

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

ASSUNTO: Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto

PALAVRAS-CHAVE: Perturbação Bipolar

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Na terapêutica de manutenção da perturbação bipolar (PB) tipo I no adulto, são fármacos de primeira linha (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*):
 - a) o lítio;
 - b) o valproato de sódio;
 - c) o aripiprazol;
 - d) a olanzapina e
 - e) a quetiapina.
2. Na terapêutica da perturbação bipolar (PB) tipo I no adulto cujo episódio maníaco tenha respondido ao tratamento com aripiprazol, olanzapina ou quetiapina, qualquer um destes fármacos está indicado como primeira linha para a terapêutica de manutenção (Cipriani 2009, EMA 2012). (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
3. Na terapêutica da perturbação bipolar (PB) tipo I no adulto cujo episódio depressivo tenha respondido ao tratamento com quetiapina, a quetiapina está indicada como primeira linha para a terapêutica de manutenção (Cipriani 2009, EMA 2012). (*Nível de evidência A, Grau de recomendação I*).
4. Na pessoa com perturbação bipolar tipo I ou tipo II, na terapêutica farmacológica de manutenção com carbonato de lítio, os níveis sérios do lítio são monitorizados:
 - a) entre o quarto e sétimo dia, após o início da terapêutica;
 - b) semanalmente, até se obterem valores estáveis;
 - c) semestralmente, após obtenção de valores estáveis.
5. Na pessoa com perturbação bipolar tipo I ou tipo II, sob terapêutica com lítio, é realizada uma colheita de sangue 12 ou 24 horas após a dose prévia de lítio, antes da toma da próxima dose (*Nível de evidência C, Grau de recomendação I*), para:
 - a) medir os seus níveis séricos;
 - b) decidir sobre o ajuste terapêutico.

6. Antes de se iniciar uma terapêutica com lítio, são avaliadas as funções renal, cardíaca e tiroideia (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
7. Durante a terapêutica com lítio, realiza-se monitorização semestral das funções tiroideia e renal (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
8. As árvores de decisão referentes à presente Norma encontram-se em Anexo I e II.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
10. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. O diagnóstico de Perturbação Bipolar (PB) deverá ter em consideração os critérios do ICD-10 e da DSM-IV. (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)
- B. Esta norma diz respeito ao tratamento de manutenção em doentes adultos com PB que não se encontrem afetados na altura por episódios de descompensação da doença i.e. que não apresentem na altura mania, hipomania, depressão ou estado misto.
- C. Uma vez diagnosticada a PB um médico psiquiatra deverá estar envolvido no tratamento e acompanhamento do doente. (Nível de evidência C, Grau de recomendação I)
- D. Na pessoa com perturbação bipolar tipo I, a terapêutica farmacológica de manutenção é efetuada:
 - a) após um primeiro episódio maníaco com grau de gravidade que implique comprometimento psicossocial e/ou legal importante (Nível de evidência B, Grau de recomendação I);
 - b) após dois ou mais episódios agudos (maníacos e depressivos) de menor gravidade (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
- E. Na pessoa com perturbação bipolar tipo II (independentemente do número de episódios) com défice funcional significativo, evolução prolongada, antecedentes de episódios frequentes ou risco significativo de suicídio, a terapêutica farmacológica de manutenção é efetuada. (Nível de evidência C, Grau de recomendação I).
- F. O tratamento de manutenção poderá ser realizado também com carbamazepina ou lamotrigina (Cipriani 2009, Macritchie 2009, EMA 2012).
- G. Nos doentes com PB Tipo I parcialmente controlados com lítio ou valproato de sódio após uma recorrência de depressão deverá ser considerada a terapêutica de manutenção de um destes em associação com a lamotrigina. (Nível de evidência B, Grau de recomendação I)
- H. O projeto terapêutico deve ter em consideração os seguintes fatores: idade, resposta a tratamentos prévios, preferência do doente e história de adesão a tratamentos anteriores, risco relativo e fatores precipitantes de recaída, fatores de risco orgânicos (doença renal, obesidade, diabetes, antecedentes cardiovasculares), género (o valproato de sódio deve ser

- evitado em mulheres em idade fértil ou sem contraceção adequada) e existência de défice cognitivo. (Biel 2007, Geddes 2004, Hartong 2003, NICE 2006, Young 2007). *(Nível de evidência B, Grau de recomendação I)*
- I. Deve ser discutido com o doente os potenciais benefícios e riscos do medicamento a utilizar.
 - J. Deverá ser realizada uma monitorização rigorosa da evolução clínica e dos efeitos adversos e, quando necessário, determinação dos níveis sanguíneos.
 - K. Caso o doente apresente recorrências frequentes ou défice funcional significativo ponderar a substituição para um fármaco profilático diferente (lítio, olanzapina, quetiapina ou valproato de sódio) a introdução de um segundo fármaco profilático, com combinações possíveis entre lítio e valproato de sódio, lítio e olanzapina e valproato de sódio e olanzapina.
 - L. Nos casos em que o lítio ou o valproato de sódio são ineficazes ou mal tolerados ou se a terapêutica com estes fármacos não for possível, considera-se a utilização de carbamazepina (WHO 2009) em monoterapia ou associação com um antipsicótico de segunda geração aripiprazol, olanzapina ou quetiapina. *(Nível de evidência C, Grau de recomendação I)*
 - M. Após remissão de um episódio depressivo agudo decorrente de uma PB, não está indicada a manutenção da terapêutica a longo prazo com antidepressivo (NICE 2006). *(Nível de evidência C, Grau de recomendação I)*
 - N. Nos doentes com PB parcialmente controlados com lítio ou valproato de sódio após uma recorrência de mania deverá ser considerada a terapêutica de manutenção de um destes em associação com o medicamento parcialmente eficaz no tratamento da recorrência (lítio + valproato de sódio, lítio + aripiprazol, lítio + quetiapina, lítio + olanzapina, valproato de sódio + aripiprazol, valproato de sódio + quetiapina, valproato de sódio + olanzapina). *(Nível de evidência B, Grau de recomendação I)*
 - O. No caso de os doentes com episódios depressivos crónicos e / ou recorrentes, que não estejam a fazer medicação profilática e que não tenham história recente de episódios maníacos ou hipomaníacos, pode ser considerado: tratamento de manutenção com o antidepressivo eficaz na remissão, na dose terapêutica mínima em associação com medicação profilática. *(Nível de evidência C, Grau de recomendação I)*
 - P. Em qualquer tipo de PB o tratamento deve ser mantido durante pelo menos dois anos após o último episódio depressivo ou maníaco. No entanto, em doentes com fatores de risco de recaída, nomeadamente história de recaídas frequentes ou episódios maníacos graves com sintomas psicóticos, o tratamento deve ser prolongado durante pelo menos cinco anos (NICE 2006, WHO 2009). *(Nível de evidência C, Grau de recomendação I)*
 - Q. Deve ser discutido com o doente a duração do tratamento e promover consultas regulares.
 - R. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem estar instruídos e alertados para os sinais precoces de descompensação aguda (mania ou depressão) e ser aconselhados a contactar o médico assistente com brevidade.
 - S. Os doentes devem ser encorajados a contactar o seu médico caso tenham intenção de parar a medicação precocemente.

- T. Caso o doente recuse efetuar o tratamento de manutenção de promover-se consultas regulares e reavaliação.
- U. Os doentes a fazer terapêutica de manutenção devem ser monitorizados quanto aos sinais de ideação e comportamento suicida, devendo ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e os prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a contactar o médico assim que surjam sinais de ideação e comportamento suicida.
- V. Regra geral, as concentrações plasmáticas de lítio devem ser mantidas dentro de um intervalo de 0,6 a 1,0 mmol/L e não devem ultrapassar 1,5 mmol/L. (infomed 2012).
- W. Após estabilização dos níveis séricos de lítio, pode aumentar-se o intervalo de monitorização mas não se deverá ultrapassar os seis meses. Deverão ser efetuadas avaliações adicionais após alteração de dose no caso de desenvolvimento de doença intercorrente, sinais de recorrência maníaca ou depressiva, ou após alterações significativas de ingestão de sódio ou de líquidos, ou sinais de toxicidade (provocada por lítio) (infomed 2012).
- X. Devem ser tomadas precauções especiais de hidratação de forma a garantir que a ingestão de líquidos é adequada, de modo a manter um equilíbrio eletrolítico estável nomeadamente em circunstâncias que favoreçam a desidratação (v.g. ambientes profissionais muito quentes, temperatura do ambiente elevada).
- Y. Nos doentes com insuficiência renal grave, insuficiência cardíaca, doença de Addison, no aleitamento e síndrome de Brugada ou antecedentes familiares de síndrome de Brugada está contra-indicada a utilização de lítio (infomed 2012).
- Z. A redução da terapêutica do lítio deve ser feita de modo gradual durante pelo menos duas semanas e preferencialmente durante mais tempo (WHO 2009).
- AA. O lítio deve ser evitado na gravidez e, sempre que possível, deve-se efetuar uma descontinuação lenta antes da conceção (Ernst 2002, Dodd 2004), dado que a sua interrupção abrupta poderá aumentar o risco de recaída. Se a doente apresentar sintomatologia ativa e risco de recaída, deve-se fazer uma titulação cruzada com antipsicótico, interromper lítio e ponderar voltar a iniciar no 2º trimestre se não estiver a planear amamentar e se os seus sintomas responderam melhor ao lítio do que a outros fármacos, em episódios prévios (NICE 2006).
- BB. O tratamento com lítio não deve ser administrado especialmente durante o primeiro trimestre de gravidez, a não ser que seja considerado essencial, pois pode ser prejudicial para o feto (Cohen 1994).
- CC. É conveniente recomendar às as mulheres sob tratamento com lítio que adotem métodos contraceptivos adequados (Infomed 2012, WHO 2009, Yonkers 1998) ou que planeiem a gravidez de forma a permitir uma descontinuação mais segura da terapêutica.
- DD. Se for considerado essencial manter o tratamento com o lítio durante a gravidez, dever-se-à monitorizar cuidadosamente os níveis séricos de lítio uma vez que a função renal se altera gradualmente durante a gravidez e subitamente na altura do parto. Será necessário proceder

- ao ajuste de dose. Recomenda-se que o lítio seja descontinuado perto do parto e reiniciado alguns dias após o mesmo.
- EE. Se a grávida estiver medicada com lítio, os níveis séricos devem ser monitorizados a cada 4 semanas, semanalmente a partir da 36ª semana de gravidez e em menos de 24 horas após nascimento. A dose deve ser ajustada para se manter dentro dos níveis terapêuticos e deve ser assegurado um bom aporte hídrico (Blake 2008, NICE 2009).
- FF. Recomenda-se uma observação clínica cuidadosa do recém-nascido exposto ao lítio durante a gravidez, podendo ser necessário monitorizar os níveis de lítio.
- GG. O lítio não deverá ser administrado durante a amamentação. A decisão deverá ser ponderada entre a descontinuação do tratamento com lítio ou a descontinuação da amamentação, tendo em consideração a importância do medicamento para a mãe e a importância da amamentação para o bebé (infomed 2012).
- HH. O valproato de sódio está contraindicado na doença hepática (aguda ou crónica) (infomed 2012).
- II. Durante o tratamento com valproato de sódio ou carbamazepina, é sugerida uma monitorização da função hepática, hemograma completo e na mulher teste de gravidez. Se estes testes laboratoriais não forem exequíveis, deve ser efetuado regularmente um exame médico completo, incluindo a história médica recente, que possa facilitar o reconhecimento de sintomas relacionados com alterações hematológicas e/ou hepáticas (WHO 2009).
- JJ. Durante o tratamento com valproato de sódio devido a casos de aparecimento de trombocitopenia, de inibição da fase secundária de agregação e de parâmetros de coagulação anormais, recomenda-se testes de coagulação e de contagem de plaquetas antes de se iniciar a terapêutica e em intervalos periódicos (infomed 2012).
- KK. Apesar de não se conhecerem totalmente os efeitos teratogénicos do valproato de sódio o seu uso durante a gravidez deve ser evitado. O valproato de sódio a um aumento do risco de anomalias fetais, em especial espinha bífida. O valproato de sódio pode envolver mais riscos que a carbamazepina (WHO 2009).
- LL. Durante a gravidez, o valproato de sódio deverá ser prescrito em monoterapia, em tomas repartidas ou, de preferência, em formulações de libertação prolongada e sempre na menor dose possível (infomed 2012).
- MM. Em doentes medicadas com valproato de sódio a dose de ácido fólico recomendado desde a fase de planeamento da gravidez é de 5 mg diários (infomed 2012).
- NN. A carbamazepina está contraindicada da doença hepática aguda (WHO 2009).
- OO. Na doença hepática crónica, devem ser prescritas baixas doses de carbamazepina. (WHO 2009).
- PP. Antes do início do tratamento com carbamazepina devem ser efetuados hemogramas completos, incluindo contagem de plaquetas e, eventualmente, reticulócitos e determinação do ferro sérico, de forma a serem obtidos valores iniciais, e em seguida periodicamente.

- QQ. Quando a utilização de carbamazepina durante a gravidez é considerada mandatória, é recomendada uma monoterapia em dose baixa (Vajda 2004, Vajda 2005).
- RR. Os doentes tratados com antipsicóticos, devem proceder a uma monitorização regular do peso e da ficha lipídica, no início do tratamento, 12 semanas após ter começado o tratamento e depois disso de 5 em 5 anos.
- SS. Os medicamentos utilizados na profilaxia da PB devem iniciar-se com doses dentro dos limites mínimos autorizados e titular, subindo lentamente, dentro dos limites previstos no Resumo das Características do Medicamento (RCM) (*Nível de evidência C grau de recomendação I*).
- TT. A lamotrigina deverá ser escalonada de um modo geral até à dose de manutenção de acordo com o esquema posológico apropriado.
- UU. Se uma grávida está estabilizada com um antipsicótico e tem elevada probabilidade de recaída sem medicação, o tratamento deve ser mantido e deve ser monitorizado o aumento de peso de diabetes. Se a doente está a planear engravidar e necessita de medicação, deve ser considerado um antipsicótico em dose baixa. Se a doente estiver a planear engravidar e estiver medicada com valproato de sódio, carbamazepina, lítio ou lamotrigina, deve ser aconselhada a interromper esta medicação e considerar outros fármacos profiláticos alternativos (antipsicóticos) (NICE 2006).
- VV. Se a doente estiver a planear engravidar e desenvolver um episódio depressivo após interrupção da medicação profilática, deve ser preferida inicialmente terapia cognitiva-comportamental ao antidepressivo, devido ao risco de viragem. Se for utilizado um antidepressivo, deve preferir-se um SSRI (que não a paroxetina) e a doente deve ter uma monitorização frequente (NICE).
- WW. Relativamente ao aleitamento, devem ser avaliados os benefícios para a mãe e criança, contrabalançando com o risco de exposição do lactente ao fármaco (Maudsley 2009).
- XX. Não se recomenda a interrupção do tratamento para permitir o aleitamento, quando existe um grande risco de recaída, sendo mais importante o tratamento da doença materna (Maudsley 2009).
- YY. A amamentação deve ser desaconselhada se a doente estiver medicada com lítio, benzodiazepinas ou lamotrigina. O valproato de sódio pode ser utilizado mas apenas quando está assegurada uma contraceção adequada de modo a evitar uma futura gravidez e deve ser tido em consideração o risco de hepatotoxicidade em crianças amamentadas (Maudsley 2009).
- ZZ. Se a doente quiser amamentar e não houver risco significativo de recaídas (Maudsley 2009), deve ser oferecido um agente profilático alternativo que poderá ser usado durante o aleitamento (geralmente antipsicótico que não a clozapina). Se for mandatória a utilização de medicação antidepressiva, deve ser preferido um SSRI (que não fluoxetina ou citalopram) (Chaudron 2000).
- AAA. A redução da terapêutica deve ser feita de modo gradual, durante pelo menos duas semanas mas preferencialmente durante mais tempo (OMS).

BBB. É recomendada a promoção de um estilo de vida saudável e de prevenção de recaídas através de informação fornecida aos doentes relativamente a higiene do sono e estilos de vida saudáveis e recomendações sobre vigilância do seu estado físico e mental, ajudando-os a reconhecer sintomas e indicadores de exacerbação e estabelecendo planos de resposta (com intervenções farmacológicas e psicossociais) (NICE 2006).

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e das direções dos hospitais.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados de saúde primários e nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade dos conselhos clínicos dos agrupamentos de centros de saúde e das direções clínicas dos hospitais.
- D. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- E. A implementação da presente Norma é monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. % pessoas com PB sob terapêutica inicial com lítio monitorizadas
 - (i). Numerador: nº de pessoas com monitorização sérica de lítio entre o 4.º e 7.º dia
 - (ii). Denominador: nº total de pessoas com PB sob terapêutica inicial com lítio
 - ii. % pessoas com PB sob terapêutica de manutenção com lítio monitorizadas
 - (i). Numerador: nº de pessoas com monitorização sérica de lítio no semestre
 - (ii). Denominador: nº total de pessoas com PB sob terapêutica de manutenção com lítio
 - iii. % pessoas com PB sob terapêutica de manutenção com lítio monitorizadas na função renal e tiroideia
 - (i). Numerador: nº de pessoas com monitorização semestral da função renal e tiroideia
 - (ii). Denominador: nº total de pessoas com PB sob terapêutica de manutenção com lítio

IV – FUNDAMENTAÇÃO

- A. Sendo a Perturbação Bipolar (PB) uma doença crónica que sem tratamento compromete a qualidade de vida do doente o objetivo do tratamento de manutenção, é a prevenção das suas recorrências. Estas recorrências caracterizam-se por episódios de mania, hipomania, depressão ou mistos que poderão surgir em qualquer altura durante a vida do doente. O tratamento de manutenção tem como objetivo evitar as recaídas e prevenir as recorrências e melhorar o funcionamento pessoal, profissional e social da pessoa afetada.
- B. O doente bipolar apresenta não apenas episódios agudos que preenchem os critérios de classificação para esses episódios, mas também toda a gama de variações em torno do eixo da eutímia com maior ou menor grau de oscilação e de afastamento deste. Com o tratamento de manutenção o ideal será alcançar um estado em que as variações em torno do eixo da eutímia correspondam à normalidade individual, isto é, sejam, num sujeito concreto, equivalentes às variações existentes antes do aparecimento da doença e que eram reconhecidas pelo doente e pelas pessoas que o rodeavam como sendo o seu padrão normal de oscilações. Assim aproximamo-nos do que podemos chamar de remissão completa (Vaz Serra e col. 2007).
- C. Foram revistos estudos de eficácia e segurança, metanálises (Cochrane 2001, 2009) e recomendações internacionais (WHO 2009, Grunze 2006), nomeadamente europeias (Vaz Serra 2007, NICE 2006, Taylor 2009), sobre o tratamento farmacológico de manutenção na PB.
- D. A eficácia foi classificada em níveis de evidência, tendo-se considerado os seguintes níveis de acordo com Lehman e Steinwachs (1998):
- i. Nível A: Considerou-se como tendo evidência de nível A, aquela demonstrada em pelo menos 3 estudos aleatorizados, controlados, em ocultação, com uma dimensão amostral e tempo de seguimento corretos face aos objetivos, em que pelo menos um estudo seja contra placebo e dois versus fármacos ativos.
 - ii. Nível B: Considerou-se como tendo evidência de nível B, aquela demonstrada em pelo menos 2 estudos aleatorizados, controlados, em ocultação, com uma dimensão amostral e tempo de seguimento corretos face aos objetivos.
 - iii. Nível C: Considerou-se como tendo evidência de nível C, aquela demonstrada por um estudo aleatorizado, controlado, em ocultação, com uma dimensão amostral e tempo de seguimento corretos face aos objetivos.
 - iv. Nível D: Considerou-se como tendo evidência de nível D aquela baseada em estudos prospetivos de casos (com pelo menos 10 doentes) ou aquela baseada em estudos retrospectivos de grande dimensão ou suportada por opiniões de peritos.
- E. Nesta revisão não se considerou evidência de nível D ou de nível C baseada em estudos prospetivos não comparativos.
- F. No que diz respeito à segurança são apresentados apenas os efeitos adversos que foram significativamente superiores no fármaco em análise, não se fazendo referência aos restantes.

G. Tratamento de Manutenção e Prevenção dos Episódios da PB

Em geral o tratamento de manutenção sucede à fase de continuação do tratamento de uma fase aguda, maníaca, mista ou depressiva. Os critérios para encetar uma terapêutica profilática devem ser ponderados tendo em conta a gravidade clínica e social dos episódios, a probabilidade da sua recorrência e os respetivos riscos. Como o diagnóstico da PB tarda sempre algum tempo, após dois ou três episódios (maníacos ou depressivos), quando o mesmo é feito já se deve colocar inequivocamente a necessidade de um tratamento de manutenção (Vaz Serra e col. 2007).

A terapêutica de manutenção inclui uma fase inicial e uma fase ulterior de monitorização do tratamento. Na fase inicial prolonga-se a terapêutica da fase aguda, com um estabilizador do humor em monoterapia (lítio, valproato de sódio, aripirazol, olanzapina ou quetiapina, em primeira linha; carbamazepina, em segunda linha; lamotrigina na prevenção dos episódios depressivos) ou combinando dois estabilizadores, caso a resposta em monoterapia tenha sido comprovadamente parcial na dose terapêutica indicada. Na fase mais tardia procede-se ao controle do tratamento, antecipa-se o risco de um novo episódio, consolida-se uma atitude saudável, compatível com a gravidade da doença (ritmos, stress, relações interpessoais, estilo de vida, hábitos, etc.) (Vaz Serra e col. 2007).

Uma terapêutica profilática exige uma boa adesão para um tratamento de longo curso. A interrupção do tratamento é frequente e resulta de diversos motivos: pouca consciência da doença, desvalorização dos episódios, expectativa de acessos de elevação do humor, impacto dos efeitos adversos na qualidade de vida, desatenção à reposição do tratamento, etc. O facto de mesmo com o tratamento poderem sobrevir novos episódios pode também levar a uma atitude negativa perante o tratamento. A interrupção abrupta da medicação, particularmente com o lítio, pode precipitar um episódio agudo e levar a uma resistência à medicação (Vaz Serra e col. 2007).

A terapêutica farmacológica de manutenção deve ser acompanhada de medidas de psico-educação e de apoio psicológico (psicoterapia individual ou familiar), permitindo uma aprendizagem para lidar melhor com o stress e ajudar a superar a doença (Vaz Serra e col. 2007).

A análise dos estudos de manutenção baseados na evidência clínica, mostraram os resultados que se seguem:

O lítio é mais eficaz do que o placebo na prevenção das recorrências, e em termos de dose, as doses correspondentes às litémias entre 0,6 e 1,0 mEq/L são as mais eficazes (Geddes 2004, Hartong 2003, Young 2007, Biel 2007, Vaz Serra e col. 2007). A monoterapia com lítio demonstrou ser eficaz na profilaxia das recaídas de episódios maníacos ou depressivos, embora pareça ser mais eficaz na prevenção dos episódios maníacos (OMS). Alguns estudos demonstraram o seu efeito na redução do risco de suicídio (Cipriani 2005, Kessing 2005, Young 2006) mas relativamente a outros estabilizadores de humor, existe maior risco de recaída após interrupção abrupta (Mander 1988, Faedda 1993, Macritchie 2000).

Embora alguns estudos não tenham evidenciado como certa a eficácia do valproato de sódio a longo prazo (Bowden 2000, Tohen 2003, Macritchie 2001) este é considerado eficaz tal como o lítio, para a prevenção das recorrências a médio prazo, quer de mania quer de depressão (Smith 2007).

A olanzapina em monoterapia é à semelhança do lítio eficaz na prevenção das recorrências de qualquer tipo de episódio e com menor risco do que o lítio para recorrência de mania (Cipriani 2009). Quando associada ao lítio ou ao valproato de sódio de Sódio atrasa o aparecimento da recorrência sintomática (Vaz Serra e col. 2007).

A lamotrigina é eficaz tal como o lítio em retardar o tempo até ao aparecimento de um episódio agudo, mas mostra ser mais eficaz na prevenção dos episódios depressivos do que dos episódios maníacos.

A carbamazepina mostra ser inferior ao lítio na prevenção das recorrências sendo considerado por Taylor (2009) de 3ª linha.

O aripiprazol mostra eficácia superior ao placebo na prevenção das recorrências de qualquer tipo de episódio.

A extensão de um estudo aleatorizado e controlado com aripiprazol na manutenção de doentes com PB evidencia uma eficácia superior ao placebo deste medicamento (Keck PE 2006, Keck PE 2007). No entanto como existe pouca experiência clínica com o aripiprazol para esta situação clínica e o nível de evidência destes resultados foi de nível C.

Relativamente à imipramina existe um nível evidência C em que a sua eficácia é inferior à do lítio. A sua indicação não é aconselhada como estabilizador do humor na PB dado ser um fármaco que pertence ao grupo dos antidepressivos tricíclicos, com os quais a prática clínica psiquiátrica tem levado a observar um aumento do risco de viragem para a fase de mania contribuindo para maior instabilidade da doença.

Também a terapêutica com antidepressivos da classe dos SSRI's, em associação a longo prazo à terapêutica estabilizadora do humor, não mostrou eficácia na prevenção das recorrências de depressão nos doentes bipolares.

Face a estes resultados, recomenda-se que a terapêutica da fase de manutenção da PB deve ser feita em monoterapia com lítio, valproato de sódio, quetiapina ou olanzapina, ou com a associação destes fármacos, consoante a resposta prévia à monoterapia tenha sido suficiente ou não. A associação da olanzapina ou quetiapina com o lítio ou com o valproato de sódio, é a associação mais recomendada para quando é necessário fazer associação de dois estabilizadores do humor.

A lamotrigina deverá ser utilizada como primeira linha de associação com os fármacos atrás referidos, quando predominarem os episódios depressivos da PB.

Em dois estudos de prevenção das recorrências avaliando a quetiapina em associação a outros estabilizadores de humor (lítio ou valproato de sódio), em doentes com mania, deprimidos ou episódios mistos de humor, a associação com quetiapina foi superior aos estabilizadores de humor em monoterapia, aumentando o tempo até à recorrência de outro evento de humor (mania, misto ou depressão) (Vieta 2008, Suppes 2009).

Em 5 estudos aleatorizados e controlados em doentes em remissão após o tratamento da fase aguda com quetiapina demonstraram a eficácia da quetiapina em monoterapia e em combinação na manutenção da PB (Vieta 2008, Brecher 2008, Olausson 2008, Young 2008, Suppes 2009).

Dos restantes fármacos analisados, a carbamazepina poderá ser utilizada como fármaco de segunda linha e em associação com outros de eficácia mais evidente.

A escolha de um ou de outro estabilizador do humor, dependerá do perfil do doente, que resulta do seu diferente grau de tolerabilidade face aos diferentes efeitos secundários dos estabilizadores, das contraindicações dos diferentes estabilizadores, da comorbilidade médica ou psiquiátrica (que pode ser a favor ou contra a utilização de determinado estabilizador. Há que ter ainda em linha de conta a existência de boa resposta a determinado estabilizador em casos semelhantes na família, quando ainda não existem dados de resposta do próprio doente. Escolher o estabilizador tendo em consideração as interações medicamentosas a todos os níveis, com psicofármacos e com os fármacos de todas as outras áreas da medicina, por haver possibilidade de interações medicamentosas.

Numa proporção significativa de doentes com PB, a monoterapia com um estabilizador de humor não é suficiente, pelo que são frequentemente usadas combinações de estabilizadores de humor (Freeman 1998, Muzina 2005), quer entre si quer com um antipsicótico (Muzina 2005, Tohen 2004).

Assim, caso a monoterapia com um destes fármacos seja ineficaz ou mal tolerada, havendo história de recaídas frequentes e défice funcional significativo, deve ser considerada a substituição por um fármaco profilático diferente (lítio, olanzapina ou valproato de sódio) ou a combinação com um segundo fármaco profilático (lítio e valproato de sódio, lítio e olanzapina ou valproato de sódio e olanzapina) (NICE 2006). Vários estudos demonstraram um aumento da eficácia quando se utilizam combinações de estabilizadores de humor (Freeman 1998, Muzina 2005) entre si e com um antipsicótico (Muzina 2005, Tohen 2004). Quando os tratamentos de combinação são eficazes na mania, a continuação com essa mesma combinação poderá aumentar a eficácia da profilaxia (Tohen 2004).

Se a combinação destes medicamentos for ineficaz, recomenda-se a introdução de lamotrigina ou carbamazepina (NICE 2006). A lamotrigina poderá ser útil também na perturbação bipolar tipo II (NICE) e parece prevenir a recidiva de episódios depressivos (Bowden 2003). A carbamazepina parece ser menos eficaz que o lítio (Hartong 2003).

Também há evidências de que quando os tratamentos de combinação são eficazes na mania a continuação com essa mesma combinação garante uma profilaxia ideal (Tohen 2004).

A utilização mantida de antipsicóticos injetáveis de ação prolongada não está recomendada. No entanto, estes fármacos poderão ser considerados em doentes cujo episódio maníaco teve boa resposta a antipsicóticos orais mas que apresentam má adesão terapêutica. (NICE 2006).

No caso dos doentes com episódios depressivos crónicos e recorrentes, que não estejam a fazer medicação profilática e que não tenham história recente de episódios maníacos ou hipomaníacos, pode ser considerado o tratamento de manutenção com o antidepressivo eficaz na remissão na dose terapêutica mínima em associação com medicação profilática (NICE 2006).

São especialmente relevantes as opiniões dos doentes sobre “riscos aceitáveis” de recidiva contra “peso de efeitos secundários aceitável” (Taylor 2009).

Doenças infecciosas tais como gripes, gastroenterites e infeções urinárias podem alterar o equilíbrio hidroelectrolítico e, conseqüentemente, os níveis séricos de lítio (Taylor 2009, infomed 2012)

A descontinuação súbita de lítio está associada a recaída precoce de episódio maníaco (WHO 2009) e risco de suicídio.

Podem ocorrer efeitos tóxicos graves quando existe uma diminuição da excreção renal (Infomed 2012, WHO 2009).

Relativamente ao lítio foram notificados casos de malformações cardíacas e outras, especialmente a anomalia de Ebstein (Cohen 1994).

O risco de defeitos do septo auricular e ventricular também está aumentado (Reis 2008). No terceiro trimestre de gravidez, devido a alterações farmacocinéticas, é necessária uma dose maior de lítio para que se consigam manter os níveis séricos mas logo após o parto, as necessidades de lítio voltam a ser as mesmas que antes da gravidez (Blake 2008, NICE 2009).

Os recém-nascidos podem apresentar sintomas de intoxicação por lítio incluindo músculos flácidos ou hipotonia (infomed 2012).

O lítio é excretado no leite materno e existem casos notificados de recém-nascidos com sinais de toxicidade por lítio (infomed 2012).

Têm ocorrido casos de morte por insuficiência hepática em doentes que receberam valproato de sódio. Estes incidentes têm ocorrido, geralmente durante os primeiros seis meses de tratamento. A hepatotoxicidade grave ou mortal pode ser precedida por sintomas não específicos tais como falta de controlo nas crises, mal-estar geral, fraqueza, letargia, edema facial, anorexia e vômitos. Os doentes devem ser mantidos sob rigorosa vigilância clínica para deteção destes sintomas. Assim, recomenda-se que sejam efetuados testes laboratoriais hepáticos antes da terapêutica e posteriormente, em intervalos frequentes, especialmente durante os primeiros seis meses. Complementarmente, recomenda-se uma avaliação cuidada do historial clínico, bem como exames físicos (infomed 2012).

Relativamente ao valproato de sódio doses diárias elevadas estão associadas a gravidezes com evoluções desfavoráveis. A evidência aponta para uma associação entre picos plasmáticos elevados e doses individuais elevadas e malformações do tubo neural. A incidência das malformações do tubo neural aumenta com doses diárias maiores, sobretudo a partir de 1000 mg/dia (infomed 2012).

A incidência de malformações do tubo neural em grávidas medicadas com valproato de sódio de sódio é de 1 a 2%.

A utilização de suplementos de ácido fólico antes da gravidez poderá reduzir a incidência de malformações do tubo neural em crianças nascidas de mães de alto risco. A dose de ácido fólico recomendado desde a fase de planeamento da gravidez é de 5 mg diários (infomed 2012).

O valproato de sódio parece apresentar maior risco teratogénico que a carbamazepina (Wide 2004, Wyszynski 2005, OMS). Quando a utilização de valproato de sódio é considerada

mandatória, é recomendada uma monoterapia em dose baixa, dado que os efeitos secundários teratogénicos parecem estar relacionados com a dosagem (Vajda 2004, Vajda 2005).

A carbamazepina é um potente indutor do CYP3A4 e de outros sistemas enzimáticos de fase I e de fase II no fígado, e poderá desse modo reduzir as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente, através da estimulação do seu metabolismo, quando estes são maioritariamente metabolizados pelo CYP3A4 (infomed 2012)

Os efeitos teratogénicos da carbamazepina não estão totalmente identificados mas tem sido reconhecida a sua associação a um aumento do risco de anomalias fetais, em especial espinha bífida (James 2007). Quando a utilização de carbamazepina é considerada mandatória, é recomendada uma monoterapia em dose baixa, dado que os efeitos secundários teratogénicos parecem estar relacionados com a dosagem (Vajda 2004, Vajda 2005).

Em geral, o risco de erupções cutâneas parece estar fortemente associado a: doses iniciais elevadas de lamotrigina e escalonamento rápido e com doses de lamotrigina superiores às recomendadas terapêuticas concomitantes com valproato de sódio (infomed 2012). As erupções cutâneas foram também referidas como parte de uma síndrome de hipersensibilidade associado a um quadro variável de sintomas sistémicos, incluindo febre, linfadenopatia, edema facial, anomalias sanguíneas e hepáticas e meningite asséptica. Esta síndrome é de gravidade clínica variável e poderá, raramente, resultar em coagulação intravascular disseminada e falência multissistémica. É importante notar que as manifestações precoces de hipersensibilidade (por exemplo, febre, linfadenopatia) poderão estar presentes mesmo sem evidência de erupções cutâneas. Se estes sinais e sintomas ocorrerem, o doente deverá ser imediatamente observado e a terapêutica com lamotrigina interrompida, caso não se estabeleça uma etiologia alternativa (infomed 2012).

Alguns estudos têm demonstrado um baixo risco de malformações do feto quando a lamotrigina é utilizada em monoterapia (Yonkers 2004, Czeizel 2004, Sabers 2004), embora tenha sido descrito um aumento significativo do risco de fenda palatina (Holmes 2006). A clearance da lamotrigina parece aumentar significativamente durante a gravidez (de Haan 2004).

Os doentes com PB têm uma maior probabilidade de comorbilidade orgânica v.g. metabólica, endocrinológica e cardiovascular, de mortalidade, e de abuso de álcool e outras substâncias tóxicas comparativamente à população em geral. A monitorização regular do peso do doente poderá indicar aumento significativo atribuível ao tratamento, a revisão da medicação, os conselhos dietéticos e a referenciação a dietista, se necessário, assim como promoção de exercício físico poderá contribuir para minimizar este efeito. Não existe evidência que fármacos destinados a redução ponderal tenham utilidade.

H. Tratamento de Manutenção e Prevenção dos Episódios da PB (Subtipos)

Tendo também em atenção as recomendações do NICE e da Organização Mundial de Saúde (NICE 2006, WHO 2009):

Bipolar tipo I sem ciclos rápidos

A evidência da eficácia do lítio e da olanzapina na profilaxia da PB Tipo I sem ciclos rápidos poderá ser claramente classificada como de nível A. O lítio e a olanzapina são provavelmente medicamentos mais eficazes relativamente às recorrências maníacas do que depressivas. Assim, quando a evolução da doença é caracterizada por maior frequência de episódios de mania o lítio ou a olanzapina serão os medicamentos de eleição (Grunze e col. 2004).

Relativamente às recorrências de novos episódios depressivos decorrentes da PB Tipo I sem ciclos rápidos a lamotrigina evidenciou melhores resultados (nível A) (Goodwin e col. 2004).

Tendo em conta a evidência em estudos a longo prazo a eficácia do valproato de sódio e da carbamazepina será classificada como B (Grunze e col. 2004).

A evidência da eficácia da quetiapina foi demonstrada em monoterapia e em combinação na manutenção da PB (Vieta 2008, Brecher 2008, Olausson 2008, Young 2008, Suppes 2009, Weisler 2011).

Bipolar tipo I com ciclos rápidos

A eficácia do lítio na prevenção de novos episódios de mania na PB Tipo I com ciclos rápidos é mais limitada e poderá não ser eficaz na prevenção de depressões sendo assim, classificada como C (Grunze 2004).

A eficácia do valproato de sódio na prevenção de novos episódios de mania na PB Tipo I com ciclos rápidos é também de C (Grunze 2004).

A eficácia da quetiapina na prevenção de novos episódios na PB Tipo I com ciclos rápidos é também de C (Vieta 2002, Goldberg 2007, Langosch 2008).

Outros medicamentos como a carbamazepina e a lamotrigina apenas evidenciam níveis muito baixos de evidência relativamente à eficácia terapêutica.

Nestas situações e de acordo com os estudos disponíveis será de ponderar a utilização de terapêutica combinada baseada da avaliação clínica relativamente ao equilíbrio dos polos da doença.

Bipolar tipo II sem ciclos rápidos

O melhor nível de evidência para a manutenção da PB tipo II sem ciclos rápidos é C e apenas para o lítio (Grunze 2004).

Bipolar tipo II com ciclos rápidos

O melhor nível de evidência para a manutenção da PB tipo II com ciclos rápidos é C e apenas para a lamotrigina (Bowden 2003, Grunze 2004).

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Luís Câmara Pestana e Maria Luísa Figueira (coordenação científica), Carlos Silva Vaz (coordenação executiva), Ana Lisa Carmo, João Marques Teixeira, Joaquim Cerejeira e Luís Gamito.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas, criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

PB - Perturbação Bipolar

BIBLIOGRAFIA

- Biel MG et al. Continuation versus discontinuation of lithium in recurrent bipolar illness: a naturalistic study. *Bipolar Disord* 2007; 9: 435-42
- Blake LD et al. Lithium toxicity and the parturient: case report and literature review. *Int J Obstet Anesth* 2008; 17:164-169
- Bowden CL et al. A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57:481-9
- Bowden CL et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392-400
- Brecher M, Anderssen H, Paulsson P. Quetiapine in the maintenance treatment of bipolar I disorder: combined data from Two long-term, phase III studies [NR 3-007]. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2008.
- Chaudron LH et al. Mood stabilizers during breastfeeding: a review. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:79-90
- Czeizel AE. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *N Eng J Med* 2004; 350:2209-2211
- Cipriani A, Rendell JM, Geddes J. Olanzapine in long-term treatment for bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD004367. DOI: 10.1002/14651858.CD004367.pub2.

- De Haan GJ et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology* 2004; 63:571-573
- Dodd S et al. The pharmacology of bipolar disorder during pregnancy and breastfeeding. *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3:221-229
- Cohen LS et al. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994; 271:146-150
- Ernst CL et al. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 Suppl 4:42-55
- Faedda GL et al. Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:448-55
- Franks MA et al. Bouncing back: is the bipolar rebound phenomenon peculiar to lithium? A retrospective naturalistic study. *J Psychopharmacol* 2008; 22:452-6
- Freeman MP et al. Mood stabilizer combinations: a review of safety and efficacy. *Am J Psychiatry* 1998; 155:12-21
- Gao K et al. Typical and atypical antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1376-85
- Geddes JR et al. Long term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161:217-22
- Goldberg JF, Kelley ME, Rosenquist KJ, Hsu DJ, Filkowski MM, Nassir Ghaemi S: Effectiveness of quetiapine in rapid cycling bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2008;105(1-3):305-10
- Goodwin GM, Bowden CL, Calabrese JR, Grunze H, Kasper S, White R, Greene P, Leadbetter R () A meta-analysis of two placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in Bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2004, 65: 432-441.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht RW, Vieta E, Moller HJ (2004): The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders, part III: maintenance treatment. *World J Biol Psychiatry* 2004; 5:120-135.
- Hartong EG et al. Prophylactic efficacy of lithium versus carbamazepine in treatment-naïve bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:144-51
- Hellewell JS. A review of the evidence for the use of antipsychotics in bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66:1376-85
- Holmes LB et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Birth Defects Research* 2006; 76:318
- Infomed - Base de dados de medicamentos - INFARMED 201.2.
<http://www.infarmed.pt/infomed/inicio.php>
- James L et al. Informing patients of the teratogenic potential of mood stabilizing drugs; a case notes review of the practice of psychiatrists. *J Psychopharmacol* 2007; 21:815-819
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 626-637.
- Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1480-1491.

- Kessing LV et al. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62:860-6
- Langosch JM, Drieling T, Biedermann NC, Born C, Sasse J, Bauer H, Walden J, Bauer M, Grunze H.: Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Rapid-Cycling Bipolar Disorder in Comparison With Sodium Valproate. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:555–560
- Lehman AF, Steinwachs DM: Translating research into practice: the Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT) treatment recommendations. *Schizophr Bull* 1998; 24: 1-10
- Mander AJ et al. Rapid recurrence of mania following abrupt discontinuation of lithium. *Lancet* 1988; 2:15-17
- Macritchie KA et al. Does “rebound mania” occur after stopping carbamazepine? A pilot study. *J Psychopharmacol* 2000; 14:266-8
- Macritchie K, Geddes J, Scott J, Haslam DR, Goodwin G. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD003196. DOI: 10.1002/14651858.CD003196.
- Muzina DJ et al. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry* 2005; 39:652-61
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar Disorder. The Management of bipolar disorder in adults, children and adolescents in primary and secondary care. Clinical Guidance 38. <http://www.nice.org.uk>. 2006
- Nolen WA, Knoppert-van der Klein EAM, Bouvy PF, Honig A, Klompenhouwer JL, De Wit A, Ravelli DP: Richtlijn bipolaire stoornissen. Amsterdam. Boom. 2001.
- Olausson B, Young A, Carlsson A et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II) [Abstract NR 3-013]. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2008.
- Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. World Health Organization. 2009
- Reis M et al. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:279-288
- Sabers A et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as a main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109:9-13
- Smith LA et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* 2007; 9:394-412
- Suppes T et al. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north American study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry* 2009; 166:476-488
- Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines 10Th Edition. Informa Healthcare 2009
- Tohen M et al. Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47 week study. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1263-71
- Tohen M et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *Br J Psychiatry* 2004; 184:337-45
- Vaz Serra A, Palha A, Araújo A, Câmara Pestana L, Ferreira L, Jara J, Maltez J, Marques-Teixeira J, Paiva F, Pereira J, Relvas J, Varandas P, Figueira ML: Orientações baseadas na Evidência para o Tratamento

Farmacológico da Perturbação Bipolar. Parte II: Tratamento de Manutenção. *Acta Psiquiátrica Portuguesa* 2007; 54: 1809-1820.

Vajda FJ et al. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11:854-858

Vajda FJ et al. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005; 112:137-143

Vieta E, Parramon G, Padrell E, Nieto E, Martinez-Arán A, Corbella B, Colom F, Reinares M, Goikolea JM, Torrent C: Quetiapine in the treatment of rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 335-340

Vieta E et al. Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord* 2008; 109:251-63

Viguera AC et al. Risk of recurrence in woman with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1817-1824

Weisler RH, Nolen WA, Neijber A, Hellqvist A, Paulsson B: 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; 72(11):1452-64.

Wide K et al. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nationwide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004; 93:174-176

Wyszynski DF et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005; 64:961-965

Yonkers KA et al. Lithium during pregnancy: drug effects and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1998; 4:269

World Health Organization: Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care. World Health Organization Publications. 2009.

Young AH et al. Lithium in mood disorders: increasing evidence base, declining use? *Br J Psychiatry* 2007; 191:474-6

Young A, McElroy S, Olausson B et al. Quetiapine Monotherapy up to 52 weeks in patients with bipolar depression: continuation phase data from EMBOLDEN I

& II [Abstract]. Barcelona, Spain: 21st ENCP Conference, 2008.

Yonkers KA et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-620

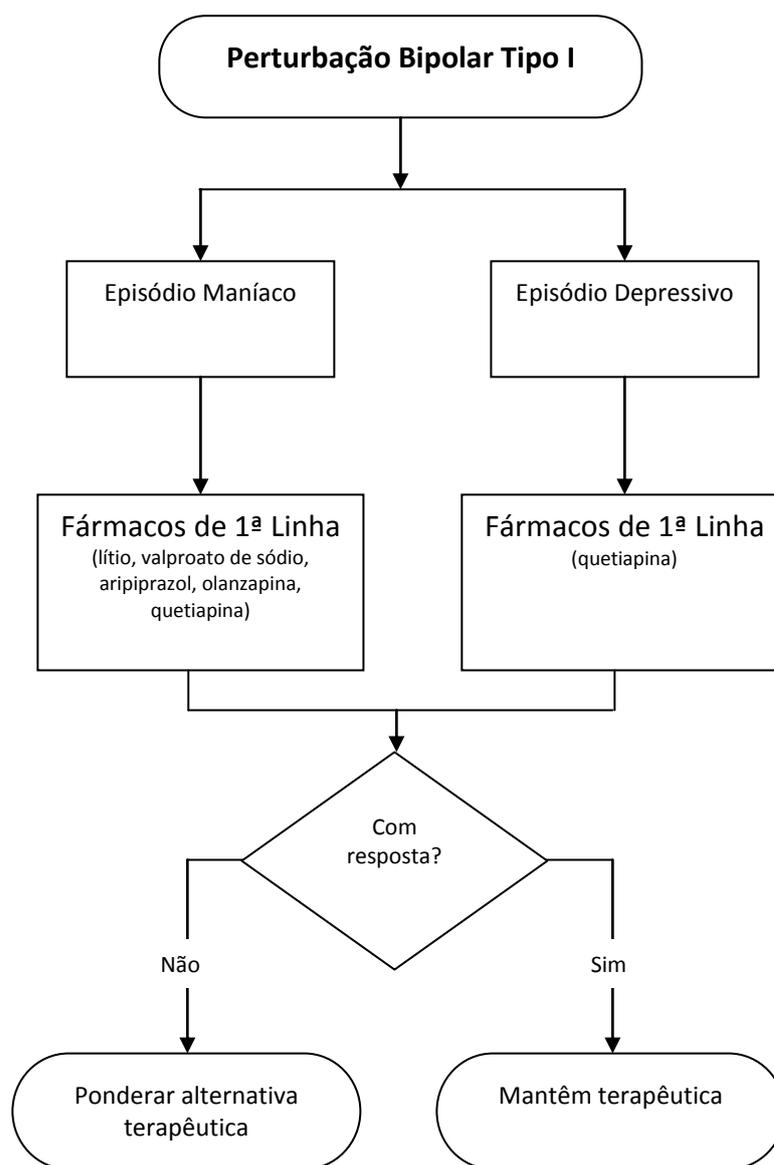
Young A, Carlsson A, Olausson B, Paulsson B, Brecher M. A double-blind, placebo-controlled study with acute and continuation phase of quetiapine and lithium in adults with bipolar depression (EMBOLDEN I) [Abstract NR 3-004]. New Research Abstracts, Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2008.

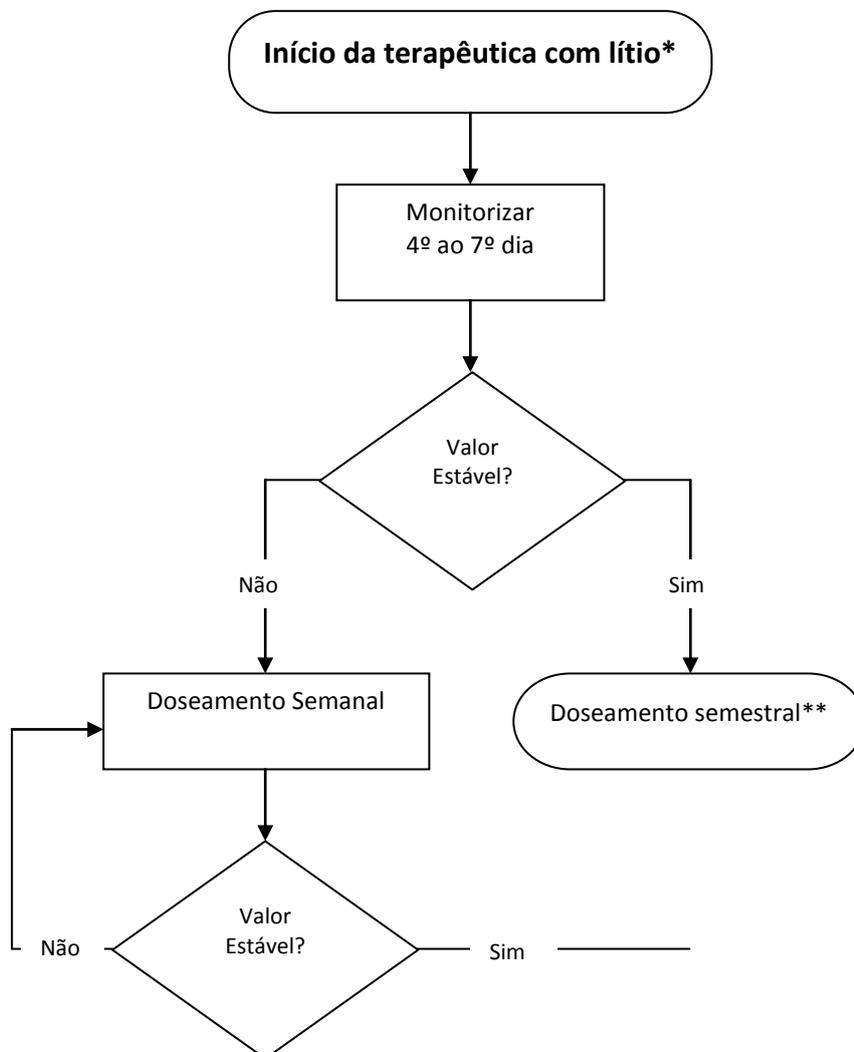


Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

ANEXOS

Anexo I: Árvore de Decisão na terapêutica de manutenção da Perturbação Bipolar no Adulto





*Avaliação cardíaca, renal e tiroideia

** Avaliação renal e tiroideia