepressiva do ácido valpróico no episódio depressivo bipolar provém exclusivamente de 9 ensaios clínicos não-controlados<sup>103</sup>. Calabrese e Delucchi (1990)<sup>104</sup> conduziram um estudo aberto em 55 bipolares cicladores rápidos e reportaram eficácia antidepressiva em 47% dos casos. Mais recentemente, Davis e cols. (1996)<sup>105</sup> conduziram um estudo aberto por 8 semanas com divalproex (nível

sérico entre 50-125µg/ml) em 33 pacientes com depressão unipolar e obtiveram 66% de resposta. No entanto, uma limitação importante desse estudo foi a grande proporção de drop-outs, apenas 22 completaram as 8 semanas, o que prejudica substancialmente os resultados.

A carbamazepina, por sua vez, tem 2 estudos não-controlados na depressão bipolar aguda<sup>106,107</sup>. Post e cols. (1986)<sup>107</sup> conduziram um estudo aberto com a carbamazepina no tratamento de 33 pacientes com episódio depressivo maior, sendo 24 bipolares e 11 unipolares e reportaram uma resposta antidepressiva em 62% dos bipolares, em contraste com 45% dos unipolares, um achado não significativo.

Sem evidências atuais de aumento de taxas de viradas<sup>108,109</sup>, a lamotrigina demonstrouse eficaz no ensaio clínico randomizado de Calabrese e cols. em pacientes com depressão bipolar tipo I, tendo maior eficácia na dose de 200mg/d. Também a lamotrigina, em série de casos e pequenos estudos<sup>110</sup>, vem demonstrando importante resposta na ação aguda contra a depressão no espectro bipolar tipo II<sup>111</sup>, podendo a lamotrigina ser um grande aliado no manejo agudo da depressão bipolar. Contudo, ainda não temos dados para ampliar estes resultados além do período do manejo agudo.

Até o momento, não há ensaios clínicos randomizados avaliando eficácia do topiramato para depressão bipolar tipo I ou II. Contudo, McIntyre e cols. reportaram que o topiramato associado a um estabilizador de humor é tão eficaz quanto a bupropiona mais um estabilizador no manejo agudo da depressão bipolar em pacientes do tipo I e II<sup>112</sup>.

Nos estudos de antidepressivos no tratamento da depressão bipolar, Amsterdam e cols.<sup>113,114</sup> encontraram uma mesma taxa de eficácia da venlafaxina entre pacientes com depressão unipolar e depressão bipolar II, sem viradas maníacas nessas amostras. Em ensaios de maior tempo de acompanhamento e de maior número de pacientes, a fluoxetina mostrou ter resposta eficaz similar em pacientes bipolares tipo II e unipolares. Entretanto, em 12 semanas, a taxa de virada com a fluoxetina foi de 0,3% para unipolares contra 3,8% no pacientes bipolares tipo II. No final do 1º ano de acompanhamento, mais 2% viraram no grupo bipolar II contra 1% no grupo unipolar.

No trabalho de Himmelhoch e cols., que comparam a tranilcipromina com a imipramina no manejo da depressão bipolar, ao longo de 16 semanas, nota-se claramente uma taxa maior de viradas hipomaníacas/maníacas nos pacientes bipolares tipo I (38%) em relação aos

bipolares tipo II (13%), ocorrendo mais precocemente no grupo da imipramina<sup>115</sup>. Thase e cols. (1992)<sup>116</sup> demonstraram que os pacientes que não responderam inicialmente à imipramina responderam, em sua maioria, à tranilcipromina. Silverstone (2001)<sup>117</sup> comparou, em um estudo multicêntrico, a moclobemida com a imipramina em pacientes com depressão bipolar e encontrou uma tendência de maior eficácia e maiores taxas de viradas para a imipramina. Pequenos estudos<sup>118,119</sup> demonstraram eficácia da bupropiona no manejo agudo da depressão bipolar e sugerem menor taxa de viradas, apesar das limitações metodológicas de baixo “n” e pouco tempo de acompanhamento.

Nemeroff e cols. compararam a associação de paroxetina versus imipramina com pacientes com depressão bipolar I em uso de lítio. Nesse estudo, o grupo da paroxetina teve menos efeitos colaterais e menos viradas maníacas que no grupo da imipramina<sup>120</sup>. Vieta e cols. compararam o uso de paroxetina com venlafaxina em pacientes em uso estável de estabilizadores de humor com depressão bipolar I e encontraram igual eficácia. Entretanto, reportaram uma taxa de virada maníaca de 13% para venlafaxina contra 3% da paroxetina<sup>121</sup>. Post e cols.<sup>122</sup> acompanharam o uso de sertralina, bupropiona e venlafaxina em pacientes com depressão bipolar I em uso de estabilizadores de humor e encontraram uma taxa de viradas hipomaníacas/maníacas de 14% no manejo agudo, ampliando-se para 33% quando na manutenção de 1 ano. Finalmente, Young e cols. (2000)<sup>123</sup> demonstraram uma eficácia similar no manejo da depressão moderada bipolar I e II quando da associação de um estabilizador do humor com paroxetina versus adição de mais um estabilizador do humor (lítio ou valproato). O grupo da associação de dois estabilizadores de humor teve mais abandonos que o grupo da paroxetina mais estabilizador de humor. Com as limitações de pequeno “n” e acompanhamento de apenas 6 semanas, não houve diferença quanto a viradas maníacas/hipomaníacas entre os grupos.

Em resumo, no manejo do episódio depressivo bipolar em pacientes não-medicados, o lítio é o EH de escolha. Não havendo resposta, pode-se associar um segundo EH (carbamazepina, valproato ou lamotrigina) ou um AD. Em pacientes já em uso de um EH, deve-se, primeiramente, otimizar a dose do EH. Se não há resposta, deve-se adicionar um 2º EH, de preferência o lítio, caso esse não seja o EH em uso, ou associar um AD<sup>124,92</sup>.

## 6. CICLAGEM RÁPIDA NO TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR

Ciclagem Rápida tem sido considerado um diagnóstico que especifica a história natural ou curso do THB, ocorrendo numa minoria de pacientes com este diagnóstico. O diagnóstico de ciclagem rápida possui valor preditivo, já que estes casos apresentam maior número de episódios que casos bipolares não cicladores rápidos em estudos de follow-up.

O fenômeno da ciclagem rápida tende a aparecer tardiamente no curso da doença, apresentando-se mais freqüentemente na forma de episódios depressivos<sup>125</sup>. Este quadro ocorre mais freqüentemente em mulheres, nas classes sociais mais altas e parece estar mais associado ao TH Bipolar tipo II<sup>126</sup>. Mesmo sabendo-se que vários fatores contribuem para o surgimento de ciclagem rápida, pouco se sabe ainda sobre os fatores chaves envolvidos na maior vulnerabilidade de certos indivíduos à aceleração dos ciclos, aspectos estes que continuam sob investigação.

Sugere-se que o uso de estimulantes como a cocaína desempenha algum tipo de papel no surgimento da ciclagem rápida. Estudos mostram que a ciclagem rápida está freqüentemente associada com comorbidades como abuso de substâncias, transtornos ansiosos, transtorno de personalidade borderline e hipotireoidismo<sup>127,128</sup>.

Tem sido demonstrado que a presença de ciclagem rápida prediz má resposta terapêutica em monoterapia ao uso do lítio e talvez à carbamazepina. Adicionalmente, o uso excessivo de antidepressivos parece promover ciclagem rápida em alguns pacientes, piorando o prognóstico destes casos, com a possível exceção da bupropiona<sup>129</sup>.

Dentre as opções farmacológicas para uso em monoterapia na ciclagem rápida, valproato e lamotrigina parecem ser os fármacos que apresentam melhor resposta terapêutica na clínica. Entretanto, o uso adjunto de lítio, carbamazepina, antipsicóticos atípicos, hormônio tireóideo ou bupropiona tem demonstrado ser importantes opções terapêuticas em casos refratários à monoterapia. Eletroconvulsoterapia também provou ser eficaz em determinados casos de ciclagem rápida.

### 6.1 Tratamentos da ciclagem rápida

A taxa de ciclagem rápida no THB varia entre 13-20% de todos os pacientes e em torno de 72-82% destes pacientes apresentam uma

fraca resposta terapêutica ao lítio<sup>130</sup>. De acordo com Dunner e Fieve (1974)<sup>131</sup>, os critérios para a pobre resposta terapêutica ao lítio, em estudo com cicladores rápidos, baseou-se em hospitalização ou tratamento para depressão ou mania que persistiram por no mínimo duas semanas. Em outro estudo com 434 pacientes bipolares, demonstrou-se que 82% dos cicladores rápidos apresentavam THB tipo II, sendo que neste grupo de cicladores as depressões eram mais graves e com maior duração que os quadros maníacos/hipomaníacos. Recentemente, Wehr e cols (1998)<sup>132</sup> demonstraram que a simples retirada do uso de antidepressivos em pacientes bipolares II e ou cicladores rápidos usuários de lítio melhorou o prognóstico destes casos. Também, Maj e cols. (1998)<sup>133</sup> referem baixa taxa de cicladores rápidos no grupo de pacientes que respondem positivamente ao uso do lítio.

Em estudo prospectivo utilizando lamotrigina em 41 cicladores rápidos comparando-os com 34 não cicladores rápidos, foi observada melhora clínica mais significativa no grupo de não cicladores, no referente à melhora de episódios hipomaníacos, mistos ou mania ( $p=0.01$ ). Com relação à melhora de sintomas depressivos, não houve diferença significativa entre os grupos de cicladores e não cicladores (48 vs. 47%). Em estudo posterior com 182 pacientes cicladores rápidos, comparando a eficácia de lamotrigina com placebo, observou-se que 41% versus 26%, respectivamente, apresentaram-se estáveis durante o período de seis meses de follow-up. Pacientes com THB tipo II apresentaram melhor resposta que os com o tipo I<sup>134</sup>.

Uma revisão de 23 estudos sobre o uso de carbamazepina em cicladores rápidos indica que neste grupo de pacientes a resposta terapêutica aguda foi de 32% para depressão e 52% para mania<sup>135</sup>. Com relação ao tratamento profilático, carbamazepina apresentou taxa de resposta de 57% para depressão e 59% para mania. Segundo Okuma (1993)<sup>136</sup>, pacientes com predominância de sintomas maníacos durante o curso da doença, ciclos não circulares, início precoce dos sintomas e sintomas atípicos tendem a apresentar boa resposta farmacológica ao uso da carbamazepina, enquanto história atual ou passada de ciclagem rápida indica má resposta terapêutica com o uso deste fármaco.

Até o momento, seis estudos envolvendo 147 pacientes têm avaliado a eficácia terapêutica de valproato /ácido valpróico no manejo da ciclagem rápida. Com referência a estes estudos, análises de regressão logística identifica-

ram grupos de determinadas variáveis que estão altamente correlacionadas com resposta terapêutica em tratamento agudo e profilático. Os preditores de resposta favorável ao uso destes fármacos na mania aguda e profilaxia foram os seguintes: 1) história familiar de transtorno psiquiátrico; 2) sem uso prévio de lítio; 3) presença de THB tipo II e 4) estados mistos. Preditores de má resposta ao tratamento agudo da mania e de manutenção em cicladores rápidos foram: 1) severidade da mania; 2) aumento na frequência de episódios durante o curso natural da doença e 3) aumento na severidade da mania durante a história natural da doença<sup>137</sup>.

Em estudo com uso adjunto de clozapina ao esquema já em utilização em 38 pacientes bipolares refratários durante um ano de acom-

panhamento, foi observada melhora significativa nos sintomas de mania, psicose, melhora global, mas não na depressão<sup>138</sup>. Os resultados deste e outro estudo<sup>139</sup> apóiam a idéia do uso da clozapina com estabilizador do humor, sugerindo boa resposta terapêutica também em cicladores rápidos. Ainda assim, novos estudos com este fármaco neste subgrupo de bipolares necessitam ser realizados, especialmente estudos duplo-cegos, placebo controlados.

Dados preliminares indicam que o uso adjunto de hormônio tireóideo pode ser útil na busca de melhor eficácia em respondedores parciais de lítio, carbamazepina e/ou valproato. Esta estratégia terapêutica foi inicialmente proposta por Gjessing (1976)<sup>140</sup>, que administrou doses periódicas de hormônio tireóideo a pa-

**Tabela 2** – Estratégias gerais para o tratamento da ciclagem rápida: (Sacks et al, 2000)<sup>124</sup>

Apresentação Clínica	Primeira Opção	Estratégia Alternativa
Mania nunca tratada	Um estabilizador do humor	Combine dois estabilizadores do humor OU Combine um estabilizador do humor com um antipsicótico atípico
Mania, pobre resposta a monoterapia	Adicionar segundo estabilizador do humor (combinar estabilizador clássico com antipsicótico atípico)	
Depressão, nunca tratada	Um estabilizador do humor	Combine dois estabilizadores do humor OU Combine um estabilizador do humor com um antipsicótico atípico
Depressão, má resposta ao estabilizador do humor + antidepressivo	Adicione um segundo estabilizador do humor (pare com o uso do antidepressivo)	Adicione um antipsicótico atípico

**Tabela 3** – Escolha de estabilizador de humor em monoterapia na ciclagem rápida: (Sacks et al, 2000)<sup>124</sup>

Apresentação Clínica	Primeira Opção	Segunda Opção	Outras Opções
Bipolar I, depressão	Valproato, Lamotrigina	Carbamazepina	
Bipolar I, mania eufórica	Valproato, Carbamazepina, Lítio	Antipsicóticos Atípicos	Lamotrigina
Bipolar I, mania disfórica	Valproato, Carbamazepina	Lítio	Antipsicóticos Atípicos, Lamotrigina
Bipolar II, hipomania	Valproato	Carbamazepina	Lamotrigina

**Tabela 4** – Outras opções terapêuticas para o tratamento da ciclagem rápida: (Sacks et al, 2000)<sup>124</sup>

Tipo de Sintomatologia	Tratamento Adjuntivo de Escolha	Tratamento Adjuntivo (2ª opção)
Sintomas Depressivos	T4 (4-11 semanas para avaliar eficácia) Clozapina	Ômega-3 Nimodipino Topiramato Buspirona Outros Bloq. Canais Cálcio
Sintomas Maníacos	Clozapina Topiramato	T4 Nimodipino Omega-3 Outros Bloq. Canais Cálcio

cientes com catatonia periódica. Bauer e Whybrow (1990)<sup>141</sup> demonstraram resposta terapêutica parcial ao uso adjunto de altas doses de hormônio tireóideo a pacientes cicladores rápidos. Até o momento não existem dados disponíveis de uso de T3 ou T4 em monoterapia para a ciclagem rápida. Além disso, ainda há controvérsias quanto à dose recomendada de T4 suplementar em cicladores rápidos. A idéia inicial de altas doses tem sido gradualmente substituída pelo conceito de utilizar doses mais baixas, em média 0.1-0.15mg/kg/dia.

Em conclusão, os dados de literatura disponíveis até o presente momento sugerem que a ciclagem rápida representa uma patologia com curso específico, mais comum em mulheres com THB tipo II e freqüentemente associada a uso prévio de antidepressivos, devendo o uso de antidepressivo ser evitado ao máximo neste grupo de pacientes bipolares. Este quadro parece ser mais comum de que anteriormente sugerido e claramente apresenta má resposta terapêutica ao lítio e mais também à carbamazepina, conforme dados mais recentes. Parece que o uso de valproato em monoterapia ou associado ao lítio apresenta bons resultados. O uso de novos fármacos, como outros antipsicóticos atípicos, bem como a suplementação com hormônio tireóideo aparecem como tratamentos com potencial eficácia, mas ainda devendo ser mais estudados em delineamentos controlados e cegos. O uso concomitante de substâncias psicoativas parece piorar tanto a resposta farmacológica, especialmente em usuários de lítio, quanto o curso da ciclagem, devendo ser identificados o mais breve possível. Assim, o uso de drogas de abuso deve ser evitado ao máximo.

## 7. TRANSTORNO DO HUMOR BIPOLAR: CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Até recentemente, os transtornos bipolares eram considerados relativamente raros na infância e adolescência<sup>142</sup>. O debate a respeito da possível existência de moléstia bipolar prépuberal tem variado ao longo de sua história. O reconhecimento do início dos sintomas na infância é cada vez mais freqüente por psiquiatras treinados na sua identificação, valorizada a importância do diagnóstico precoce devido à maior gravidade do quadro clínico, pobre resposta ao tratamento e pior prognóstico a longo prazo. Sintomas psicóticos são freqüentes e uma considerável proporção de crianças é inicialmente diagnosticada como deprimida. Geller e cols. (1994)<sup>143</sup>, em um estudo longitudinal verificaram que 31,5% de 79 crianças com diagnóstico de depressão desenvolveram mania ou hipomania num período de cinco anos. Avaliando 52 adultos bipolares, Sachs e Lafer (1998) determinaram que 50% do início do THB ocorria até 15 anos e 75% até os 21 anos. Na maioria dos estudos, a incidência de mania antes da puberdade é baixa, mas um terço de casos apresentou episódio subsindrômico antes dos 10 anos, sendo a depressão o diagnóstico mais comumente encontrado.

Kupfer e cols. (2002)<sup>145</sup>, analisando dados de 283 bipolares, encontrou a idade média de início dos sintomas de 19,8 anos, com alta prevalência no grupo 5-9 anos (12%), 10-14 anos (22%), 15-19 anos (26%). Segundo revisão de Sachs e Lafer (1998)<sup>144</sup>, o período de maior risco para o início dos sintomas de THB situar-se-ia entre 10 e 30 anos com um pico de incidência entre os 15-19 anos.

### 7.1 Tratamento

O tratamento do THB na infância e adolescência envolve vários aspectos biopsicossociais, que vão desde características especiais de farmacodinâmica, considerações de técnica psicoterápica e de abordagem familiar. Iremos nos ater apenas às questões dos avanços farmacológicos.

Existem limitações na extrapolação dos estudos de tratamentos de adultos para adolescentes e destes para crianças, bem como carência de estudos farmacológicos no tratamento do TBH em crianças e adolescentes e somente um ensaio randomizado controlado com lítio. Geller e cols. (1998)<sup>146</sup> realizaram um estudo duplo cego controlado por placebo da eficácia do lítio para o tratamento de adolescentes com dependência de drogas e transtorno bipolar concomitante. O lítio obteve resultados consideráveis para o transtorno bipolar, ainda que o ensaio tenha sido de curta duração (10 semanas). É importante salientar que algumas drogas não são licenciadas para o uso nesta faixa de idade.

A droga de preferência para o tratamento da mania ou hipomania inicial, sendo o objetivo alcançar controle comportamental e reduzir a agitação, é um antipsicótico de baixa potência como a clorpromazina (crianças: 100-300mg; adolescentes: 200-400mg, em 4 doses diárias)<sup>147</sup>. Esta medida permite tempo para o diagnóstico definitivo e o início da atividade dos EH (7 a 10 dias). No tratamento da mania aguda em adultos, os benzodiazepínicos são tão eficazes quanto os antipsicóticos, entretanto deve ser tomada certa precaução. Há relatos da ocorrência de distúrbios comportamentais e poderosa desinibição, em 40% dos casos<sup>147</sup>. Na mania eufórica clássica, o lítio é o EH de escolha com o valproato de sódio como alternativa. Este é recomendado para mania mista e mania disfórica. O valproato e a carbamazepina também são úteis nos cicladores rápidos. Se o paciente está agitado ou psicótico, a adição de um benzodiazepínico e/ou um antipsicótico atípico como a risperidona ou clozapina é recomendada. Se o paciente não responde após de quatro a cinco semanas na dose adequada, a adição de outro estabilizador é sugerida. No caso de transtorno do humor refratário, a clozapina pode ser empregada sozinha ou combinada com EH (exceto a carbamazepina).

O ECT é recomendado para mania severa não responsiva a outros tratamentos, e para mania e depressão com alto risco de vida. Não existem padrões indicativos de quanto tempo

os EH podem ser prescritos, ainda que a severidade dos episódios e a resistência familiar ao tratamento medicamentoso possam influir na decisão. O achado de que a interrupção prematura do lítio (até 18 meses) é associada com altas taxas de recaída, sendo que 92,3% dos que descontinuaram o tratamento tiveram recaídas, comparados com 37,5% dos que continuaram, ressalta a importância da profilaxia<sup>148</sup>.

Em um ensaio aberto de tratamento de 19 adolescentes bipolares resistentes, 11 com mania aguda e 8 com mania mista, todos tiveram excelente resposta com a terapia dupla<sup>149</sup>. Uma revisão de todos ensaios abertos e controlados da ação profilática da carbamazepina em adultos mostrou uma taxa de resposta acima de 63%<sup>150</sup>.

Os novos antipsicóticos como a risperidona e olanzapina podem ter efeito estabilizador do humor. Em um estudo, apesar de retrospectivo e de ter uma amostra pequena de 28 crianças e adolescentes tratadas com risperidona, dose média de 1,7mg/dia durante seis meses, houve redução dos sintomas maníacos e agressivos em 82% dos casos<sup>151</sup>. Um pequeno estudo com olanzapina, em que sete adolescentes recebiam 11mg/dia, 71% mostraram resposta moderada ou marcante<sup>152</sup>. Uma resposta similar foi encontrada em uma série de cinco crianças com mania mista<sup>153</sup>. Entretanto, estes estudos devem ser encarados com muitas reservas devido às suas limitações metodológicas.

### 8. ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA (EMT)

A técnica de estimulação magnética surgiu em 1985 quando Barker e colaboradores realizaram a primeira estimulação magnética do córtex motor humano. Desde então, o desenvolvimento e o uso de estimuladores magnéticos têm aumentado muito. O interesse para a psiquiatria é decorrência da capacidade de estimular estruturas neurais, tais como o córtex motor e as vias nervosas. O importante é que isto é realizado de forma não invasiva e sem produção de dor. Este método, quando aplicado em uma série de pulsos, é capaz de estimular os neurônios do córtex cerebral humano e modificar a atividade neuronal em sítios locais ou distantes. Diferentemente da eletroconvulsoterapia, a EMT não afeta a memória, não apresenta ocorrência de convulsão e elimina a necessidade de anestesia geral para sua realização<sup>154</sup>.

A Depressão Maior é a área que mais amplamente estudou o potencial de aplicação da

EMT em psiquiatria. Por fornecer uma intervenção cortical focal, a EMT nos dá a possibilidade de atingirmos importantes regiões cerebrais envolvidas na depressão. Neste sentido, o córtex dorsolateral pré-frontal esquerdo (CPFDLE) tem sido o principal alvo de estimulação na depressão. A EMT apresenta efeitos antidepressivos, com aparente ausência de efeitos colaterais relacionados à cognição. A EMT tem sido utilizada no tratamento da depressão e de outras patologias psiquiátricas relacionadas à diminuição ou aumentos específicos no metabolismo cortical. Evidências sugerem que a estimulação de alta frequência pela EMT ( $\geq 1$  Hz) aumenta o metabolismo cerebral de glicose, enquanto que estimulação de baixa frequência ( $< 1$  Hz) diminui este mesmo metabolismo. Na depressão, ambas as formas de aplicação apresentam efeitos antidepressivos quando aplicadas de forma repetida, dependendo do local de aplicação, embora estímulos pré-frontais à esquerda com alta frequência sejam mais eficazes. Dados de dez estudos abertos e sete controlados com placebo, incluindo mais de 300 pacientes com depressão maior, propõem em resumo os seguintes preditores de resposta terapêutica positiva à estimulação transcraniana em córtex dorsolateral pré-frontal: idade jovem, sinais de ansiedade e hipermetabolismo cortical com estimulação abaixo de 1 Hz. Os preditores de má resposta foram: idade avançada, atrofia pré-frontal, déficit cognitivo, sintomas psicóticos e não resposta prévia à ECT<sup>156,157</sup>. Mesmo que a EMT pareça não substituir com a mesma eficácia o efeito terapêutico da ECT em depressões psicóticas, sugere-se que seja o tratamento mais indicado para jovens com depressão ansiosa leve ou moderada e sem déficit cognitivo. Provavelmente o uso de EMT repetida (EMTr) em depressões psicóticas exigirá desenvolvimento de técnicas apropriadas para este fim<sup>154</sup>. No tratamento da mania, os efeitos terapêuticos da EMT parecem estar relacionados à lateralidade oposta à utilização terapêutica na depressão. Por outro lado, o surgimento de episódios maníacos pode complicar o tratamento com a EMT em pacientes bipolares. Porém, a sua utilização nestes pacientes e em outros transtornos como a esquizofrenia e transtorno obsessivo compulsivo está apenas em seus estágios iniciais .

#### 9. ELETROCONVULSOTERAPIA (ECT)

A eletroconvulsoterapia (ECT) é um tratamento seguro e eficaz para pacientes com transtorno depressivo maior, episódios maníacos

e outros sérios transtornos mentais. Muitos clínicos e pesquisadores acreditam que o uso do ECT como tratamento é muito menor do que deveria ser. Isto provavelmente se deve a preconceitos quanto a seu uso, e a ausência de estudos recentes envolvendo pacientes maníacos pode refletir um desinteresse por esta modalidade de tratamento. A eficácia do ECT no tratamento da mania é bem conhecida. Mukherjee e cols. (1994) realizaram uma revisão de todos os artigos publicados em inglês sobre o uso da ECT na mania, entre 1942 e 1994. Somando-se todos estudos, a ECT foi associada à remissão ou à melhora significativa em 80% dos 589 pacientes incluídos. Essa resposta é comparável, ou mesmo superior, àquelas observadas quanto ao uso de lítio, aos anticonvulsivantes e aos antipsicóticos. Importante, ainda, lembrar que a ECT deve ser aplicada somente quando de acordo com os parâmetros internacionalmente preconizados .

#### 10. CONCLUSÕES

O Transtorno do Humor Bipolar vem merecendo atenção dos grandes conglomerados de pesquisa em Psiquiatria, pelo seu alto grande prevalência e pela possibilidade de controle que os recursos terapêuticos disponíveis apresentam. Este trabalho procurou mostrar alguns aspectos sobre o transtorno nas diversas faixas etárias, o que possibilita o reconhecimento desta patologia e o tratamento adequado, permitindo ao paciente uma menor possibilidade de seqüelas que a doença pode lhe imputar. Finalmente, os autores reconhecem que há limitações importantes no tratamento, o que deve incentivar novas pesquisas, para o desenvolvimento de novos entendimentos e procedimentos terapêuticos no Transtorno do Humor Bipolar. Assim, o estudo de novos agentes potencialmente considerados como estabilizadores do humor, assim como a contínua reavaliação dos já conhecidos estabilizadores do humor, devem ser consideradas prioridades no estudo desta doença, buscando um melhor perfil da eficácia destes fármacos, sempre que possível através de estudos com delineamento propício (duplo-cego, controlados, amostra significativa..), evitando uso de fármacos no THB que funcionem como “fogo de palha” ou “estrelas por um dia”.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Associação Psiquiátrica Americana. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais IV<sup>a</sup> ed. Revisada.

- Porto Alegre (RS): Editora Artes Médicas; 2002
2. Cordioli AV. Psicofármacos – Consulta rápida. 2 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000.
  3. Guimarães FS. Medicamentos antidepressivos e estabilizadores do humor. In: Graeff FG, Guimarães FS. ed. São Paulo: Atheneu, 2000. p.93-122.
  4. Shansis FM, Grevet EH. Transtornos do humor. In: Kapczinski F, Quevedo J, Izquierdo I. Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2000. p. 119-131.
  5. De Leon OA. Antiepileptic drugs for the acute and maintenance treatment of bipolar disorder. *Harvard Rev Psychiatry* 2001;9:209-22.
  6. McElroy SL, Keck PE, Stanton SP, Tugrul KC, Bennett JA, Strakowski SM. A randomized comparison of divalproex oral loading versus haloperidol in the initial treatment of acute psychotic mania. *J Clin Psychiatry* 1996;57:142-46.
  7. Petty F. GABA and mood disorders: a brief review and hypothesis. *J Affect Disord* 1995;34:275-81.
  8. Maes M, Calabrese J, Jayathilake K, Meltzer HY. Effects of subchronic treatment with valproate on 1-5 HTP-induced cortisol responses in mania: evidence for increased central serotonergic neurotransmission. *Psychiatr Res* 1997;71:67-76.
  9. Tung TC, Moreno RA. O papel do divalproato de sódio no tratamento dos transtornos do humor: eficácia, tolerabilidade e segurança. *Rev Psiq Clin* 2002;29(1):42-53.
  10. Ichikawa J, Meltzer HY. Valproate and carbamazepine increase prefrontal dopamine release by 5-HT1A receptor activation. *Eur J Pharmacol* 1999;380:R1-R3.
  11. Shiah IS, Yatham LN. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Bipolar Disorders* 2000;2(2):77-92.
  12. DeMet EM, Sokolski KN. Sodium valproate increases pupillary responsiveness to a cholinergic agonist in responders with mania. *Biol Psychiatry* 1999;46:432-6.
  13. Chen G, Yuan PX, Jiang YM, Huang DL, Hanji HK. Valproate robustly enhances AP-1 mediated gene-expression. *Molec Brain Res* 1999;64:52-8.
  14. O'Donnell T, Rotzinger S, Nakashima TT, Hanstock CC, Ulrich M, Silverstone PH. Chronic lithium and sodium valproate both decrease the concentration of myoinositol and increase the concentration of inositol monophosphates in rat brain. *Brain Research* 2000;88:84-91.
  15. Lacerda ALT, Soares JC, Tohen M. O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: revisão da literatura. *Rev Bras Psiquiatr* 2002;24(1):34-43.
  16. Gorenstein C, Pompéia S. Farmacocinética e farmacodinâmica dos benzodiazepínicos. In: Bernik, MA. Benzodiazepínicos: quatro décadas de experiência. ed. São Paulo: EDUSP, 1999. p. 29-43.
  17. Sadock BJ, Sadock VA. Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan e Sadock. 3 ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2002.
  18. Dewan MJ, Haldipur CV, Lane EE, Ispahani A, et al. Bipolar affective disorder. I. Comprehensive quantitative computed tomography. *Acta Psychiatr Scand* 1988; 77:670-6.
  19. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in young manic males – a controlled CT study. *J Affect Disord* 1982; 4:15-9.
  20. Weinberger D, DeLisi LE, Perman GP, Targum S, et al. Computed tomography in schizophreniform disorder and other acute psychiatric disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:778-83.
  21. Coffman JA, Bornstein RA, Olson SC, Schwarzkopf SB, et al. Cognitive impairment and cerebral structure by MRI in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1990; 27:1188-96.
  22. Schlaepfer TE, Harris GJ, Tien AY, et al. Decreased regional cortical gray matter volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151:842-8.
  23. Sax KW, Strakowski SM, Zimmerman ME, et al. Frontosubcortical neuroanatomy and the continuous performance test in mania. *Am J Psychiatry* 1999;156:139-41.
  24. Drevets WC, Price JL, Simpson Jr. JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997; 386:824-7.
  25. Ongur D, Drevets WC, Price JL. Gial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13290-5.
  26. Drevets WC, Ongur D, Price JL. Neuroimaging abnormalities in the subgenual prefrontal cortex: implications for the pathophysiology of familial mood disorders. *Mol Psychiatry* 1998 ;3:220-6.
  27. Hauser P, Altshuler LL, Berrettini W, et al. Temporal lobe measurement in primary affective disorder by magnetic resonance imaging. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989;1:128-34.
  28. Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ, et al. Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:736-41.
  29. Swayze VW, Andreasen NC, Allinger RJ, et al. Subcortical and temporal structures in affective disorder and schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 1992; 31:221-40.
  30. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder: a pilot study. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 254-60.
  31. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, et al. Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an MRI study demonstrating neuroanatomic specificity. *Arc Gen Psychiatry* 1998; 55:663-4.
  32. Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 1997; 41:1-4.
  33. Aylward EH, Roberts-Twille JV, Barta PE, et al. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1994; 151:687-93.
  34. Strakowski SM, Wilson DR, Tohen M, et al. Structural brain abnormalities in first-episode mania. *Biol Psychiatry* 1993; 33:602-9.
  35. Harvey I, Persaud R, Ron MA, et al. Volumetric MRI measurements in bipolars compared with schizophrenics and healthy controls. *Psychol Med* 1994; 24:689-99.
  36. Dupont RM, Jernigan T, Heindel W, et al. Magnetic resonance imaging and mood disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:747-55.
  37. Beats B, Levy R, Forster H. Ventricular enlargement and caudate hyperdensity in elderly depressives. *Biol Psychiatry* 1991; 30:452-8.
  38. Schlegel S, Kretschmann K. Computer tomography in affective disorder. Part I. Ventricular and sulcal measures. *Biol Psychiatry* 1987; 22:4-14.
  39. Nasrallah HA, Jacoby CG, McCalley-Whitters M. Cerebellar atrophy in schizophrenia and mania. *Lancet* 1981; 1:1102.
  40. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cortical atrophy in schizophrenia and mania: a comparative CT study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:439-41.
  41. Lippman S, Manshadi M, Baldwin H, et al. Cerebellar vermis dimensions on computerized tomographic scans of schizophrenic and bipolar patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139:667-8.
  42. Yates WR, Jacoby CG, Andreasen NC. Cerebellar atrophy in schizophrenia and affective disorder. *Am J*

- Psychiatry 1987; 144:465-7.
43. DelBello MP, Strakowski SM, Sax KW, et al. MRI analysis of the cerebellum in bipolar study: a pilot study. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21:63-8.
  44. Strakowski SM, DelBello MP, Adler C, et al. Neuroimaging in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000; 2:148-64.
  45. Ahearn EP, Steffens DC, Cassidy F, et al. Familial leukoencephalopathy in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155:1605-7.
  46. Altshuler LL, Curran JG, Hauser P, et al. T2 hyperintensities in bipolar disorder: magnetic resonance imaging comparison and literature meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1139-44.
  47. Soares JC, Krishnan RR, Keshavan MS. Nuclear magnetic resonance spectroscopy: new insights into the pathophysiology of mood disorders. *Depression* 1996; 4:14-30.
  48. Kato T, Inubushi T, Kato N. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:133-47.
  49. Tsai G, Coyle JT. N-acetylaspartate in neuropsychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 1995; 46:531-40.
  50. Miller BL, Chang L, Booth R, et al. In vivo H MRS choline: correlation with in vitro chemistry/histology. *Life Sci* 1996;58:1929-35.
  51. Berridge MJ, Downes CP, Hanley MR. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypotheses. *Cell* 1989; 59:411-9.
  52. Hamakawa H, Kato T, Murashita J, et al. Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of the basal ganglia in patients with affective disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998;248:53-8.
  53. Sharma R, Venkatasubramanian PN, Barany M, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in schizophrenic and affective patients. *Schizophr Res* 1992; 8:43-9.
  54. Lafer B, Renshaw PF, Sachs G, et al. Proton MRS of the basal ganglia in bipolar patients. *Biol Psychiatry (abstract)* 1994; 35:68S.
  55. Kato T, Hamakawa H, Shioiri T, et al. Choline-containing compounds detected by proton magnetic resonance spectroscopy in the basal ganglia in bipolar disorder. *J Psychiatry Neurosci* 1996; 21:248-54.
  56. Charles HC, Lazeyras F, Boyko O, et al. Elevated choline concentrations in basal ganglia of depressed patients. *Biol Psychiatry (abstract)* 1992; 31:99A.
  57. Renshaw PF, Lafer B, Christensen JD, et al. Proton MRS of the basal ganglia in major depression. *Biol Psychiatry (abstract)* 1994; 35:68S.
  58. Soares JC, Boada F, Spencer S, et al. NAA and choline measures in the anterior cingulate of bipolar disorder patients. *Biol Psychiatry (abstract)* 1999; 45:119S.
  59. Moore CM, Breeze JL, Gruber SA, et al. Choline, myo-inositol and mood in bipolar disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study of the anterior cingulate cortex. *Bipolar Disord* 2000; 2:207-16.
  60. Deicken RF, Eliaz Y, Feiwell R, et al. Increased thalamic N-acetylaspartate in male patients with familial bipolar I disorder. *Psychiatry Res* 2001;106:35-45.
  61. Winsberg ME, Sachs N, Tate DL, et al. Decreased dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate in bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2000;47:475-81.
  62. Bruhn H, Stoppe G, Staedt J, et al. Quantitative proton MRS in vivo shows cerebral myo-inositol and choline to be unchanged in manic-depressive patients treated with lithium. *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine (abstract)* 1993;1543.
  63. Yurgelun-Todd DA, Renshaw PF, Waternaux CM, et al. H spectroscopy of the temporal lobes in schizophrenic and bipolar patients. *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance in Medicine (abstract)* 1993;1539.
  64. Soares JC, Mann J. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiat Res* 1997;31:393-432.
  65. Kato T, Shiori T, Takahashi S, et al. Measurement of phosphoinositide metabolism in bipolar patients using in vivo P-MRS. *J Affect Disord* 1991; 22:185-90.
  66. Kato T, Takahashi S, Shiori T, et al. Brain phosphorus metabolism in depressive disorders detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1992;26:223-30.
  67. Deicken RF, Fein G, Weiner MW. Abnormal frontal lobe phosphorus metabolism in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995a;152:915-8.
  68. Deicken RF, Weiner MW, Fein G. Decreased temporal lobe phosphomonoesters in bipolar disorder. *J Affect Disord* 1995b; 33:195-9.
  69. Kato T, Shioiri T, Murashita J, et al. Phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy and ventricular enlargement in bipolar disorder. *Psychiatry Res* 1994a; 55:41-50.
  70. Kato T, Takahashi S, Shiori T, et al. Reduction of brain phosphocreatine in bipolar II disorder detected by phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy. *J Affect Disord* 1994b; 31:125-33.
  71. Yildiz A, Sachs GS, Dorer DJ, et al. P nuclear magnetic resonance spectroscopy findings in bipolar illness: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2001;106:187.
  72. Sullivan PF, Wilson DA, Mulder RT, Joyce PR. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in major depression. *Acta Psc Scand* 1997; 95:370-378.
  73. Nemeroff CB, Simon, Haggerty JJ, Evans DL. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-843.
  74. Post, RM; Kramlinger, KG; Joffe RT et al. Rapid cycling bipolar affective disorder: lack of relation to hypothyroidism. *Psychiatry Res*, 1997; 72:1-7.
  75. Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE. Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses of 51 patients. *Am J Psychiatry* 1988;145:1602-1603.
  76. Cole, DP; Thase, ME; Mallinger, AG et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry*, 2002; 159: 116-21.
  77. Duval F, Mokrani MC, Crocq MA, et al. Effect of antidepressant medication on morning and evening thyroid function tests during a major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 833-840.
  78. Joffe RT, Singer W. The effect of tricyclic antidepressants on basal thyroid hormone levels in depressed patients. *Pharmacopsychiatry* 1990;23:67-69.
  79. Bloom FE, Kupfer DJ. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1995.
  80. Duval F, Macher JP, Mokrani MC. Difference between evening and morning thyrotropin responses to protirelin in major depressive episode. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47: 443-448.
  81. Licht, RW. Drug treatment of mania: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 97: 387-97.
  82. Gershon S, Soares JC. Current therapeutic profile of lithium. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):16-20.
  83. Keck Jr PE, McElroy SL, Strakoski SM. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 6):74-81.
  84. Post, RM; Frye, M; Denicoff, K; Leverich, GS; Kimbrell, TA; Dunn, RT. Beyond lithium in the treatment of bipolar illness. *Neuropsychopharmacology*, 1998; 19: 206-19.
  85. Bowden, C, Brugger A, Swann A, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 1994;271(12):918-24.
  86. Pope Jr HG, McElroy SL, Keck Jr PE, et al. Valproate in

- the treatment of acute mania: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:62-8.
87. Swann A, Bowden CL, Morris D, et al. Depression during mania: Treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54(1):37-42.
  88. Gelenberg, AJ & Hopkins, HS. Antipsychotics in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57 (suppl): 49-52.
  89. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, Giedke H, Walden J. Valproate as an adjunct to neuroleptic medication for the treatment of acute episodes of mania: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *European Valproate Mania Study Group. J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 195-203.
  90. Ghaemi SN, Goodwin FK. Use of atypical antipsychotic agents in bipolar and schizoaffective disorders: review of the empirical literature. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 453-361.
  91. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnurr DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review. *Am J Psychiatry* 1994; 151:169-76.
  92. Müller-Oerlinghausen, B & Berghöfer, A. Bipolar Disorder. *The Lancet*. 2002; 359: 241-47.
  93. Goodwin FK, Murphy DL, Bunney WE. Lithium-carbonate treatment in depression and mania: a longitudinal double-blind study. *Arch Gen Psychiatry* 1969;21:486-96.
  94. Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, et al. Lithium response in unipolar versus bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1972;129:44-7.
  95. Greenspan K, Schildkraut JJ, Gordon EK, et al. Catecholamine metabolism in affective disorder-III: MHPG and other catecholamine metabolites in patients treated with lithium carbonate. *J Psychiatr Res* 1970;7:171-83.
  96. Noyes R Jr, Dempsey GM, Blum A, et al. Lithium treatment of depression. *Compr Psychiatry* 1974;15:187-93.
  97. Baron M, Gershon ES, Rudy V, et al. Lithium-carbonate response in depression. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:1107-11.
  98. Mendels J. Lithium in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 1976;133:373-8.
  99. Donnelly EF, Goodwin FK, Waldman IN, et al. Prediction of antidepressant responses to lithium. *Am J Psychiatry* 1978;135:552-6.
  100. Zornberg GL, Pope HG. Treatment of depression in bipolar disorder: new directions for research. *J Clin Psychopharmacology* 1993;13:397-408.
  101. Stokes PE, Shamoian CA, Stoll PM, et al. Efficacy of lithium as acute treatment of manic-depressive illness. *Lancet* 1971;1:1319-25.
  102. Fieve RR, Platman SR, Plutchik RR. The use of lithium in affective disorders: I. acute endogenous depression. *Am J Psychiatry* 1968;125:487-91.
  103. Thase ME. Treating depression and suicidality. 155th APA Annual Meeting; May 18-23, 2002; Philadelphia, Pa.
  104. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:431-4.
  105. Davis LL, Kabel D, Patel D, et al. Valproate as an antidepressant in major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 1996;32(4):647-52.
  106. Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, et al. Carbamazepine and its – 10, 11-epoxide metabolite in plasma and CSF: relationship to antidepressant response. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:673-6.
  107. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, et al. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry* 1986;143:29-34.
  108. Normann C, Hummel B, Scharer LO, Horn M, Grunze H, Walden J. Lamotrigine as adjunct to paroxetine in acute depression: a placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4); 337-344.
  109. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JÁ, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(2): 79-88.
  110. Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA. A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentine monotherapy in refractory mood disorders. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 607-614.
  111. Zevaj-Lacombe S, Tabarsi BA. Lamotrigine: a review of clinical studies in bipolar disorder. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 328-333.
  112. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63[suppl 3]: 5-9.
  113. Amsterdam JD, Garcia-España F: Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression. *J Affect Disord* 2000; 59 (3): 225-229.
  114. Amsterdam JD, Garcia-España F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr FW, Rosenbaum JF, Schweizer E, Beasley C. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode, *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(5): 414-417.
  115. Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1991; 148 (7): 910-916.
  116. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 195-198.
  117. Silverstone T. Moclobemide versus imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001; 104(2): 104-109.
  118. Sachs, GS; Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, Rosebaum JF. A double-blind trial of bupropion versus desipramine for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 391-93.
  119. Grossman F, Potter WZ, Brown EA, Maislin G. A double-blind study comparing idoxozan and bupropion in bipolar depressed patients. *J Affect Disord* 1999; 56: 237-243.
  120. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, Oakes R, Pitts CD. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6): 906-912.
  121. Vieta E, Martinez-aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Benabarre A, Einares M. A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 508-512.
  122. Post RM, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Rush AJ, Keck PE Jr, McElroy SL, Denicoff KD, Leverich GS, Kupka R, Nolen WA. Rate of switch in bipolar patients prospectively treated with second-generation antidepressants as augmentation to mood stabilizers. *Bipolar Disord* 2001; 3 (5): 259-265.
  123. Young LT, Joffe RT, Robb JCB, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis, I. Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression. *The American Journal of Psychiatry* 2000; 157 (1): 124-126.
  124. Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. The expert consensus guideline series: Medication treatment of bipolar disorder. *Postgrad Med Special Report* 2000; April: 1-104.
  125. Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kujawa M, Kimmel SE, Caban S. Current research on rapid cycling bipolar disorder and its treatment. *J Affect Disord* 2001;67(1-3):241-55.
  126. Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra

- G, Tondo L. Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatment. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1980;13(4):156-67.
127. Calabrese JR, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147(4):431-4.
128. Bauer MS, Calabrese J, Dunner DL, Post R, Whybrow PC, Gyulai L, Tay LK, Younkin SR, Bynum D, Lavori P, et al. Multisite data reanalysis of the validity of rapid cycling as a course modifier for bipolar disorder in DSM-IV. *Am J Psychiatry* 1994;151(4):506-15.
129. Haykal RF, Akiskal HS. Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients. *J Clin Psychiatry* 1990;51(11):450-5.
130. Calabrese JR, Rapport DJ, Kimmel SE, Reece B, Woysville MJ. Rapid cycling bipolar disorder and its treatment with valproate. *Can J Psychiatry* 1993;38(3 Suppl 2):S57-61.
131. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974;30(2):229-33.
132. Wehr TA, Turner EH, Shimada JM, Lowe CH, Barker C, Leibenluft E. Treatment of rapidly cycling bipolar patient by using extended bed rest and darkness to stabilize the timing and duration of sleep. *Biol Psychiatry* 1998;43(11):822-8.
133. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Bartoli L. Long-term outcome of lithium prophylaxis in bipolar disorder: a 5-year prospective study of 402 patients at a lithium clinic. *Am J Psychiatry* 1998;155(1):30-5.
134. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusunakar V, Ascher JA, Earl NL, Greene PL, Monaghan ET. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. *Lamictal 614 Study Group. J Clin Psychiatry* 2000;61(11):841-50.
135. Calabrese JR, Bowden C, Woysville MJ. Lithium and anticonvulsants in bipolar disorder. In: Blonome FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York: Raven Press; 1994. p. 1099-1111.
136. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993;27(3):138-45.
137. Calabrese JR, Shelton MD, Bowden CL, Rapport DJ, Suppes T, Shirley ER, Kimmel SE, Caban SJ. Bipolar rapid cycling: focus on depression as its hallmark. *J Clin Psychiatry* 2001;62:34-41.
138. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry* 1999;156(8):1164-9.
139. Calabrese JR, Kimmel SE, Woysville MJ, Rapport DJ, Faust CJ, Thompson PA, Meltzer HY. Clozapine for treatment-refractory mania. *Am J Psychiatry* 1996;153(6):759-64.
140. Gjessing R. *Contributions to the Somatology of Periodic Catatonia*. New York: Pergamon Press; 1976.
141. Bauer MS, Whybrow PC. Rapid cycling bipolar affective disorder. II. Treatment of refractory rapid cycling with high-dose levothyroxine: a preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(5):435-40.
142. Goodwin, F.K., & Jamison, K.R. (1990). *Manic Depressive Illness*. New York: Oxford University Press.
143. Geller, B., Fox, L.W., & Clark, K.A.. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow up of 6-to-12-year-old children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1994; 33 :461-468.
144. Sachs G, Lafer B. Child and adolescent mania. In: Goodnick PJ (ed.). *Mania. Clinical and research perspectives*. Washington, American Psychiatric Press, 1998.
145. Kupfer D, Frank E, Grochocinsky VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:120-5.
146. Geller B, Cooper T B, Sun K, Zimmerman B, Frazier J, Williams M, Heath J. Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary dependency. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1998; 37: 171-178.
147. Papatheodorou G, Kucher SP. Treatment of bipolar disorder in adolescents. In: Shulman, Tohen, Kucher, editors. *Mood disorders across the life span*. New York : Wiley; 1996. p.159-186.
148. Strober M, Morrell W, Lampert C, Burroughs J. Relapse following discontinuation of lithium maintenance therapy in adolescents with bipolar illness: A naturalistic study. *Am J Psychiatry* 1990;147: 457-471.
149. Garfinkel M, Garfinkel L, Himmelhoch J, McHugh, T. Lithium carbonate and carbamazepine: An effective treatment for adolescent manic or mixed bipolar patients. *Scientific Proceedings, Annual Meeting of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 1985; 41-42.
150. Post RM, Denicoff KD, Frye MA, Leverich G S. Re-evaluating carbamazepine prophylaxis in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 1997;170: 202-204.
151. Frazier JA, Meyer M C, Biederman J, Wozniac J, Wilens T, Spencer T J, Kim GS, Shapiro S. Risperidone treatment for juvenile bipolar disorder: A retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999; 38 :960-965.
152. Soutullo CA, Sorter MT, Foster K D, Mc Elroy SL, Kech P E. Olanzapine in the treatment of adolescent acute mania: A report of seven cases. *Journal of Affective disorders* 1999;53: 279-283.
153. Kovacs M, Pollock M. Bipolar comorbid conduct disorder in childhood and adolescence. *Journal of the American Academy Of Child and Adolescent Psychiatry* 1995;39: 715-723.
154. McDonald WM, Greenberg BD. Electroconvulsive therapy in the treatment of neuropsychiatric conditions and transcranial magnetic stimulation as a pathophysiological probe in neuropsychiatry. *Depress Anxiety* 2000;12(3):135-43.
155. Wassermann, E.M. & Lisanby, S.H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology*, v.112, p.1367-1377, 2001.
156. Burt T, Lisanby SH, Sackeim HA. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(1):73-103.
157. McNamara B, Ray JL, Arthurs J, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001;31(7):1141-6.
158. Nahas Z, Molloy MA, Hughes PL, Oliver NC, Arana GW, Risch SC, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation: perspectives for application in the treatment of bipolar and unipolar disorders. *Bipolar Disord* 1999; 1(2):73-80.
159. Kaplan, HI; Sadock, BJ; Grebb, JA. *Compêndio de Psiquiatria*. Porto alegre: Artes Médicas, 7ed., 1997.
160. Mukherjee, S; Sackeim, HÁ; Schnur, DB. Eletroconvulsiva therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*; 1994;15, 169-76.
161. Soares, MBM; Almeida, KM; Moreno, RA. Tratamento Médico-clínico. IN: Moreno, RA & Moreno, DH. *Transtorno Bipolar do Humor*. São Paulo: Lemos, 2002, p.267-322.

## RESUMO

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) caracteriza-se por oscilações do humor que causam prejuízos significativos no âmbito biopsicossocial. O interesse da comunidade científica por este transtorno vem aumentando nos últimos cinco anos em função de sua crescente prevalência associada ao refinamento diagnóstico, à ampliação do arsenal terapêutico e ao conhecimento dos avanços nas pesquisas da neurobiologia do transtorno.

A presente revisão aborda questões diagnósticas e terapêuticas aplicadas à neurobiologia dos THB, relacionando-as diretamente à terapêutica dos quadros de mania, hipomania, estados mistos, depressão bipolar e ciclagem rápida, da infância à idade adulta. São revisados criticamente importantes estudos realizados com diferentes fármacos potencialmente eficazes como estabilizadores do humor, nos diversos subdiagnósticos do THB. São analisados fármacos, tais como o lítio, anticonvulsivantes, antipsicóticos, benzodiazepínicos, bloqueadores dos canais de cálcio e hormônio tireoideo, bem como as possíveis bases biológicas para seus efeitos terapêuticos. Em síntese, este trabalho aborda os avanços da psicofarmacologia cuja eficácia é comprovada nos subtipos do THB, procurando relacioná-los com a neurobiologia deste transtorno.

*Descritores:* Transtorno de humor bipolar, neurobiologia, neuroendocrinologia, tratamento do THB.

## ABSTRACT

*Bipolar Disorder (BD) is characterized by mood swings that cause significant impairment in social, occupational, or other areas of functioning. During*

*the last years, new insights have been provided in the diagnosis, etiology, neurobiological basis and treatment of bipolar disorder.*

*This paper emphasizes recent studies related to some diagnostic and therapeutic aspects during manic episode, hypomanic, mixed episode, bipolar depression and rapid cycling, in children, adolescents and adults. Studies using proposed mood stabilizers, which present adequate methodological basis, including double – blind, controlled studies and which presented a significant number of patients were included and critically evaluated in this revision. Drugs such as the lithium, anticonvulsants, antipsychotics, benzodiazepines, calcium channels blockers and thyroid augmentation are proposed to be effective in certain diagnostic profiles. The possible biological bases for these drugs therapeutic effects are also revised. In summary, this article focuses on recent and important psychopharmacological progresses on the treatment of BD subtypes. Furthermore, the revision presents possible biological basis to explain the therapeutic profile of these drugs.*

*Keywords:* Bipolar disorder, neurobiology, neuroendocrinology, treatment of bipolar disorder.

*Title:* Bipolar disorder: neurobiology and therapeutic decision of psychopharmacological treatments

Endereço para correspondência:  
Rodrigo Machado Vieira  
Rua Cel. Lucas de Oliveira, 185/304  
90440-011 – Porto Alegre – RS  
E-mail: rvieira@pro.via-rs.com.br

Copyright © Revista de Psiquiatria  
do Rio Grande do Sul – SPRS