

O tratamento farmacológico do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e crítica dos aspectos metodológicos dos estudos clínicos modernos

The pharmacological treatment of bipolar disorder: a systematic and critical review of the methodological aspects of modern clinical trials

Elie Cheniaux^{1,2}

¹ Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

² Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Resumo

Objetivo: Revisar sistematicamente os principais estudos clínicos sobre o tratamento farmacológico do transtorno bipolar e fazer uma análise crítica de seus aspectos metodológicos. **Método:** Realizou-se uma busca nas bases de dados Medline, ISI e PsycINFO, utilizando-se os seguintes termos de busca: “bipolar”, “randomized”, “placebo” e “controlled”. Foram selecionados estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo sobre o tratamento farmacológico do transtorno bipolar. Além disso, de acordo com os nossos critérios, as amostras deveriam ser de no mínimo 100 pacientes e a substância testada deveria ser usada como monoterapia. **Resultados:** 34 artigos se adequaram aos critérios de seleção. Todas as substâncias atualmente indicadas para mania, depressão bipolar e para o tratamento de manutenção foram mais eficazes que o placebo em pelo menos um estudo. Todavia, esses estudos tiveram amostras altamente selecionadas, altas taxas de abandono e baixas taxas de resposta clínica. **Conclusão:** Os modernos estudos clínicos sobre o tratamento farmacológico do transtorno bipolar apresentam algumas importantes limitações metodológicas. Assim, seus resultados devem ser considerados com cautela.

Descritores: Transtorno bipolar; Farmacoterapia; Revisão; Metodologia; Ensaio clínico como assunto

Abstract

Objective: To review systematically the main clinical trials on the pharmacological treatment of bipolar disorder and to make a critical analysis of their methodological aspects. **Method:** A search in Medline, ISI and PsycINFO databases was conducted, using the following search terms: “bipolar”, “randomized”, “placebo” and “controlled”. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials on the pharmacological treatment of bipolar disorder were selected. Besides, according to our criteria, samples had to consist of at least 100 patients and experimental drug had to be used as monotherapy. **Results:** 34 articles met our selection criteria. All drugs currently indicated for mania, bipolar depression and maintenance treatment of bipolar disorder were more effective than placebo in at least one clinical trial. However, these studies had highly selected samples, high dropout rates and low response rates. **Conclusion:** Modern clinical trials on pharmacological treatment of bipolar disorder have important methodological limitations. So, their results should be taken with caution.

Descriptors: Bipolar disorder; Pharmacotherapy; Review; Methodology; Clinical trials as topic

Introdução

O tratamento de indivíduos com transtorno bipolar é uma tarefa altamente complexa. Antes de tudo, porque envolve estratégias distintas nas diferentes fases da doença: mania, depressão e eutímia. Até o momento, receberam aprovação do *Food and Drug Administration* (FDA), a agência americana responsável

pelo controle de medicamentos e alimentos, para o tratamento da mania o lítio, a clorpromazina, a carbamazepina, o divalproato e diversos antipsicóticos atípicos – a risperidona, a olanzapina, a quetiapina, a ziprasidona, o aripiprazol¹ e, mais recentemente, a asenapina². Para a depressão bipolar, foram aprovados apenas a

Correspondência

Elie Cheniaux
R. Santa Clara, 50 / 1213 – Copacabana
22041-012 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Tel./Fax: (+55 21) 2547-0670
E-mail: echeniaux@gmail.com

Submitted: 22 Maio 2010
Accepted: 7 Julho 2010

combinação olanzapina-fluoxetina e a quetiapina³. Por fim, o FDA recomenda para o tratamento de manutenção o lítio, a olanzapina, o aripiprazol e a lamotrigina⁴. Todas essas substâncias, exceto a clorpromazina⁵, demonstraram sua eficácia por meio de estudos clínicos com grandes amostras, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo.

Diante dessa multiplicidade de opções terapêuticas consideradas eficazes, poderíamos imaginar um cenário bastante otimista para os pacientes que sofrem de transtorno bipolar. No entanto, o que se observa é que grande parte desses pacientes, mesmo seguindo um tratamento regular e adequado, apresenta uma evolução desfavorável. Em um estudo multicêntrico recente⁶, 1.469 bipolares, submetidos ao “melhor tratamento disponível”, foram acompanhados durante dois anos. Neste período, apenas 58,4% dos pacientes apresentaram em algum momento remissão dos sintomas afetivos, e, entre aqueles que conseguiram ficar assintomáticos, 48,5% tiveram recorrências.

Em função desse aparente contraste entre a observação clínica diária e os resultados dos mais importantes estudos clínicos sobre a eficácia do tratamento farmacológico do transtorno bipolar, realizamos uma revisão sistemática desses estudos com o objetivo de fazer uma análise crítica de seus aspectos metodológicos.

Método

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura científica sobre a eficácia do tratamento farmacológico do transtorno bipolar. Buscaram-se especificamente estudos clínicos com grandes amostras, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. Foram utilizadas as bases de dados Medline, ISI e PsycINFO, no dia 5 de maio de 2010. Não houve nenhuma restrição quanto ao período da publicação. Os termos de busca empregados foram “bipolar”, “randomized”, “placebo” e “controlled”.

Só foram selecionados estudos nos quais a substância testada foi empregada como monoterapia. A única exceção em relação a este critério foi a combinação olanzapina-fluoxetina, devido ao fato de esta associação de substâncias ter sido lançada no mercado como um único medicamento. Embora, na prática clínica diária, os pacientes que sofrem de transtorno bipolar sejam muito frequentemente tratados com mais de um medicamento ao mesmo tempo, o FDA, via de regra, analisa a eficácia de uma determinada substância com base em estudos que a empregam como monoterapia.

Com o objetivo de eliminar estudos com amostras muito pequenas, estipulou-se que só seriam incluídos aqueles com pelo menos 100 pacientes. Além disso, as amostras deveriam ser constituídas apenas por indivíduos adultos.

Não houve procura por estudos não publicados. Quando resultados diferentes relativos a uma mesma amostra eram publicados em artigos diferentes, somente o estudo original foi selecionado. Assim, estudos com análises *ad hoc* de subamostras ou que representavam prolongamentos de estudos originais não foram considerados.

Resultados

Na busca inicial, encontrou-se um total de 647 referências no Medline, 562 no ISI e 235 no PsycINFO. Após análise dos resumos e, em alguns casos, do texto integral do artigo, foram selecionados 34 artigos. A maioria das referências excluídas consistiu em artigos de revisão, relatos de caso e cartas para o editor. Entre os estudos clínicos não selecionados, foram comuns os abertos ou não comparativos, com duas ou mais substâncias combinadas, ou com amostras formadas exclusivamente por crianças ou adolescentes.

1. Tratamento da mania bipolar

A Tabela 1 apresenta as informações dos 21 artigos encontrados sobre o tratamento farmacológico da mania que se adequaram aos critérios de seleção. Os 21 artigos se referem a 24 estudos clínicos, já que um dos artigos⁷ apresentou os resultados de quatro estudos clínicos. Nesses estudos, 11 diferentes substâncias foram comparadas com placebo, sendo que em dez deles havia mais de uma substância ativa sendo testada. Em todos os estudos, foi utilizada a redução no escore total de uma escala de sintomas maníacos como medida primária de eficácia. Apenas três estudos⁸⁻¹⁰ não permitiram a inclusão de pacientes em estado misto nas amostras.

De acordo com os resultados, observou-se superioridade do lítio sobre o placebo em cinco estudos, publicados em quatro artigos^{7,8,11,12}, da carbamazepina em dois estudos^{13,14}, do divalproato em dois estudos^{11,15}, da olanzapina em cinco estudos¹⁶⁻²⁰, do aripiprazol em quatro estudos^{12,21-23}, da ziprasidona em dois estudos^{24,25}, da risperidona em dois estudos^{9,26}, da quetiapina em dois estudos^{8,10}, da asenapina em dois estudos^{16,17} e do haloperidol em dois estudos^{10,23}.

Todos os quatro estudos com o topiramato foram negativos⁷. Em dois deles, o topiramato também foi inferior ao lítio. Em dois estudos, o divalproato foi equivalente ao placebo^{20,27}. Em um desses dois estudos²⁰, o divalproato também não se distinguiu da olanzapina, embora esta tenha apresentado um resultado positivo. Num estudo no qual tanto o haloperidol como a quetiapina foram superiores ao placebo, o haloperidol também foi superior à quetiapina¹⁰. Por fim, num estudo em que a olanzapina e a asenapina foram consideradas eficazes, a olanzapina levou a uma redução significativamente maior na escala de mania do que a asenapina¹⁷.

Apenas em nove estudos há informações sobre a taxa de virada para depressão durante o tratamento. Com relação a esse aspecto, o lítio^{7,8,12}, o topiramato⁷, o aripiprazol^{12,23}, a olanzapina¹⁶⁻¹⁹, a quetiapina^{8,10}, o haloperidol^{10,23} e a asenapina^{16,17} não se distinguiram do placebo.

Nos estudos sobre o tratamento da mania, os tamanhos das amostras foram bastante elevados, variando entre 115¹⁹ e 521²⁰ pacientes. Todavia, uma parte significativa dos pacientes avaliados na triagem inicial não foi incluída no estudo. Foram comuns entre os critérios de exclusão um risco importante de violência ou suicídio e comorbidade com um transtorno de abuso ou dependência de substância ou com doença clínica. Dos 24 estudos,

Tabela 1 – Estudos farmacológicos do tratamento da mania

Estudo	Pacientes triados	Pacientes randomizados*	Amostra e desenho	Duração	Pacientes que completaram o estudo**	Redução na escala de mania	Taxa de resposta	Taxa de virada para depressão
Bowden et al., 1994	Sem informações	179	DIVAL (n = 69) vs. Li (n = 36) vs. PLC (n = 74)	Três semanas	DIVAL: 52%, Li: 39%, PLC: 36%	DIVAL e Li > PLC (MRS)	DIVAL (48%) e Li (49%) > PLC (25%)	Sem informações
Bowden et al., 2005	Sem informações	302	QTP (n = 107) vs. Li (n = 98) vs. PLC (n = 97)	Três semanas	QTP: 67,3%, Li: 68,4%, PLC: 36,1%	QTP e Li > PLC (YMRS)	QTP (53,3%) e Li (53,1%) > PLC (27,4%)	QTP (5,6%) = Li (1%) = PLC (1%) (MADRS)
Kushner et al., 2006 #	Sem informações	1087	TOPI 400mg (n = 433) vs. Li (n = 227) vs. PLC (n = 427)	Três semanas	TOPI 400mg: 56-87%, Li: 74-82%, PLC: 72-87%	TOPI 400mg = Li > PLC (YMRS)	TOPI 400mg (27%) = PLC (28%) > Li (46%) > PLC	TOPI 400mg (14%) = Li (7%) = PLC (12%) (MADRS)
Keck et al., 2009	715	480 (67,1%)	ARPZ (n = 155) vs. Li (n = 160) vs. PLC (n = 165)	Três semanas	ARPZ: 47%, Li: 49%, PLC: 47%	ARPZ e Li > PLC (YMRS)	ARPZ (46,8%) e Li (46,8%) > PLC (34,4%)	ARPZ (10,4%) = Li (14,8%) = PLC (12,3%) (MADRS)
Weisler et al., 2004	Sem informações	204	CBZ (n = 101) vs. PLC (n = 103)	Três semanas	CBZ: 49,6%, PLC: 55,7% (total: 47,1%)	CBZ > PLC (YMRS)	CBZ (41,5%) > PLC (22,4%)	Sem informações
Weisler et al., 2005	Sem informações	239	CBZ (n = 122) vs. PLC (n = 117)	Três semanas	CBZ: 65,6%, PLC: 54,7% (total: 60,3%)	CBZ > PLC (YMRS)	CBZ (61%) > PLC (29%)	Sem informações
Bowden et al., 2006	Sem informações	377	DIVAL (n = 192) vs. PLC (n = 185)	Três semanas	DIVAL: 58%, PLC: 52%	DIVAL > PLC (YMRS)	DIVAL (48%) > PLC (34%)	Sem informações
Hirschfeld et al., 2010	289	225 (77,9%)	DIVAL (n = 147) vs. PLC (n = 78)	Três semanas	DIVAL: 17%, PLC: 17,9%	DIVAL = PLC (MRS)	Sem informações	Sem informações
Tohen et al., 2008	782	521 (66,6%)	OLZ (n = 215) vs. DIVAL (n = 201) vs. PLC (n = 105)	Três semanas	OLZ: 74%, DIVAL: 75,1%, PLC: 73,3% (total: 74,3%)	OLZ > PLC OLZ = DIVAL DIVAL = PLC (YMRS)	OLZ (40,8%) = DIVAL (40,3%) = PLC (31,3%)	Sem informações
Tohen et al., 1999	Sem informações	139	OLZ (n = 70) vs. PLC (n = 69)	Três semanas	OLZ: 61,4%, PLC: 34,6%	OLZ > PLC (YMRS)	OLZ (48,6%) > PLC (24,2%)	OLZ (12,9%) = PLC (11,6%) (HAM-D)
Tohen et al., 2000	Sem informações	115	OLZ (n = 55) vs. PLC (n = 60)	Quatro semanas	OLZ: 61,8%, PLC: 41,7% (total: 51,3%)	OLZ > PLC (YMRS)	OLZ (65%) > PLC (43%)	OLZ (11,1%) = PLC (17,9%) (HAM-D)
McIntyre et al., 2009	654	488 (74,6%)	ASN (n = 194) vs. OLZ (n = 191) vs. PLC (n = 104)	Três semanas	ASN: 62,9%, OLZ: 79,6%, PLC: 61,5%	ASN e OLZ > PLC (YMRS)	ASN (42,3%) e OLZ (50%) > PLC (25,2%)	ASN (1,6%) = OLZ (1,1%) = PLC (2%) (MADRS)
McIntyre et al., 2010	611	488 (79,9%)	ASN (n = 185) vs. OLZ (n = 205) vs. PLC (n = 98)	Três semanas	ASN: 67%, OLZ: 78,5%, PLC: 58,2%	OLZ > ASN > PLC (YMRS)	OLZ (54,7%) > ASN (42,6%) > PLC (34%)	ASN (0%) = OLZ (1%) = PLC (4,4%) (MADRS)
Keck et al., 2003a	Sem informações	262	ARPZ (n = 130) vs. PLC (n = 132)	Três semanas	ARPZ: 42%, PLC: 21% (total: 31%)	ARPZ > PLC (YMRS)	ARPZ (40%) > PLC (19%)	Sem informações
Sachs et al., 2006	Sem informações	272	ARPZ (n = 137) vs. PLC (n = 135)	Três semanas	ARPZ: 55%, PLC: 52% (total: 53%)	ARPZ > PLC (YMRS)	ARPZ (56%) > PLC (32%)	Sem informações
Young et al., 2009	614	485 (79%)	ARPZ (n = 167) vs. HAL (n = 165) vs. PLC (n = 153)	Três semanas	ARPZ: 75%, HAL: 73%, PLC: 71%	ARPZ e HAL > PLC (YMRS)	ARPZ (47%) e HAL (49,7%) > PLC (38,2%)	ARPZ (6%) = HAL (1,9%) = PLC (4,6%) (MADRS)
Keck et al., 2003b	274	210 (76,6%)	ZPRS (n = 140) vs. PLC (n = 70)	Três semanas	ZPRS: 53,6%, PLC: 44,3% (total: 50,5%)	ZPRS > PLC (MRS)	ZPRS (50%) > PLC (35%)	Sem informações
Potkin et al., 2005	280	206 (73,6%)	ZPRS (n = 140) vs. PLC (n = 66)	Três semanas	ZPRS: 61%, PLC: 55%	ZPRS > PLC (MRS)	ZPRS (46%) > PLC (29%)	Sem informações
Hirschfeld et al., 2004	337	259 (76,9%)	RISP (n = 134) vs. PLC (n = 125)	Três semanas	RISP: 56%, PLC: 42%	RISP > PLC (YMRS)	RISP (43%) > PLC (24%)	Sem informações
Khanna et al., 2005	324	290 (89,5%)	RISP (n = 146) vs. PLC (n = 144)	Três semanas	RISP: 89%, PLC: 71%	RISP > PLC (YMRS)	RISP (73%) > PLC (36%)	Sem informações
McIntyre et al., 2005	353	302 (85,6%)	QTP (n = 102) vs. HAL (n = 99) vs. PLC (n = 101)	Três semanas	QTP: 64,7%, HAL: 77,8%, PLC: 60,4%	HAL > QTP > PLC (YMRS)	QTP (42,6%) = PLC (35%) > HAL (56,1%) > PLC	QTP (2,9%) = HAL (8,1%) = PLC (8,9%)

ARPZ: aripiprazol; ASN: asenapina; CBZ: carbamazepina; DIVAL: divalproato de sódio; HAL: haloperidol; Li: lítio; OLZ: olanzapina; PLC: placebo; QTP: quetiapina; RISP: risperidona; TOPI: topiramato; ZPRS: ziprasidona; HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MRS: Mania Rating Scale (a partir do SAD-S-C); YMRS: Young Mania Rating Scale. * Percentagens relativas ao número de pacientes triados. ** Percentagens relativas ao número de pacientes randomizados. # Neste artigo estão reunidos os dados de quatro estudos.

em 13 não há nenhuma informação sobre o número de pacientes inicialmente triados^{7,8,11,13-15,18,19,21,22}. Dos 11 estudos restantes, em nove mais de um quinto dos pacientes foi excluído já na triagem inicial^{9,12,16,17,20,23-25,27}. Entre esses nove estudos, dois se caracterizaram pela exclusão de cerca de um terço dos pacientes antes da fase de randomização^{12,20}.

Observou-se que uma parte significativa dos pacientes randomizados não completou os estudos. Em 16 dos 24 estudos, pelo menos um terço dos pacientes não chegou ao fim do período previsto de tratamento, de três ou quatro semanas^{7-9,11-15,18,19,21,22,24,25,27}. Em sete desses 16 estudos, a taxa de abandono foi superior a 50%^{9,11-13,18,21,27}.

Em diversos estudos, a taxa de resposta (isto é, a proporção de pacientes que tiveram uma redução de pelo menos 50% no escore total da escala de mania) foi inferior a 50%. Isso aconteceu em três estudos com o lítio^{7,11,12}, em um com a carbamazepina¹³, em três com o divalproato^{11,15,20}, em dois com a olanzapina^{18,20}, em três com o aripiprazol^{12,21,23}, em dois com a asenapina^{16,17}, em um com a ziprasidona²⁵, em um com a risperidona⁹, em um com a quetiapina¹⁰ e em um com o haloperidol²³.

Em quatro estudos, embora o medicamento tenha apresentado uma redução na escala de mania significativamente maior que o placebo, ele não se distinguiu do placebo quanto à taxa de resposta. Essa situação ocorreu com a olanzapina²⁰, a quetiapina¹⁰, a asenapina¹⁷, o aripiprazol e o haloperidol²³.

2. Tratamento da depressão bipolar

A Tabela 2 apresenta os dados dos sete artigos referentes ao tratamento farmacológico da depressão bipolar. Esses sete artigos trazem os resultados de 11 estudos clínicos, pois um artigo apresenta os resultados de cinco estudos clínicos²⁸, outro artigo é relativo a outros dois estudos clínicos²⁹ e as informações de um mesmo estudo clínico são expostas em dois artigos^{28,30}. Com uma única exceção³¹, os estudos clínicos compararam uma única substância ao placebo. Em todos os estudos, foi utilizada a redução no escore total de uma escala de depressão como medida primária de eficácia.

Num mesmo estudo³¹, a combinação olanzapina-fluoxetina e a olanzapina distinguiram-se do placebo, sendo que a combinação olanzapina-fluoxetina foi também superior à olanzapina. A quetiapina foi avaliada em três estudos³²⁻³⁴ e, em todos eles, foi superior ao placebo. Já os cinco estudos com a lamotrigina foram negativos, embora, em um deles, ela tenha se diferenciado do placebo numa medida secundária de eficácia^{28,30}. Os dois estudos com o aripiprazol também foram negativos²⁹.

Em dez dos 11 estudos, a substância investigada não se distinguiu do placebo quanto à taxa de virada para mania ou hipomania^{28-32,34}. No estudo restante³³, a quetiapina levou a um número significativamente menor de viradas que o placebo.

As amostras dos estudos sobre o tratamento da depressão bipolar foram grandes, variando de 195³⁰ a 833³¹ pacientes. No entanto, muitos pacientes avaliados na triagem inicial não chegaram à etapa de randomização do estudo em função da

aplicação de diversos critérios de exclusão. Entre estes critérios, foram comuns: comorbidade com outro transtorno mental do eixo I, especialmente um transtorno de abuso ou dependência de substância, risco importante de violência ou suicídio e doença clínica significativa. Em sete dos 11 estudos não há informações sobre quantos pacientes foram excluídos já na primeira etapa. Nos quatro estudos restantes, foram incluídos de 64,6%³³ a 77,7%³¹ dos pacientes avaliados na triagem inicial. Com exceção de um estudo³¹, em todos os outros as amostras eram compostas exclusivamente por pacientes ambulatoriais.

Em oito dos 11 estudos, mais de um terço dos pacientes randomizados abandonou o tratamento antes do final do período estipulado, de sete a dez semanas^{28,29,31-34}. Em um desses oito estudos, essa taxa foi superior a 50%³¹.

Com relação às taxas de resposta, a lamotrigina^{28,30} e o aripiprazol²⁹ não se distinguiram do placebo. Embora a taxa de resposta com a olanzapina tenha sido significativamente superior à obtida com o placebo, ela foi de apenas 39%.

3. Tratamento de manutenção no transtorno bipolar

A Tabela 3 apresenta os resultados dos seis artigos que investigaram o tratamento de manutenção no transtorno bipolar, que correspondem a seis estudos diferentes. Em todos os estudos, os pacientes foram randomizados após alcançarem remissão sintomática de um episódio afetivo agudo, durante o qual foram tratados de forma aberta. Em cinco estudos³⁵⁻³⁹, os pacientes tinham apresentado um episódio maníaco, hipomaníaco ou misto e, no estudo restante⁴⁰, um episódio depressivo. Nos seis estudos, a medida primária de eficácia foi o tempo para a recorrência de um episódio afetivo. Dependendo do estudo, o que indicava o surgimento de um novo episódio afetivo era um aumento dos escores nas escalas de mania ou depressão, a necessidade de associar uma nova substância ao tratamento, ou hospitalização.

Num estudo com o divalproato e o lítio³⁵, ambas as substâncias não se diferenciaram do placebo quanto à prevenção de novos episódios afetivos. Os dois estudos com a lamotrigina e o lítio apresentaram resultados idênticos: as duas substâncias foram superiores ao placebo na prevenção de episódios afetivos em geral; o lítio se distinguiu do placebo na prevenção de episódios maníacos, mas a lamotrigina não; e a lamotrigina se distinguiu do placebo na prevenção de episódios depressivos, mas o lítio não^{36,40}. Já a olanzapina foi superior ao placebo tanto na profilaxia de episódios maníacos como de depressivos³⁹. Por fim, os estudos com o aripiprazol³⁷ e com a risperidona injetável de ação prolongada³⁸ tiveram resultados semelhantes: as duas substâncias se diferenciaram do placebo na prevenção de episódios afetivos em geral e maníacos, mas não na prevenção de episódios depressivos.

Os tamanhos das amostras nos seis estudos variaram de 161³⁷ a 463⁴⁰ pacientes. Apenas uma parte dos pacientes tratados durante o episódio afetivo agudo tornou-se eutímica e pôde ser randomizada: entre 25,4%³⁷ e 65,1%³⁵. Nos dois estudos com a lamotrigina e o lítio^{36,40}, foram randomizados somente os pacientes que tinham apresentado remissão sintomática com o uso da lamotrigina.

Tabela 2 – Estudos farmacológicos do tratamento da depressão bipolar

Estudo	Pacientes triados	Pacientes randomizados*	Amostra e desenho	Duração	Pacientes que completaram o estudo**	Redução na escala de depressão	Taxa de resposta	Taxa de virada para mania ou hipomania
Tohen et al., 2003	1072	833 (77,7%)	OLZ-FLU (n = 86) vs. OLZ (n = 370) vs. PLC (n = 377)	Oito semanas	OLZ-FLU: 64%, OLZ: 68,4%, PLC: 38,5%	OLZ-FLU > OLZ > PLC (MADRS)	OLZ-FLU (56,1%) > OLZ (39%) > PLC (30,4%)	OLZ-FLU > OLZ > PLC (MADRS)
Calabrese et al., 2005	838	542 (64,7%)	QTP 600mg (n = 180) vs. QTP 300mg (n = 181) vs. PLC (n = 181)	Oito semanas	QTP 600mg: 54%, QTP 300mg: 67%, PLC: 59%	QTP 600mg e QTP 300mg > PLC (MADRS)	QTP 600mg (56,2%) e QTP 300mg (57,6%) > PLC (36,1%)	QTP (3%) = PLC (3,9%) (YMRS)
Thase et al., 2006	788	509 (64,6%)	QTP 600mg (n = 169) vs. QTP 300mg (n = 172) vs. PLC (n = 168)	Oito semanas	QTP 600mg: 53,3%, QTP 300mg: 58,7%, PLC: 65,5% (total: 59%)	QTP 600mg e QTP 300mg > PLC (MADRS)	QTP 600mg (58,3%) e QTP 300mg (60%) > PLC (44,7%)	QTP 600mg (3,6%) = PLC (6,6%) (YMRS) QTP 300mg (1,8%) < PLC (YMRS)
Suppes et al., 2010	418	277 (66,3%)	QTP 300mg (n = 139) vs. PLC (n = 138)	Oito semanas	QTP X R 300mg: 62,1%, PLC: 68,6%	QTP X R 300mg > PLC (MADRS)	QTP X R 300mg (65,4%) > PLC (43,1%)	QTP X R 300mg (4,4%) = PLC (6,4%)
Calabrese et al., 1999 [Calabrese et al., 2008 (estudo 1)]	Sem informações	195	LMTG 200mg (n = 63) vs. LMTG 50mg (n = 66) vs. PLC (n = 66)	Sete semanas	LMTG 200mg: 71%, LMTG 50mg: 65%, PLC: 71%	LMTG 200mg e LMTG 50mg = PLC (HAM-D) LMTG 200mg > PLC (MADRS)***	LMTG 200mg (51%) e LMTG 50mg (45%) = PLC (37%) (HAM-D)	MTG 200mg (8%) = LMTG 50mg (3%) = PLC (5%) (MRS)
Calabrese et al., 2008 (estudo 2)	Sem informações	206	LMTG 100-400mg (n = 103) vs. PLC (n = 103)	Dez semanas	LMTG: 66%, PLC: 67%	LMTG = PLC (HAM-D)	LMTG = PLC (HAM-D)	LMTG (7%) = PLC (4%)
Calabrese et al., 2008 (estudo 3)	Sem informações	257	LMTG 200mg (n = 133) vs. PLC (n = 124)	Oito semanas	LMTG: 61%, PLC: 73%	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG (<5%) = PLC (<5%)
Calabrese et al., 2008 (estudo 4)	Sem informações	221	LMTG 200mg (n = 111) vs. PLC (n = 110)	Oito semanas	LMTG: 73%, PLC: 67%	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG (<5%) = PLC (<5%)
Calabrese et al., 2008 (estudo 5)	Sem informações	259	LMTG 200mg (n = 131) vs. PLC (n = 128)	Oito semanas	LMTG: 60%, PLC: 57%	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG = PLC (MADRS)	LMTG (<5%) = PLC (<5%)
Thase et al., 2008 (estudo 1)	Sem informações	374	ARPZ (n = 186) vs. PLC (n = 188)	Oito semanas	ARPZ: 53,2%, PLC: 64,9%	ARPZ = PLC (MADRS)	ARPZ (43,2%) = PLC (39%) (MADRS)	ARPZ (3,9%) = PLC (2,2%) (YMRS)
Thase et al., 2008 (estudo 2)	Sem informações	375	ARPZ (n = 187) vs. PLC (n = 188)	Oito semanas	ARPZ: 58,8%, PLC: 70,2%	ARPZ = PLC (MADRS)	ARPZ (44,6%) = PLC (44,3%) (MADRS)	ARPZ (2,2%) = PLC (1,1%) (YMRS)

ARPZ: aripiprazol; LMTG: lamotrigina; OLZ: olanzapina; OLZ-FLU: combinação olanzapina-fluoxetina; PLC: placebo; QTP: quetiapina; HAM-D: Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MRS: Mania Rating Scale (a partir do SADS-C); YMRS: Young Mania Rating Scale.

* Percentagens relativas ao número de pacientes triados.

** Percentagens relativas ao número de pacientes randomizados.

*** Medida secundária de eficácia.

Tabela 3 – Estudos farmacológicos do tratamento de manutenção do transtorno bipolar

Estudo	Pacientes tratados durante episódio afetivo agudo	Pacientes randomizados*	Amostra e desenho	Duração	Pacientes que completaram o estudo**	Tempo para recorrência de um episódio afetivo			Taxa de não-recorrência
						Em geral	Maniaco	Depressivo	
Bowden et al., 2000	571 (em mania)	372 (65,1%)	DIVAL (n = 187) vs. Li (n = 91) vs. PLC (n = 94)	52 semanas	DIVAL: 38% Li: 24%, PLC: 25%	DIVAL = Li = PLC	Sem informações	Sem informações	DIVAL (76%) > PLC (62%) Li (69%) = DIVAL e PLC
Bowden et al., 2003	349 (em mania, hipomania, tratados com LMTG)	175 (50,1%)	LMTG (n = 59) vs. Li (n = 46) vs. PLC (n = 70)	18 meses	LMTG: 5% Li: 2%, PLC: 0%	LMTG e Li > PLC LMTG = Li	Li > PLC LMTG = PLC	LMTG > PLC Li = PLC	LMTG (53%) = Li (61%) = PLC (30%)
Calabrese et al., 2003	966 (em mania ou depressão, tratados com LMTG)	463 (497,9%)	LMTG (n = 221) vs. Li (n = 121) vs. PLC (n = 121)	18 meses	LMTG: 17%, Li: 17%, PLC: 10%	LMTG e Li > PLC LMTG = Li	Li > PLC LMTG = PLC	LMTG > PLC Li = PLC	LMTG (46%) = Li (54%) = PLC (45%)
Tohen et al., 2006	731 (em mania ou episódio misto, tratados com O LZ)	361 (49,4%)	OLZ (n = 225) vs. PLC (n = 136)	48 semanas	OLZ: 21,3%, PLC: 6,6%	OLZ > PLC	OLZ > PLC	OLZ > PLC	OLZ (53,3%) > PLC (19,9%)
Keck et al., 2006	633 (em mania ou episódio misto, tratados com ARPZ)	161 (25,4%)	ARPZ (n = 78) vs. PLC (n = 83)	26 semanas	ARPZ: 50%, PLC: 34%	ARPZ > PLC	ARPZ > PLC	ARPZ = PLC	ARPZ (75%) > PLC (57%)
Quiroz et al., 2010	559 (em mania ou episódio misto, tratados com RISP depot)	303 (54,2%)	RISP depot (n = 154) vs. PLC (n = 149)	24 meses	RISP depot: 46,8%, PLC: 20,8%	RISP depot > PLC	RISP depot > PLC	RISP depot = PLC	RISP depot (70%) > PLC (44%)

ARPZ: aripiprazol; DIVAL: divalproato de sódio; LMTG: lamotrigina; Li: lítio; OLZ: olanzapina; PLC: placebo; RISP depot: risperidona de ação prolongada.

* Percentagens relativas ao número de pacientes tratados durante episódio afetivo agudo.

** Percentagens relativas ao número de pacientes randomizados.

Nos estudos com a olanzapina³⁹, o aripiprazol³⁷ e a risperidona injetável de ação prolongada³⁸, a substância comparada ao placebo foi a mesma que tinha se mostrado eficaz no tratamento do episódio afetivo agudo.

A duração de cada estudo variou de 26 semanas³⁷ a 24 meses³⁸. Em todos os seis estudos³⁵⁻⁴⁰, mais da metade dos pacientes randomizados não permaneceu até o final. Em três desses seis estudos, a taxa de abandono foi superior a 80%^{36,39,40}.

Nos dois estudos com a lamotrigina e o lítio^{36,40}, embora essas duas substâncias tenham sido associadas a um tempo para a recorrência de um episódio afetivo em geral maior que o placebo, elas não se diferenciaram significativamente do placebo quanto à taxa de não recorrência.

Discussão

O presente trabalho apresenta uma revisão sistemática dos estudos clínicos com grandes amostras, randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo que investigaram a eficácia do tratamento farmacológico do transtorno bipolar. Em pelo menos um desses estudos, cada uma das substâncias aprovadas pelo FDA para episódios agudos de mania ou depressão bipolar e para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar se diferenciou significativamente do placebo quanto à redução nos escores das escalas clínicas ou quanto ao tempo para a recorrência de um episódio afetivo. No entanto, diversas limitações metodológicas podem ser apontadas.

Em primeiro lugar, esses estudos tiveram amostras altamente selecionadas, o que dificulta a generalização de seus resultados para a situação clínica do dia a dia⁴¹. Nos estudos relativos ao tratamento da mania ou da depressão aguda, foram excluídos na triagem inicial os pacientes mais violentos, com risco de suicídio e com comorbidades,

especialmente com transtornos mentais relacionados a substâncias. Ou seja, foram excluídos justamente os pacientes mais graves. Como exemplo dessa menor gravidade clínica está o fato de as amostras nos estudos sobre o tratamento da depressão bipolar, com uma única exceção³¹, terem sido constituídas unicamente por pacientes ambulatoriais.

Com relação a quase todos os estudos sobre o tratamento de manutenção, houve um importante viés na seleção das amostras: a substância testada após a randomização era a mesma que tinha sido eficaz no tratamento de um episódio afetivo agudo, numa etapa aberta do estudo. Assim, por exemplo, a olanzapina foi superior ao placebo na prevenção de novos episódios afetivos numa amostra de pacientes que, imediatamente antes, quando estavam em mania, já tinham apresentado uma resposta favorável à mesma olanzapina³⁹. O mesmo pode ser dito em relação à lamotrigina^{36,40}, ao aripiprazol³⁷ e à risperidona injetável de ação prolongada³⁸.

Um aspecto metodológico importante foram as altas taxas de abandono, o que envia os resultados do desfecho, mesmo quando se aplicam os princípios da “intenção de se tratar” e da “última observação levada adiante” na análise dos resultados⁴². Nos estudos sobre o tratamento da mania e da depressão agudas, cerca de 40% dos pacientes em média não concluíram o tratamento. Em relação aos estudos sobre o tratamento de manutenção, as taxas de abandono foram em média 75%.

Outro elemento que merece destaque se refere às taxas de resposta, que, em vários estudos sobre o tratamento da mania, foram inferiores a 50% dos pacientes. Isso aconteceu com todas as substâncias testadas em pelo menos um estudo. Além disso, em quatro estudos - com a olanzapina²⁰, a quetiapina¹⁰, a asenapina¹⁷, o aripiprazol e o haloperidol²³ - as substâncias foram consideradas eficazes, mas não se distinguiram significativamente do placebo quanto à proporção de pacientes considerados respondedores. Com relação à depressão bipolar, apenas 39% dos pacientes que fizeram uso de olanzapina tiveram uma resposta favorável³¹. Por fim, em dois estudos a lamotrigina e o lítio foram equivalentes ao placebo em relação às taxas de não recorrência de episódios afetivos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar^{36,40}.

Na análise da eficácia do tratamento farmacológico do transtorno bipolar, deve-se considerar ainda que os estudos financiados pela

indústria farmacêutica que apresentam um resultado negativo frequentemente não são publicados^{43,44}. Assim, há um importante viés se levarmos em conta apenas os estudos publicados. Por outro lado, algumas vezes acontece de o estudo negativo ser publicado, mas a interpretação dos resultados dada pelos autores ser tendenciosa⁴³. Este foi o caso de um estudo com a lamotrigina na depressão bipolar³⁰. Embora a substância tenha sido equivalente ao placebo na medida primária de eficácia, a escala de Hamilton para depressão, os autores enfatizaram diferenças em medidas secundárias de eficácia, como a escala de Montgomery-Asberg, e concluíram que “a lamotrigina em monoterapia é um tratamento eficaz e bem tolerado para a depressão bipolar”.

O que também dificulta uma melhor avaliação sobre as opções para o tratamento do transtorno bipolar é a escassez de estudos com uma metodologia adequada com determinadas substâncias ou classes de substâncias. Por exemplo, os estudos com a clorpromazina e outros antipsicóticos típicos na mania são muito antigos⁵, com exceção de dois estudos com antipsicóticos de segunda geração nos quais o haloperidol foi utilizado como um comparador ativo^{10,23}. Nos estudos controlados por placebo com antidepressivos no tratamento da depressão bipolar, ou a substância estava associada a outro medicamento ou na amostra havia também pacientes com depressão unipolar⁴⁵. Os dois estudos com o divalproato na depressão bipolar tiveram amostras muito pequenas^{46,47}. Por fim, embora o divalproato seja apontado com uma das principais opções no tratamento de manutenção do transtorno bipolar em diversas diretrizes terapêuticas⁴⁸, no único estudo controlado com placebo publicado, esse anticonvulsivante não se diferenciou do placebo³⁵.

Conclusão

Os resultados dos modernos estudos farmacológicos sobre o tratamento do transtorno bipolar, apesar do emprego de métodos de pesquisa bastante rigorosos e sofisticados, que seguem os padrões científicos atuais, devem ser considerados com cautela. Esses estudos apresentaram algumas importantes limitações metodológicas, tais como amostras altamente selecionadas, altas taxas de abandono e baixas taxas de resposta terapêutica.

Financiamento e conflito de interesses

Membro do grupo de autores	Local de trabalho	Verba de pesquisa ¹	Outro apoio à pesquisa ou educação médica continuada ²	Honorários de palestrantes	Participação acionária	Consultor/ conselho consultivo	Outro ³
Elie Cheniaux	IPUB-UFRJ FCM-UERJ	-	-	-	-	-	-

* Modesto

** Significativa

*** Significativa. Montantes fornecidos à instituição do autor ou a colega onde o autor tem participação, não diretamente ao autor.

Nota: IPUB-UFRJ = Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro; FCM-UERJ = Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Mais informações, consultar as Instruções aos Autores.

Referências

1. Fountoulakis KN, Vieta E, Siamouli M, Valenti M, Magiria S, Oral T, Fresno D, Giannakopoulos P, Kaprinis GS. Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry*. 2007;6:27.
2. Tarazi FI, Shahid M. Asenapine maleate: a new drug for the treatment of schizophrenia and bipolar mania. *Drugs Today (Barc)*. 2009;45(12):865-76.
3. Azorin JM, Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(2):161-72.
4. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Yagur BS, Soczynska JK, Miranda A, Konarski JZ. Maintenance treatment in bipolar disorder: a focus on aripiprazole. *Expert Rev Neurother*. 2007;7(8):919-25.
5. McElroy SL, Keck PE Jr. Pharmacologic agents for the treatment of acute bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000;48(6):539-57.
6. Perlis RH, Ostacher MJ, Patel JK, Marangell LB, Zhang H, Wisniewski SR, Ketter TA, Miklowitz DJ, Otto MW, Gyulai L, Reilly-Harrington N A, Nierenberg AA, Sachs GS, Thase ME. Predictors of recurrence in bipolar disorder: primary outcomes from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):217-24.
7. Kushner SF, Khan A, Lane R, Olson WH. Topiramate monotherapy in the management of acute mania: results of four double-blind placebo-controlled trials. *Bipolar Disord*. 2006;8(1):15-27.
8. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, Brecher M, Paulsson B, Jones M, Vagero M, Svensson K. A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(1):111-21.
9. Hirschfeld RM, Keck PE Jr, Kramer M, Karcher K, Canuso C, Eerdeken M, Grossman F. Rapid antimanic effect of risperidone monotherapy: a 3-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004;161(6):1057-65.
10. McIntyre RS, Brecher M, Paulsson B, Huizar K, Mullen J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania--a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(5):573-85.
11. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, Dilksaver SC, Davis JM, Rush AJ, Small JG. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA*. 1994;271(12):918-24.
12. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, Sanchez R, Torbeyns A, Marcus RN, McQuade RD, Carson WH. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009;112(1-3):36-49.
13. Weisler RH, Kalali AH, Ketter TA. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(4):478-84.
14. Weisler RH, Keck PE Jr, Swann AC, Cutler AJ, Ketter TA, Kalali AH. Extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for acute mania in bipolar disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(3):323-30.
15. Bowden CL, Swann AC, Calabrese JR, Rubenza LM, Wozniak PJ, Collins MA, Abi-Saab W, Saltarelli M. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended release in the treatment of acute mania. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(10):1501-10.
16. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009;11(7):673-86.
17. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, Alphas L, Macek TA, Panagides J. Asenapine in the treatment of acute mania in bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2010;122(1-2):27-38.
18. Tohen M, Sanger TM, McElroy SL, Tollefson GD, Chengappa KN, Daniel DG, Petty F, Centorrino F, Wang R, Grundy SL, Greaney MG, Jacobs TG, David SR, Toma V. Olanzapine versus placebo in the treatment of acute mania. Olanzapine HGEH Study Group. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):702-9.
19. Tohen M, Jacobs TG, Grundy SL, McElroy SL, Banov MC, Janicak PG, Sanger T, Risser R, Zhang F, Toma V, Francis J, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine in acute bipolar mania: a double-blind, placebo-controlled study. The Olanzapine HGGW Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(9):841-9.
20. Tohen M, Vieta E, Goodwin GM, Sun B, Amsterdam JD, Banov M, Shekhar A, Aaronson ST, Bardenstein L, Grecu-Gabos I, Tochilov V, Prelipceanu D, Oliff HS, Kryzhanovskaya L, Bowden C. Olanzapine versus divalproex versus placebo in the treatment of mild to moderate mania: a randomized, 12-week, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(11):1776-89.
21. Keck PE Jr, Marcus R, Tourkodimitris S, Ali M, Liebeskind A, Saha A, Ingenito G. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry*. 2003;160(9):1651-8.
22. Sachs G, Sanchez R, Marcus R, Stock E, McQuade R, Carson W, Abou-Gharbia N, Impellizzeri C, Kaplita S, Rollin L, Iwamoto T. Aripiprazole in the treatment of acute manic or mixed episodes in patients with bipolar I disorder: a 3-week placebo-controlled study. *J Psychopharmacol*. 2006;20(4):536-46.
23. Young AH, Oren DA, Lowy A, McQuade RD, Marcus RN, Carson WH, Spiller NH, Torbeyns AF, Sanchez R. Aripiprazole monotherapy in acute mania: 12-week randomised placebo- and haloperidol-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):40-8.
24. Keck PE, Jr., Versiani M, Potkin S, West SA, Giller E, Ice K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry*. 2003b;160(4):741-8.
25. Potkin SG, Keck PE, Jr., Segal S, Ice K, English P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(4):301-10.
26. Khanna S, Vieta E, Lyons B, Grossman F, Eerdeken M, Kramer M. Risperidone in the treatment of acute mania: double-blind, placebo-controlled study. *Br J Psychiatry*. 2005;187:229-34.
27. Hirschfeld RM, Bowden CL, Vigna NV, Wozniak P, Collins M. A randomized, placebo-controlled, multicenter study of divalproex sodium extended-release in the acute treatment of mania. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):426-32.
28. Calabrese JR, Huffman RF, White RL, Edwards S, Thompson TR, Ascher JA, Monaghan ET, Leadbetter RA. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord*. 2008;10(2):323-33.
29. Thase ME, Jonas A, Khan A, Bowden CL, Wu X, McQuade RD, Carson WH, Marcus RN, Owen R. Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression: results of 2 randomized, placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):13-20.
30. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1999;60(2):79-88.
31. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell P B, Centorrino F, Risser R, Baker RW, Evans AR, Beymer K, Dube S, Tollefson GD, Breier A. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(11):1079-88.
32. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351-60.
33. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-9.
34. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*. 2010;121(1-2):106-15.
35. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, Pope HG, Chou JC, Keck PE, Rhodes LJ, Swann AC, Hirschfeld RM, Wozniak PJ. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57(5):481-9.
36. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, DeVeugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(4):392-400.
37. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, Marcus RN, Sanchez R. A randomized, double-blind, placebo-controlled

- 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(4):626-37.
38. Quiroz JA, Yatham LN, Palumbo JM, Karcher K, Kushner S, Kusumakar V. Risperidone long-acting injectable monotherapy in the maintenance treatment of bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2010;11(10):1727-40.
39. Tohen M, Calabrese JR, Sachs GS, Banov MD, Detke HC, Risser R, Baker RW, Chou JC, Bowden CL. Randomized, placebo-controlled trial of olanzapine as maintenance therapy in patients with bipolar I disorder responding to acute treatment with olanzapine. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):247-56.
40. Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, Montgomery P, Ascher J, Paska W, Earl N, DeVeugh-Geiss J. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(9):1013-24.
41. Licht RW, Gouliarov G, Vestergaard P, Frydenberg M. Generalisability of results from randomised drug trials. A trial on antimanic treatment. *Br J Psychiatry*. 1997;170:264-7.
42. Lavori PW. Clinical trials in psychiatry: should protocol deviation censor patient data? *Neuropsychopharmacology*. 1992;6(1):39-48.
43. Ghaemi SN, Shirzadi AA, Filkowski M. Publication bias and the pharmaceutical industry: the case of lamotrigine in bipolar disorder. *Medscape J Med*. 2008;10(9):211.
44. Gorenstein C. Who pays for the impact? Considerations on conflicts of interest. *Rev Bras Psiquiatr*. 2003;25(3):129-30.
45. Gijssman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1537-47.
46. Davis LL, Bartolucci A, Petty F. Divalproex in the treatment of bipolar depression: a placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2005;85(3):259-66.
47. Ghaemi SN, Gilmer WS, Goldberg JF, Zablotsky B, Kemp DE, Kelley ME, Bauer AD, Fleck J, Filkowski MM, Stan VA, Dunn RT. Divalproex in the treatment of acute bipolar depression: a preliminary double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(12):1840-4.
48. Fountoulakis KN, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11(7):999-1029.