

BMJ Best Practice

Transtorno bipolar em adultos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Sep 13, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	5
Classificação	6
Prevenção	7
Rastreamento	7
Prevenção secundária	8
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	10
Fatores de risco	13
Anamnese e exame físico	14
Exames diagnóstico	16
Diagnóstico diferencial	19
Critérios de diagnóstico	22
Tratamento	25
Abordagem passo a passo do tratamento	25
Visão geral do tratamento	32
Opções de tratamento	34
Novidades	75
Acompanhamento	76
Recomendações	76
Complicações	77
Prognóstico	80
Diretrizes	82
Diretrizes de diagnóstico	82
Diretrizes de tratamento	82
Recursos online	85
Nível de evidência	86
Referências	87
Aviso legal	99

Resumo

- ◇ Um transtorno mental recorrente e às vezes crônico, caracterizado por períodos alternados de elevação anormal do humor e depressão associados a alteração ou prejuízo da capacidade funcional.
- ◇ A evolução em longo prazo da doença é caracterizada pela predominância da depressão, embora seja necessária uma história de pelo menos um episódio maníaco, hipomaníaco ou misto para diagnosticar o transtorno bipolar.
- ◇ O diagnóstico baseia-se em entrevistas com o paciente e a família, com uso dos critérios de diagnóstico para o transtorno bipolar.
- ◇ O diagnóstico errado de transtorno bipolar é comum, sendo o transtorno depressivo maior unipolar o erro diagnóstico mais frequente.
- ◇ O manejo da mania aguda requer o uso de estabilizadores do humor ou antipsicóticos atípicos, como monoterapia ou combinação de ambos. Há poucas opções de tratamento aprovadas para a depressão bipolar aguda; os antidepressivos tradicionais não são indicados.
- ◇ O transtorno bipolar exige um plano de manejo individualizado de longo prazo que inclui medicamento(s) de manutenção, terapias psicossociais adjuvantes e monitoramento rigoroso de quaisquer complicações emergentes no tratamento.

Definição

O transtorno bipolar, anteriormente denominado depressão maníaca, é um diagnóstico psiquiátrico caracterizado por episódio(s) de humor anormalmente elevado ou irritável acompanhado de sintomas perturbadores de distraibilidade, indiscrições, grandiosidade, fuga-de-ideias, hiperatividade, diminuição da necessidade de sono e logorreia.[1] Os episódios maníacos incluem um agrupamento desses sintomas por, pelo menos, um período de 1 semana e são mais disruptivos que as hipomanias (sintomas mais leves, duração de >4 dias). É caracterizado pela alternância entre elevação do humor (mania ou hipomania) e depressão.

Epidemiologia

O transtorno bipolar é a sexta causa principal de incapacidade no mundo desenvolvido entre indivíduos com idades de 19 e 45 anos. Nos EUA, o custo total da doença, ao longo da vida, é estimado em 202 bilhões de dólares.[3] [4] [5] Essa estimativa de custo se refere apenas ao transtorno bipolar tipo I.

A prevalência ao longo da vida do transtorno bipolar tipo I nos EUA é estimada entre 0.5% e 1.0%, afetando igualmente homens e mulheres.[6] [7] [8] Estima-se que a prevalência do transtorno bipolar tipo II ao longo da vida nos EUA esteja entre 0.5% e 1.1%; mulheres têm maior probabilidade de serem afetadas que homens.[7] [8] [9] De acordo com uma revisão sistemática, entre 1% e 4% de todos os pacientes atendidos na unidade básica de saúde satisfazem os critérios de diagnóstico do transtorno bipolar.[10] Uma pesquisa realizada com pacientes nos EUA constatou que 69% dos indivíduos com transtorno bipolar haviam sido diagnosticados erroneamente, mais frequentemente como sofrendo de depressão unipolar.[11] Trinta e cinco por cento dos pacientes estavam sintomáticos por >10 anos antes de serem diagnosticados corretamente; havia mais chances de mulheres serem diagnosticadas erroneamente que homens.[11]

O National Institute for Health and Care Excellence do Reino Unido estima que a prevalência ao longo da vida de transtorno bipolar I seja de 1% na população adulta, enquanto o transtorno bipolar II parece afetar aproximadamente 0.4% dos adultos.[12]

Estudos realizados desde 1990 mencionam uma idade média para o início do transtorno entre 19 e 31 anos; após os 50 anos de idade, é geralmente aceite que ocorre um declínio no risco.[13] Pacientes com transtorno bipolar são sintomáticos por quase metade de suas vidas, com sintomatologia depressiva predominando em sua experiência subjetiva.[14] Estima-se que até 50% de todas as pessoas com transtorno bipolar tenham tentado o suicídio ao menos 1 vez na vida; 10% a 15% dos pacientes com transtorno bipolar, não tratados, cometeram suicídio.[13] As maiores taxas de probabilidade de suicídio ocorrem durante a fase depressiva aguda do transtorno bipolar.[15] [16]

A prevalência ao longo da vida de qualquer transtorno de uso indevido de substâncias entre os pacientes com o transtorno bipolar I é de 61% e, entre aqueles com transtorno bipolar II, é de 48%; essas taxas são mais altas que as observadas nos pacientes com esquizofrenia (47%), transtorno obsessivo-compulsivo (33%) e transtorno depressivo maior (27%).[17]

Etiologia

A etiologia exata do transtorno bipolar é desconhecida, apesar de o risco para a doença parecer ser influenciado por vários genes.[18] Estudos com gêmeos e familiares fundamentam a importância de que os fatores genéticos influenciam os riscos de uma pessoa ter transtorno bipolar; há uma probabilidade

de os estressores ambientais ou os fatores desencadeantes contribuírem para a expressão fenotípica do transtorno do humor subjacente.[19]

Um estudo de larga escala sobre associação genômica ampla (GWAS) do transtorno bipolar examinou mais de 550,000 polimorfismos de nucleotídeo simples (SNPs) usando várias amostras de DNA, com SNPs selecionados confirmados por genótipo individual. Embora nenhum SNP de grande efeito tenha sido descoberto, diversos genes preencheram os critérios previamente definidos para a replicação e conduziram sinais de associação individual de efeito moderado; os tamanhos sugerem que diversos genes influenciaram o risco da doença bipolar de forma reproduzível. Os sinais mais fortes da associação foram detectados em CACNA1C e em outros genes que codificam componentes sinápticos, bem como componentes do metabolismo imunológico e de energia.[20] No entanto, o achado de CACNA1C SNP também se sobrepõe a outras condições psiquiátricas, inclusive esquizofrenia, o que sugere semelhanças nas vias biológicas em ambas as condições. Uma metanálise de estudos sobre a GWAS investigou as vias biológicas que contribuem para o risco do transtorno bipolar.[21] Nela, constatou-se envolvimento das vias biológicas que incluem regulação hormonal, canais de cálcio, sistemas de segundo mensageiro e sinalização de glutamato. Estes achados sugerem que há vários mecanismos genéticos e celulares por trás da predisposição para o transtorno bipolar.

Fisiopatologia

As informações sobre supostos substratos neurais do transtorno bipolar surgiram com os avanços da tecnologia de geração de imagens além da tomografia computadorizada, entre eles ressonância nuclear magnética (RNM), espectroscopia de ressonância magnética (ERM), tomografia por emissão de pósitrons (PET) e imagens de ressonância magnética funcional (fMRI e fMRS). Os estudos que utilizam essas técnicas continuam disponibilizando um conhecimento cada vez maior sobre a fisiopatologia do transtorno bipolar. Os achados estruturais que usam a RNM incluem aumento das taxas de hiperintensidade da substância branca profunda, aumento da área da seção transversal do corpo caloso e redução do hipocampo e dos gânglios da base, em comparação com pacientes com transtorno depressivo maior, bem como aumento do volume do ventrículo lateral e das taxas de hiperintensidade da substância cinzenta subcortical, em comparação com controles saudáveis.[22] Embora várias regiões cerebrais tenham sido consideradas anormais quando a RNM é usada para avaliação do transtorno bipolar, o córtex pré-frontal é de particular interesse, e diversos estudos detectaram uma patologia estrutural no córtex pré-frontal entre pacientes com transtorno bipolar.[23] Anormalidades incluem redução da espessura de substância cinzenta cortical nas regiões frontal, temporal e parietal de ambos os hemisférios do cérebro.[24] [25]

Os estudos funcionais de RNM do processamento emocional no transtorno bipolar sustentam a existência de alterações na capacidade dos pacientes em identificar e gerar informações e experiências emocionalmente relevantes com base neurofisiológica.[26] Os padrões irregulares de processamento cortical pré-frontal e a conectividade com a resposta subcortical, comparado com indivíduos saudáveis, podem explicar melhor as dificuldades comuns com a regulação da expressão emocional (como afeto inapropriado ou lábil) e comportamental (como impulsividade ou comportamentos sexuais inapropriados) observados clinicamente entre os pacientes com transtorno bipolar.[26] A RMN permite a identificação das informações neuroquímicas dentro de regiões cerebrais específicas, e estudos têm demonstrado alterações no N-acetilaspártato, colina, mio-inositol, glutamato e outros substratos fundamentais envolvidos na regulação do humor.[27]

Classificação

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5) para transtorno bipolar[1]

- Transtorno bipolar, tipo I
 - Ao menos 1 episódio maníaco ou episódio misto
- Transtorno bipolar, tipo II
 - Nunca ter tido um episódio maníaco franco; ao menos 1 episódio hipomaníaco e ao menos 1 episódio depressivo maior
- Transtorno bipolar e relacionado induzido por substância/medicamento
 - Distúrbio de humor persistente e proeminente caracterizado por humor elevado, expansivo e irritável com ou sem humor depressivo que se desenvolve durante intoxicação ou supressão de substância, e a substância/medicamento é capaz de produzir distúrbio de humor
- Outro transtorno bipolar especificado e relacionado
 - Deficiência clinicamente significativa nos âmbitos social e ocupacional ou em outras áreas importantes do funcionamento causada por sintomas característicos de transtorno bipolar ou transtornos associados embora os sintomas não sejam suficientemente graves para preencher todos os critérios de qualquer um dos transtornos supracitados
- Ciclotimia
 - Curso flutuante e crônico de perturbação do humor caracterizado por numerosos períodos de sintomas hipomaníacos e numerosos períodos de sintomas depressivos; os períodos sintomáticos têm penetrância, intensidade ou duração insuficiente para preencher todos os critérios para um episódio maníaco ou um episódio depressivo maior.

Rastreamento

O transtorno bipolar é um transtorno mental bastante predominante na população em geral e é comumente encontrado em unidades básicas de saúde. É um transtorno recorrente e, às vezes crônico, envolvendo episódios de depressão, elevação ou irritabilidade do humor. A apresentação mais comum inclui a depressão; por ser um episódio depressivo maior unipolar, que pode ser indistinguível do episódio depressivo bipolar, é fundamental obter uma história e informações de rastreamento a fim de incluir ou excluir o transtorno bipolar antes do início do tratamento para transtorno depressivo maior. O transtorno bipolar não diagnosticado, não tratado está associado a uma maior morbidade, elevação do risco de suicídio, maior utilização dos serviços clínicos e maiores gastos, e mais hospitalizações por ano devido à doença.[53] [54] [55]

Diversos métodos podem ser usados para rastrear a possível presença do transtorno bipolar. Nenhuma metodologia de rastreamento pode ser comparada a uma história completa pregressa e recente do paciente por um médico, acrescida de outras fontes colaterais de informações, como registros clínicos e entrevistas com os familiares.[45] As perguntas sobre os sintomas atuais e anteriores da mania/hipomania segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), enquanto se considera o impacto dos sintomas na vida do paciente e o padrão longitudinal dos episódios de humor ao longo do ciclo de vida, permitem uma melhor detecção do diagnóstico do que somente um único instrumento de rastreamento.[46]

Ferramentas de rastreamento

As opções de rastreamento de depressão incluem a avaliação de transtornos mentais na atenção primária (Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD) e o questionário sobre a saúde do(a) paciente (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) para adultos.[47] [48] A US Preventive Services Task Force recomenda que as unidades básicas de saúde responsáveis pelo rastreamento de adultos tenham sistemas implantados para garantir que os resultados positivos do rastreamento sejam seguidos de diagnóstico preciso, tratamento efetivo e acompanhamento rigoroso.[56] Além disso, todos os pacientes com depressão devem ser rastreados quanto ao transtorno bipolar antes da prescrição da terapêutica antidepressiva.

PRIME-MD

- Uma ferramenta útil para identificar os transtornos mentais em unidades básicas de saúde e de pesquisa.

PHQ-9

- Pode ser usado como uma ferramenta de manejo da doença e do diagnóstico e foi validado para o uso em unidades básicas de saúde a fim de rastrear a depressão.[48]
- Um questionário de 9 itens que reflete os critérios do DSM-IV-TR. Ele classifica os sintomas atuais em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 4 (sintomas diários).
- Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível.

PHQ-2

- Foi validada uma versão mais breve, somente com as 2 perguntas de rastreamento a seguir:[49]
- "Nas 2 últimas semanas você se sentiu desanimado, deprimido, sem esperança?"
- "Nas últimas 2 semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?"
- Uma resposta positiva a uma dessas perguntas justifica uma revisão aprofundada dos critérios do DSM-IV-TR ou o uso de uma ferramenta equivalente.

Questionário de Transtorno do Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) [Mood Disorder Questionnaire (MDQ)]

- Um instrumento de rastreamento do transtorno bipolar que foi validado em diversos tipos de populações. Este instrumento de autoavaliação inclui 13 perguntas sobre os sintomas da mania/

hipomania com base nos critérios do DSM-IV-TR. Um escore de 7 ou mais respostas positivas para as 13 perguntas, assim como a confirmação do agrupamento de sintomas em um episódio que causou pelo menos sofrimento moderado ou consequências negativas, é um MDQ de rastreamento positivo e tem sido correlacionado com o diagnóstico de transtorno bipolar.[50]

- Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível.

Índice de Bipolaridade (Bipolarity Index) [Bipolarity Index]

- Este sistema de avaliação do risco de transtorno bipolar descrito recentemente leva em consideração uma abordagem dimensional, em vez de um diagnóstico puramente categórico, por meio da pontuação das 5 dimensões da bipolaridade: características do episódio (mania ou hipomania); idade quando do início do transtorno; evolução da doença; resposta aos medicamentos; história familiar. Cada dimensão é pontuada até o máximo de 20 pontos, para um escore total máximo de 100. A maioria dos pacientes com transtorno bipolar I recebem >60 pontos no total.[51]

Entrevista Diagnóstica Internacional Composta (Composite International Diagnostic Interview, CIDI) [World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview (WHO WMH-CIDI)]

- A CIDI foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde e inclui uma seção diagnóstica que pode ser usada por entrevistadores treinados para a avaliação de transtornos mentais, inclusive o transtorno bipolar. Há diversas versões breves, tanto para uso como entrevista quanto para a autoavaliação do paciente, e elas estão disponíveis em documentos impressos e na versão eletrônica.

Escala Diagnóstica do Espectro Bipolar (Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, BSDS) [Bipolar Spectrum Diagnostic Scale (BSDS)]

- Usa uma história de 1 página que descreve experiências típicas de alterações de humor, e pede ao paciente que selecione cada frase que esteja de acordo com sua própria experiência.[57]

As entrevistas estruturadas abrangentes como a mini-entrevista neuropsiquiátrica internacional (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) e a entrevista clínica estruturada para o DSM (Structured Clinical Interview for DSM, SCID) podem ser empregadas caso seja necessária a precisão diagnóstica no nível de pesquisa.[58] [59]

Prevenção secundária

É aconselhável incluir familiares ou amigos de confiança que possam alertar o paciente e o clínico, caso surjam sinais precoces de recidiva. O paciente deve colaborar com seu médico para identificar os padrões individuais de recidiva e recorrência (por exemplo, perceber que a falta de sono ocorre antes dos episódios maníacos, para que qualquer alteração no sono no futuro possa ser seriamente considerada em um esforço para prevenir uma recidiva completa da síndrome). Os pacientes devem ser encorajados a falar abertamente sobre suas experiências de doença bipolar, sentimentos de estigma e quaisquer efeitos adversos dos medicamentos que possam ameaçar a adesão e a contínua estabilidade do humor.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 20 anos apresenta-se ao pronto-socorro do hospital acompanhado de seus pais, devido a uma alteração do estado mental e do comportamento, marcado por posicionamento crítico e polêmico incomum, crises de gargalhadas, conversa excessiva e pensamentos estranhos. Ele tem sido tratado para depressão e insônia e recentemente tem consumido maior quantidade de bebidas alcoólicas. Nas últimas 2 semanas ele faltou aulas na faculdade, além de haver ficado acordado a maioria das noites até às 4 ou 5 horas da manhã, escrevendo fervorosamente em vários cadernos. Quando questionado, ele relatou que está escrevendo 2 romances ao mesmo tempo e que também está documentando suas realizações em uma autobiografia. Ele nega o uso de qualquer substância ilícita, mas admite ter aumentado o consumo de bebidas alcoólicas "como fazem todos os grandes romancistas". Os esforços de sua família para compreender sua recente alteração de pensamento e comportamento têm sido marcados por diálogos incoerentes e em voz alta, e ele acusa furiosamente seus pais de quererem que ele permaneça "subjugado pela tirania da depressão".

Caso clínico #2

Uma enfermeira de 32 anos apresenta-se à sua unidade básica de saúde queixando-se de cefaleias frequentes, intestino irritável, insônia e humor depressivo. Atualmente, ela não toma medicamento e não tem história de abuso de substâncias nem problemas clínicos maiores além do tratamento de um único episódio depressivo no primeiro ano de universidade. O exame físico, os exames laboratoriais de rotina e a tomografia computadorizada cranioencefálica estão todos dentro dos limites normais. Sua história familiar é notável pelos vários antepassados que foram afetados por doenças psiquiátricas, incluindo a depressão, o transtorno bipolar e a esquizofrenia. Seu avô paterno e uma tia materna cometeram suicídio. Ela teve 3 episódios anteriores, com duração de várias semanas, caracterizados pelo comportamento insubordinado no trabalho, irritabilidade, excesso de energia e diminuição da necessidade de sono. Ela se arrepende de decisões impulsivas sexuais e financeiras que tomou durante esses episódios e recentemente pediu falência pessoal. No último mês seu humor tem estado persistentemente baixo e ela tem tido reduções no sono, apetite, energia e concentração, com alguns pensamentos passivos de suicídio.

Outras apresentações

Além das apresentações comuns do transtorno bipolar em fases maníacas ou depressivas clássicas da doença, os indivíduos podem apresentar outras variantes ou comorbidades complexas que desafiam o diagnóstico. Os episódios mistos são caracterizados pela coexistência de sintomas simultâneos de depressão e mania e podem representar um estado com maior dificuldade de tratamento. O transtorno bipolar com ciclagem rápida é caracterizado por 4 ou mais episódios de humor em um período de 12 meses; é mais resistente ao tratamento farmacológico e pode ser agravado pelos antidepressivos tradicionais. Em alguns pacientes, sintomas psicóticos graves e transtorno do pensamento podem mimetizar a esquizofrenia. A maioria dos pacientes com transtorno bipolar sofre com pelo menos 1 comorbidade clínica que pode dificultar o diagnóstico e o tratamento. As comorbidades mais comuns incluem transtornos de abuso de substâncias ou bebidas alcoólicas, transtornos de ansiedade, transtorno

de deficit da atenção, transtorno de personalidade e quadros clínicos comuns como obesidade, diabetes, hipertensão, enxaqueca e síndrome do intestino irritável.[2]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

O transtorno bipolar é caracterizado pela alternância entre elevação do humor (mania ou hipomania) e depressão. A hipomania é definida como estados elevados do humor sem comprometimento funcional significativo. O transtorno bipolar I é caracterizado pela ocorrência de 1 ou mais episódios maníacos ou episódios mistos, e o transtorno bipolar II é caracterizado pela ocorrência de 1 ou mais episódios hipomaníacos.[1] Os indivíduos com transtorno bipolar I ou II geralmente vivenciam episódios depressivos maiores.

Os fatores de risco incluem: história familiar de transtorno bipolar ou de suicídio, início de transtorno do humor antes dos 20 anos de idade, fraca ou limitada resposta aos antidepressivos tradicionais, alta recorrência de episódios de humor, comorbidade com transtornos de ansiedade ou de uso indevido de substâncias e um padrão de instabilidade psicossocial.

Além das apresentações comuns em fases maníacas ou depressivas clássicas da doença, os indivíduos podem apresentar outras variantes ou comorbidades complexas que desafiam o diagnóstico. Os episódios mistos são caracterizados pela coexistência de sintomas simultâneos de depressão e mania e podem representar um estado ainda mais difícil de ser tratado. O transtorno bipolar com ciclagem rápida é caracterizado por 4 ou mais episódios de humor em um período de 12 meses, é mais resistente ao tratamento farmacológico e pode ser agravado pelos antidepressivos tradicionais. Em alguns pacientes, sintomas psicóticos graves e transtorno do pensamento podem mimetizar a esquizofrenia.

A maioria dos pacientes sofre com pelo menos 1 comorbidade clínica que pode dificultar o diagnóstico e o tratamento. As comorbidades mais comuns incluem transtorno de uso indevido de substâncias ou álcool, transtornos de ansiedade, transtorno de deficit de atenção e quadros clínicos comuns como obesidade, diabetes, hipertensão, enxaqueca e síndrome do intestino irritável.[2] Comorbidade com transtornos de personalidade, especialmente do tipo limítrofe e narcisista, são também encontrados em cerca de 20% a 50% dos pacientes com transtorno bipolar.[42] [43] [44]

História

É preciso obter uma história completa pregressa e recente do paciente, acrescida de outras fontes de informações, como os registros clínicos e as entrevistas com os familiares.[45] As perguntas sobre os sintomas atuais e anteriores de mania/hipomania segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), considerando o impacto dos sintomas na vida do paciente e o padrão longitudinal dos episódios de humor ao longo da vida, permitem uma melhor detecção do diagnóstico.[46]

A depressão é o conjunto inicial de sintomas e o mais comum relatado pela maioria dos pacientes. Quando um paciente é avaliado com um episódio depressivo maior, é importante estabelecer se há uma história prévia de mania ou hipomania ou se há uma história familiar de mania.

Devem ser aplicados os critérios do DSM-5 a todos os pacientes com suspeita de transtorno bipolar ou que tenham um teste de rastreamento positivo para mania/hipomania. Os clínicos devem obter

informações sobre os seguintes sintomas, que podem estar presentes de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco no transtorno bipolar:[1]

- Autoestima inflada ou grandiosidade
- Diminuição da necessidade de sono
- Falando mais que o habitual ou sentindo pressão para continuar falando
- Fuga-de-ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estejam ocorrendo muito rapidamente
- Distraibilidade
- Aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora
- O envolvimento excessivo em atividades prazerosas que tenham alto potencial de consequências danosas (por exemplo, envolvimento em compras descontroladas, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).

De acordo com o DSM-5, os sintomas do humor contribuem, por exemplo, para um prejuízo nas funções sociais ou profissionais. Aqui é feita uma distinção fundamental entre os episódios maníacos e os hipomaníacos:[1]

- Com os episódios maníacos, prejuízo acentuado ou sintomas que exijam hospitalização
- Com episódios hipomaníacos, os critérios do DSM não requerem a ocorrência de prejuízo acentuado, porém, requerem que a perturbação do humor e alteração da capacidade funcional sejam perceptíveis a outras pessoas.

Os sintomas do humor não devem ser relacionados ao uso indevido de substâncias ou a uma condição clínica geral (por exemplo, hipertireoidismo).[1] Os episódios do tipo maníaco ou do tipo hipomaníaco que são claramente causados pelo tratamento antidepressivo (por exemplo, medicamento, eletroconvulsoterapia, terapia com luz) ou outro medicamento prescrito causando uma mania secundária (por exemplo, levodopa, corticosteroide) não devem ser considerados no diagnóstico do transtorno bipolar I ou II.

Questionários de depressão

As opções incluem a avaliação de transtornos mentais na atenção primária (Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD) e o questionário sobre a saúde do(a) paciente (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) para adultos.[47] [48] Deve-se rastrear o transtorno bipolar em todos os pacientes com depressão antes da prescrição da terapia antidepressiva.

- PRIME-MD
 - Uma ferramenta útil para identificar os transtornos mentais em unidades básicas de saúde e de pesquisa.
- PHQ-9:
 - Um questionário de 9 itens que reflete os critérios do DSM-IV-TR
 - Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível
 - Ele classifica os sintomas atuais em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 4 (sintomas diários).
- PHQ-2

- Foi validada uma versão mais breve, somente com as 2 perguntas de rastreamento a seguir:[49]
- "Nas 2 últimas semanas você se sentiu desanimado, deprimido, sem esperança?"
- "Nas últimas 2 semanas, você sentiu pouco interesse ou prazer em fazer as coisas?"
- Uma resposta positiva a uma dessas perguntas justifica uma revisão aprofundada dos critérios do DSM-5 ou o uso de uma ferramenta equivalente.

Questionários de mania/hipomania

Questionário de Transtorno do Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) [[Mood Disorder Questionnaire \(MDQ\)](#)]

- O MDQ é um instrumento de rastreamento do transtorno bipolar que foi validado em diversos tipos de populações. Este instrumento de autoavaliação inclui 13 perguntas sobre os sintomas da mania/hipomania com base nos critérios do DSM-IV-TR. Uma pontuação de pelo menos 7 respostas positivas para as 13 perguntas, assim como a confirmação do agrupamento de sintomas em um episódio que tenha causado sofrimento moderado ou consequências negativas, é um MDQ de rastreio positivo e tem sido correlacionado com o diagnóstico de transtorno bipolar.[50]
- Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível.

Índice de Bipolaridade (Bipolarity Index) [[Bipolarity Index](#)]

- Este sistema de avaliação do risco de transtorno bipolar descrito recentemente leva em consideração uma abordagem dimensional, em vez de um diagnóstico puramente categórico, por meio da pontuação das 5 dimensões da bipolaridade: características do episódio (mania ou hipomania); idade quando do início do transtorno; evolução da doença; resposta aos medicamentos; história familiar. Cada dimensão é pontuada até o máximo de 20 pontos, para um escore total máximo de 100. A maioria dos pacientes com transtorno bipolar I recebem >60 pontos no total.[51]

Entrevista Diagnóstica Internacional Composta (Composite International Diagnostic Interview, CIDI) [[World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview \(WHO WMH-CIDI\)](#)]

- A CIDI foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde e inclui uma seção diagnóstica que pode ser usada por entrevistadores treinados para a avaliação de transtornos mentais, inclusive o transtorno bipolar. Há diversas versões breves, tanto para uso como entrevista quanto para a autoavaliação do paciente, e elas estão disponíveis em documentos impressos e em versão eletrônica.

Escala de Avaliação da Mania de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS) [[Young Mania Rating Scale](#)]

- Uma escala validada de sintomas com variações de pontuação geralmente associadas ao grau de intensidade. Contém 11 itens pontuados com base em relatos subjetivos de sintomas nas últimas 48 horas e observações clínicas durante a evolução da entrevista.
- É comumente usada para medir alterações nos sintomas maníacos em resposta ao tratamento.[52]

Exame

Não há achados definitivos sobre o transtorno bipolar no exame físico, mas ele pode ser útil na exclusão de condições comuns que possam causar ou agravar os transtornos do humor (por exemplo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo) e na busca por doenças comórbidas comuns (por exemplo, obesidade, síndrome metabólica).

Investigações

Exames laboratoriais simples devem ser realizados para excluir outras causas dos sintomas do humor. Os exames iniciais incluem testes da função tireoidiana, hemograma completo, vitamina D e análise toxicológica. A glicose sérica e o perfil lipídico devem ser solicitados como parte da avaliação global de saúde, especialmente devido à co-ocorrência comum dos distúrbios metabólicos entre pacientes com transtorno bipolar, bem como às complicações dos medicamentos usados para estabilizar o humor.

Para novo episódio de mania ou apresentações atípicas, a neuroimagem cerebral com ressonância nuclear magnética é recomendada apenas para descartar uma etiologia orgânica, como tumor cerebral ou esclerose múltipla, embora algumas evidências apontem para alterações de volume regionais ou em todo o cérebro entre grupos de pacientes com transtorno bipolar.[22]

Fatores de risco

Fortes

história familiar de transtorno bipolar

- Uma história familiar tem um valor preditivo positivo para um paciente em particular e foi descrita como o validador diagnóstico externo mais importante na psiquiatria.[28] [29]
- Quando um paciente sofre um episódio depressivo maior, a presença de uma história familiar positiva aumenta a probabilidade de depressão do tipo bipolar ou de um ciclo bipolar posterior.[28] [30] [31]

início do transtorno do humor antes dos 20 anos de idade

- Estudos realizados desde 1990 mencionam uma idade média para o início do transtorno entre 19 e 31 anos de idade; após os 50 anos de idade ocorre um declínio de risco que é geralmente aceito pelos especialistas.[13]
- O método 'Stanley Center Bipolar Disorder Registry' relatou a idade mediana de início do transtorno de 17.5 anos e uma idade média de 19.8 anos.[32]
- A depressão maior na infância ou na adolescência está associada a um risco mais elevado de transtorno bipolar no início da vida adulta.[33]

eventos vitais estressantes

- Uma revisão aprofundada, focando no contexto psicossocial do transtorno bipolar, constatou que estudos de eventos estressantes na vida em geral mostram que as pessoas com transtorno bipolar experienciam mais eventos estressantes previamente ao início do primeiro episódio às recorrências dos episódios do humor.[34]

história prévia de depressão

- Uma pesquisa realizada com pacientes nos EUA constatou que 69% dos indivíduos com transtorno bipolar haviam sido diagnosticados erroneamente, mais frequentemente como sofrendo de depressão

unipolar.[11] O transtorno bipolar é relativamente comum na unidade básica de saúde; entre 1% e 4% de todos os pacientes atendidos na unidade básica de saúde satisfazem os critérios de diagnóstico do transtorno bipolar, de acordo com uma revisão sistemática.[10]

história prévia de transtorno de uso indevido de substâncias

- Entre todos os transtornos mentais graves, os pacientes com transtorno bipolar são os que têm as taxas mais altas de comorbidade com transtorno de uso indevido de álcool e outras substâncias.[6] [17] [35] Esses estudos não mostram se há uma relação de causa e efeito, porém é uma comorbidade notável.

presença de um transtorno de ansiedade

- Na Pesquisa Nacional de Comorbidades (National Comorbidity Survey), realizada nos EUA, >90% dos pacientes com transtorno bipolar preencheram os critérios de transtorno de ansiedade ao longo da vida.[6]
- Quase um terço dos pacientes preencheram os critérios atuais para um transtorno de ansiedade, quando começaram a participar de um grande estudo multicêntrico, sendo o transtorno da ansiedade social e o transtorno de ansiedade generalizada as 2 condições mais comuns (cada uma com 13.3%).[36] Não se sabe se isso é uma causa ou um efeito, porém é uma comorbidade notável.

Fracos

obesidade

- Entre 19% e 49% dos pacientes com transtorno bipolar, com uma média de 31%, têm obesidade como comorbidade.[37] Além das consequências clínicas adversas relacionadas à obesidade, os pacientes obesos com transtorno bipolar são mais suscetíveis à recidiva/recorrência (principalmente da depressão) e são mais propensos ao suicídio.[38] [39]
- Os pacientes tratados com antipsicóticos têm maior probabilidade de desenvolver um padrão de distribuição de gordura corporal central do que controles pareados da população.[40] Novas evidências sugerem que alguns desses efeitos colaterais podem ser corrigidos com mudanças no estilo de vida.[41]

doença cardiovascular

- Embora não esteja firmemente estabelecida uma clara relação de causa e efeito entre o transtorno bipolar e múltiplos fatores para doença cardiovascular (DCV), há evidências convincentes que sugerem uma ligação com hipertensão, diabetes mellitus do tipo 2 e dislipidemia.[37]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os aspectos principais incluem idade precoce no início do transtorno do humor, história familiar de transtorno bipolar ou suicídio, resposta fraca ou limitada aos antidepressivos tradicionais, alta recorrência de episódios de humor, comorbidade com transtorno de ansiedade ou de uso indevido de substâncias e um padrão de instabilidade psicossocial.

um ou mais episódios depressivos maiores (comum)

- Os indivíduos com transtorno bipolar I ou II geralmente apresentam episódios depressivos maiores. Os critérios do DSM-5 para um episódio depressivo maior são idênticos para transtorno depressivo maior unipolar e transtorno afetivo bipolar. Os critérios incluem humor deprimido típico ou anedonia, alterações de peso e libido, perda de energia, dificuldade de concentração e falta ou excesso de sono; problemas psicomotores, culpa excessiva e ideação suicida estão frequentemente presentes.[1]

episódio(s) maníacos ou mistos (comum)

- De acordo com o DSM-5, o transtorno bipolar I é caracterizado pela ocorrência de 1 ou mais episódios maníacos ou mistos (coexistência de sintomas simultâneos de depressão e mania). Além disso, os pacientes frequentemente já tiveram 1 ou mais episódios depressivos maiores.

episódio(s) de hipomania (comum)

- O transtorno bipolar II é caracterizado pela ocorrência de 1 ou mais episódios hipomaníacos. Além disso, os pacientes frequentemente já tiveram 1 ou mais episódios depressivos maiores.[1]

autoestima inflada ou grandiosidade (comum)

- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

diminuição da necessidade de sono (comum)

- A diminuição da necessidade de sono (por exemplo, sentir descansado após somente 3 horas de sono) pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

mais falante que o habitual ou sentindo pressão para continuar falando (comum)

- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

fuga-de-ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estejam ocorrendo muito rapidamente (comum)

- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

distraibilidade (comum)

- Atenção facilmente desviada para estímulos externos irrelevantes ou sem importância.
- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora (comum)

- Aumento da atividade dirigida a objetivos (tanto socialmente, no trabalho ou escola, ou sexualmente) ou agitação psicomotora.
- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

envolvimento excessivo em atividades prazerosas que têm alto potencial de consequências danosas (comum)

- As atividades com consequências danosas podem incluir envolvimento em compras desenfreadas, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos.
- Pode estar presente de forma significativa durante um episódio maníaco ou hipomaníaco.[1]

comprometimento funcional (comum)

- Os sintomas do humor contribuem para um prejuízo (por exemplo, nas funções sociais ou profissionais).

- Aqui é feita uma distinção fundamental entre os episódios maníacos e os hipomaníacos: nos episódios maníacos, resulta em prejuízo acentuado ou sintomas que exijam hospitalização, enquanto, nos episódios hipomaníacos, os critérios do DSM-5 não requerem a ocorrência de prejuízo acentuado, mas sim que a mudança do humor e a alteração da capacidade funcional sejam perceptíveis por outras pessoas.

ausência de uso indevido de substâncias (comum)

- De acordo com os critérios do DSM-5, os sintomas do humor não devem ser relacionados ao uso indevido de substâncias.[1]
- Os sintomas observados nos episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos podem ocorrer como parte de uma intoxicação ou fenômeno de abstinência no uso indevido de medicamentos.

sem causa clínica subjacente (comum)

- Os sintomas do humor não devem ser devidos a uma condição clínica geral (por exemplo, hipertireoidismo).[1]

não devido ao tratamento antidepressivo somático ou outro medicamento prescrito (comum)

- Os episódios tipo maníacos ou tipo hipomaníacos que são claramente causados pelo tratamento antidepressivo (por exemplo, medicamento, eletroconvulsoterapia, terapia com luz) não devem ser levados em conta no diagnóstico de transtorno bipolar I ou II.[1]
- Alguns medicamentos prescritos (por exemplo, levodopa, corticosteroide) também podem produzir perturbações do humor. Estes não são levados em conta no diagnóstico do transtorno bipolar.

Exames diagnósticos

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Avaliação de Transtornos Mentais na Atenção Primária (Primary Care Evaluation of Mental Disorders, PRIME-MD) <ul style="list-style-type: none"> • Uma ferramenta útil para identificar os transtornos mentais, incluindo depressão bipolar, em unidades básicas de saúde e de pesquisa.[47] 	o resultado positivo pode ser usado para rastrear transtornos de saúde mental em unidades básicas de saúde
Questionário sobre a saúde do(a) paciente (PHQ9) <ul style="list-style-type: none"> • O PHQ-9 pode ser usado como uma ferramenta de manejo da doença e do diagnóstico e foi validado para o uso em unidades básicas de saúde a fim de rastrear a depressão.[48] O PHQ-9 é um questionário de 9 itens que reflete os critérios do DSM-IV-TR. Ele classifica os sintomas atuais em uma escala de 0 (nenhum sintoma) a 4 (sintomas diários). A repetição do PHQ-9 durante o tratamento permite que o médico monitore a resposta ao tratamento objetivamente. • Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível. 	o resultado positivo pode ser usado para rastrear depressão

Exame	Resultado
Questionário de Transtorno do Humor (Mood Disorder Questionnaire, MDQ) <ul style="list-style-type: none"> O MDQ pode ser usado como um auxiliar de diagnóstico e foi validado como um instrumento de rastreamento para transtorno bipolar em uma variedade de ambientes, incluindo unidades básicas de saúde.^[50] Este instrumento de autoavaliação inclui 13 perguntas sobre os sintomas da mania/hipomania com base nos critérios do DSM-IV-TR. Um escore de 7 ou mais respostas positivas para as 13 perguntas, assim como a confirmação do agrupamento de sintomas em um episódio que causou pelo menos sofrimento moderado ou consequências negativas, é um MDQ de rastreamento positivo e tem sido correlacionado com o diagnóstico de transtorno bipolar. [Mood Disorder Questionnaire (MDQ)] Esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível. 	o resultado positivo pode ser usado para rastrear história de mania ou hipomania
Entrevista Diagnóstica Internacional Composta (Composite International Diagnostic Interview, CIDI) <ul style="list-style-type: none"> A CIDI foi desenvolvida pela Organização Mundial da Saúde e inclui uma seção diagnóstica que pode ser usada por entrevistadores treinados para a avaliação de transtornos mentais, inclusive o transtorno bipolar. Há diversas versões breves, tanto para uso como entrevista quanto para a autoavaliação do paciente, e elas estão disponíveis em documentos impressos e na versão eletrônica. [World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview (WHO WMH-CIDI)] 	o resultado positivo pode ser usado para rastrear história de mania ou hipomania
Índice de Bipolaridade (Bipolarity Index) <ul style="list-style-type: none"> Este sistema de avaliação do risco de transtorno bipolar descrito recentemente leva em consideração uma abordagem dimensional, em vez de um diagnóstico puramente categórico, por meio da pontuação das 5 dimensões da bipolaridade: características do episódio (mania ou hipomania); idade quando do início do transtorno; evolução da doença; resposta aos medicamentos; história familiar. Cada dimensão é pontuada até o máximo de 20 pontos, para um escore total máximo de 100. A maioria dos pacientes com transtorno bipolar I recebem >60 pontos no total. [Bipolarity Index] ^[51] 	>60 pontos para bipolar I
Escala de Avaliação da Mania de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS) <ul style="list-style-type: none"> Uma escala validada de sintomas com variações na pontuação que são geralmente associadas com graus de gravidade. Contém 11 itens pontuados com base em relatos subjetivos de sintomas nas últimas 48 horas e nas observações clínicas durante a evolução da entrevista. É comumente usada para medir alterações nos sintomas maníacos em resposta ao tratamento. [Young Mania Rating Scale] ^[52] 	pontuam a presença e gravidade dos sintomas de mania
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado para excluir outras possíveis causas dos sintomas do humor. 	normal
testes da função tireoidiana <ul style="list-style-type: none"> O hipertireoidismo pode mimetizar os estados maníacos ou hipomaníacos; o hipotireoidismo pode produzir a depressão mental. 	geralmente normais

Exame	Resultado
vitamina D sérica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado para excluir outras possíveis causas dos sintomas do humor. 	normal
análise toxicológica <ul style="list-style-type: none"> Deve ser realizado para excluir outras possíveis causas dos sintomas do humor. Os sintomas observados nos episódios maníacos, hipomaníacos ou mistos podem ocorrer como parte de uma intoxicação ou fenômeno de abstinência no uso indevido de medicamentos. 	negativo

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
perfil lipídico em jejum <ul style="list-style-type: none"> Frequentemente anormal, pois os distúrbios lipídicos são frequentemente encontrados em pacientes com transtorno bipolar. O exame deve ser solicitado como parte da avaliação global de saúde, especialmente devido à co-ocorrência comum dos distúrbios metabólicos entre os pacientes com transtorno bipolar assim como as complicações dos medicamentos usados para estabilizar o humor. 	anormal se a síndrome metabólica estiver presente
glicemia de jejum <ul style="list-style-type: none"> Frequentemente anormal, pois a diabetes do tipo 2 ocorre comumente entre paciente com transtorno bipolar. O exame deve ser solicitado como parte da avaliação global de saúde, especialmente devido à co-ocorrência comum dos distúrbios metabólicos entre os pacientes com transtorno bipolar assim como as complicações dos medicamentos usados para estabilizar o humor. 	pode estar elevada se a síndrome metabólica estiver presente
ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica <ul style="list-style-type: none"> Algumas evidências apontam para alterações do volume cerebral total e regional entre grupos de pacientes com transtorno bipolar. O exame não deve ser solicitado rotineiramente exceto no caso de novo episódio de mania ou apresentações atípicas, para excluir a etiologia orgânica, como tumor cerebral ou esclerose múltipla. 	tipicamente normal

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Transtorno do humor devido a uma condição clínica geral	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser clinicamente indistinguível; no entanto, as pessoas frequentemente têm sintomas do humor atípicos. • Os sintomas e sinais específicos para a condição clínica subjacente (por exemplo, acidente vascular cerebral [AVC], doença da tireoide e esclerose múltipla) podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Exame específico baseado na condição subjacente suspeita. Pode incluir tomografia computadorizada (TC) de crânio, ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica e testes da função tireoidiana.
Transtorno do humor induzido por substâncias	<ul style="list-style-type: none"> • Pode ser clinicamente indistinguível. • O transtorno do humor é considerado estar temporariamente associado com a exposição à substância causativa. Os estados de abstinência de algumas substâncias podem durar até 4 semanas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Achados laboratoriais, incluindo o nível de álcool no sangue e a triagem toxicológica.
Transtorno depressivo maior	<ul style="list-style-type: none"> • Os critérios incluem humor depressivo na maior parte do dia, em autoavaliação ou observado por outros; interesse ou prazer diminuído em todas ou quase todas as atividades; significativa perda de peso quando não está em dieta; ganho de peso ou diminuição ou aumento de apetite; insônia ou hipersonia; agitação ou retardo psicomotor; fadiga ou perda de energia; sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada; capacidade diminuída para pensar ou se concentrar; pensamentos recorrentes de morte, ideação suicida recorrente sem um plano específico.^[1] • Entretanto, os pacientes nunca tiveram um episódio maníaco, hipomaníaco ou misto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5 para transtorno depressivo maior.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Transtorno distímico	<ul style="list-style-type: none"> • Uma forma de depressão caracterizada por uma evolução crônica (persistente por 2 anos ou mais). • Sintomas do transtorno distímico incluem 2 dos seguintes sintomas: inapetência/ingestão exagerada de alimentos, insônia/hipersonia, baixa energia/fadiga, baixa autoestima, baixa concentração, sentimentos de desesperança. • Entretanto, os pacientes nunca tiveram um episódio maníaco, hipomaníaco ou misto. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5 para transtorno distímico.
Transtorno ciclotímico	<ul style="list-style-type: none"> • O transtorno ciclotímico é caracterizado por uma duração mínima de 2 anos marcado por numerosos períodos de sintomas hipomaníacos que não satisfazem os critérios para um episódio maníaco, e numerosos períodos de sintomas depressivos que não satisfazem os critérios para um episódio depressivo maior. Durante o período de 2 anos, a pessoa não deixou de ter sintomas do humor por >2 meses consecutivos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5.
Transtornos psicóticos	<ul style="list-style-type: none"> • Transtornos psicóticos como esquizofrenia, transtorno esquizoafetivo e transtorno delirante são todos caracterizados por períodos de sintomas psicóticos que ocorrem na ausência de sintomas proeminentes do humor. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Transtornos de personalidade	<ul style="list-style-type: none"> • O transtorno de personalidade é um padrão contínuo de experiência interior e de comportamento que se desvia das expectativas culturais e é caracterizado por constantes alterações na cognição, afetividade, capacidade funcional interpessoal e controle do impulso. • O padrão é desadaptativo, inflexível, pervasivo, estável e de longa duração, em contraste com a natureza episódica do transtorno bipolar. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5.
Transtorno obsessivo-compulsivo	<ul style="list-style-type: none"> • Transtorno de ansiedade caracterizado por pensamentos repetitivos ou persistentes (obsessões) e/ou comportamentos (compulsões) vivenciados como indesejáveis, excessivos e desagradáveis pelo paciente. • As obsessões ou compulsões são reconhecidas pela pessoa como sendo excessivas ou irracionais em algum momento durante a evolução da doença e causam sofrimento acentuado, consomem muito tempo ou interferem significativamente na capacidade funcional. 	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Transtorno de déficit da atenção com hiperatividade (TDAH)	<ul style="list-style-type: none"> Sintomas de desatenção, hiperatividade-impulsividade devem estar presentes em 2 ou mais ambientes (por exemplo, no trabalho e em casa) com clara evidência de prejuízo clinicamente significativa da capacidade funcional social, acadêmica ou profissional. Estes sintomas de TDAH não devem ocorrer exclusivamente durante a evolução de um episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo, ou qualquer outro transtorno mental. Problemas com atenção, hiperatividade e/ou impulsividade que se notou terem surgido antes dos 7 anos de idade podem persistir na vida adulta e confundir o diagnóstico de transtorno bipolar. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico usando os critérios do DSM-5.

Critérios de diagnóstico

Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)[1]

Transtorno bipolar I:

- Caracterizada pela ocorrência de 1 ou mais episódios de mania ou mistos (o episódio de mania pode ter sido precedido e pode ser seguido por episódios depressivos maiores ou hipomaníacos, mas estes não são necessários para o diagnóstico)
- Período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, além de aumento de energia ou atividade dirigida a objetivos com duração de ≥ 1 semana (qualquer duração se houver hospitalização), presente na maior parte do dia, quase todos os dias
- Durante o distúrbio de humor e o aumento de energia ou atividade, ≥ 3 (ou 4 se for somente humor irritável) das opções que se seguem:
 - Autoestima inflada ou grandiosidade
 - Diminuição da necessidade de sono
 - Fala maníaca
 - Aceleração de pensamentos ou fuga-de-ideias
 - Distraibilidade
 - Aumento de atividade
 - Atividades de risco ou excesso de atividades prazerosas.

- Deficiência acentuada que não se deve a substância ou condição clínica
- Além disso, esses sintomas:
 - Não preenchem os critérios para um episódio misto
 - Causam comprometimento funcional, requerem hospitalização ou têm características psicóticas
 - Não estão relacionados ao uso indevido de substâncias
 - Não ocorrem devido a uma condição clínica geral
 - Não são causados pela terapia antidepressiva somática.
- Critérios para o episódio misto:
 - Os critérios são satisfeitos tanto para o episódio maníaco quanto para o episódio depressivo maior durante um período de pelo menos 1 semana
 - Causa comprometimento funcional, requer hospitalização ou tem características psicóticas
 - Os sintomas não são decorrentes do uso indevido de substâncias, condição clínica geral ou terapêutica somática antidepressiva.

Transtorno bipolar II:

- Nunca ter tido um episódio maníaco franco; ao menos 1 episódio hipomaníaco e ao menos 1 episódio depressivo maior
- Período distinto de humor anormalmente e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, além de aumento de energia ou atividade dirigida a objetivos com duração de ≥ 4 mas < 7 dias, e claramente diferente do humor não depressivo habitual, presente na maior parte do dia, quase todos os dias
- Durante o episódio hipomaníaco, ≥ 3 (ou 4 se for somente humor irritável) das opções que se seguem:
 - Autoestima inflada ou grandiosidade
 - Diminuição da necessidade de sono
 - Fala maníaca
 - Aceleração de pensamentos ou fuga-de-ideias
 - Distraibilidade
 - Aumento de atividade
 - Atividades de risco ou excesso de atividades prazerosas.
- O episódio é uma alteração evidente na capacidade funcional, não característica do indivíduo e perceptível a outras pessoas
- Não é grave o suficiente para causar um prejuízo evidente, não se deve a substâncias ou condição médica e não há psicose (se presente, se trata de mania por definição)
- Durante o episódio depressivo maior, ≥ 5 dos seguintes sintomas estão presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração em relação ao funcionamento anterior. Pelo menos um dos sintomas é humor depressivo ou perda de interesse ou prazer:
 - Humor depressivo na maior parte do dia, quase todos os dias
 - Interesse ou prazer acentuadamente diminuído, quase todos os dias
 - Perda de peso significativa quando não está em dieta, ganho de peso ou diminuição ou aumento de apetite quase todos os dias
 - Insônia ou hipersonia quase todos os dias
 - Agitação ou retardo psicomotores quase todos os dias
 - Fadiga ou perda de energia quase todos os dias

- Sentimentos de falta de valor próprio ou culpa excessiva ou inadequada (que podem ser delirantes) quase todos os dias
- Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias
- Pensamentos recorrentes de morte (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente com ou sem um plano específico.
- Além disso, os seguintes sintomas depressivos:
 - Causam comprometimento funcional (por exemplo, social, ocupacional)
 - Não são explicados melhor por uso indevido de substâncias, efeitos colaterais de medicamentos, ou outras condições clínicas psiquiátricas ou somáticas.

Transtorno bipolar e relacionado induzido por substância/medicamento

- Distúrbio de humor persistente e proeminente caracterizado por humor elevado, expansivo e irritável com ou sem humor depressivo que se desenvolve durante intoxicação ou supressão de substância, e a substância/medicamento é capaz de produzir distúrbio de humor.

Outro transtorno bipolar especificado e relacionado

- Conhecido anteriormente como transtorno bipolar sem outra especificação (SOE)
- Não preenche os critérios para o transtorno bipolar I ou transtorno bipolar II
- Permite o diagnóstico do transtorno bipolar com apresentações atípicas ou quando não é possível fazer a diferenciação do transtorno do humor induzido por substância ou do transtorno do humor devido à condição clínica geral.
- Os critérios incluem:
 - mania de curta duração (isto é, 2-3 dias) e um episódio depressivo maior
 - episódio depressivo maior e hipomania com critérios insuficientes
 - hipomania sem episódio depressivo maior
 - ciclotimia por menos de 24 meses.

Gravidade dos sintomas de mania

A escala de avaliação de mania de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS) é um instrumento validado de 11 itens usado para avaliar a gravidade dos sintomas de mania em pacientes com um diagnóstico de transtorno bipolar. [\[Young Mania Rating Scale\]](#) [52] Pode ser usado para acompanhar a melhora da mania ou hipomania com o tratamento.

Abordagem passo a passo do tratamento

As diretrizes para o manejo do transtorno bipolar são complexas devido à natureza recorrente da doença, com episódios de alternância da polaridade do humor (depressiva em contraste à maníaca ou hipomaníaca), assim como devido às apresentações mais complexas de estados mistos: ciclagem rápida, transtorno bipolar psicótico e transtorno bipolar refratário a tratamento. A melhor abordagem de tratamento vai além da resolução dos episódios agudos e leva em consideração a necessidade de se propor simultaneamente uma estratégia individualizada que possa prevenir futuros episódios ou que resulte na redução da frequência de episódios, e a melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida.[60] Os fundamentos do manejo incluem: diagnóstico, acesso a serviços, segurança do paciente e de outras pessoas, e esforços de cuidados reforçados (aliança terapêutica, programa educacional para o paciente e seus familiares, adesão ao tratamento, manejo da comprometimento funcional).[61] [62]

Podem ocorrer sintomas leves, moderados ou graves. Eles geralmente serão representados pela determinação de um clínico, com base nos sintomas apresentados pelo paciente e na experiência prévia do clínico. O médico deve considerar o uso de escalas de classificação baseadas em questionários subjetivos e clínicos, ao avaliar a gravidade dos sintomas. Clinicamente, e via de regra, o termo 'leve' significa poucos sintomas e pouca perturbação funcional; o termo 'grave' é usado quando são observados sintomas mais significativos e perturbação funcional, ou quando a psicose também está presente; o termo 'moderado' refere-se aos sintomas intermediários.

Caso seja usada uma escala validada de sintomas, como a escala de avaliação da mania de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS), existem variações no escore das pontuações que são geralmente associadas a diferentes graus de gravidade. [Young Mania Rating Scale] [52]

Sempre que possível, os pacientes devem participar da decisão sobre o plano de tratamento. Dessa forma, pode-se melhorar a adesão. Além disso, a estreita colaboração com os pacientes e familiares pode ajudar a identificar períodos em que o risco de recidiva é alto, o que permite ajustar o tratamento em tempo hábil.[63]

O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.[64]

Pacientes agudamente maníacos ou hipomaníacos

Os casos de pacientes mais gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas. A terapêutica inclui medicamentos para diminuir rapidamente os sintomas maníacos, enquanto que minimiza os efeitos adversos e promove uma completa remissão e recuperação. Se o paciente maníaco ou hipomaníaco estiver sob o uso de antidepressivos, estes deverão ser descontinuados.

Para pacientes agitados com mania, o tratamento inicial consiste em propiciar um ambiente tranquilo, com redução de estímulos, e tentar o manejo verbal.[63] A administração intramuscular de medicamentos pode subsequentemente ser necessária. Em alguns casos, talvez não se consiga a cooperação imediata do paciente, havendo necessidade de administração forçada ou involuntária do medicamento (por exemplo, quando a saúde e a vida do paciente ou de outras pessoas estiver em risco).

As opções de primeira linha recomendadas incluem o aripiprazol ou a olanzapina. Outros agentes que podem ser benéficos incluem a ziprasidona, o haloperidol ou o lorazepam.

Nos casos de hipomania ou mania leve, recomenda-se monoterapia com lítio,[65] divalproato de sódio, carbamazepina, ou antipsicóticos atípicos aprovados para tratamento de mania (por exemplo, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol,1[A]Evidence ziprasidona, asenapina,2[A]Evidence cariprazina ou paliperidona3[A]Evidence). Os resultados de uma metanálise sugerem que a olanzapina é mais eficaz em pacientes com sintomas mais graves de mania na linha basal, em comparação com aqueles com sintomas menos graves inicialmente.[71] Em 2018, a European Medicines Agency (EMA) recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênicas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]

Em casos de mania moderada a grave, podem ser feitas tentativas com as mesmas monoterapias, embora a prática mais comum seja a combinação de um estabilizador do humor, como o lítio, associado a um antipsicótico atípico.[65] [73] [74] [75] Esta será uma decisão clínica que dependerá da gravidade da doença do paciente. Os pacientes preferem a monoterapia, porém, a maioria dos especialistas e a experiência clínica indicam que a combinação seja mais eficaz.[76] [77] [78] [79]

Para pacientes que não estejam respondendo, recomenda-se considerar a otimização da dose e avaliar a adesão ao medicamento. No entanto, talvez sejam necessárias estratégias alternativas. E elas podem incluir a mudança para um estabilizador do humor alternativo, o uso da combinação de regimes, um benzodiazepínico (por exemplo, clonazepam) como terapia adjuvante e o uso de um agente psicótico típico como o haloperidol ou a clorpromazina. A terapêutica de depósito (ação prolongada) pode ser considerada nesses pacientes.[80]

Os pacientes maníacos com a forma mais grave da doença ou que não respondam às várias tentativas de medicamentos devem ser considerados candidatos ao tratamento com clozapina[81] ou eletroconvulsoterapia (ECT).[82] Os tratamentos sem indicação aprovada nas bulas (do inglês, off-label) também podem ser considerados para estes pacientes; oxcarbazepina, tamoxifeno, tiagabina, gabapentina, lamotrigina e verapamil têm sido relatados em muitas diretrizes de tratamento baseado em evidências. As evidências em favor das técnicas de estimulação cerebral estão aumentando e, em pacientes resistentes a farmacoterapia, uma tentativa de estimulação do nervo vago ou estimulação magnética transcraniana pode ser administrada "off-label".[83]

Pacientes com episódio agudo misto

O manejo de um estado misto é muito semelhante à abordagem usada no tratamento de um paciente agudamente maníaco. A maioria das diretrizes de tratamento é a favor do tratamento dos sintomas maníacos com a redução e suspensão de todos os medicamentos antidepressivos que estejam sendo utilizados. O lítio é particularmente adequado para o tratamento do transtorno bipolar de estado misto.[65]

Pacientes agudamente depressivos

Há menos evidências e poucos tratamentos foram aprovados para o tratamento da depressão bipolar aguda, e há muita discussão sobre o uso de medicamentos antidepressivos tradicionais para esta condição específica. Existem poucos dados de estudos controlados para dar suporte ao seu uso na depressão bipolar. Além disso, os antidepressivos podem causar o aparecimento da mania ou de ciclagem rápida e não têm sido associados a remissão ou recuperação durável alguma.[84] [85]

Opções de primeira linha incluem formulação com a combinação de olanzapina/fluoxetina, olanzapina,[86] quetiapina,[4][B]Evidence ou lurasidona.[88] Para pacientes que não respondem completamente a essa terapia, recomenda-se o uso de um agente adicional. Os agentes incluem: lítio,[65] lamotrigina, bupropiona, aripiprazol,[89] divalproato de sódio,[5][B]Evidence e modafinila. Pode-se também considerar a terapia dupla com quetiapina e qualquer inibidor seletivo de recaptação de serotonina, além disso, há evidências em favor da adição da lurasidona ao tratamento com lítio ou divalproato de sódio em pacientes com depressão bipolar I.[93] Para pacientes refratários à terapia combinada, o uso de agentes adicionais pode ser benéfico. Estes incluem outros antipsicóticos atípicos (por exemplo, aripiprazol, risperidona ou ziprasidona), pramipexol, carbamazepina, riluzole e ésteres etílicos de ácido ômega 3.[94] A armodafinila como adjuvante também pode ser usada na depressão bipolar.[95] Outros medicamentos que podem ser usados, porém com evidência de baixo nível, incluem: topiramato, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos. A falta de eficácia dos antidepressivos no tratamento agudo da depressão bipolar pode limitar sua utilidade clínica.[96] Para pacientes gravemente deprimidos, há evidências de que a monoterapia de aripiprazol pode proporcionar alguma melhora nos sintomas depressivos nucleares.[97]

A adição de intervenções psicossociais para depressão bipolar foi associada a maiores taxas de recuperação em 1 ano, assim como a um menor tempo de recuperação.[98] [99] Pacientes com depressão bipolar que receberam qualquer 1 das 3 modalidades principais de psicoterapia intensiva (terapia focada na família, terapia do ritmo interpessoal e social, terapia cognitivo-comportamental) relataram uma melhor capacidade funcional geral, uma capacidade funcional de relacionamento e maior satisfação com a vida durante um período de 9 meses de acompanhamento.[98] [99] Os resultados de um estudo piloto pequeno, de 12 semanas, sugerem que a terapia interpessoal e de ritmo social e o tratamento com quetiapina, sejam igualmente eficazes no tratamento agudo de pacientes com depressão bipolar II.[100]

A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz. Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio /alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.[101] [102]

Pacientes de ciclagem rápida

A abordagem de tratamento de um paciente que esteja vivenciando uma ciclagem rápida (4 ou mais episódios de humor no período de 1 ano) requer um planejamento cauteloso e paciência. As alterações no estado do humor podem ocorrer repentinamente, e o tratamento do episódio atual pode ser contraproducente. Por exemplo, o acréscimo ou o aumento da dose de um antidepressivo para um

paciente com ciclagem rápida que esteja depressivo pode precipitar uma viragem para a mania ou para a aceleração dos ciclos.

Ao manejar um paciente de ciclagem rápida com transtorno bipolar, é fundamental procurar e eliminar quaisquer fatores que possam desestabilizar o humor. Esses fatores incluem o uso de antidepressivos e medicamentos psicoestimulantes, o consumo de álcool ou de drogas ilícitas, a ingestão excessiva de cafeína, tratamentos hormonais desnecessários e pílulas para emagrecer ou "remédios" sem prescrição médica.

A farmacoterapia deve focar no uso de medicamentos que possam atuar como estabilizadores do humor. No geral, são terapias antimaníacas ou agentes aprovados para uso em mania bipolar. O transtorno bipolar de ciclagem rápida é muito conhecido pela sua relativa resistência à maioria das monoterapias, geralmente necessitando de combinações com estabilizadores de humor. Entretanto, pode ser recomendável iniciar com a monoterapia e, em seguida, reavaliar o controle de humor e a frequência dos ciclos após um período de 3-4 meses. Pode ser necessário acrescentar um segundo ou terceiro estabilizador do humor.

Embora a ciclagem rápida tenha sido introduzida como possível variante ou especificador de evolução do transtorno bipolar, destacando a falha na profilaxia do lítio em seu tratamento, a terapia com lítio não deve ser evitada nesses pacientes, devido aos notáveis benefícios do lítio na evolução geral da doença.^{[103] [104]} Além disso, pode-se argumentar a favor da inclusão de lítio como parte do plano de tratamento farmacológico, ou o seu uso em combinação com outros medicamentos psicotrópicos, como antipsicóticos atípicos, na maioria dos pacientes com ciclagem rápida.^{[65] [105]} O lítio é seguro, eficaz e custo-efetivo; o transtorno bipolar requer tratamento ao longo da vida e o lítio continua sendo a terapia de manutenção definitiva.^[65] Além disso, o transtorno bipolar envolve um alto risco de suicídio e o lítio pode conferir algum nível de proteção.^{[65] [106]} O mecanismo de ação do lítio é desconhecido e provavelmente único, o que o torna uma opção atraente para complementar outros estabilizadores do humor em pacientes com ciclagem rápida. O acréscimo do lítio no tratamento de sintomas residuais, especialmente os sintomas maníacos ou subsindrômicos na ciclagem rápida, pode ajudar nos esforços para estabilizar o humor e melhorar a capacidade funcional.

Pacientes idosos

Embora se acredite que a prevalência esteja em declínio em pessoas com idades mais avançadas, os pacientes idosos com um novo episódio ou com a persistência do transtorno bipolar ao longo da vida apresentam alguns desafios ao tratamento. No geral, a comorbidade psiquiátrica e clínica é observada em idosos que têm o transtorno bipolar com tanta frequência quanto, se não mais que, os pacientes mais jovens.

É mais provável que o início da mania após os 60 anos de idade esteja associado a uma condição clínica geral (como AVC ou outra lesão cerebral) que ao transtorno bipolar.

Existem dados limitados quanto ao tratamento dos pacientes idosos. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades avançadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao potencial aumentado de baixo clearance renal, maior potencial de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.

Pacientes gestantes

A gestação não protege contra a recidiva em mulheres com transtorno bipolar, e o período pós-parto é considerado um período de alto risco para episódios de distúrbio do humor, especialmente os episódios depressivos ou psicóticos.[107] [108] O manejo mais efetivo durante a gestação deve ser iniciado, idealmente, antes da concepção como parte de uma gestação planejada. Isso permite que a paciente e seus familiares consultem o psiquiatra e o obstetra para serem orientados quanto à hereditariedade do transtorno bipolar e aos riscos (conhecidos e desconhecidos) da exposição ao medicamento durante a gestação versus os riscos da interrupção do medicamento, a fim de evitar uma potencial teratogenicidade e estabelecer um plano de intervenção caso ocorra recorrência durante a gestação ou no período pós-parto.

As revisões sobre o uso de medicamentos durante a gestação estão disponíveis na literatura e incluem novos dados sobre alguns dos estabilizadores do humor mais comuns usados no tratamento do transtorno bipolar.[109] As recomendações mais comuns para o manejo durante a gestação incluem os seguintes pontos:

- Evitar o medicamento, se possível, especialmente durante o primeiro trimestre, dependendo do risco de recorrência da paciente.[110]
- Quando os medicamentos são necessários, deve ser prescrita a dose efetiva mais baixa em monoterapia.[110] [111]
- Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que, durante a gravidez, o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]
- O uso de anticonvulsivantes estabilizadores do humor durante a gravidez está associado a maior risco de malformações fetais.[112]
- A terapia com lítio durante a gravidez aumenta em 20 vezes o risco de anomalia de Ebstein, de acordo com alguns estudos, com um risco específico atribuído pelo uso do lítio nas semanas 2 a 6 após a concepção.[65] [113] Entretanto, algumas mulheres que recebem lítio e que correm um alto risco de recidiva podem necessitar de terapia contínua e, nesses casos, é imprescindível o monitoramento rigoroso da dose e dos níveis de lítio sérico durante toda a gravidez, no parto e no pós-parto imediato, devido às significativas alterações do volume de distribuição que ocorrem. Neste cenário, com base no estudo de uma coorte de 113 gravidezes que avaliaram o nível de lítio durante a gestação e no período pós-parto, o autor deste tópico recomenda verificar o nível de lítio a cada 3-4 semanas durante as primeiras 34 semanas de gestação e, em seguida, a cada semana até o nascimento e, depois, duas vezes por semana no período pós-parto inicial.[114] Uma grande metanálise de dados de gestantes expostas ao uso de lítio descobriu que seus filhos tinham um risco aumentado de malformações congênitas atribuíveis especificamente ao uso de lítio durante o primeiro trimestre de gestação.[115] No entanto, os dados deste estudo sugerem que o risco absoluto de malformações é considerado pequeno. A decisão do tratamento deve pesar os benefícios de tratar ou reduzir o risco de recaída do transtorno do humor contra o potencial aumento dos riscos associados ao uso de lítio durante a gravidez.

- Com lurasidona, estudos de reprodução com animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos adequados e bem controlados em gestantes.
- Recomenda-se consulta especializada com um psiquiatra, especialmente um que esteja familiarizado e seja experiente no tratamento de transtornos do humor durante a gestação.
- Em conformidade com os princípios gerais de prática clínica segura, os clínicos devem perguntar rotineiramente a todas as mulheres em idade reprodutiva sobre o seu uso de métodos contraceptivos, especialmente antes da prescrição de medicamento psicotrópico.

Duração do tratamento de fase aguda

São escassas as orientações a este respeito, e as diretrizes de tratamento disponíveis se baseiam sobretudo na opinião de especialistas devido à ausência de evidências.[61] [64] Para os sintomas maníacos, recomenda-se o tratamento da fase aguda com o mesmo medicamento e a mesma dosagem por um período mínimo de 2 meses após a resolução total dos sintomas.[64] No entanto, a recuperação total da mania pode demorar mais, e o tratamento pode ser mantido por um período de 3 a 6 meses para atingir estabilidade do humor.[61] Para sintomas depressivos, recomenda-se a continuação do tratamento por 6 meses após a resolução total dos sintomas de acordo com um conjunto de diretrizes de consenso internacionais; após este período, o tratamento deve ser mantido ou alterado gradualmente para o tratamento de manutenção recomendado.[64] Por outro lado, a British Association for Psychopharmacology recomenda que os médicos responsáveis pela prescrição considerem reduzir gradualmente e, por fim, descontinuar o uso de antidepressivos 3 meses após a recuperação. No entanto, adverte que serão necessários períodos de tratamento mais longos se os pacientes apresentarem recidiva quando o tratamento for suspenso.[61]

Tratamento preventivo de longo prazo

Em geral, as diretrizes de tratamento defendem o início da terapêutica de manutenção após um único episódio maníaco e recomendam discutir as opções de manutenção com todos os pacientes estabilizados após um episódio agudo. Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

A prevenção da recidiva precoce após um único episódio maníaco pode estar associada a uma evolução benigna da doença, e os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.[61]

O monitoramento constante e a melhora da adesão devem fazer parte da rotina do manejo em longo prazo do transtorno bipolar, pois a não adesão ao tratamento é comumente associada à recorrência.[116] As terapias eficazes que aumentam a adesão têm características em comum: programas educacionais, automonitoramento, prevenção da recorrência, manejo dos efeitos adversos, identificação e manejo dos estressores e a abordagem de sistemas de crenças e atitudes em relação à doença.[117]

As opções de tratamento farmacológico de manutenção incluem: lítio,[65] [118] [119] [120] olanzapina, aripiprazol,[6B]Evidence lamotrigina, quetiapina (como adjuvante ao lítio ou divalproato de sódio, ou em monoterapia),[122] ziprasidona,[123] e asenapina.[124] O lítio apresenta a evidência mais forte para a

profilaxia do transtorno bipolar em comparação com os outros agentes e permanece como tratamento de primeira escolha para a terapia de manutenção de longo prazo.[65] [119] Um grande estudo de coorte nacional finlandês relatou que o tratamento de manutenção com lítio estava associado a menor risco de hospitalização devido a um transtorno mental ou distúrbio somático e que, dos outros tratamentos estudados, os antipsicóticos injetáveis de longa duração como grupo estavam associados a um risco 30% menor de re-hospitalização em comparação com antipsicóticos orais.[125] No entanto, os dados em favor dos antipsicóticos injetáveis de longa ação individuais comparados a suas contrapartes orais não alcançaram significância estatística. Os clínicos podem considerar as injeções de ação prolongada como uma alternativa aos medicamentos oral se a falta de concordância que resulta em recidiva frequente é uma preocupação e/ou se o paciente preferir a administração intramuscular.[80] [126] Antes de prescrever uma preparação injetável de ação prolongada, o clínico deve primeiro garantir que o paciente tenha sido estabilizado (e tenha tido uma boa resposta) à preparação oral do mesmo medicamento.

Lítio,[65] as monoterapias com olanzapina e aripiprazol são mais efetivas na prevenção da mania que da depressão. A lamotrigina é mais eficaz na prevenção da depressão que da mania, mas é indicada também como tratamento preventivo de hipomania. Um estudo demonstrou que, comparado com somente a lamotrigina, parece não haver diferença significativa no tempo da recidiva com o uso em longo prazo do aripiprazol associado a lamotrigina em pacientes com episódios maníacos ou mistos estabilizados.[127] Para pacientes com ambos os sintomas, mania e depressão, lítio ou divalproato de sódio em combinação com quetiapina é um tratamento preventivo. Para os pacientes estabilizados com a quetiapina, há evidências que sugerem que a continuação da quetiapina ou a mudança para o lítio seja eficaz no retardo da recorrência de eventos maníacos e depressivos, comparado com o placebo.[122]

As opções de manutenção de segunda linha, especialmente agentes adjuvantes, incluem aripiprazol,[128] lítio associado a divalproato de sódio,[129] carbamazepina, risperidona, ziprasidona, formulação de combinação olanzapina/fluoxetina, paliperidona, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina, fenitoína, ésteres etílicos de ácidos graxos ômega-3 e antidepressivos. A clozapina e a eletroconvulsoterapia (ECT) (sessão mensal) também podem ser consideradas.

Evidências crescentes suportam a eficácia das seguintes intervenções psicossociais específicas na terapia de manutenção do transtorno bipolar na Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT).[101]

- Programas educacionais sobre o reconhecimento e o manejo dos sintomas precoces de alerta:
 - Aumento do tempo de qualquer recorrência do humor, taxas de hospitalização reduzidas, capacidade funcional melhorada.[130]
- Terapia cognitiva adjuvante:
 - Escores de depressão reduzidos, tempo prolongado para a recorrência depressiva, atitudes disfuncionais melhoradas.[131]
- Terapia focada na família
- Terapia interpessoal e de ritmo social.

Outra abordagem de intervenção psicossocial que é comumente usada para o transtorno bipolar é a psicoeducação. A psicoeducação tem demonstrado reduzir as taxas de recidiva, melhorar a adesão ao tratamento de longo prazo e ajudar a melhorar o funcionamento social global dos pacientes.[132]

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

Agudo			(resumo)
sem ciclagem rápida e não gestantes: mania aguda, hipomania ou misto			
	■ com agitação	1a	neuroléptico ou benzodiazepínico por via intramuscular
	■ sem agitação: gravidade baixa	1a	monoterapia oral: estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico
		adjunto	clonazepam
		2a	monoterapia oral: estabilizador do humor alternativo e/ou antipsicótico atípico
		adjunto	clonazepam
		2a	terapia combinada oral: estabilizador do humor associado a antipsicótico atípico
		2a	antipsicótico típico oral
		3a	clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT)
		4a	farmacoterapia alternativa ou técnicas alternativas de estimulação cerebral
	■ sem agitação: gravidade moderada a alta	1a	estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico por via oral
		adjunto	clonazepam
		2a	tratamento alternativo com estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico por via oral
		adjunto	clonazepam
		2a	antipsicótico típico oral
		3a	clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT)
4a		farmacoterapia alternativa	
sem ciclagem rápida e não gestantes: depressão aguda			
	1a	estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico e/ou antidepressivo	
	mais	intervenções psicossociais	
	adjunto	farmacoterapia adicional	
	2a	eletroconvulsoterapia (ECT)	

Agudo (resumo)		
	mais	intervenções psicossociais
ciclagem rápida e não gestantes		
	1a	monoterapia com estabilizador do humor ou antipsicótico atípico por via oral
	mais	eliminação dos fatores de exacerbação
	2a	terapia combinada
	mais	eliminação dos fatores de exacerbação
gestante		
	1a	consulte o psiquiatra e o obstetra

Em curso (resumo)		
após a estabilização do episódio agudo: não gestante		
■ com característica predominante de mania	1a	estabilizador do humor ou antipsicótico atípico
	mais	intervenções psicossociais e monitorização
	adjunto	farmacoterapia adicional
	adjunto	eletroconvulsoterapia (ECT)
■ com característica predominante de depressão	1a	lamotrigina
	mais	intervenções psicossociais e monitorização
	adjunto	farmacoterapia adicional
	adjunto	eletroconvulsoterapia (ECT)
■ com ambos os sintomas, mania e depressão	1a	lítio ou divalproato de sódio e/ou quetiapina
	mais	intervenções psicossociais e monitorização
	adjunto	farmacoterapia adicional
	adjunto	eletroconvulsoterapia (ECT)
após a estabilização do episódio agudo: gestante		
	1a	consulte o psiquiatra e o obstetra

Opções de tratamento

Agudo

sem ciclagem rápida e não gestantes:
mania aguda, hipomania ou misto

com agitação

1a neuroléptico ou benzodiazepínico por via intramuscular

Opções primárias

» **aripirazol**: 9.75 a 15 mg por via intramuscular a cada 2 horas, máximo de 30 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 2.5 a 10 mg por via intramuscular a cada 2-4 horas, máximo de 30 mg/dia

Opções secundárias

» **ziprasidona**: 10 mg por via intramuscular a cada 2 horas, ou 20 mg por via intramuscular a cada 4 horas, máximo de 40 mg/dia

OU

» **haloperidol lactato**: 5 mg por via intramuscular a cada 30-60 minutos, máximo de 20 mg/dia

OU

» **lorazepam**: 1-2 mg por via intramuscular a cada 30-60 minutos, máximo de 8 mg/dia

» Os casos de pacientes gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença podem necessitar uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas. Na primeira instância, procure propiciar um ambiente tranquilo, com redução de estímulos, e tentar o manejo verbal.[63]

» Para um paciente agitado com mania, talvez seja necessário administrar medicação por via intramuscular. Em alguns casos, talvez não se consiga a cooperação imediata do paciente, havendo necessidade de administração forçada ou involuntária de medicação (por exemplo, quando a saúde e a vida do paciente ou de outras pessoas estiver em risco).

Agudo

■ sem agitação: gravidade baixa

1a

» As opções de primeira linha recomendadas incluem o aripiprazol ou a olanzapina. Outros agentes que podem ser benéficos incluem a ziprasidona, o haloperidol ou o lorazepam.

monoterapia oral: estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

OU

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

Agudo

» **aripirazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Clinicamente, o termo 'leve' significa poucos sintomas e pouco prejuízo funcional.

» Nos casos de hipomania ou mania leve, recomenda-se monoterapia com lítio,[65] divalproato de sódio, carbamazepina ou antipsicóticos atípicos aprovados no tratamento de mania (por exemplo, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripirazol, ziprasidona ou cariprazina). Os resultados de uma metanálise sugerem que a olanzapina é mais eficaz em pacientes com sintomas mais graves de mania na linha basal, em comparação com aqueles com sintomas menos graves inicialmente.[71]

» Existem dados limitados quanto ao tratamento de pacientes idosos com transtorno bipolar. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades avançadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao maior potencial de baixo clearance renal, de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.

» Se o paciente maníaco ou hipomaníaco estiver sob o uso de antidepressivos, estes deverão ser descontinuados. Para os pacientes com um episódio agudo misto, a maioria das diretrizes de tratamento é a favor do tratamento dos sintomas maníacos com a redução e suspensão de todos os medicamentos antidepressivos que estejam sendo utilizados. O lítio é particularmente adequado para o tratamento do transtorno bipolar de estado misto.[65]

Agudo

» O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.^[64]

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.^[72]

»

adjunto clonazepam

Opções primárias

» **clonazepam**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Para os pacientes que não respondem à monoterapia, pode-se adicionar um benzodiazepínico, como o clonazepam.

2a monoterapia oral: estabilizador do humor alternativo e/ou antipsicótico atípico

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

Agudo

OU

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **aripirazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

Agudo

- » Para os pacientes que não respondem à monoterapia, recomenda-se considerar a otimização da dose e avaliar a adesão ao medicamento. No entanto, a mudança para um estabilizador do humor alternativo ou agente antipsicótico atípico deve ser testada se o agente original for ineficaz.
- » Existem dados limitados quanto ao tratamento de pacientes idosos com transtorno bipolar. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades avançadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao maior potencial de baixo clearance renal, de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.
- » O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.[64]
- » Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]

adjunto clonazepam

Opções primárias

Agudo

» **clonazepam**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Para os pacientes que não respondem à monoterapia, pode-se adicionar um benzodiazepínico, como o clonazepam.

2a **terapia combinada oral: estabilizador do humor associado a antipsicótico atípico**

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

-ou-

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

-ou-

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

--E--

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-ou-

» **aripirazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

-ou-

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

» Para os pacientes que não respondem à monoterapia, pode-se considerar a combinação de um estabilizador do humor e um antipsicótico atípico.

Agudo

» Existem dados limitados quanto ao tratamento de pacientes idosos com transtorno bipolar. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades avançadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao maior potencial de baixo clearance renal, de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.

» O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.^[64]

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.^[72]

»

2a antipsicótico típico oral

Opções primárias

» **haloperidol**: 2 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

Agudo

» **clorpromazina**: 30 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 1-4 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 1000 mg/dia

» Um antipsicótico típico oral é uma opção alternativa para os pacientes que não respondem à monoterapia. Os agentes incluem o haloperidol ou a clorpromazina.

3a **clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT)**

Opções primárias

» **clozapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com sintomas de mania que não respondem às várias tentativas de medicamentos devem ser considerados candidatos ao tratamento com a clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT).

» Os casos de pacientes mais gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas.

» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.

» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.^{[101] [102]}

4a **farmacoterapia alternativa ou técnicas alternativas de estimulação cerebral**

» Os pacientes maníacos que não respondem às várias tentativas de medicamentos podem ser considerados candidatos aos tratamentos "off-label" que aparecem em várias diretrizes de tratamentos baseados em evidências.

» Os agentes incluem oxcarbazepina, tamoxifeno, tiagabina, gabapentina, lamotrigina e verapamil. Estes são usados em casos extraordinários.

Agudo

■ sem agitação: gravidade moderada a alta

1a

» Os casos de pacientes mais gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas.

» As evidências em favor das técnicas de estimulação cerebral estão aumentando e, em pacientes resistentes a farmacoterapia, uma tentativa de estimulação do nervo vago ou estimulação magnética transcraniana pode ser administrada "off-label".[83]

estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico por via oral

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

-ou-

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

-ou-

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

--E/OU--

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-ou-

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

-ou-

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

-ou-

Agudo

» **asenapina**: 5-10 mg por via sublingual duas vezes ao dia, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **paliperidona**: 3 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

-ou-

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Clinicamente, o termo 'leve' significa poucos sintomas e pouco prejuízo funcional. O termo 'grave' é usado quando os pacientes demonstram sintomas mais significativos e é observado um prejuízo funcional ou quando psicose também está presente. O termo 'moderado' é intermediário. Os casos de pacientes gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas.

» Para a mania moderada a grave, pode-se tentar a monoterapia com um estabilizador do humor ou antipsicótico atípico. Os agentes incluem: lítio,^[65] divalproato de sódio, carbamazepina, ou antipsicóticos atípicos aprovados para tratamento de mania (por exemplo, risperidona, olanzapina, quetiapina, aripiprazol,^{1[A]Evidence} ziprasidona, asenapina,^{2[A]Evidence} paliperidona^{3[A]Evidence} ou cariprazina).

» A prática mais comum é a combinação de um estabilizador do humor, como o lítio, associado a um antipsicótico atípico.^{[78] [65] [73] [74]} Esta será uma decisão clínica que dependerá da gravidade da doença do paciente. Os pacientes preferem a monoterapia, porém, a maioria dos especialistas e a experiência clínica indicam que a combinação seja mais eficaz.^{[76] [77] [78] [79]}

» Se o paciente maníaco ou hipomaníaco estiver sob o uso de antidepressivos, estes deverão ser descontinuados. Para os pacientes com um episódio agudo misto, a maioria das diretrizes de tratamento é a favor do tratamento dos sintomas maníacos com a redução e suspensão de todos os medicamentos antidepressivos que estejam sendo utilizados.

» Existem dados limitados quanto ao tratamento de pacientes idosos com transtorno bipolar. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades

Agudo

avanzadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao maior potencial de baixo clearance renal, de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.

» O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.^[64]

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.^[72]

»

adjunto clonazepam

Opções primárias

» **clonazepam**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Para os pacientes que não respondem à terapia com um estabilizador do humor e/ou um antipsicótico atípico, pode-se adicionar um benzodiazepínico, como o clonazepam.

Agudo

2a tratamento alternativo com estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico por via oral

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

-ou-

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia

-ou-

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

--E/OU--

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-ou-

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

-ou-

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

-ou-

» **asenapina**: 5-10 mg por via sublingual duas vezes ao dia, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **paliperidona**: 3 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

-ou-

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

Agudo

» Para pacientes que não estejam respondendo, recomenda-se considerar a otimização da dose e avaliar a adesão ao medicamento.

» Se a combinação original não for eficaz, deve-se tentar alternar para uma combinação diferente de estabilizador do humor e antipsicótico atípico. Se a monoterapia foi usada, pode ser tentado um estabilizador do humor ou antipsicótico atípico diferente.

» Existem dados limitados quanto ao tratamento de pacientes idosos com transtorno bipolar. No entanto, os mesmos medicamentos com eficácia nos adultos jovens são frequentemente efetivos no tratamento do transtorno bipolar em idades avançadas. Recomenda-se iniciar o tratamento com dosagem baixa e realizar aumentos graduais devido ao maior potencial de baixo clearance renal, de interações medicamentosas e a questões farmacocinéticas (como uma ligação reduzida a proteínas plasmáticas) em pacientes idosos.

» O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.^[133]

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.^[72]

adjunto clonazepam

Agudo

Opções primárias

» **clonazepam**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Para os pacientes que não respondem à terapia com um estabilizador do humor e/ou um antipsicótico atípico, pode-se adicionar um benzodiazepínico, como o clonazepam.

2a

antipsicótico típico oral

Opções primárias

» **haloperidol**: 2 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **clorpromazina**: 30 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 1-4 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 1000 mg/dia

» Um antipsicótico típico por via oral é uma opção alternativa para os pacientes que não respondem aos estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos atípicos por via oral.

» Os agentes incluem o haloperidol ou a clorpromazina.

3a

clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT)

Opções primárias

» **clozapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Os pacientes com sintomas de mania que não respondem às várias tentativas de medicamentos devem ser considerados candidatos ao tratamento com a clozapina ou eletroconvulsoterapia (ECT).

» Os casos de pacientes mais gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas.

» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com

Agudo

medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.

» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.^{[101] [102]}

4a farmacoterapia alternativa

» Os pacientes com sintomas de mania que não tiverem respondido às várias tentativas de medicamentos podem ser considerados candidatos aos tratamentos "off-label" que aparecem em várias diretrizes de tratamentos baseados em evidências.

» Os agentes incluem oxcarbazepina, tamoxifeno, tiagabina, gabapentina, lamotrigina e verapamil.

» Os casos de pacientes mais gravemente afetados e/ou aqueles sem percepção de sua doença talvez exijam uma internação psiquiátrica urgente para garantir a sua segurança e a segurança de outras pessoas.^[83]

sem ciclagem rápida e não gestantes: depressão aguda

1a estabilizador do humor e/ou antipsicótico atípico e/ou antidepressivo

Opções primárias

» **olanzapina/fluoxetina**: 6 mg/25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/50 mg uma vez ao dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses

Agudo

fracionadas; 300 mg por via oral (liberação modificada) uma vez ao dia, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 600 mg/dia

OU

» **lurasidona**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

Opções secundárias

» **olanzapina/fluoxetina**: 6 mg/25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/50 mg uma vez ao dia

-ou-

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

--E--

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia. Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

-ou-

» **lamotrigina**: a dose depende dos medicamento usados concomitantemente; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

-ou-

» **bupropiona**: 150 mg por via oral (liberação sustentada) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 450 mg/dia administrados em 2 doses fracionadas

-ou-

Agudo

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

-ou-

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

-ou-

» **modafinila**: 100 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 400 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

--E--

» **citalopram**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 40 mg/dia

-ou-

» **escitalopram**: 10 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **fluoxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 80 mg/dia

-ou-

» **fluvoxamina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 300 mg/dia

-ou-

» **paroxetina**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 50 mg/dia

-ou-

» **sertralina**: 50 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 200 mg/dia

Opções terciárias

» **lurasidona**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

--E--

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de

Agudo

acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

-ou-

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

» Poucos tratamentos foram aprovados para o tratamento da depressão bipolar aguda, e há muita discussão sobre o uso de medicamentos antidepressivos tradicionais para esta doença específica. Existem poucos dados de estudos controlados para dar suporte ao seu uso na depressão bipolar. Além disso, os antidepressivos podem causar o aparecimento da mania ou de ciclagem rápida e não têm sido associados a remissão ou recuperação durável alguma.[85] [84]

» Opções de primeira linha incluem formulação com a combinação de olanzapina/fluoxetina, monoterapia com olanzapina,[86] quetiapina,4[B]Evidence lurasidona ou cariprazina.[88] Para pacientes gravemente deprimidos, há evidências de que a monoterapia de aripiprazol pode proporcionar alguma melhora nos sintomas depressivos nucleares.[97]

» Para os pacientes que não respondem completamente à esta terapia, é recomendado o uso de um agente adicional. Os agentes incluem: lítio,[65] lamotrigina, bupropiona, aripiprazol,[89] divalproato de sódio,5[B]Evidence e modafinila. Pode-se também considerar a terapia dupla com quetiapina e qualquer inibidor seletivo de recaptção de serotonina, além disso, há evidências em favor da adição da lurasidona ao tratamento com lítio ou divalproato de sódio em pacientes com depressão bipolar I.[93]

» A falta de eficácia dos antidepressivos no tratamento agudo da depressão bipolar pode limitar sua utilidade clínica.[96]

» O tempo necessário para responder ao tratamento varia entre pacientes e de acordo com a natureza do episódio agudo (por exemplo, presença de sintomas maníacos em comparação com depressivos). Via de regra, a resposta ao tratamento farmacológico para manias agudas deve ser observada dentro de 2 semanas; depois disso, deve-se considerar

Agudo

que os pacientes não apresentam resposta aos medicamentos específicos nas dosagens específicas. No caso de depressão bipolar aguda e episódios mistos agudos, a resposta ao tratamento pode demorar mais e a melhora pode ser mais sutil.[133]

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]

»

mais intervenções psicossociais

» A adição de intervenções psicossociais para depressão bipolar foi associada a maiores taxas de recuperação em 1 ano, assim como a um menor tempo de recuperação.[98] [99]

» Pacientes com depressão bipolar que receberam qualquer 1 das 3 modalidades principais de psicoterapia intensiva (terapia focada na família, terapia do ritmo interpessoal e social, terapia cognitivo-comportamental) relataram uma melhor capacidade funcional geral, uma capacidade funcional de relacionamento e maior satisfação com a vida durante um período de 9 meses de acompanhamento.[98] [99] Os resultados de um estudo piloto pequeno, de 12 semanas, sugerem que a terapia interpessoal e de ritmo social e o tratamento com quetiapina, sejam igualmente eficazes no tratamento agudo de pacientes com depressão bipolar II.[100]

adjunto farmacoterapia adicional

Opções primárias

» **aripiprazol**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 15 mg/dia

OU

Agudo

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 4 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **pramipexol**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 2 mg/dia

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **riluzole**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **armodafinila**: 150 mg por via oral uma vez ao dia pela manhã

» Para pacientes refratários à terapia combinada, o uso de agentes adicionais pode ser benéfico. Estes incluem outros antipsicóticos atípicos (por exemplo, aripiprazol, risperidona ou ziprasidona), pramipexol, carbamazepina, riluzole e ésteres etílicos de ácido ômega 3.[94] A armodafinila como adjuvante também pode ser usada na depressão bipolar.[95]

» Outros medicamentos que podem ser usados, porém com evidência de baixo nível, incluem: topiramato, inibidores da monoaminoxidase e antidepressivos tricíclicos.

2a eletroconvulsoterapia (ECT)

Agudo

» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.

» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.^{[101] [102]}

mais

intervenções psicossociais

» A adição de intervenções psicossociais para depressão bipolar foi associada a maiores taxas de recuperação em 1 ano, assim como a um menor tempo de recuperação.^{[98] [99]}

» Pacientes com depressão bipolar que receberam qualquer 1 das 3 modalidades principais de psicoterapia intensiva (terapia focada na família, terapia do ritmo interpessoal e social, terapia cognitivo-comportamental) relataram uma melhor capacidade funcional geral, uma capacidade funcional de relacionamento e maior satisfação com a vida durante um período de 9 meses de acompanhamento.^{[98] [99]}

ciclagem rápida e não gestantes

1a

monoterapia com estabilizador do humor ou antipsicótico atípico por via oral

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

OU

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

Agudo

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

OU

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **cariprazina**: 1.5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar gradualmente de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

» Os pacientes que estejam vivenciando um ciclo rápido (4 ou mais episódios de humor no período de 1 ano) requerem um planejamento de tratamento e paciência. As alterações no estado do humor podem ocorrer repentinamente, e o tratamento do episódio atual pode ser contraproducente. Por exemplo, o acréscimo ou o aumento da dose de um antidepressivo para um paciente com ciclagem rápida que esteja depressivo pode precipitar

Agudo

uma viragem para a mania ou para a aceleração dos ciclos.

» A farmacoterapia deve focar no uso de medicamentos que possam atuar como estabilizadores do humor. No geral, são terapias antimaníacas ou agentes aprovados para uso em mania bipolar. Embora a ciclagem rápida tenha sido introduzida como possível variante ou especificador de evolução do transtorno bipolar, destacando a falha na profilaxia do lítio em seu tratamento, a terapia com lítio não deve ser evitada nesses pacientes, devido aos notáveis benefícios do lítio na evolução geral da doença.[65] [103] [104] [105]

» O transtorno bipolar de ciclagem rápida é muito conhecido pela sua relativa resistência à maioria das monoterapias, geralmente necessitando de combinações com estabilizadores de humor. Entretanto, pode ser recomendável iniciar com a monoterapia e, em seguida, reavaliar o controle de humor e a frequência dos ciclos após um período de 3-4 meses. Pode ser necessário acrescentar um segundo ou terceiro estabilizador do humor.

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênicas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]

mais **eliminação dos fatores de exacerbação**

» É fundamental procurar e eliminar quaisquer fatores que possam desestabilizar o humor. Estes incluem o uso de antidepressivos e medicamentos psicoestimulantes, uso de bebidas alcoólicas ou drogas ilícitas, ingestão excessiva de cafeína, tratamentos hormonais desnecessários e pílulas para emagrecer ou "remédios" sem prescrição médica.

2a **terapia combinada**

Opções primárias

Agudo

» **lamotrigina**: a dose depende dos medicamento usados concomitantemente; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

--E--

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

--E--

» **clonazepam**: 1 mg/dia por via oral administrado inicialmente em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia

-ou-

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

-ou-

» **quetiapina**: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas

-ou-

» **aripiprazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia

-ou-

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

» O transtorno bipolar de ciclagem rápida é muito conhecido pela sua relativa resistência à maioria das monoterapias, geralmente necessitando de combinações com estabilizadores de humor. Entretanto, pode ser recomendável iniciar com a monoterapia e, em seguida, reavaliar o controle de humor e a frequência dos ciclos após um período de 3-4 meses. Pode ser necessário acrescentar um segundo ou terceiro estabilizador do humor.

mais **eliminação dos fatores de exacerbação**

» É fundamental procurar e eliminar quaisquer fatores que possam desestabilizar o humor. Esses fatores incluem o uso de antidepressivos e medicamentos psicoestimulantes, o consumo de álcool ou de drogas ilícitas, a ingestão

Agudo

excessiva de cafeína, tratamentos hormonais desnecessários e pílulas para emagrecer ou "remédios" sem prescrição médica.

gestante

1a

consulte o psiquiatra e o obstetra

- » Recomenda-se consulta especializada com um psiquiatra, especialmente um que esteja familiarizado e seja experiente no tratamento de transtornos do humor durante a gestação.
- » As revisões sobre o uso de medicamentos durante a gestação estão disponíveis na literatura e incluem novos dados sobre alguns dos estabilizadores do humor mais comuns usados no tratamento do transtorno bipolar.^[109]
- » As recomendações comuns para o manejo do transtorno bipolar durante a gestação incluem evitar o medicamento, se possível, especialmente durante o primeiro trimestre, dependendo do risco de recorrência da paciente e, quando os medicamentos forem necessários, deve ser prescrita a menor dose efetiva em monoterapia.^{[110] [111]}
- » Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.^[72] A terapia com lítio durante a gravidez aumenta em 20 vezes o risco de anomalia de Ebstein, de acordo com alguns estudos, com um risco específico atribuído pelo uso do lítio nas semanas 2 a 6 após a concepção.^{[65] [113]} Entretanto, algumas mulheres que recebem lítio e que correm um alto risco de recidiva podem necessitar de terapia contínua e, nesses casos, é imprescindível o monitoramento rigoroso da dose e dos níveis de lítio sérico durante toda a gravidez, no parto e no pós-parto imediato, devido às significativas alterações do volume de distribuição que ocorrem. Neste cenário,

Agudo

com base no estudo de uma coorte de 113 grávidas que avaliaram o nível de lítio durante a gestação e no período pós-parto, o autor deste tópico recomenda verificar o nível de lítio a cada 3-4 semanas durante as primeiras 34 semanas de gestação e, em seguida, a cada semana até o nascimento e, depois, duas vezes por semana no período pós-parto inicial.^[114] Uma grande metanálise de dados de gestantes expostas ao uso de lítio descobriu que seus filhos tinham um risco aumentado de malformações congênitas atribuíveis especificamente ao uso de lítio durante o primeiro trimestre de gestação.^[115] No entanto, os dados deste estudo sugerem que o risco absoluto de malformações é considerado pequeno. A decisão do tratamento deve pesar os benefícios de tratar ou reduzir o risco de recaída do transtorno do humor contra o potencial aumento dos riscos associados ao uso de lítio durante a gravidez.

» Com lurasidona, estudos de reprodução com animais não demonstraram risco para o feto e não há estudos adequados e bem controlados em gestantes.

» A eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar se os riscos dos medicamentos ultrapassarem os riscos da ECT.

Em curso

após a estabilização do episódio agudo: não gestante

■ com característica predominante de mania

1a

estabilizador do humor ou antipsicótico atípico

Opções primárias

» **lítio**: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia
Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

Em curso

» **aripirazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia; 300-400 mg por via intramuscular uma vez por mês
Administração intramuscular: o aripirazol oral (ou outro antipsicótico oral) deve ser administrado por 14 dias após a primeira dose intramuscular, a fim de manter níveis séricos terapêuticos adequados durante o início da terapia intramuscular.

OU

» **lamotrigina**: a dose depende dos medicamento usados concomitantemente; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **asenapina**: 5-10 mg por via sublingual duas vezes ao dia, máximo de 20 mg/dia

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez por dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia; ou 25-50 mg por via intramuscular a cada 2 semanas
Administração intramuscular: a risperidona oral (ou outro antipsicótico oral) deve ser administrada por 3 semanas após a primeira dose intramuscular, a fim de manter níveis séricos terapêuticos adequados durante o início da terapia intramuscular.

» Se a mania for a característica predominante, pode-se usar monoterapia com lítio,[65] [119] olanzapina, aripirazol,[6]Evidence ziprasidona,[123] risperidona ou asenapina[124]. A lamotrigina também pode ser indicada como tratamento preventivo para a hipomania. O lítio apresenta a evidência mais forte para a profilaxia do transtorno bipolar em comparação com os outros agentes e permanece como tratamento de primeira escolha para a terapia de manutenção de longo prazo.[65] [119] Parece não haver diferença significativa alguma no tempo de recidiva com o uso em longo prazo do aripirazol associado a lamotrigina, comparado

Em curso

ao uso de lamotrigina isolada, em pacientes estabilizados com episódios maníacos ou mistos.[127]

» De acordo com um grande estudo de coorte nacional finlandês, os antipsicóticos injetáveis de longa duração como um grupo parecem ser uma alternativa segura e eficaz para pacientes nos quais o lítio não é adequado.[125] No entanto, os dados em favor dos antipsicóticos injetáveis de longa ação individuais comparados às suas contrapartes orais não alcançaram significância estatística. Os clínicos podem considerar as injeções de ação prolongada como uma alternativa aos medicamentos oral se a falta de concordância que resulta em recidiva frequente é uma preocupação e/ou se o paciente preferir a administração intramuscular.[80] [126] Antes de prescrever uma preparação injetável de ação prolongada, o clínico deve primeiro garantir que o paciente tenha sido estabilizado (e tenha tido uma boa resposta) à preparação oral do mesmo medicamento.

» As diretrizes de tratamento defendem o início da terapia de manutenção após um único episódio maníaco e recomendam discutir as opções de manutenção com todos os pacientes estabilizados após um episódio agudo. A prevenção da recidiva precoce após um único episódio maníaco pode estar associada a uma evolução benigna da doença, e os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.[61]

» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

mais

intervenções psicossociais e monitorização

» O monitoramento constante e a melhora da adesão devem fazer parte da rotina do manejo em longo prazo do transtorno bipolar, pois a não adesão ao tratamento é comumente associada à recorrência.[116] Orientação, automonitoramento, prevenção de recorrências,

Em curso

manejo dos efeitos adversos, identificação e manejo dos estressores e abordagem de sistemas de crenças e atitudes em relação à doença são todos úteis para o aumento da adesão.^[117]

» Evidências crescentes suportam a eficácia das intervenções psicossociais específicas na terapia de manutenção do transtorno bipolar na rede canadense de tratamentos do humor e da ansiedade (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT).^[101] Estas incluem um programa educacional para reconhecer e manejar os sintomas com alerta precoce, a terapia cognitiva adjuvante, terapia focada na família, e terapia do ritmo interpessoal e social.

» Outra abordagem de intervenção psicossocial que é comumente usada para o transtorno bipolar é a psicoeducação. A psicoeducação tem demonstrado reduzir as taxas de recidiva, melhorar a adesão ao tratamento de longo prazo e ajudar a melhorar o funcionamento social global dos pacientes.^[132]

adjunto **farmacoterapia adicional****Opções primárias**

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **paliperidona**: 3 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

Em curso

» **oxcarbazepina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **topiramato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **gabapentina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fenitoína**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **clozapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A farmacoterapia adicional pode ser usada.

» Os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.^[61]

» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato

Em curso

	<p>e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]</p>
	<p>adjunto eletroconvulsoterapia (ECT)</p> <p>» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.</p> <p>» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.[101] [102]</p>
<p>■ com característica predominante de depressão</p>	<p>1a lamotrigina</p> <p>Opções primárias</p> <p>» lamotrigina: a dose depende dos medicamentos usados concomitantemente; consulte um especialista para obter orientação quanto à dose</p> <p>» A lamotrigina, que é mais efetiva na prevenção da depressão, é usada se a depressão for a característica mais predominante.</p> <p>» As diretrizes de tratamento defendem o início da terapia de manutenção após um único episódio maníaco e recomendam discutir as opções de manutenção com todos os pacientes estabilizados após um episódio agudo.[12] A prevenção da recidiva precoce após um único episódio maníaco pode estar associada a uma evolução benigna da doença, e os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.[61]</p> <p>» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados</p>

Em curso

como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

mais intervenções psicossociais e monitorização

» O monitoramento constante e a melhora da adesão devem fazer parte da rotina do manejo em longo prazo do transtorno bipolar, pois a não adesão ao tratamento é comumente associada à recorrência.[116] Orientação, automonitoramento, prevenção de recorrências, manejo dos efeitos adversos, identificação e manejo dos estressores e abordagem de sistemas de crenças e atitudes em relação à doença são todos úteis para o aumento da adesão.[117]

» Evidências crescentes suportam a eficácia das intervenções psicossociais específicas na terapia de manutenção do transtorno bipolar na rede canadense de tratamentos do humor e da ansiedade (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT).[101] Estas incluem um programa educacional para reconhecer e manejar os sintomas com alerta precoce, a terapia cognitiva adjuvante, terapia focada na família, e terapia do ritmo interpessoal e social.

» Outra abordagem de intervenção psicossocial que é comumente usada para o transtorno bipolar é a psicoeducação. A psicoeducação tem demonstrado reduzir as taxas de recidiva, melhorar a adesão ao tratamento de longo prazo e ajudar a melhorar o funcionamento social global dos pacientes.[132]

adjunto farmacoterapia adicional

Opções primárias

» **divalproato de sódio**: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia
Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.

OU

Em curso

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez por dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia; ou 25-50 mg por via intramuscular a cada 2 semanas
Administração intramuscular: a risperidona oral (ou outro antipsicótico oral) deve ser administrada por 3 semanas após a primeira dose intramuscular, a fim de manter níveis séricos terapêuticos adequados durante o início da terapia intramuscular.

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **olanzapina/fluoxetina**: 6 mg/25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/50 mg uma vez ao dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **paliperidona**: 3 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **lurasidona**: 20 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 120 mg/dia

OU

» **oxcarbazepina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

Em curso

» **topiramato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **gabapentina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fenitoína**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **clozapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A farmacoterapia adicional pode ser usada.

» Os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.^[61]

» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

» Os antidepressivos também podem ser considerados, porém, devem ser usados com cautela, uma vez que há risco de indução de mania, ciclagem ou suicídio.

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.^[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato

Em curso

		<p>e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]</p>
	adjunto	<p>eletroconvulsoterapia (ECT)</p> <p>» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.</p> <p>» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.[101] [102]</p>
■ com ambos os sintomas, mania e depressão	1a	<p>lítio ou divalproato de sódio e/ou quetiapina</p> <p>Opções primárias</p> <p>» lítio: 600-900 mg/dia por via oral (liberação imediata) inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, ajustar a dose de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo 1800 mg/dia Nível sérico de vale alvo: 0.6 a 1.2 mmol/L.</p> <p>-ou-</p> <p>» divalproato de sódio: 750 mg/dia por via oral inicialmente administrados em 2-3 doses fracionadas, aumentar de acordo com a resposta e o nível sérico do medicamento, máximo de 60 mg/kg/dia Nível sérico alvo: 45-100 microgramas/mL.</p> <p>--E/OU--</p> <p>» quetiapina: 50 mg por via oral (liberação imediata) uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 800 mg/dia administrados em 2-3 doses fracionadas</p> <p>» Para pacientes com ambos os sintomas, mania e depressão, lítio ou divalproato de sódio</p>

Em curso

em combinação com quetiapina é um tratamento preventivo. Para os pacientes estabilizados com a quetiapina, há evidências que sugerem que a continuação da quetiapina ou a mudança para o lítio seja eficaz no retardo da recorrência de eventos maníacos e depressivos, comparado com o placebo.[122]

» As diretrizes de tratamento defendem o início da terapia de manutenção após um único episódio maníaco e recomendam discutir as opções de manutenção com todos os pacientes estabilizados após um episódio agudo. A prevenção da recidiva precoce após um único episódio maníaco pode estar associada a uma evolução benigna da doença, e os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.[61]

» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

» Em 2018, a European Medicines Agency recomendou que o valproato e seus análogos sejam contraindicados no transtorno bipolar durante a gravidez, em razão do risco de malformações congênitas e de problemas de desenvolvimento no lactente/criança.[72] Nos EUA, a prática padrão é a de que o valproato e seus análogos só sejam prescritos para o tratamento de episódios maníacos associados ao transtorno bipolar durante a gravidez se outros medicamentos alternativos não forem aceitáveis ou não forem eficazes. Tanto na Europa quanto nos EUA, o valproato e seus análogos não devem ser usados em pacientes do sexo feminino em idade fértil, a menos que exista um programa de prevenção da gravidez e certas condições sejam atendidas.[72]

mais

intervenções psicossociais e monitorização

» O monitoramento constante e a melhora da adesão devem fazer parte da rotina do manejo em longo prazo do transtorno bipolar, pois a não adesão ao tratamento é comumente

Em curso

associada à recorrência.[116] Orientação, automonitoramento, prevenção de recorrências, manejo dos efeitos adversos, identificação e manejo dos estressores e abordagem de sistemas de crenças e atitudes em relação à doença são todos úteis para o aumento da adesão.[117]

» Evidências crescentes suportam a eficácia das intervenções psicossociais específicas na terapia de manutenção do transtorno bipolar na rede canadense de tratamentos do humor e da ansiedade (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT).[101] Estas incluem um programa educacional para reconhecer e manejar os sintomas com alerta precoce, a terapia cognitiva adjuvante, terapia focada na família, e terapia do ritmo interpessoal e social.

» Outra abordagem de intervenção psicossocial que é comumente usada para o transtorno bipolar é a psicoeducação. A psicoeducação tem demonstrado reduzir as taxas de recidiva, melhorar a adesão ao tratamento de longo prazo e ajudar a melhorar o funcionamento social global dos pacientes.[132]

adjunto

farmacoterapia adicional

Opções primárias

» **aripirazol**: 15 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 30 mg/dia; 300-400 mg por via intramuscular uma vez por mês
Administração intramuscular: o aripirazol oral (ou outro antipsicótico oral) deve ser administrado por 14 dias após a primeira dose intramuscular, a fim de manter níveis séricos terapêuticos adequados durante o início da terapia intramuscular.

OU

» **carbamazepina**: 200-800 mg/dia por via oral (liberação prolongada) inicialmente administrados em 2 doses fracionadas

OU

» **risperidona**: 1 mg por via oral uma vez por dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 6 mg/dia; ou 25-50 mg por via intramuscular a cada 2 semanas
Administração intramuscular: a risperidona oral (ou outro antipsicótico oral) deve ser administrada por 3 semanas após a primeira

Em curso

dose intramuscular, a fim de manter níveis séricos terapêuticos adequados durante o início da terapia intramuscular.

OU

» **ziprasidona**: 40 mg por via oral duas vezes ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 160 mg/dia

OU

» **olanzapina/fluoxetina**: 6 mg/25 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/50 mg uma vez ao dia

OU

» **olanzapina**: 5 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 20 mg/dia

OU

» **paliperidona**: 3 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente, aumentar de acordo com a resposta, máximo de 12 mg/dia

OU

» **oxcarbazepina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **topiramato**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **gabapentina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **fenitoína**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **ésteres etílicos de ácido ômega-3**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

Em curso

OU

» **clozapina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» A farmacoterapia adicional pode ser usada.

» Os pacientes que estão estáveis no tratamento há vários anos devem ser aconselhados a permanecer na manutenção por tempo indeterminado, já que o risco de recorrência permanece alto.^[61]

» Os medicamentos utilizados para estabilizar um episódio agudo podem ser continuados como a terapia de manutenção na maioria dos pacientes, permanecendo vigilantes quanto à recidiva ou recorrência, bem como quaisquer efeitos adversos emergentes do tratamento, especialmente efeitos neurológicos (efeitos colaterais extrapiramidais, discinesia tardia) ou metabólicos (obesidade, diabetes, dislipidemias) ou toxicidade (renal, hepática, hematológica, tireoidiana).

» Os antidepressivos também podem ser considerados, porém, devem ser usados com cautela, uma vez que há risco de indução de mania, ciclagem ou suicídio.

adjunto eletroconvulsoterapia (ECT)

» A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada em um episódio depressivo bipolar que não responda às várias tentativas com medicamentos adequados, podendo ser usada nestes casos de maneira segura e eficaz.

» Eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar caracterizada por tendência aguda de suicídio / alto risco de suicídio; manifestações psicóticas ou catatônicas; rápida deterioração da condição física causada pela depressão, como anorexia; quando os riscos dos medicamentos superam os riscos da ECT (pacientes idosos, clinicamente frágeis ou gestantes); quando houver uma história prévia de boa resposta à ECT; ou preferência do paciente.^{[101] [102]}

após a estabilização do episódio agudo: gestante**1a consulte o psiquiatra e o obstetra**

» Recomenda-se consulta especializada com um psiquiatra, especialmente um que esteja familiarizado e seja experiente no tratamento de transtornos do humor durante a gestação.

Em curso

» A gestação não protege contra a recidiva em mulheres com transtorno bipolar, e o período pós-parto é considerado um período de alto risco para distúrbio do humor, especialmente os episódios depressivos ou psicóticos.[107] [108]

» A forma de manejo mais efetiva do transtorno bipolar durante a gestação deve ser iniciada idealmente antes da concepção, como parte de uma gestação planejada. Isso permite que a paciente e seus familiares consultem o psiquiatra e o obstetra para serem orientados quanto à hereditariedade do transtorno bipolar, aos riscos (conhecidos e desconhecidos) da exposição ao medicamento durante a gestação versus os riscos da interrupção do medicamento, a fim de evitar uma potencial teratogenicidade e estabelecer um plano de intervenção caso ocorra recorrência durante a gestação ou no período pós-parto.

» A eletroconvulsoterapia (ECT) também pode ser indicada para a depressão bipolar se os riscos dos medicamentos ultrapassarem os riscos da ECT.

Novidades

Armodafinila

A armodafinila é um psicoestimulante aprovado para o tratamento de narcolepsia. Também demonstrou eficácia como adjuvante no tratamento de depressão bipolar; porém, estudos adicionais são necessários antes de aceitá-la como tratamento.^[95]

Cetamina

Uma única administração de uma dose subanestésica de cetamina, um agente anestésico amplamente utilizado, melhora os sintomas da depressão em pacientes com depressão resistente ao tratamento.^[134] A cetamina mostrou-se capaz de reduzir pensamentos suicidas e depressão em pacientes com transtorno bipolar.^[135] Este tratamento ainda é considerado experimental,^[136] e pesquisas contínuas são necessárias para estabelecer a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da administração repetida de cetamina no tratamento da depressão bipolar. O uso repetido de cetamina em outros grupos de pacientes foi vinculado a toxicidade urológica e hepática, a deficits cognitivos e a dependência.^[137]

Estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC)

Tratamento inovador que utiliza baixos níveis de corrente elétrica direta para estimular o cérebro, administrado com eletrodos na cabeça, a estimulação transcraniana por corrente contínua (ETCC) mostra promessa no tratamento da depressão unipolar maior. Um ensaio clínico randomizado e controlado (ECRC), realizado com 59 adultos com transtorno bipolar que apresentavam episódio depressivo maior (já recebendo um esquema farmacológico estável), constatou eficácia do ETCC em comparação com a simulação do ETCC. Dentro do estudo, esse tratamento pareceu seguro e bem tolerado.^[138] São agora necessários ECRCs maiores, que envolvam vários locais, para avaliar melhor a eficácia e a segurança do ETCC no transtorno bipolar.

Recomendações

Monitoramento

O transtorno bipolar requer tratamento e manejo por toda a vida. Os pacientes que vivenciam episódios agudos devem ser frequentemente monitorizados até que ocorra uma melhora sintomática persistente. A depressão grave, a presença de pensamentos suicidas sérios ou a mania requerem consideração imediata quanto a internação psiquiátrica para a proteção do paciente e de outras pessoas, de forma a permitir a monitorização diária e o planejamento do tratamento. Os pacientes que receberam alta do hospital devem ser observados semanalmente, já que o período imediato de pós-alta pode estar associado a um risco maior de não adesão ao tratamento, recidiva e suicídio.

Além da autoavaliação dos sintomas pelo paciente, as informações adicionais dos familiares e o uso de escalas de humor com classificação objetiva podem melhorar a monitorização do tratamento. O questionário sobre a saúde do(a) paciente (Patient Health Questionnaire, PHQ-9) para adultos pode ser usado para avaliar a resposta ao tratamento dos sintomas depressivos (esse questionário ainda é usado na prática clínica, embora o DSM-5 esteja disponível), enquanto a escala de avaliação da mania de Young (Young Mania Rating Scale, YMRS) é comumente usada para medir as alterações dos sintomas maníacos em resposta ao tratamento. [\[Young Mania Rating Scale\]](#) [\[52\]](#)

Instruções ao paciente

Os pacientes com transtorno bipolar que tentam se recuperar de um episódio agudo devem evitar situações ou estressores que desencadeiem emoções negativas fortes baseadas nas suas próprias experiências passadas. Os relacionamentos não saudáveis, as condições de vida precárias ou empregos estressantes podem facilmente deteriorar o seu frágil estado de recuperação. De forma semelhante, as bebidas alcoólicas e todas as drogas ilícitas devem ser descontinuadas. Cultivar a convivência com amigos e familiares que dão apoio ajuda a evitar o isolamento e criar um amplo sistema de detecção precoce de recidivas. É fundamental lembrar-se de tomar os medicamentos prescritos, alguns pacientes precisam de lembretes ou porta-comprimidos para estruturar e organizar seus esforços de adesão ao tratamento. Assegurar uma rotina e horários de sono saudáveis, uma alimentação adequada e exercícios moderados devem ser parte da rotina diária. [\[National Institute of Mental Health: bipolar disorder\]](#) Aderir e participar de organizações comunitárias e grupos de amparo ao paciente como a National Alliance for Mental Illness ou Depression Bipolar Support Alliance (EUA) podem estimular a recuperação para o paciente e seus familiares. [\[Depression and Bipolar Support Alliance\]](#)

No caso das mulheres em idade fértil, o tratamento com valproato não deve ser iniciado, a menos que tratamentos alternativos não sejam adequados; as mulheres em idade fértil devem seguir um programa de prevenção da gravidez durante o tratamento com medicamentos com valproato. Para os países da União Europeia (UE), a European Medicines Agency declara que tal programa deve incluir: [\[72\]](#) [\[European Medicines Agency: valproate medicines pregnancy prevention programme materials\]](#)

- uma avaliação do potencial da paciente para engravidar;
- testes de gravidez antes de iniciar e durante o tratamento, conforme necessário;
- aconselhamento sobre os riscos do tratamento com valproato e a necessidade de contracepção eficaz durante todo o tratamento;
- uma revisão do tratamento em curso por um especialista pelo menos uma vez ao ano; e
- um formulário de reconhecimento dos riscos ao qual pacientes e prescritores terão acesso em cada uma dessas revisões anuais para confirmar que o aconselhamento apropriado foi dado e compreendido.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
encefalopatia hiperamonêmica induzida por valproato	curto prazo	baixa
<p>Foi relatada encefalopatia hiperamonêmica após o início da terapia com o divalproato de sódio em pacientes com distúrbios do ciclo da ureia. Antes do início da terapia com o divalproato de sódio, a avaliação dos distúrbios do ciclo da ureia deve ser considerada nos seguintes pacientes 1) aqueles com história de encefalopatia inexplicável ou coma; encefalopatia associada com sobrecarga proteica; encefalopatia relacionada com a gestação ou pós-parto; retardo mental inexplicável ou história de amônia ou glutamina plasmática elevada; 2) aqueles com vômitos cíclicos e letargia; episódios de irritabilidade extrema; ataxia; baixos níveis de ureia ou evicção proteica; 3) aqueles com história familiar de distúrbios dos ciclos da ureia ou história familiar de óbitos infantis inexplicáveis (particularmente meninos); 4) aqueles com outros sinais ou sintomas de distúrbios dos ciclos da ureia.[154]</p>		
erupção cutânea induzida por lamotrigina	curto prazo	baixa
<p>A taxa de rash cutâneo induzido por lamotrigina de variedade benigna entre os pacientes com transtornos do humor chegou a 8.3%, comparada com 6.4% no grupo de tratamento com placebo.[157] A taxa de rash cutâneo grave foi de 0.1% entre os pacientes tratados com a lamotrigina em todos os ensaios abertos e controlados. O risco de rash cutâneo está provavelmente relacionado à dose inicial e à taxa de titulação, portanto, a melhor forma de prevenção é seguir as diretrizes de dosagem estabelecidas para uma titulação lenta e gradual. Se houver suspeita de rash cutâneo grave, a descontinuação precoce da lamotrigina poderá evitar a progressão para a síndrome de Stevens-Johnson. Os pacientes com uma história de rash cutâneo grave não devem ser tratados novamente com a lamotrigina.[158]</p>		
disfunção cognitiva	longo prazo	média
<p>A incidência de disfunção cognitiva entre os pacientes com transtorno bipolar é desconhecida e é complicada por variáveis de estado e traço. Por exemplo, prejuízo de concentração ou distraibilidade é comum durante um estado de distúrbio ativo de humor. Entretanto, estudos têm demonstrado vários deficits de funções neuropsicológicas, entre os pacientes com transtorno bipolar, nos períodos fora de atividade da doença, o que sugere anormalidades de traço. Deficits de atenção, de função executiva e do processamento emocional foram relatados como persistentes durante os estados de eutímia do transtorno bipolar.[145] O exame neuropsicológico pode ajudar na detecção destas complicações, embora estratégias de prevenção e tratamento ainda não tenham sido estabelecidas.</p>		
obesidade e ganho de peso relacionados ao tratamento	longo prazo	média
<p>O ganho de peso é um efeito adverso e comum da maioria dos medicamentos usados no tratamento do transtorno bipolar. A incidência desta complicação varia de acordo com fatores individuais do paciente, fatores específicos à medicação e a duração do tratamento. Entre os agentes aprovados para tratar o transtorno bipolar, apenas lamotrigina, carbamazepina, aripiprazol e ziprasidona estão associadas a um baixo risco de ganho de peso. Foi constatado que 54% dos pacientes com transtorno bipolar estão acima do peso e 31% satisfazem os critérios para obesidade.[37] Os medicamentos provavelmente contribuem para esta complicação. É necessária a monitorização rigorosa do peso antes e durante todo o manejo medicamentoso. Os hábitos dietéticos saudáveis e a prática de exercícios devem ser incentivados.</p>		
nefrotoxicidade por lítio	longo prazo	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>O diabetes insípido nefrogênico induzido por lítio é uma complicação frequente; 30% a 80% dos pacientes vão apresentar alguma dificuldade na capacidade de concentração da urina. Os principais sintomas são: poliúria, noctúria e sede. O diabetes insípido é causado pela inibição da enzima adenilato ciclase estimulada pela vasopressina e pela diminuição da densidade dos receptores de vasopressina no túbulo coletores renais. Usando a menor dose efetiva de lítio pode reduzir ou eliminar o risco de evoluir para diabetes insípido.[152]</p> <p>A nefropatia crônica por lítio e a síndrome nefrótica são complicações raras da terapêutica com lítio.[152]</p>		
hipotireoidismo induzido por lítio	longo prazo	média
<p>A prevalência do hipotireoidismo em pacientes tratados com lítio varia entre 6% e 39.6%. Acredita-se que a etiologia do hipotireoidismo induzido por lítio esteja relacionada a um processo autoimune ou à ação direta do lítio sobre a secreção hormonal levando ao bócio. Recomenda-se a prevenção através da monitorização rotineira com testes da função tireoidiana a cada 6 a 12 meses.[153]</p>		
síndrome metabólica relacionada à terapia antipsicótica atípica	longo prazo	baixa
<p>A incidência de síndrome metabólica é de 30% no transtorno bipolar.[37] Os antipsicóticos atípicos foram associados a ganho de peso, indução de diabetes do tipo 2 e dislipidemias. O risco parece maior com olanzapina e clozapina, intermediário com quetiapina e risperidona e baixo com aripiprazol e ziprasidona (declaração de consenso). A melhor forma de prevenção desta complicação é a combinação da escolha de agentes de baixo risco e a monitorização rigorosa da glicemia de jejum, peso, pressão arterial, circunferência abdominal e perfil lipídico de jejum antes e durante o tratamento com antipsicóticos atípicos. A etiologia dos distúrbios metabólicos induzidos por antipsicóticos atípicos é desconhecida.</p>		
suicídio	variável	alta
<p>Transtorno bipolar grave não tratado está associado a um risco de suicídio ao longo da vida de 15%. O risco de suicídio é maior na fase precoce da doença, com estimativas recentes por volta de 25%.[141] A etiologia do suicídio é desconhecida; apesar disso, é provável que a confluência de variáveis, incluindo fatores sociais, características psicológicas, influências neurobiológicas e genéticas se combinem para converter os pensamentos suicidas em ações. Muitos fatores de risco para o suicídio são relatados, porém, seu denominador comum pode simplesmente ser o sofrimento humano.[142] O suicídio é evitável. Os clínicos devem estar familiarizados com a avaliação do risco de suicídio e desenvolvimento de um plano de intervenção.[142] A intervenção aguda deve se iniciar imediatamente.[143] O tratamento em longo prazo com lítio é efetivo na prevenção do suicídio e de tentativas de suicídio em pacientes com depressão unipolar e bipolar.[106] [143] [144] Outros fatores que podem contribuir para um desfecho favorável de pacientes suicidas incluem estabelecimento de uma equipe multidisciplinar, envolvimento da família, suporte social e criação de um ambiente seguro e protegido.[143]</p>		
incapacidade	variável	alta
<p>Os adultos com transtorno bipolar têm 40% menos chances de conseguir um emprego e 7 vezes mais chances de faltar ao trabalho.[146] [147] Durante períodos de mania ou depressão grave, indivíduos com transtorno bipolar podem claramente se tornar incapazes de realizar atividades da vida diária, especialmente se for necessária a hospitalização. Um outro fator contribuinte é que, apesar da disponibilidade de tratamentos efetivos, a maioria dos pacientes com transtorno bipolar não recebe os cuidados adequados. A detecção precoce e o tratamento agressivo podem reduzir a incapacidade.</p>		
intoxicação por lítio	variável	média

Complicações	Período de execução	Probabilidade
<p>Os sinais e sintomas da intoxicação por lítio geralmente aparecem com níveis séricos >1.5 mEq/L, embora sinais de toxicidade possam ser observados em concentrações muito mais baixas. A superdosagem intencional, as interações medicamentosas, o aumento recente da dose, diminuição da excreção renal e afecções clínicas recentes, especialmente se caracterizadas por perda excessiva de fluidos, são todas possíveis causas de intoxicação por lítio. Os sinais e sintomas dessa complicação incluem neurológicos (tremor fino, anormalidades da marcha, hiper-reflexia), gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) e cardiovasculares (bradicardia, alterações de onda T e bloqueios de condução). Com o aumento dos níveis de intoxicação por lítio (2.5-3.5 mEq/L), pode ocorrer disartria, mioclonias e tremores grosseiros. Níveis séricos de lítio acima de >3.5 mEq/L representam risco de vida, pois aumenta o risco de insuficiência renal, estupor, convulsões e colapso cardiovascular.[150]</p>		
efeitos adversos neurológicos do lítio	variável	média
<p>Os efeitos neurotóxicos do lítio, segundo os relatos de caso, incluem efeitos colaterais extrapiramidais, disfunção cognitiva, neuropatia periférica, nistagmo e pseudotumor cerebral. Anormalidades cerebrais preexistentes, idade avançada e o uso concomitante de antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos podem aumentar o risco destas complicações. O início da utilização e a administração crônica de lítio comumente causam um tremor leve dos membros superiores que é um tremor postural e/ou de intenção de alta frequência. Foi relatada uma prevalência de aproximadamente 20% de tremor induzido por lítio. O uso de uma dose eficaz mais baixa de lítio pode reduzir ou eliminar o tremor. Em alguns casos, doses baixas de propranolol podem ser usadas para o tratamento do tremor.[151]</p>		
morte súbita cardíaca relacionada à terapia antipsicótica	variável	baixa
<p>Usuários atuais de medicamentos antipsicóticos tanto típicos quanto atípicos apresentaram uma elevação dose-dependente no risco cardíaco de morte súbita.[148] Há muitas décadas sabe-se do potencial para efeitos adversos cardiovasculares do tratamento antipsicótico, porém, o risco absoluto e o mecanismo de ação são desconhecidos.[149]</p>		
efeitos colaterais extrapiramidais (SEP) relacionados à terapia antipsicótica atípica / discinesia tardia	variável	baixa
<p>Nas doses terapêuticas recomendadas para o manejo do transtorno bipolar, os antipsicóticos atípicos estão associados a um baixo risco de SEPs agudos como reações distônicas e acatisia. A risperidona apresenta um risco maior de provocar SEP e hiperprolactinemia em relação aos outros antipsicóticos atípicos e o aripiprazol está associado à acatisia. Embora como classe de medicamentos os antipsicóticos atípicos carregam a um menor risco de produzir SEP do que os antipsicóticos típicos, existem relatos de casos para todos os antipsicóticos atípicos ligados a SEP e discinesia tardia. A melhor estratégia preventiva para este potencial efeito adverso neurológico é a detecção precoce e a remoção do agente desencadeante.</p>		
hepatotoxicidade induzida por valproato	variável	baixa
<p>A insuficiência hepática com desfechos fatais é uma complicação rara da terapia com divalproato de sódio e geralmente ocorre durante os primeiros 6 meses de tratamento. A hepatotoxicidade grave ou fatal caracteriza-se por mal-estar, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente quanto ao aparecimento desses sintomas. Os testes de função hepática devem ser realizados antes da terapêutica e, depois disso, em intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros 6 meses.[154]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancreatite induzida por valproato	variável	baixa
A pancreatite com risco de vida foi relatada como uma complicação da terapia com divalproato de sódio. Alguns dos casos foram hemorrágicos, com rápida progressão dos sintomas iniciais para óbito. O início dos casos foi variável; alguns ocorreram logo após o início da administração do divalproato e outros, após vários anos de uso. Nos ensaios clínicos, houve 2 casos de pancreatite sem etiologia alternativa em 2416 pacientes, representando 1044 pacientes-ano de experiência. O aparecimento de dor abdominal, náuseas, vômitos e/ou anorexia exige uma avaliação clínica imediata.[154]		
discrasias sanguíneas devido à carbamazepina	variável	baixa
A anemia aplásica e a agranulocitose foram relatadas como complicações raras da terapia com carbamazepina. O risco de ocorrência é 5 a 8 vezes maior que aquele observado na população geral. Também foram observadas contagens reduzidas transitórias ou persistentes de leucócitos e plaquetas. É recomendável fazer a monitorização da contagem de células sanguíneas antes e durante o tratamento e aumentar a frequência da monitorização caso apareça alguma tendência decrescente de leucócitos ou plaquetas.[155] [156]		

Prognóstico

O transtorno bipolar geralmente se inicia por volta do final da adolescência e início da vida adulta, com dados de estudos recentes relatando que a idade média de início ocorre por volta dos 22 anos.[13]

A probabilidade de recorrência é alta e a maioria dos pacientes apresentam mais de 1 episódio ao longo da vida. Apesar de grande variabilidade em relação às recidivas entre os indivíduos com transtorno bipolar, acredita-se, baseada nas evidências, que com o tempo os episódios tornam-se mais frequentes e os intervalos de eutímia entre os episódios tornam-se mais curtos. Os sintomas subsindrômicos podem ser crônicos em alguns pacientes com transtorno bipolar.

Os episódios maníacos normalmente têm um início abrupto e se instalam em poucos dias, enquanto que os episódios depressivos geralmente se desenvolvem mais gradualmente. Com o tratamento, os episódios de mania, depressão ou estado misto duram aproximadamente 3 meses.[139] As recidivas que ocorrem logo após a remissão ser alcançada são normalmente um retorno para o polo mais recente da doença (depressivo ou maníaco). Entretanto, no acompanhamento em longo prazo, o próximo episódio será de polaridade oposta em 85% dos casos.[13] Estressores vitais ou desencadeantes são comumente relacionados como precipitantes de um novo episódio, no entanto, esse efeito é mais proeminente nas fases precoces que nas fases tardias do transtorno bipolar.[13]

O desfecho global em longo prazo do transtorno bipolar, baseado na história natural da doença observada em coortes prospectivas, é particularmente ruim. Apesar de os tratamentos serem normalmente efetivos na redução dos sintomas e na remissão dos episódios, apenas uma minoria dos pacientes fica consideravelmente bem no acompanhamento em longo prazo. Ao longo de um período de aproximadamente 13 anos de acompanhamento, o principal desfecho do transtorno bipolar tipo I foi um quadro de depressão subsindrômica crônica; os pacientes se mantiveram sintomáticos apesar do tratamento em 47% do tempo, a maioria vivenciada com sintomas depressivos em vez de sintomas maníacos ou mistos.[14] Entre os pacientes bipolares II, permaneceram sintomáticos em 54% tempo, novamente com carga depressiva prevalecendo sobre a carga maníaca.[140]

A mortalidade é maior entre os pacientes com transtorno bipolar quando comparada com a população geral. No transtorno bipolar, a razão padronizada de mortalidade para doença cardiovascular varia entre 1.2 e 3.0, enquanto a razão padronizada de mortalidade para o suicídio está entre 14.0 e 23.4.[13]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Bipolar disorder: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Oceania

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders

Publicado por: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

Última publicação em:
2015

Diretrizes de tratamento

Europa

Bipolar disorder: assessment and management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2018

Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder

Publicado por: British Association for Psychopharmacology

Última publicação em:
2016

The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention

Publicado por: European Psychiatric Association

Última publicação em:
2012

Internacional

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em:
2018

Internacional

The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: the clinical guidelines

Publicado por: The International College of Neuro-Psychopharmacology

Última publicação em: 2017

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em: 2013

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em: 2010

The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania

Publicado por: World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Última publicação em: 2009

América do Norte

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013

Publicado por: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; International Society for Bipolar Disorders

Última publicação em: 2013

The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders

Publicado por: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

Última publicação em: 2012

Oceania

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders

Publicado por: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists

Última publicação em: 2015

Recursos online

1. [Mood Disorder Questionnaire \(MDQ\) \(external link\)](#)
2. [Bipolarity Index \(external link\)](#)
3. [World Health Organization World Mental Health Composite International Diagnostic Interview \(WHO WMH-CIDI\) \(external link\)](#)
4. [Young Mania Rating Scale \(external link\)](#)
5. [Bipolar Spectrum Diagnostic Scale \(BSDS\) \(external link\)](#)
6. [National Institute of Mental Health: bipolar disorder \(external link\)](#)
7. [Depression and Bipolar Support Alliance \(external link\)](#)
8. [European Medicines Agency: valproate medicines pregnancy prevention programme materials \(external link\)](#)

Nível de evidência

1. Redução dos sintomas de mania: há evidências de alta qualidade de que o aripiprazol melhore os sintomas da mania aguda dentro de 2 dias em comparação com o placebo. A melhora continua por um período de 3 semanas e é sustentada durante 12 semanas. A intensidade da melhora até a 12ª semana é semelhante com o aripiprazol e o lítio.[\[66\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

2. Redução dos sintomas de mania: há evidências de alta qualidade de que a asenapina seja eficaz e bem tolerada em pacientes que apresentem sintomas maníacos associados ao transtorno bipolar I em comparação com o placebo.[\[67\]](#) [\[68\]](#) [\[69\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

3. Redução dos sintomas de mania: há evidências de alta qualidade de que a paliperidona seja eficaz e bem tolerada no tratamento da mania aguda associada ao transtorno bipolar em comparação com o placebo.[\[70\]](#)
Nível de evidência A: Revisões sistemáticas (RSs) ou estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de >200 participantes.

4. Redução dos sintomas de depressão: há evidências de qualidade moderada de que a quetiapina de liberação imediata e a quetiapina de liberação prolongada[\[87\]](#) reduzem os sintomas de depressão após 8 semanas, em comparação com o placebo.
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

5. Redução dos sintomas de depressão: há evidências de qualidade moderada de que o divalproato de sódio seja eficaz e bem tolerado no tratamento agudo de sintomas depressivos associados ao transtorno bipolar em comparação com o placebo.[\[90\]](#) [\[91\]](#) [\[92\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

6. Redução dos sintomas de mania: há evidências de qualidade moderada de que o aripiprazol seja eficaz e bem tolerado no tratamento de manutenção do transtorno bipolar.[\[121\]](#)
Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, et al. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(2):203-13. [Texto completo](#)
- Muzina DJ. Bipolar spectrum disorder: differential diagnosis and treatment. *Prim Care*. 2007 Sep;34(3):521-50;vi.
- Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jan;64(1):53-9.
- US Preventive Services Task Force. Depression in adults: screening. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Smith TL, Carter CW. Asenapine: a novel atypical antipsychotic agent for schizophrenia and bipolar I disorder. *J Pharm Technol*. 2010;26:352-61.
- Tohen M, McDonnell DP, Case M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry*. 2012 Nov;201(5):376-82. [Texto completo](#)
- Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):169-77. [Texto completo](#)
- McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010 Nov;126(3):358-65.
- Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):385-95.
- Muzina DJ. What physicians can do to prevent suicide. *Cleve Clin J Med*. 2004 Mar;71(3):242-50.

Referências

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th ed. (DSM-5). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. McIntyre RS, Konarski JZ, Yatham LN. Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection. *Hum Psychopharmacol*. 2004 Aug;19(6):369-86.
3. Begley CE, Annegers JF, Swann AC, et al. The lifetime cost of bipolar disorder in the US: an estimate for new cases in 1998. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(5 Pt 1):483-95.

4. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006 May 27;367(9524):1747-57.
5. Cloutier M, Greene M, Guerin A, et al. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord*. 2018 Jan 15;226:45-51. [Texto completo](#)
6. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, et al. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997 Sep;27(5):1079-89.
7. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 May;64(5):543-52. [Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Sep;64(9):1039.] [Texto completo](#)
8. Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar;68(3):241-51. [Texto completo](#)
9. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):163-73.
10. Cerimele JM, Chwastiak LA, Dodson S, et al. The prevalence of bipolar disorder in general primary care samples: a systematic review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014 Jan-Feb;36(1):19-25. [Texto completo](#)
11. Hirschfeld RM, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003 Feb;64(2):161-74.
12. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. April 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
13. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness: bipolar disorders and recurrent depression. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; 2007.
14. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jun;59(6):530-7. [Texto completo](#)
15. Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, et al. Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania. *Psychiatry Res*. 1997 Nov 14;73(1-2):47-56.
16. Slama F, Bellivier F, Henry C, et al. Bipolar patients with suicidal behavior: toward the identification of a clinical subgroup. *J Clin Psychiatry*. 2004 Aug;65(8):1035-9.
17. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, et al. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. *JAMA*. 1990 Nov 21;264(19):2511-8.
18. Baum AE, Akula N, Cabanero M, et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Mol Psychiatry*. 2008 Feb;13(2):197-207. [Texto completo](#)

19. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder: successful start to a long journey. *Trends Genet.* 2009 Feb;25(2):99-105.
20. Psychiatric GWAS Consortium Bipolar Disorder Working Group. Large-scale genome-wide association analysis of bipolar disorder identifies a new susceptibility locus near ODZ4. *Nat Genet.* 2011 Sep 18;43(10):977-83. [Texto completo](#)
21. Nurnberger JI Jr, Koller DL, Jung J, et al; Psychiatric Genomics Consortium Bipolar Group. Identification of pathways for bipolar disorder: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2014 Jun;71(6):657-64. [Texto completo](#)
22. Kempton MJ, Salvador Z, Munafò MR, et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder. Meta-analysis and comparison with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jul;68(7):675-90. [Texto completo](#)
23. Adler CM, DelBello MP, Jarvis K, et al. Voxel-based study of structural changes in first-episode patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2007 Mar 15;61(6):776-81.
24. Hibar DP, Westlye LT, Doan NT, et al. Cortical abnormalities in bipolar disorder: an MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Mol Psychiatry.* 2018 Apr;23(4):932-42. [Texto completo](#)
25. Selvaraj S, Arnone D, Job D, et al. Grey matter differences in bipolar disorder: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Bipolar Disord.* 2012 Mar;14(2):135-45.
26. Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC. A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry.* 2008 Sep;13(9):829, 833-57. [Texto completo](#)
27. Kraguljac NV, Reid M, White D, et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2012 Aug-Sep;203(2-3):111-25. [Texto completo](#)
28. Akiskal HS, Benazzi F. The DSM-IV and ICD-10 categories of recurrent (major) depressive and bipolar II disorders: evidence that they lie on a dimensional spectrum. *J Affect Disord.* 2006 May;92(1):45-54.
29. Muzina DJ, Kemp DE, Yatham LN, et al. Bipolar depression: diagnosis and treatment. In: Yatham LN and Kusumakar V, eds. *Bipolar disorder: a clinician's guide to treatment management.* New York, NY: Routledge; 2009.
30. Akiskal HS, Walker P, Puzantian VR, et al. Bipolar outcome in the course of depressive illness: phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *J Affect Disord.* 1983 May;5(2):115-28.
31. Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *Am J Psychiatry.* 1995 Mar;152(3):385-90.
32. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, et al. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry.* 2002 Feb;63(2):120-5.

33. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR. Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disord.* 2000 Sep;2(3 Pt 2):281-93.
34. Alloy LB, Abramson LY, Urosevic S, et al. The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors. *Clin Psychol Rev.* 2005 Dec;25(8):1043-75.
35. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry.* 2005 Oct;66(10):1205-15.
36. Otto MW, Simon NM, Wisniewski SR, et al. Prospective 12-month course of bipolar disorder in out-patients with and without comorbid anxiety disorders. *Br J Psychiatry.* 2006 Jul;189:20-5. [Texto completo](#)
37. McIntyre RS, Nguyen HT, Soczynska JK, et al. Medical and substance-related comorbidity in bipolar disorder: translational research and treatment opportunities. *Dialogues Clin Neurosci.* 2008;10(2):203-13. [Texto completo](#)
38. Fagiolini A, Kupfer DJ, Houck PR, et al. Obesity as a correlate of outcome in patients with bipolar I disorder. *Am J Psychiatry.* 2003 Jan;160(1):112-7. [Texto completo](#)
39. Fagiolini A, Kupfer DJ, Rucci P, et al. Suicide attempts and ideation in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004 Apr;65(4):509-14.
40. Elmslie JL, Silverstone JT, Mann JJ, et al. Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry.* 2000 Mar;61(3):179-84.
41. Bartels SJ, Pratt SI, Aschbrenner KA, et al. Pragmatic replication trial of health promotion coaching for obesity in serious mental illness and maintenance of outcomes. *Am J Psychiatry.* 2015 Apr;172(4):344-52. [Texto completo](#)
42. Fornaro M, Orsolini L, Marini S, et al. The prevalence and predictors of bipolar and borderline personality disorders comorbidity: Systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 May;195:105-18.
43. Schiavone P, Dorz S, Conforti D, et al. Comorbidity of DSM-IV personality disorders in unipolar and bipolar affective disorders: a comparative study. *Psychol Rep.* 2004 Aug;95(1):121-8.
44. Mantere O, Melartin TK, Suominen K, et al. Differences in Axis I and II comorbidity between bipolar I and II disorders and major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006 Apr;67(4):584-93.
45. Muzina DJ. Bipolar spectrum disorder: differential diagnosis and treatment. *Prim Care.* 2007 Sep;34(3):521-50;vi.
46. Muzina DJ, Kemp DE, McIntyre RS. Differentiating bipolar disorders from major depressive disorders: treatment implications. *Ann Clin Psychiatry.* 2007 Oct-Dec;19(4):305-12.
47. Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care: the PRIME-MD 1000 study. *JAMA.* 1994 Dec 14;272(22):1749-56.

48. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB; Patient Health Questionnaire Primary Care Study Group. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *JAMA*. 1999 Nov 10;282(18):1737-44. [Texto completo](#)
49. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care*. 2003 Nov;41(11):1284-92.
50. Hirschfeld RM, Calabrese JR, Weissman MM, et al. Screening for bipolar disorder in the community. *J Clin Psychiatry*. 2003 Jan;64(1):53-9.
51. Sachs GS. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(422):7-17.
52. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978 Nov;133:429-35.
53. Ghaemi SN, Boiman EE, Goodwin FK. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000 Oct;61(10):804-8;quiz 809.
54. Goldberg JF, Ernst CL. Features associated with the delayed initiation of mood stabilizers at illness onset in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2002 Nov;63(11):985-91.
55. Birnbaum HG, Shi L, Dial E, et al. Economic consequences of not recognizing bipolar disorder patients: a cross-sectional descriptive analysis. *J Clin Psychiatry*. 2003 Oct;64(10):1201-9.
56. US Preventive Services Task Force. Depression in adults: screening. January 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
57. Nassir Ghaemi S, Miller CJ, Berv DA, et al. Sensitivity and specificity of a new bipolar spectrum diagnostic scale. *J Affect Disord*. 2005 Feb;84(2-3):273-7.
58. Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al. The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: history, rationale, and description. *Arch Gen Psychiatry*. 1992 Aug;49(8):624-9.
59. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The mini-international neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(suppl 20):22-33;quiz 34-57.
60. Muzina DJ, Calabrese JR. Guidelines for the treatment of bipolar disorder. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzberg AF, eds. *The textbook of mood disorders*. 1st ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2006:439-62.
61. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2016 Jun;30(6):495-553. [Texto completo](#)
62. Bschor T, Pfennig A, Sasse G. S3-guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders. *Pharmacotherapy*. *Psychopharmakotherapie*. 2012;19:265-70.

63. Garriga M, Pacchiarotti I, Kasper S, et al. Assessment and management of agitation in psychiatry: expert consensus. *World J Biol Psychiatry*. 2016;17(2):86-128.
64. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Feb 1;20(2):180-95. [Texto completo](#)
65. Malhi GS, Tanious M, Das P, et al. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012 Mar;46(3):192-211.
66. Keck PE, Orsulak PJ, Cutler AJ, et al. Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study. *J Affect Disord*. 2009 Jan;112(1-3):36-49.
67. Smith TL, Carter CW. Asenapine: a novel atypical antipsychotic agent for schizophrenia and bipolar I disorder. *J Pharm Technol*. 2010;26:352-61.
68. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine versus olanzapine in acute mania: a double-blind extension study. *Bipolar Disord*. 2009 Dec;11(8):815-26. [Erratum in: *Bipolar Disord*. 2010 Feb;12(1):112.]
69. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. A 3-week, randomized, placebo-controlled trial of asenapine in the treatment of acute mania in bipolar mania and mixed states. *Bipolar Disord*. 2009 Nov;11(7):673-86.
70. Vieta E, Nuamah IF, Lim P, et al. A randomized, placebo- and active-controlled study of paliperidone extended release for the treatment of acute manic and mixed episodes of bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2010 May;12(3):230-43.
71. Samara MT, Goldberg Y, Levine SZ, et al. Initial symptom severity of bipolar I disorder and the efficacy of olanzapine: a meta-analysis of individual participant data from five placebo-controlled studies. *Lancet Psychiatry*. 2017 Nov;4(11):859-67.
72. European Medicines Agency. New measures to avoid valproate exposure in pregnancy endorsed. March 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
73. Berwaerts J, Lane R, Nuamah IF, et al. Paliperidone extended-release as adjunctive therapy to lithium or valproate in the treatment of acute mania: a randomized, placebo-controlled study. *J Affect Disord*. 2011 Mar;129(1-3):252-60.
74. Szegedi A, Calabrese JR, Stet L, et al. Asenapine as adjunctive treatment for acute mania associated with bipolar disorder: results of a 12-week core study and 40-week extension. *J Clin Psychopharmacol*. 2012 Feb;32(1):46-55.
75. Jeong HG, Lee MS, Ko YH, et al. Combination treatment with aripiprazole and valproic acid for acute mania: an 8-week, single-blind, randomized controlled trial. *Clin Neuropharmacol*. 2012 May-Jun;35(3):97-102.

76. Sachs GS, Grossman F, Ghaemi SN, et al. Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania: a double-blind, placebo-controlled comparison of efficacy and safety. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul;159(7):1146-54. [Texto completo](#)
77. Müller-Oerlinghausen B, Retzow A, Henn FA, et al. 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 Apr;20(2):195-203.
78. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, et al. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially nonresponsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Jan;59(1):62-9. [Texto completo](#)
79. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, et al. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord*. 2004 Jun;6(3):213-23.
80. Bond DJ, Pratoomsri W, Yatham LN. Depot antipsychotic medications in bipolar disorder: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2007;(434):3-16.
81. Suppes T, Webb A, Paul B, et al. 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 Aug;156(8):1164-9. [Texto completo](#)
82. Mukherjee S, Sackeim HA, Schnur DB. Electroconvulsive therapy of acute manic episodes: a review of 50 years' experience. *Am J Psychiatry*. 1994 Feb;151(2):169-76.
83. Loo CK, Katalinic N, Mitchell PB. Physical treatments for bipolar disorder: a review of electroconvulsive therapy, stereotactic surgery and other brain stimulation techniques. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):1-13.
84. Muzina DJ, Kemp DE, Calabrese JR. Mood stabilizers. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, et al, eds. *Psychiatry*. 3rd ed. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2008.
85. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med*. 2007 Apr 26;356(17):1711-22. [Texto completo](#)
86. Tohen M, McDonnell DP, Case M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry*. 2012 Nov;201(5):376-82. [Texto completo](#)
87. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, et al. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*. 2010 Feb;121(1-2):106-15.
88. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):160-8. [Texto completo](#)

89. Yatham LN. A clinical review of aripiprazole in bipolar depression and maintenance therapy of bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2011 Jan;128(suppl 1):S21-8.
90. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, et al. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):1-9.
91. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):228-34.
92. Muzina DJ, Gao K, Kemp DE, et al. Acute efficacy of divalproex sodium versus placebo in mood stabilizer-naïve bipolar I or II depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jun;72(6):813-9.
93. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, et al. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. 2014 Feb;171(2):169-77. [Texto completo](#)
94. Sarris J, Mischoulon D, Schweitzer I. Omega-3 for bipolar disorder: meta-analyses of use in mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2012 Jan;73(1):81-6.
95. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, et al. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1363-70.
96. Sidor MM, MacQueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2011 Feb;72(2):156-67.
97. Thase ME, Bowden CL, Nashat M, et al. Aripiprazole in bipolar depression: a pooled, post-hoc analysis by severity of core depressive symptoms. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2012 Jun;16(2):121-31.
98. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007 Sep;164(9):1340-7. [Texto completo](#)
99. Miklowitz DJ, Otto MW, Frank E, et al. Psychosocial treatments for bipolar depression: a 1-year randomized trial from the systematic treatment enhancement program. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Apr;64(4):419-26. [Texto completo](#)
100. Swartz HA, Frank E, Cheng Y. A randomized pilot study of psychotherapy and quetiapine for the acute treatment of bipolar II depression. *Bipolar Disord*. 2012 Mar;14(2):211-6. [Texto completo](#)
101. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord*. 2013 Feb;15(1):1-44.
102. Valenti M, Benabarre A, Garcia-Amador M, et al. Electroconvulsive therapy in the treatment of mixed states in bipolar disorder. *Eur Psychiatry*. 2008 Jan;23(1):53-6.

103. Dunner DL, Patrick V, Fieve RR. Rapid cycling manic depressive patients. *Compr Psychiatry*. 1977 Nov-Dec;18(6):561-6.
104. Dunner DL, Murphy D, Stallone F, et al. Episode frequency prior to lithium treatment in bipolar manic-depressive patients. *Compr Psychiatry*. 1979 Nov-Dec;20(6):511-5.
105. Muzina DJ. Pharmacologic treatment of rapid cycling and mixed states in bipolar disorder: an argument for the use of lithium. *Bipolar Disord*. 2009 Jun;11(suppl 2):84-91.
106. Rihmer Z. Lithium treatment and the risk of suicide in affective disorders. *Eur Psych Review*. 2011;4:55-8. [Texto completo](#)
107. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, et al. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry*. 2000 Feb;157(2):179-84. [Texto completo](#)
108. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry*. 2002 Apr;63(4):284-7.
109. Taylor VH, Steiner M, Soares C. Bipolar disorders in women: special issues. In: Yatham LN and Kusumakar V, eds. *Bipolar disorder: a clinician's guide to treatment management*. New York, NY: Routledge; 2009.
110. Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The effects of lithium, valproic acid, and carbamazepine during pregnancy and lactation. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2001;39(4):381-92.
111. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):608-20. [Texto completo](#)
112. Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, et al. Teratogenicity and anticonvulsants: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(suppl 9):29-33.
113. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994 Jan 12;271(2):146-50.
114. Wesseloo R, Wierdsma AI, van Kamp IL, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. *Br J Psychiatry*. 2017 Jul;211(1):31-6.
115. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry*. 2018 Aug;5(8):644-52.
116. Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, et al. Clinical factors associated with treatment noncompliance in euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry*. 2000 Aug;61(8):549-55.
117. Sajatovic M, Davies M, Hrouda DR. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatr Serv*. 2004 Mar;55(3):264-9. [Texto completo](#)

118. Hirschowitz J, Kolevzon A, Garakani A. The pharmacological treatment of bipolar disorder: the question of modern advances. *Harv Rev Psychiatry*. 2010 Sep-Oct;18(5):266-78.
119. Werneke U, Ott M, Renberg ES, et al. A decision analysis of long-term lithium treatment and the risk of renal failure. *Acta Psychiatr Scand*. 2012 Sep;126(3):186-97. [Texto completo](#)
120. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Apr;14(3):154-219. [Texto completo](#)
121. McIntyre RS. Aripiprazole for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a review. *Clin Ther*. 2010;32(suppl 1):S32-8.
122. Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, et al. Continuation of quetiapine versus switching to placebo or lithium for maintenance treatment of bipolar I disorder (Trial 144: a randomized controlled study). *J Clin Psychiatry*. 2011 Nov;72(11):1452-64.
123. Sacchetti E, Galluzzo A, Valsecchi P. Oral ziprasidone in the treatment of patients with bipolar disorders: a critical review. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011 Mar;4(2):163-79.
124. McIntyre RS, Cohen M, Zhao J, et al. Asenapine for long-term treatment of bipolar disorder: a double-blind 40-week extension study. *J Affect Disord*. 2010 Nov;126(3):358-65.
125. Lähteenvuo M, Tanskanen A, Taipale H, et al. Real-world effectiveness of pharmacologic treatments for the prevention of rehospitalization in a Finnish nationwide cohort of patients with bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1;75(4):347-55.
126. Vieta E, Montgomery S, Sulaiman AH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess prevention of mood episodes with risperidone long-acting injectable in patients with bipolar I disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012 Nov;22(11):825-35.
127. Carlson BX, Ketter TA, Sun W, et al. Aripiprazole in combination with lamotrigine for the long-term treatment of patients with bipolar I disorder (manic or mixed): a randomized, multicenter, double-blind study (CN138-392). *Bipolar Disord*. 2012 Feb;14(1):41-53.
128. Marcus RK, Khan A, Rollin L. Efficacy of aripiprazole adjunctive to lithium or valproate in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder with an inadequate response to lithium or valproate monotherapy: a multicenter, double-blind, randomized study. *Bipolar Disord*. 2011 Mar;13(2):133-44.
129. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010 Jan 30;375(9712):385-95.
130. Morriss RK, Faizal MA, Jones AP, et al. Interventions for helping people recognise early signs of recurrence in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD004854. [Texto completo](#)
131. Ball JR, Mitchell PB, Corry JC, et al. A randomized controlled trial of cognitive therapy for bipolar disorder: focus on long-term change. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):277-86.

132. Batista TA, von Werne Baes C, Jurueña MF. Efficacy of psychoeducation in bipolar patients: systematic review of randomized trials. *Psychol Neurosci*. 2011;4:409-16. [Texto completo](#)
133. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), Part 3: the clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Feb 1;20(2):180-95. [Texto completo](#)
134. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006 Aug;63(8):856-64. [Texto completo](#)
135. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, et al. Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. 2012 Jun 1;71(11):939-46. [Texto completo](#)
136. McCloud TL, Caddy C, Jochim J, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 29;(9):CD011611. [Texto completo](#)
137. Short B, Fong J, Galvez V, et al. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2018 Jan;5(1):65-78.
138. Sampaio-Junior B, Tortella G, Borrión L, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation as an add-on treatment for bipolar depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):158-66.
139. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients: results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* (1985). 1995;146(1):17-23.
140. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Mar;60(3):261-9. [Texto completo](#)
141. Inskip HM, Harris EC, Barraclough B. Lifetime risk of suicide for affective disorder, alcoholism and schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 1998 Jan;172:35-7.
142. Muzina DJ. What physicians can do to prevent suicide. *Cleve Clin J Med*. 2004 Mar;71(3):242-50.
143. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, et al. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry*. 2012 Feb;27(2):129-41. [Texto completo](#)
144. Smith EG, Austin KL, Kim HM, et al. Mortality associated with lithium and valproate treatment of US Veterans Health Administration patients with mental disorders. *Br J Psychiatry*. 2015 Jul;207(1):55-63.
145. Clark L, Sahakian BJ. Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues Clin Neurosci*. 2008;10(2):153-63. [Texto completo](#)

146. Zwerling C, Whitten PS, Sprince NL, et al. Workforce participation by persons with disabilities: the national health interview survey disability supplement, 1994 to 1995. *J Occup Environ Med.* 2002 Apr;44(4):358-64.
147. Olfson M, Fireman B, Weissman MM, et al. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry.* 1997 Dec;154(12):1734-40. [Texto completo](#)
148. Ray WA, Chung CP, Murray KT, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):225-35. [Texto completo](#)
149. Michelsen JW, Meyer JM. Cardiovascular effects of antipsychotics. *Expert Rev Neurother.* 2007 Jul;7(7):829-39.
150. Martens F. Lithium intoxication: signs and treatment. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, eds. *Lithium in psychiatry - the comprehensive guide.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006:491-500.
151. Pogarell O, Folkerts M, Hegerl U. Adverse neurological and neurotoxic effects of lithium therapy. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, eds. *Lithium in psychiatry - the comprehensive guide.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006:271-82.
152. Schou M, Kampf D. Lithium and the kidneys. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, eds. *Lithium in psychiatry - the comprehensive guide.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006:251-8.
153. Lazarus JH, Kirov G, Harris BB. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: Bauer M, Grof P, Muller-Oerlinghausen B, eds. *Lithium in psychiatry - the comprehensive guide.* Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2006:259-70.
154. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem.* 2013 Oct;46(15):1323-38.
155. Bertolino JG. Carbamazepine. What physicians should know about its hematologic effects. *Postgrad Med.* 1990 Jul;88(1):183-6.
156. Hart RG, Easton JD. Carbamazepine and hematological monitoring. *Ann Neurol.* 1982 Mar;11(3):309-12.
157. Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry.* 2002 Nov;63(11):1012-9.
158. Physician's Desk Reference. Lamictal (lamotrigine): full prescribing information. May 2015 [internet publication]. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciados, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciados não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Sudhakar Selvaraj, MBBS DPhil MRCPsych

Assistant Professor of Psychiatry

University of Texas Health Science Center, Houston, TX

DIVULGAÇÕES: SS has received intravenous citalopram for research from Lundbeck UK and participated as a speaker organised by Global Medical Education. SS has third-party indirect share in the form of convertible note in Flow MedTech, Inc (a medical device start-up company).

// Reconhecimentos:

Dr Sudhakar Selvaraj would like to gratefully acknowledge Dr Prashant Gajwani and Dr David J. Muzina, previous contributors to this topic. PG has served on the speakers' bureau for Merck and Sunovion. DJM is an author of a number of references cited in this topic. DJM has previously received honoraria for research support from Repligen Co. He has also previously received honoraria as a speaker and/or advisor from AstraZeneca, Pfizer, BMS, Wyeth, Sepracor, and GSK. DJM is a full-time employee of Medco.

// Colegas revisores:

Roger McIntyre, MD

Head

Mood Disorders Psychopharmacology Unit, University Health Network, Associate Professor of Psychiatry and Pharmacology, University of Toronto, Ontario, Canada

DIVULGAÇÕES: RM has received research funds from Stanley Medical Research Institute and National Alliance for Research on Schizophrenia and Depression (NARSAD). RM is on the advisory boards for AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, France Foundation, GlaxoSmithKline Janssen-Ortho, Solvay/Wyeth, Eli Lilly, Organon, Lundbeck, Biovail, Pfizer, Shire, and Schering-Plough. RM is on the speakers' bureau for Janssen-Ortho, AstraZeneca, Eli Lilly, Lundbeck, Biovail, and Wyeth. RM has received research grants from Eli Lilly, Janssen-Ortho, and Shire.

Jan Scott, MBBS

Professor of Psychological Medicine

University of Newcastle, Honorary Professor, Psychological Treatments Research, Institute of Psychiatry, London, University Department of Psychiatry, Royal Victoria Infirmary, Newcastle upon Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: JS has received remuneration for attending advisory boards for AstraZeneca, BSM-Otsuka, Eli Lilly, GSK, and Sanofi-Aventis.