

PSICOFÁRMACOS NOS TRANSTORNOS MENTAIS

Aristides Volpato Cordoli¹

INTRODUÇÃO

O uso de psicofármacos no tratamento dos transtornos mentais, a partir dos anos 50, mudou radicalmente a falta de perspectivas que até então prevalecia no campo da psiquiatria e da saúde mental, provocando uma ampla reformulação das concepções e práticas vigentes, de tal forma que na atualidade, conhecer os medicamentos existentes, as evidências que embasam seu uso, são essenciais para um efetivo trabalho nestas áreas, mesmo para aqueles profissionais que se dedicam preferentemente à prática psicoterápica.

A decisão de utilizar ou não um psicofármaco depende antes de tudo do diagnóstico que o paciente apresenta, incluindo eventuais comorbidades. Para muitos transtornos os medicamentos são o tratamento preferencial, como na esquizofrenia, no transtorno bipolar, em depressões graves ou no controle de ataques de pânico. Em outros, como nas fobias específicas, transtornos de personalidade, problemas situacionais as psicoterapias podem ser a primeira opção. E em muitas situações o ideal talvez seja a combinação de ambos os métodos.

Nas situações práticas o clínico procurará escolher, dentre as drogas que

¹ * Professor Adjunto do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil. Doutor em Psiquiatria.

pesquisas bem conduzidas verificaram ser eficazes para o transtorno que o paciente apresenta, a mais apropriada, levando em conta, além do diagnóstico, o perfil dos sintomas, a resposta em usos anteriores, a idade, a presença de problemas físicos, outras drogas em uso com as quais a nova droga possa interagir, etc..

Uma vez escolhida a droga, definidos os sintomas alvo, o clínico fará um plano de tratamento que envolve a fase aguda, a manutenção e as medidas para prevenção de recaídas. Deverá ainda ter em mente as doses que irá utilizar em cada uma destas fases, o tempo necessário e os critérios nos quais se baseará para concluir sobre a efetividade ou não da droga, bem como a opção de associar ou não outras estratégias terapêuticas. Com estas decisões e alternativas em mente irá expor seu plano ao paciente e muitas vezes também aos familiares, com o objetivo preliminar de obter sua adesão.

A maioria das pessoas tem dúvidas e receios em relação ao uso de medicamentos, especialmente se for por longo prazo. Ao esboçar o plano de tratamento é importante dispor de algum tempo para dar informações sobre a natureza do transtorno, o racional para o uso dos medicamentos, as evidências de sua eficácia, o que se espera com seu uso, o tempo necessário para se observar o efeito, os possíveis efeitos colaterais e as medidas que podem ser adotadas para reduzi-los. Dissipar tais dúvidas, além de fortalecer a relação com o paciente (e a aliança de trabalho) é indispensável para a adesão e para evitar interrupções precoces.

O presente capítulo apresenta os principais psicofármacos em uso na atualidade: ansiolíticos e hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos ou

neurolépticos e estabilizadores do humor; suas indicações e contra-indicações; efeitos colaterais e mecanismos de ação, oferecendo ainda diretrizes para o seu uso nas situações mais comuns da clínica.

1. ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Ansiedade: aspectos gerais

A ansiedade e a insônia são sintomas muito comuns na vida das pessoas. Podem representar respostas normais às pressões do cotidiano, ou eventualmente manifestações de transtornos psiquiátricos que exigem tratamento específico.

A ansiedade deve ser considerada uma resposta normal diante de situações de perigo real, nas quais constitui um sinal de alarme, e portanto num mecanismo essencial para a defesa e a sobrevivência do indivíduo e da própria espécie. Ela também costuma ocorrer em situações de insucesso, perda de posição social, perda de entes queridos, ou em situações que geram expectativas de desamparo, abandono ou de punição ou que possuem tal significado para o indivíduo. Nestas circunstâncias, ela é uma emoção muito semelhante ao medo e é útil para que pessoa a tome as medidas necessárias diante do perigo real, como lutar, enfrentar, fugir ou evitar. Dependendo da intensidade, do desconforto que provoca, da interferência ou não nas atividades diárias ou no sono e da duração, poderá ser considerada normal ou patológica.

A ansiedade está presente na maioria dos transtornos psiquiátricos, em muitos dos quais é um sintoma secundário. Entretanto, nos chamados

Transtornos de Ansiedade, ela é a manifestação principal. O tratamento desses quadros, em particular, modificou-se de forma radical nestes últimos 20 anos. Os benzodiazepínicos (BDZ), que no passado eram os medicamentos preferenciais para o seu tratamento vêm cedendo progressivamente o lugar para os antidepressivos. E o uso de psicoterapias mais tradicionais como a psicanálise e as terapias de orientação analítica vêm cedendo lugar à terapia cognitivo-comportamental (TCC). Dentre as drogas utilizadas consideradas ansiolíticas destacam-se os BDZs e a buspirona. Recentemente foram lançadas algumas drogas novas para o uso na insônia como o zolpidem, a zopiclona e o zaleplon. Vejamos estes grupos de medicamentos.

1.1 - Os benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos constituem um grande grupo de drogas, cujos primeiros representantes foram o clordiazepóxido (Librium®) e o diazepam (Valium®), lançados no início da década de 60. Quase todos os BDZ têm propriedades farmacológicas semelhantes: todos eles possuem efeitos sedativos, ansiolíticos e hipnóticos. São ainda relaxantes musculares, anticonvulsivantes, produzem dependência e reações de abstinência. Têm poucos efeitos sobre o aparelho cardio-circulatório e respiratório o que explica sua larga margem de segurança. Embora todos produzam efeitos hipnóticos, este efeito é mais marcante com o nitrazepan, o flurazepan, o flunitrazepan e o midazolan.

1.1.1 – Indicações e Contra-indicações

São utilizados ainda nos transtornos de ansiedade como o transtorno do

pânico (alprazolam, clonazepam, diazepam) especialmente quando existe ansiedade antecipatória, em geral associados aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) ou aos tricíclicos e à TCC (Tesar et al. 1991; Rosenbaum et al. 1996). Foram muito utilizados no transtorno de ansiedade generalizada (diazepam, bromazepam, clonazepam) (Gorman, 2002). Entretanto face aos inconvenientes do seu uso prolongado como a tendência a desenvolver tolerância e dependência, e em virtude do resultado de pesquisas que apontam para uma redução do seu efeito com o passar do tempo, eles vem sendo substituídos por antidepressivos: imipramina, venlafaxina e paroxetina (Davidson, 2001). São utilizados ainda na fobia social, isolados ou associados aos antidepressivos inibidores da mono-amino-oxidase (IMAO); inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) e aos β -bloqueadores (clonazepam, bromazepam, alprazolam) (Jefferson, 1995); nos transtornos de ajustamento quando existe ansiedade ou insônia intensas, por breves períodos (lorazepam, bromazepam, cloxazolam, diazepam); no tratamento da insônia (midazolam, nitrazepan, flurazepam, flunitrazepam), por tempo limitado; no *delirium tremens* (clordizepóxido, diazepam); em doenças neuromusculares com espasticidade muscular (tétano); como coadjuvantes no tratamento de diferentes formas de epilepsia: diazepam no estado de mal epilético, clonazepam em ausências e convulsões atônicas ou mioclônicas, além do clorazepato (controle de convulsões generalizadas) e o lorazepam (uso endovenoso no estado de mal epilético). São utilizados ainda como medicação co-adjuvante no tratamento da mania aguda (clonazepam ou lorazepam) (Ballenger 1998), no manejo da acatisa, como medicação pré-anestésica e em procedimentos de endoscopia

(midazolam).

Os BDZs ainda são muito utilizados em situações heterogêneas e não bem definidas, como na ansiedade situacional, em pacientes com instabilidade emocional, nervosismo, nas quais existe ansiedade aguda e crônica, que não chega a preencher os critérios para uma categoria diagnóstica (CID X ou DSM IV) (Möller, 1999). São muito úteis como hipnóticos, particularmente em pacientes de hospitais gerais, onde o alto nível de estimulação, o estresse e a dor em geral interferem com o sono.

Os BDZs não devem ser utilizados em pacientes com hipersensibilidade a essas drogas, ou que apresentem problemas físicos como glaucoma de ângulo fechado, insuficiência respiratória ou doença pulmonar obstrutiva crônica, *miastenia gravis*, doença hepática ou renal graves (usar doses mínimas), bem como em alcoolistas e drogaditos (Ballenger, 1998).

1.1. 2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Os BDZs causam sedação, fadiga, perdas de memória, sonolência, incoordenação motora, diminuição da atenção, da concentração e dos reflexos, aumentando o risco para acidentes de carro ou no trabalho (Ballenger, 1998; Möller, 1999). Em pessoas idosas estão associados a quedas e fraturas do colo do fêmur.

Dependência, síndrome de abstinência e rebote

O uso crônico dos BDZs, especialmente os de meia vida curta, utilizados em doses elevadas e por longo tempo, leva com freqüência a um quadro de

dependência e a uma síndrome de retirada, caso o medicamento seja suspenso. A síndrome de retirada ou de descontinuação é muito semelhante a um quadro de ansiedade e caracteriza-se por inquietude, nervosismo, taquicardia, insônia, agitação, ataque de pânico, fraqueza, cefaléia, fadiga, dores musculares, tremores, náuseas, vômitos, diarreia, câibras, hipotensão, palpitações, tonturas, hiper-reflexia, hipersensibilidade a estímulos, fotofobia, perturbações sensoriais, despersonalização, desrealização, disforia. Nos casos mais graves, podem ocorrer convulsões, confusão, *delirium* e sintomas psicóticos. A duração é variável: os sintomas físicos raramente ultrapassam sete dias. Para prevenir este tipo de ocorrência deve-se fazer uma retirada gradual do medicamento (50% da dose em 2 a 4 semanas, e os restantes 50% num período bem mais longo (Rickels et al. 1999).

1.1.3 – Uso clínico e doses diárias

Os BDZ apresentam efeitos semelhantes entre si e a escolha por um ou outro representante, leva em conta diferentes parâmetros como o uso anterior de forma crônica: em geral há uma tolerância maior para os efeitos colaterais e são necessárias doses maiores; a idade: velhos e crianças necessitam de doses menores; em pessoas com comprometimento hepático: dar preferência pelos que não são metabolizados pelo fígado (oxazepam ou lorazepam), etc.

Um parâmetro no uso clínico é a meia vida de eliminação que pode ser curta (menor que 5 horas); intermediária (5-24 horas) ou maior que 24 horas podendo chegar até 120 horas, em função da geração ou não de metabólitos ativos por ocasião de sua metabolização pelo fígado. A meia vida tem relação

com o tempo de duração do efeito clínico (Hollister et al., 1993; Ballenger, 1998; Moller, 1999). O diazepam, o clonazepam e o clordiazepóxido são metabolizados lentamente, enquanto que o lorazepam, o alprazolam, o triazolam, o midazolam e o oxazepam são metabolizados de forma mais rápida e não possuem metabólitos ativos. São os preferidos em pacientes idosos ou com doença hepática. Os principais representantes e as doses usuais estão na tabela 1.

Tabela 1. Benzodiazepínicos mais comuns: meia vida e doses médias diárias

Droga	Meia-vida (h)	Dose média diária (mg)	
		Adulto	Idoso
Alprazolam (Frontal®)	10-14	1,5 -10	0,25-3
Bromazepam (Lexotam®)	8-19	1,5- 15	0,75 -7,5
Clordiazepóxido (Librium®)	7-28	25-100	5-50
Clonazepam (Rivotril®)	18-56	1-8	0,5-4
Clozazolam (Olcadil®)	20-90	1-16	0,5 -6
Clorazepato (Tranxilene®)	35-200	15-60	7.5-30
Diazepam (Valium®)	20-90	5-40	2,5-15
Flurazepam* (Dalmadorm®)	15-30	15	
Flunitrazepam* (Rohypnol®)	20	0,5 – 2	0,5 -1
Lorazepam (Lorax®)	8- 16	2 - 10	0,5-3
Midazolam* (Dormonid®)	1,5-3	7,5 -15	7,5
Oxazepam (Serax®)	5-15	20-60	10-20
Triazolam* (Halcion®)	2-3	0,12 – 0,5	0,12 -0,25

* BDZ utilizados como indutores do sono.

Os BDZ provocam sonolência diurna e diminuição dos reflexos, devendo-se evitar o seu uso ou utilizar com cuidado em pessoas que dirigem automóveis ou operam máquinas perigosas. Deve-se evitar o seu uso em pacientes com potencial de abuso (dependentes químicos, alcoolistas), em deprimidos (agravam a depressão). Com a finalidade de evitar a dependência, como regra, deve-se ainda tentar utilizar a menor dose eficaz e pelo menor tempo possível, exceto no transtorno de ansiedade generalizada onde eventualmente o uso pode ser por tempo prolongado. Após o uso crônico é recomendável a retirada gradual para evitar-se a síndrome de abstinência.

1.1.4 - Farmacodinâmica e mecanismos de ação

Os benzodiazepínicos potencializam o efeito inibitório do ácido γ -aminobutírico (GABA) que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC. Os receptores benzodiazepínicos, na verdade são um subtipo de receptor GABA A, e sua ativação pelos benzodiazepínicos facilita a ação do GABA, provocando a abertura dos canais de cloro, a entrada do cloro para dentro da célula nervosa, e uma diminuição da excitabilidade nervosa. É, portanto, uma ação indireta e é limitada pela quantidade de GABA disponível (Stahl, 1997; Ballenger, 1998).

1.2 - Buspirona

A buspirona, uma droga do grupo das azapironas, foi lançada com a expectativa de não apresentar os inconvenientes dos BDZ: sedação e

dependência. E efetivamente não induz sedação, prejuízo cognitivo ou psicomotor, dependência física ou tolerância e não interage com o álcool.

1.2.1 – Indicações e contra-indicações

A buspirona é utilizada como segunda escolha no transtorno de ansiedade generalizada quando existem contra-indicações para o uso de antidepressivos ou BDZs. Além disso, é utilizada em quadros de ansiedade em pacientes idosos, normalmente mais sensíveis aos BDZs, ou em pacientes com alto potencial de abuso ao álcool ou aos BDZs. Sua eficácia nos demais transtornos de ansiedade não foi estabelecida.

1.2.2 – Efeitos colaterais e reações adversas

Mais comuns são tonturas, cefaléia, náusea, fadiga, inquietude, sudorese, geralmente leves.

1.2.3 – Uso clínico e doses diárias

A meia vida curta da buspirona exige que seja administrada em até 3 vezes ao dia, o que dificulta em parte a adesão ao tratamento. As doses que variam de 20 a 60 mg/dia. São necessárias 3 a 4 semanas para que ocorra o efeito ansiolítico. Esta demora pode ser problemática quando os sintomas de ansiedade são graves ou quando o paciente já utilizava benzodiazepínicos.

Além do retardo no início da ação, a não existência de uma relação dose/efeito e a sua aparente menor potência ansiolítica – foi menos eficaz que a

venlafaxina, no transtorno de ansiedade generalizada num estudo controlado recente (Davidson et al. 1999), diminuíram grandemente o entusiasmo inicial com este medicamento (Ballenger, 2001).

1.2.4 – Mecanismos de ação

Embora não bem compreendida, acredita-se que a ação ansiolítica da buspirona se deva a uma inibição do disparo de neurônios serotoninérgicos do núcleo da rafe em função de sua ação como agonista (estimuladora) de receptores pré-sinápticos 5HT_{1A} (Ballenger, 2001). Não interage com o o GABA e nem de forma direta com o canal de cloro e por este motivo não produz sedação, interação com o álcool, não interfere na performance motora, e não apresenta potencial de abuso.

1.3 – Zolpidem, zopiclona e zaleplon

São hipnóticos que atuam através de receptores BDZ alternativos, do tipo Omega-1, e w-1, com meia vida curta (2 a 6 horas), e pouco efeito mio-relaxante. Sua meia vida curta faz com que ocorra pouca ou nenhuma sedação no período diurno, podendo inclusive ser ingeridas no meio da noite. A expectativa é de que não causem dependência.

1.3.1 – Efeitos colaterais e reações adversas

Zolpidem e zaleplon: amnésia, diarreia, fadiga, sonolência, tonturas.

Zopiclona: boca seca, gosto amargo, sonolência.

1.3.1 – Uso clínico e doses diárias

Utilizadas predominantemente no tratamento da insônia em doses que variam de $\frac{1}{2}$ a 2 comprimidos de 10 mg (zolpidem e zaleplon) e de 7,5 mg (Zopiclona). Em idosos as doses devem ser menores.

No tratamento da insônia deve-se sempre tentar identificar a causa, que pode ser depressão, ansiedade generalizada, etc. Nestes casos eventualmente o uso de antidepressivos pode ser suficiente. Entretanto se for necessário o uso de hipnóticos deve-se tentar restringi-lo a 7 a 10 dias. Se for necessário o uso por mais de 3 semanas reavaliar o paciente. Evitar prescrever quantidades superiores a um mês de tratamento.

2 - ANTIDEPRESSIVOS

2.1 – Depressão: aspectos gerais

2.1.1 - Depressão normal e patológica

O termo depressão tem sido usado para descrever um estado emocional normal ou um grupo de transtornos específicos. Sentimentos de tristeza ou infelicidade são comuns em situações de perda, separações, insucessos, conflitos nas relações interpessoais, fazem parte da experiência cotidiana e caracterizam um estado emocional normal, não patológico. Um exemplo é o luto normal, no qual há tristeza e ansiedade, mas normalmente não há culpa e auto-acusações que caracterizam os transtornos depressivos. Nestas situações

podem ainda ocorrer disfunções cognitivas passageiras: sentimentos de desamparo ou desesperança, visão negativa de si mesmo, da realidade e do futuro, que em geral desaparecem com o tempo, sem a necessidade de ajuda especializada. No entanto, quando tais sintomas não desaparecem espontaneamente, são desproporcionais à situação ou ao evento que os desencadeou ou este inexistente, quando o sofrimento é acentuado, comprometendo as rotinas diárias ou as relações interpessoais, provavelmente o paciente é portador de um dos diferentes transtornos depressivos, caracterizados nos manuais de diagnósticos como o DSM IV–TR e o CID X. Nestes casos está indicado o tratamento, que envolve usualmente a utilização de psicofármacos associados a alguma modalidade de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC) e a terapia interpessoal (TIP), cuja eficácia, na depressão, tem sido estabelecida de forma mais consistente (Roth et al. 1996; Zindel et al.;2001).

2.1.2 - Neurobiologia da depressão

A descoberta casual de que um anti-hipertensivo - a reserpina provocava depressão, e um tuberculostático – a iproniazida provocava euforia alertou os investigadores para a possibilidade destes quadros serem desencadeados por fatores de ordem biológica: disfunções da neuroquímica cerebral, envolvendo neuro-transmissores como a noradrenalina, a serotonina e a dopamina. Além disso, outros fatos observados posteriormente, como a resposta aos antidepressivos, a incidência familiar de quadros depressivos, acrescentaram novas evidências a favor desta hipótese particularmente para depressões graves

e recorrentes ou com características melancólicas, depressões no transtorno bipolar, constituindo o chamado modelo neurobiológico das depressões.

2.1.3 - Tratamento das depressões

No tratamento de depressões leves ou moderadas, resultantes de problemas situacionais, relacionados a eventos vitais ou em resposta a estressores ambientais deve-se dar preferência ao uso de alguma modalidade de psicoterapia: terapia psicodinâmica, cognitiva, interpessoal, comportamental ou até mesmo o simples apoio psicológico, associando-se, eventualmente, por curto espaço de tempo um ansiolítico, se houver ansiedade ou insônia associadas (Grevet et al. 2000; Trivedi et al.2001).

Os pacientes com depressão devem também ser encorajados a modificar seus hábitos: realizar atividades físicas regulares, manter um tempo mínimo de sono diário (6 a 8 horas por noite), ter uma boa alimentação, expor-se ao sol em horários apropriados e evitar o uso de substâncias como anorexígenos, álcool e tabaco.

2.1.4 - Quando usar antidepressivos

Os antidepressivos têm se constituído num importante recurso terapêutico, especialmente em depressões de intensidade moderada ou grave, nos quais a apresentação clínica e a história pregressa sugerem a participação de fatores biológicos. São sugestivos de uma etiologia neurobiológica: 1) características melancólicas do quadro clínico: sintomas são piores pela manhã, perda do

apetite e do peso, diminuição da energia, agitação ou retardo motor, insônia matinal, falta de reatividade a estímulos prazerosos, culpa excessiva; 2) história pessoal de episódios depressivos recorrentes; 3) transtornos bipolares ou episódios depressivos em familiares; 4) ausência de fatores de natureza emocional ou de eventos vitais desencadeantes que justifiquem os sintomas.

Existem mais de duas dezenas de antidepressivos cuja eficácia clínica está bem estabelecida. Até o presente momento não foi comprovada a superioridade de uma droga sobre as demais. A grande diferença entre os diferentes medicamentos é o seu perfil de efeitos colaterais. Os primeiros antidepressivos lançados no mercado no final da década de 50 e ao longo da década de 60 pertencem ao grupo dos tricíclicos, e se caracterizam por terem inúmeras ações neuroquímicas e por provocarem muitas reações adversas. Os antidepressivos mais recentes atuam de forma mais específica, apresentam menos efeitos colaterais e, conseqüentemente, melhor tolerância.

2.1.5 - A escolha do antidepressivo

Como, em princípio, todos os antidepressivos são igualmente efetivos a escolha leva em conta a resposta e a tolerância em uso prévio, o perfil de efeitos colaterais, comorbidades psiquiátricas e problemas médicos, a presença de sintomas psicóticos e a idade.

Se uma determinada droga foi eficaz em episódio depressivo anterior do paciente, ou de seus familiares, e as reações adversas e efeitos colaterais foram bem tolerados, em princípio será a preferida. Na atualidade tem sido preferidos os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) ou alguns dos novos agentes como a nefazodona, a venlafaxina ou a bupropiona em

virtude de seu perfil de efeitos colaterais ser mais favorável (Kennedy et al. 2001). Entretanto em depressões graves muitos ainda preferem os antidepressivos do grupo dos tricíclicos, que poderiam ter uma eficácia maior nestes quadros o que, entretanto, é controverso.

O perfil dos efeitos colaterais das distintas drogas pode contrabalançar alguns dos sintomas associados aos quadros depressivos: amitriptilina, mirtazapina podem ser preferidos quando há insônia, embora ela tenda a melhorar com a melhora do quadro depressivo; paroxetina, mirtazapina, sertralina ou venlafaxina quando há ansiedade; amineptina e bupropiona, reboxetina, quando há anergia acentuada; os tricíclicos e a mirtazapina devem ser evitados em pacientes com sobrepeso ou obesidade; tricíclicos e IMAO devem ser evitados em pacientes com risco de suicídio, pois são perigosos em overdose. Na depressão crônica ou distímia preferir a fluoxetina, fluvoxamina, moclobemida, nefazodona, sertralina ou paroxetina (Kennedy et al. 2001).

A resposta aos antidepressivos isolados, quando existem sintomas psicóticos associados é pobre, sendo necessário o acréscimo de antipsicóticos, que devem ser suspensos assim que os sintomas desaparecerem. São quadros que apresentam também boa resposta à eletroconvulsoterapia (ECT).

Dentre os problemas físicos, cardiopatias, hipertrofia prostática e glaucoma contra-indicam o uso dos tricíclicos; epilepsia contra-indica o uso de maprotilina, clomipramina ou bupropiona; disfunções sexuais podem ser agravadas pelos ISRSs, e favorecidas pelo uso da trazodona, nefazodona ou da bupropiona; em insuficiência hepática deve-se evitar drogas de intensa metabolização hepática como a fluoxetina e em princípio as doses a serem utilizadas devem ser

menores, assim como em idosos.

Quando existem comorbidades associadas ao quadro depressivo elas devem ser consideradas na escolha do medicamento: no transtorno do pânico, deve-se preferir as drogas de eficácia comprovada neste transtorno (clomipramina, imipramina, fluoxetina, paroxetina, sertralina); no transtorno obsessivo-compulsivo, preferir drogas bloqueadoras da recaptação da serotonina, como a clomipramina e os ISRS (Picinelli, et al. 1995); em quadros com presença de dor, a amitriptilina, e no estresse pós-traumático a sertralina (Davidson et al. 2001). Em episódios depressivos do transtorno bipolar, dar preferência ao lítio isolado (se não estava sendo utilizado) ou associado a um antidepressivo (bupropiona, paroxetina) por curto período de tempo, como forma de prevenir viradas maníacas, ou ainda à lamotrigina que aparentemente possui uma ação anti-depressiva.

Em pacientes idosos deve-se evitar os tricíclicos e os IMAO: agravam sintomas como hipotensão, confusão mental, constipação intestinal, retenção urinária, hipertrofia prostática. As doses utilizadas devem ser menores, assim como em indivíduos jovens. Na gravidez, a fluoxetina tem sido a droga mais utilizada e em princípio tem se revelado segura (Altshuller et al., 1997). A sertralina bem como a imipramina são pouco excretadas no leite e têm sido sugeridas durante a amamentação (Mammen et al. 1997).

2.1.6 - Tratamento da fase aguda da depressão

Uma vez escolhida a droga em função dos critérios anteriores, inicia-se o ensaio clínico, que geralmente dura de 6 a 8 semanas na depressão maior,

período necessário para se concluir se houve ou não uma resposta à droga (Quitkin et al.1984). Particularmente quando os sintomas são graves, não se aguarda tanto tempo. Caso depois de 3 a 4 semanas o paciente não apresentou nenhuma mudança na intensidade em pelo menos algum sintoma (p. ex., anergia, anedonia), e os efeitos colaterais estão sendo bem tolerados, pode-se tentar um aumento da dose ou a troca do medicamento. Em pacientes com distímia, deve-se aguardar até 12 semanas. Os primeiros resultados usualmente se observam somente 7 a 15 dias após o início do tratamento, e não de imediato.

2.1.7 – Manejo do paciente refratário

Se após o período de 6 a 8 semanas do ensaio clínico não houve resposta ou esta foi parcial, pode-se adotar uma destas estratégias: 1) aumentar a dose (Fava et al. 1994; Nelson, 1995; Rush et al., 1998; Thase, 1997; Kennedy et al. 2001; Fava, 2001; 2) trocar por um antidepressivo de outra classe (Fava, 2000; Craig Nelson, 2003); 3) associar lítio ou hormônio da tireóide (DeMontigny et al. 1981; Joffe et al. 1993); 4) usar antidepressivos de ação dupla; 5) usar inibidores da monoamino-oxidase, ou 6) combinar dois antidepressivos com ações distintas: um inibidor da recaptção da serotonina (5HT) com um inibidor da recaptção da norepinefrina (NE); bupropiona e ISRS ou venlafaxina; reboxetina e ISRS, etc. (Stahl, 1997; Lam et al.2002). A superioridade de uma ou outra destas estratégias não está estabelecida (Stimpson et al. 2002). E se mesmo depois de várias tentativas não houve resposta, eventualmente é indicada a eletroconvulsoterapia. É importante salientar que nas depressões é usual a associação com TCC e que esta também pode ser uma estratégia a ser adotada em pacientes refratários aos medicamentos (Roth et al. 1996; Trivedi et al. 2001;

Thase et al. 2001).

2.1.8 -Terapia de manutenção e prevenção de recaídas

Depois da remissão de um episódio agudo a manutenção do tratamento por longo prazo protege o paciente de recaídas e de recorrências. O risco maior está associado a ter tido 3 ou mais episódios depressivos no passado, persistência de sintomas residuais, ou não ter tido uma remissão completa depois de um tratamento agudo, sintomas graves, ter depressão e distímia (depressão dupla) ou depressão crônica (episódio depressivo com mais de dois anos), que em geral acaba ocorrendo em pacientes que tiveram múltiplos episódios (Whooley et al. 200; Nieremberg,2001). Um dos primeiros objetivos, no tratamento agudo, portanto é obter-se a remissão completa, pois a presença de sintomas residuais é um fator de risco para recaídas. Tratando-se do primeiro episódio depressivo, deve-se manter a farmacoterapia pelo período de 12 a 18 meses, com doses iguais às utilizadas durante a fase aguda. Em episódios recorrentes manter por períodos maiores, como 2 a 5 anos sem diminuir a dose que se revelou efetiva na fase aguda, mesmo na ausência de sintomas. A partir do terceiro episódio ou de episódios subseqüentes, deve-se manter por tempo indeterminado, para prevenir recaídas (Frank et al. 1990; Frank et al. 1991; Rush et al. 1998; Crismom et al,1999). O acréscimo de terapia cognitivo-comportamental é uma outra alternativa para prevenção de recaídas especialmente quando não se consegue remissão completa (Trivedi et al,2001; Thase et al.2001).

2.2 - Drogas antidepressivas

Na atualidade existe uma grande variedade de antidepressivos, que são classificados em razão da sua estrutura química ou do seu mecanismo de ação: tricíclicos e tetracíclicos, inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), inibidores duplos, etc. Continuam sendo chamados de antidepressivos embora estejam sendo utilizados cada vez mais em outros transtornos como no transtorno do pânico, obsessivo-compulsivo, de ansiedade generalizada, de estresse pós-traumático, etc.

2.2.1 - Tricíclicos

2.2.1.1 - Indicações e contra-indicações

Os antidepressivos tricíclicos (ATC) vem cedendo espaço para os ISRS em razão do seu perfil mais favorável de efeitos colaterais. Os ATCs são considerados por alguns como as drogas de escolha em depressões graves e em pacientes hospitalizados. Além disso, são efetivos no transtorno do pânico (imipramina e clomipramina), no transtorno de ansiedade generalizada (imipramina) (Rocca et al.1997), na dor crônica: (amitriptilina), no déficit de atenção com hiperatividade (imipramina), e no transtorno obsessivo-compulsivo (clomipramina) (De Veagh-Geiss et al 1991; Picinelli, 1995, Greist et al, 1995).

São contra-indicados em pacientes com problemas cardíacos (bloqueio de ramo, insuficiência cardíaca) ou após o infarto recente do miocárdio (3 a 4 semanas), em pacientes com hipertrofia de próstata, constipação intestinal grave e glaucoma de ângulo estreito. Devem ser evitados ainda em pacientes idosos pelo risco de hipotensão postural e conseqüentemente de quedas, e em

pacientes com risco de suicídio, pois são letais em overdose. São também contra-indicados em obesos, pois provocam ganho de peso. Em pacientes com mais de 40 anos é recomendável que antes do seu uso seja feito um eletrocardiograma. Deve-se iniciar com doses baixas (10-25mg/dia), para o paciente adaptar-se aos efeitos colaterais. Na depressão são efetivos com doses diárias acima de 75-100 mg.

2.2.1.2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Os tricíclicos atuam sobre diversos tipos de receptores: bloqueiam a recaptação da norepinefrina, da serotonina, e possuem afinidade por receptores colinérgicos, histaminérgicos, e adrenérgicos (alfa1), razão pela qual apresentam uma grande variedade de efeitos colaterais (Glassman 1998; Stahl, 1997). Os mais comuns são boca seca, constipação intestinal, retenção urinária, visão borrada, taquicardia, queda de pressão, tonturas, sudorese, sedação, ganho de peso, tremores.

2.2.1.3 - Uso clínico e doses diárias

O efeito antidepressivo é dose dependente, razão pela qual deve-se tentar utilizar pelo menos as doses mínimas diárias recomendadas conforme especificadas na tabela 2. É usual começar-se com doses baixas incrementando-se a cada 2 a 3 dias, até se atingir as doses recomendadas para permitir a adaptação do paciente aos efeitos colaterais. Cuidados especiais devem ser tomados com pacientes idosos, debilitados ou cardiopatas.

Tabela 2 - Antidepressivos tricíclicos

Drogas	Doses diárias
Imipramina (Tofranil [®])	100 – 300
Clomipramina (Anafranil [®])	100 - 250
Amitriptilina (Tryptanol [®])	100 - 300
Nortriptilina (Pamelor [®])	50 - 200
Maprotilina (Ludiomil [®])	100- 225
Doxepina (Sinequan [®])	100 - 300

2.2.2. - Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

Com o objetivo de obter medicamentos com menos efeitos colaterais, que fossem mais específicos na sua ação neuroquímica, e conseqüentemente melhor tolerados, foram desenvolvidos especialmente a partir do início dos anos 90, os chamados inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), os quais progressivamente vêm ocupando o lugar dos tricíclicos, em razão do seu melhor perfil de efeitos colaterais.

2.2.2.1 - Indicações e contra-indicações

Além de serem utilizados na depressão unipolar, os ISRS se revelaram eficazes no transtorno obsessivo-compulsivo (Greist et al. 1995; Picinelli et al. 1995), no transtorno do pânico (Rosenbaum et al. 1996; Pollack et al.1998), na distímia, em episódios depressivos do transtorno bipolar, na bulimia nervosa (fluoxetina em doses elevadas), na fobia social (fluoxetina, paroxetina,

sertralina), na ansiedade generalizada (paroxetina) (Rocca et al. 1997; Lydiard et al. 1998;.Stein, et al. 1998; Rickels et al. 2000; Gorman, 2003), no stress pós-traumático (sertralina) (Landborg et al.2001)

Estão contra-indicados em pacientes com hipersensibilidade a estas drogas, ou com problemas gastrintestinais como gastrite, ou refluxo gastro-esofágico. Pacientes que utilizam múltiplas drogas devem evitar a fluoxetina pois ela apresenta interações medicamentosas bastante complexas. Devem ser evitados ainda em pacientes que apresentam disfunções sexuais não decorrentes de depressão, pois podem agravar estes quadros.

3.2.2.2. - Efeitos colaterais

Mais comuns: ansiedade, desconforto gástrico (náuseas, dor epigástrica, vômitos), cefaléia, diminuição do apetite, disfunção sexual, inquietude, insônia, nervosismo,tremores (Kennedy et al. 2001; Fava, 2000; Fava et al.2002; Montejo-Gonzales et al.2001).

3.2.2.3 – Uso clínico e doses diárias

Os antidepressivos ISRS são mais bem tolerados que os antigos tricíclicos, e por este motivo, nos quadros depressivos, pode-se iniciar com a dose mínima recomendada conforme a tabela 3. O efeito terapêutico não é dose dependente. A reação adversa mais comum é a náusea: por este motivo recomenda-se a ingestão destas drogas durante ou logo após as refeições.

Tabela 3 – Antidepressivos ISRS e doses diárias

Droga	Doses diárias em mg
--------------	----------------------------

Fluoxetina (Prozac [®])	20-80
Sertralina (Zoloft [®])	50-200
Paroxetina (Aropax [®])	20-60
Citalopram (Cipramil [®])	20-60
Escitalopram (Lexapro [®])	5-20
Fluvoxamina (Luvox [®])	100-300

3.2.3 - Antidepressivos diversos

Uma variedade de substâncias com diferentes mecanismos de ação, além dos tricíclicos e ISRS são utilizados no tratamento da depressão e eventualmente em outros transtornos psiquiátricos (tabela 4).

Tabela 4 – Antidepressivos diversos: doses diárias e mecanismos de ação

Droga	Doses diárias em mg	Mecanismo de ação
Amineptina(Survector [®])	100-400	Inibição da recaptção da DA.
Bupropiona (Wellbutrin [®])	200 - 450	Inibição da recaptção da NE e DA
Fenelzina (Nardil [®])	15-60	Inibição da monoamino-oxidase
Milnaciprano (Ixel [®])	50-100	Inibição da recaptção 5HT e NE
Mirtazapina (Remeron [®])	15-60	Facilitação da transmissão 5HT e NE
Moclobemida (Aurix [®])	150 – 600	Inibição da MAO reversível
Nefazodona (Serzone [®])	200-600	Inibição da recaptção 5HT e NE, e bloqueio 5HT2
Reboxetina (Prolift [®])	4-12	Inibição da recaptção da NE

Tianeptina (Stablon [®])	25-50	Aumento da recaptação de 5HT
Tranilcipromina (Parnate [®])	20 – 60	Inibição da MAO
Trazodona (Donaren [®])	75-300	Inibição da recaptação 5HT e NE, bloqueio 5HT2
Venlafaxina(Efexor [®])	75-375	Inibição da recaptação 5HT e NE

A bupropiona é utilizada em dependência química como auxílio na interrupção do tabagismo. A nefazodona e a mirtazapina têm um efeito sedativo bem marcado, e eventualmente são preferidas em quadros depressivos acompanhados de ansiedade. A nefazodona, a mirtazapina, e a bupropiona em princípio não causam disfunções sexuais. A venlafaxina vem sendo largamente utilizada no tratamento da ansiedade generalizada (Rickels et al.2000; Sheehan, 2001) .

3.3 - Farmacodinâmica e mecanismos de ação dos antidepressivos

Todos os antidepressivos afetam os sistemas serotoninérgicos (5HT) ou catecolaminérgicos (dopamina ou norepinefrina) do sistema nervoso central, seja por bloquear a recaptação pré-sináptica, estimular sua liberação na fenda, inibir seu catabolismo (IMAO) ou por efeitos agonistas ou antagonistas nos receptores (tabela 4). O aumento da disponibilidade destes neurotransmissores na fenda sináptica é imediato, mas o efeito clínico em geral demora várias semanas, e correlaciona-se com um outro efeito neuroquímico: a *down regulation* de autoreceptores pré-sinápticos, responsáveis por modularem a

liberação dos neurotransmissores na fenda sináptica. É importante assinalar ainda que a ação da maioria dos receptores está ligada à proteína G, substância envolvida numa cascata de eventos intracelulares relacionada com a síntese protéica, como a transcrição genética. Postula-se que através da ação prolongada dos antidepressivos sobre os receptores haveria uma modulação da proteína G e de outros sistemas de segundos mensageiros, e uma alteração na conformação dos novos receptores na medida em que forem sendo sintetizados, tendo como resultante a sua dessensibilização, a qual poderia contribuir tanto para a ação terapêutica dos antidepressivos como para o desenvolvimento de tolerância a muitos dos seus efeitos colaterais(Stahl, 1997; Reid et al., 2001).

3. ANTIPSICÓTICOS OU NEUROLÉPTICOS

Os antipsicóticos ou neurolépticos passaram a ser utilizados em psiquiatria a partir da descoberta casual de Delay e Deniker, no início da década de 50, de que a clorpromazina, além de produzir sedação, diminuía a intensidade de sintomas psicóticos. Posteriormente foram introduzidos outros medicamentos derivados da clorpromazina – as fenotiazinas, as butirofenonas (haloperidol) e mais modernamente diversas outras substâncias: risperidona, olanzapina, ziprazidona, molindona, quetiapina, clozapina, zuclopentixol, aripiprazol, entre outros.

Os antipsicóticos ou neurolépticos são classificados em tradicionais ou típicos, também chamados de primeira geração e atípicos ou de segunda geração (veja tabela 5). Esta divisão está relacionada com seu mecanismo de ação - predominantemente bloqueio de receptores da dopamina (D) nos típicos,

e bloqueio dos receptores dopaminérgicos e serotoninérgicos (5HT) nos atípicos, o que acarreta um diferente perfil de efeitos colaterais, em geral melhor tolerados nestes últimos (Blin, 1999).

Tabela 5 – Antipsicóticos e doses diárias

Tradicionais de alta potência	Doses diárias em mg/dia
Haloperidol (Haldol®)	5-15
Flufenazina (Anatensol®)	2-20
Pimozida (Orap®)	2-6
Tradicionais de média potência	
Trifluoperazina (Stelazine®)	5-30
Tradicionais de baixa potência	
Clorpromazina (Amplictil®)	200-1200
Levomepromazina (Neozine®)	200-800
Atípicos	
Tioridazina (Melleri®)	150-800
Sulpirida (Equilid®)	200-1000
Clozapina (Leponex®)	300-900
Risperidona (Risperdal®)	2-6
Olanzapina (Zyprexa®)	10-20
Quetiapina (Seroquel®)	300-750
Aripiprazol (Abilify®)	6-20 mg

3.1 - Indicações e contra-indicações

Os antipsicóticos são indicados na esquizofrenia (episódios agudos, tratamento de manutenção, prevenção de recaídas), nos transtornos delirantes, em episódios agudos de mania com sintomas psicóticos ou agitação, no transtorno bipolar do humor, na depressão psicótica em associação com antidepressivos, em episódios psicóticos breves, em psicoses induzidas por drogas, psicoses cerebrais orgânicas, controle da agitação e da agressividade em pacientes com retardo mental ou demência, transtorno de Tourette (haloperidol, pimozida, risperidona).

Deve-se evitar o uso de antipsicóticos quando há hipersensibilidade à droga, discrasias sangüíneas (especialmente a clozapina), em estados comatosos ou depressão acentuada do SNC, nos transtornos convulsivos (tradicionais de baixa potência e a clozapina) ou quando o paciente apresenta doença cardiovascular grave (tradicionais e a clozapina). Em pacientes idosos: evitar os tradicionais por causarem problemas cardiocirculatórios e cognitivos.

3.2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Dentre os efeitos colaterais dos antipsicóticos destacam-se os efeitos extrapiramidais: acatisia, distonias e discinesias nos tradicionais. Devem-se ao bloqueio dos receptores D2 no sistema nigro-estriatal e são comuns durante o uso dos antipsicóticos tradicionais especialmente os de alta potência.

Acatísia é a sensação subjetiva de inquietude motora, ansiedade, incapacidade para relaxar, dificuldade de permanecer imóvel e a necessidade de

alternar entre estar sentado ou de pé.

Distonias ou discinesias agudas são contraturas musculares ou movimentos estereotipados de grupos musculares que surgem minutos ou horas depois do início do uso de um neuroléptico.

Distonias ou discinesia tardias são movimentos estereotipados de grupos musculares, periorais, da língua, da cabeça, do tronco ou dos membros, que surgem geralmente depois do uso crônico de altas doses dos antipsicóticos. Pode ainda manifestar-se sob a forma de crises oculógiras, opistótono, torcicolo, abertura forçada da boca, protusão da língua, disartria, disfagia ou trismo com deslocamento da mandíbula. Ocorre mais em homens (jovens), com menos de 40 anos.

Parkinsonismo é a diminuição dos movimentos dos braços, da expressão e mímica faciais, marcha em bloco (semelhante ao andar de um robô), rigidez, tremor de extremidades e da língua, hipersalivação, bradicinesia (movimentos lentos), acinesia (diminuição da espontaneidade dos movimentos).

Outros efeitos colaterais

Endócrinos por aumento dos níveis de prolactina: aumento e dor nos seios, galactorréia, amenorréia e da lubrificação vaginal, desencadeamento de diabetes (Buse, 2002); *cardiocirculatórios* por bloqueio de receptores α -1 adrenérgicos: hipotensão ortostática, e taquicardia mais comuns nos tradicionais mais sedativos (clorpromazina, tioridazina, levomepromazina) ; *centrais*: sedação, sonolência, tonturas e ganho de peso – especialmente com a clozapina e a olanzapina (Sachs et al, 1999; Gangulli, 1999; Aquila, 2002). Diversos:

hipersalivação (clozapina), boca seca, visão borrada, constipação intestinal; disfunções sexuais diversas: ejaculação retrógrada, diminuição do volume ejaculatório, ejaculação dolorosa, diminuição da libido, disfunção erétil, anorgasmia e orgasmo retardado (Stahl, 1997; Blin 1999)

3.3 - Uso clínico doses diárias

A potência do antipsicótico correlaciona-se com a dose necessária para o bloqueio dos receptores D2 e para obter um determinado efeito clínico e não com sua eficácia clínica. Com exceção da clozapina, que reconhecidamente tem uma eficácia maior, os demais antipsicóticos têm uma eficácia semelhante quando utilizados em doses equivalentes.

3.3.1 - Escolha do antipsicótico

Os antipsicóticos tradicionais (potencialmente capazes de provocar reações extrapiramidais e um maior número de outros efeitos colaterais) podem constituir-se na primeira escolha para o tratamento da de quadros psicóticos da fase aguda da esquizofrenia, como coadjuvantes nos episódios maníacos do transtorno bipolar do humor (TBH), por serem reconhecidamente eficazes e seguros, e principalmente pelo seu menor custo, quando este fator é decisivo. Entretanto os de baixa potência podem provocar tonturas, sedação, constipação intestinal; os de alta potência sintomas extrapiramidais aos quais são suscetíveis especialmente jovens do sexo masculino. Os antipsicóticos atípicos em geral não causam efeitos extrapiramidais nas doses usuais, são mais bem

tolerados e na atualidade vem sendo cada vez mais preferidos como primeira escolha: a risperidona quando há sintomas positivos proeminentes, hostilidade, agitação, obesidade, tabagismo, hiperglicemia ou diabetes; a olanzapina quando há tendência a ocorrerem sintomas extrapiramidais ou acatisia (Feifel, 2000), ou a clozapina quando ocorreu discinesia tardia (Miller et al. 1999). Além de um melhor perfil de efeitos colaterais uma metanálise recente constatou uma melhor eficácia de alguns representantes dos atípicos: clozapina, amisulprida, risperidona e olanzapina em relação aos tradicionais (haloperidol), e não de outros como a quetiapina, a ziprazidona, o aripiprazol (Davis et al 2003).

3.3.2 – Tratamento dos episódios psicóticos agudos

No tratamento de episódios psicóticos agudos inicia-se em geral com doses baixas, aumentando gradualmente em função da tolerância aos efeitos colaterais, até atingir as doses médias diárias recomendadas (tabela 6). A preferência atual é pelos atípicos (exceto a clozapina) em razão de serem mais bem tolerados, igualmente ou mais efetivos em relação aos tradicionais. Apresentam ainda menos risco de provocarem discinesia tardia, e provocam menos prejuízo cognitivo (Marder, 1994; Miller et al. 1999; Pádua, 2000; Carpenter, 2001). Em compensação são medicamentos mais caros.

Em pacientes com sintomas psicóticos graves, agitação, ou hostilidade oferecendo risco para si ou seus familiares, eventualmente as doses iniciais devam ser maiores ou administradas por via intramuscular, para uma sedação imediata, podendo ser utilizado o haloperidol ou os atípicos: risperidona e olanzapina (Feifel, 2000; Carpenter 2001). O efeito terapêutico, quando o

antipsicótico é administrado por via oral pode demorar de 3 a 9 semanas para ser observado (Miller et al. 1999). Deve-se aguardar este período, em uso de doses efetivas, para decidir quanto à continuidade do tratamento: manutenção, aumento da dose ou troca de medicamento. Quando a resposta é parcial, a primeira estratégia recomendada é a elevação da dose até os níveis máximos recomendados e mantendo tais níveis por mais duas semanas, avaliando novamente a situação depois deste período. Alguns pacientes poderão responder a esta estratégia, que dependerá também da aceitação e da tolerância aos efeitos colaterais. Caso não ocorra uma melhora, as alternativas são a troca de medicamento, a combinação de drogas, o uso de clozapina ou a eletroconvulsoterapia. Na troca de medicamentos recomenda-se a substituição por um antipsicótico de classe diferente (p. ex., uma butirofenona por uma fenotiazina ou por um atípico) (Lieberman et al. 1997; CPA, 1998; Miller et al. 1999; Pádua 2000).

3.3.3 - Tratamento de manutenção e prevenção de recaídas

Deve-se levar em conta a natureza do transtorno (o diagnóstico), se agudo ou crônico, para decidir quanto à manutenção do medicamento por mais ou por menos tempo. Em episódios psicóticos breves, como os provocados por drogas ou problemas cerebrais, o antipsicótico pode ser suspenso pouco tempo depois de cessados os sintomas e removida a causa. Na esquizofrenia, entretanto o tratamento deve ser mantido por longos períodos para a prevenção de recaídas. Após 6-8 meses utilizando doses adequadas, com boa resposta, pode-se cogitar na sua redução ou no uso de antipsicóticos na forma *depot* (forma injetável de

liberação prolongada, utilizada especialmente em pacientes que apresentam baixa aderência ao tratamento). A suspensão total raramente é possível e deve ser feita lentamente. Em outros quadros como na mania aguda, depressão com sintomas psicóticos, episódio psicótico agudo, o uso de antipsicóticos pode ser de curta duração.

3.4 - Mecanismos de ação

Postula-se que a ação terapêutica dos antipsicóticos deva-se ao bloqueio dos receptores dos sistemas dopaminérgicos mesolímbico e mesofrontal, podendo haver forte bloqueio de todos os subtipos de receptores (D1, D2, D3 e D4).

3.5 - CLOZAPINA

Nos casos de ausência de resposta a dois antipsicóticos diferentes, usados em doses e tempos adequados, uma alternativa é o uso de clozapina. Vários estudos têm demonstrado uma superioridade clínica deste medicamento em relação aos demais antipsicóticos, sendo a única droga efetiva, até o momento, para pacientes refratários (Kane et al. 1988; Kane et al 1992; Rosenheck et al. 1997; Davis et al.2003). Outra indicação para o uso da clozapina é a presença de discinesia tardia.

Um dos riscos do seu uso é a possibilidade de ocorrer um quadro grave chamado de agranulocitose, caracterizado pela diminuição dos glóbulos brancos (polimorfonucleares) que pode chegar a níveis abaixo de 500/mm³, levando a

uma depressão imunológica que pode ser fatal. O risco maior ocorre nos primeiros três meses de tratamento, em mulheres e idosos. Esta possibilidade exige que durante o tratamento com clozapina, se faça o controle periódico dos níveis de leucócitos.

4. ESTABILIZADORES DO HUMOR

O transtorno do humor bipolar (THB) é um transtorno mental grave que acomete indivíduos jovens, cujo curso em geral é crônico e muitas vezes incapacitante. No controle dos seus sintomas a farmacoterapia é fundamental. Além disso, abordagens psico-educativas, individuais ou em grupo e incluindo os familiares, com informações sobre a doença (sintomas, períodos de crise, etiologia, curso e prognóstico, estresses indutores), sobre as drogas utilizadas (doses, tempo de uso, efeitos colaterais, controles laboratoriais), sobre aspectos nutricionais, exercícios físicos, impactos sociais são de grande utilidade, particularmente para manter a adesão ao tratamento que é de longo prazo e sujeito a intercorrências. Desenvolver no paciente a capacidade de identificar os sinais precoces do início de um novo episódio de mania ou depressão e de lidar com os fatores desencadeantes, é uma estratégia de grande valor para a prevenção de recaídas. Na tabela 6 estão os estabilizadores do humor em uso na atualidade, as doses diárias e níveis séricos recomendados. Lítio, ácido valpróico, carbamazepina são as drogas consideradas de primeira linha. Recentemente outros anticonvulsivantes como o topiramato, a lamotrigina, a gabapentina vem sendo testados, bem como a olanzapina. A eficácia destes novos compostos, no THB não está estabelecida de forma consistente.

Tabela 6 – Estabilizadores do humor, doses diárias e níveis séricos recomendados

DROGAS	DOSES DIÁRIAS (mg)	NÍVEIS SÉRICOS
Lítio (Carbolitium [®])	900 - 2100	0,6 - 1,2 mEq/ml
Carbamazepina (Tegretol [®])	400 – 1600	8 - 12 µg / ml
Ácido valpróico/valproato (Depakene [®] /Depakote [®])	500 - 1800	50 - 120 µg /
Lamotrigina (Lamictal [®])	150-250	_____
Topiramato (Topamax [®])	200-600	_____
Gabapentina (Neurontin [®])	900-1800	_____

4.1 - Lítio

4.1.1 - Indicações e contra-indicações

O lítio é utilizado no tratamento e na profilaxia de episódios agudos tanto maníacos como depressivos do transtorno do humor bipolar, na ciclotimia, como potencializador dos antidepressivos em pacientes com depressão maior unipolar, que respondem parcialmente ou não respondem aos antidepressivos, em episódios de agressividade e de descontrole do comportamento.

O lítio deve ser evitado nos pacientes chamados de cicladores rápidos (4 ou mais episódios por ano), pois a resposta tem sido insatisfatória; em pacientes com insuficiência renal, disfunção do nódulo sinusal, arritmias ventriculares graves, e com insuficiência cardíaca congestiva. Pacientes que apresentam vários episódios de mania, depressão seguida de mania, mania grave, mania

secundária, adolescentes com abuso de drogas como comorbidade também respondem pobremente ao lítio. Em pacientes com hipotireoidismo pode-se usar o lítio se for acrescentado o hormônio da tireóide. Na gravidez, o lítio deve se possível ser evitado no primeiro trimestre. Para o seu eventual uso deve-se levar em conta a relação entre o risco de ocorrerem malformações com o uso do lítio, ou sem o seu uso, caso houver descontrole dos sintomas (WGBD,2002).

4.1.2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Os mais comuns são acne, aumento do apetite, edema, fezes amolecidas, ganho de peso, gosto metálico, leucocitose, náuseas, polidipsia, poliúria, tremores finos. É importante destacar que o lítio tem uma faixa de níveis séricos terapêuticos bastante estreita, podendo facilmente atingir níveis tóxicos (vômitos, dor abdominal, ataxia, tonturas, tremores grosseiros, disartria, nistagmo, letargia, fraqueza muscular, que podem evoluir para o estupor, coma, queda acentuada de pressão, parada do funcionamento renal e morte).

4.1.3 - Uso clínico e doses diárias

Antes de iniciar o tratamento com lítio, é necessário um exame clínico e laboratorial incluindo dosagem de creatinina, uréia, eletrólitos, T4 livre, TSH, hemograma, eletrocardiograma (em pessoas com mais de 40 anos ou com possibilidade de apresentarem cardiopatias) e teste de gravidez, se houver algum risco.

No uso do lítio é fundamental o controle laboratorial dos níveis séricos que,

no início devem ser verificados 5 dias após a estabilização das doses, sendo que o sangue deve ser coletado 12 horas após a última tomada (+ ou – 2 horas). O nível sérico para o tratamento da fase aguda da mania deve estar entre 0,9 e 1,2 mEq/l, e na fase de manutenção, entre 0,6 e 0,9 mEq/l. A dose para uso como potencializador de antidepressivo é de 600 a 900 mg/dia (0,4 a 0,6 mEq/l no sangue).

4.1.4 - Mecanismos de ação

O lítio é um cátion monovalente que, se acredita, interfere nos sistemas intracelulares de segundos mensageiros. Ele inibiria vários passos do metabolismo do inositol trifosfato (IP3), e da fosfoquinase, interferindo na transdução de sinais, na transcrição e na expressão gênica, através da síntese de novas proteínas. Esses efeitos teriam influência em vários aspectos do funcionamento neuronal, e provavelmente seriam os responsáveis pela ação profilática do uso continuado do lítio nos transtornos bipolares do humor (Lenox e Manji, 1995; Shansis et al, 2000).

4.2 - Acido valpróico, divalproato

4.2.1 - Indicações e contra-indicações

O ácido valpróico é um anticonvulsivante tradicionalmente utilizado na epilepsia: crises de ausência simples ou complexas, e em outros tipos. Pode ser de liberação gástrica (ácido valpróico) ou entérica (divalproato), que é melhor tolerada. É tão eficaz quanto o lítio no tratamento da mania e mais eficaz em

cicladores rápidos e mania disfórica (Bowden et al. 1994; WGBD, 2002). Tem sido preferido ainda em quadros maníacos de pacientes com traumatismo craniano, e em bipolares refratários ao lítio e/ou carbamazepina. O uso do ácido valpróico deve ser evitado em pacientes que apresentam insuficiência hepática, hepatite, hipersensibilidade à droga e durante a gravidez.

4.2. 2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Os efeitos colaterais mais comuns são: ataxia, aumento do apetite, ganho de peso, desatenção, fadiga, náuseas sonolência, sedação, diminuição dos reflexos, tremores, tonturas (Swann, 2001).

4.2.3 - Uso clínico e doses diárias

As doses diárias recomendadas variam de 750/2500 mg, divididos em três tomadas. No tratamento da mania aguda recomenda-se que sejam atingidos níveis séricos de 50-100µg/ml, embora não esteja bem estabelecido, como no lítio, que exista uma correlação entre os níveis séricos e a eficácia clínica.

4.2.4 - Mecanismo de ação

O mecanismo de ação do ácido valpróico não é totalmente conhecido. Acredita-se que ele atue tanto na mania quanto na epilepsia através de diversos mecanismos que teriam como efeito um aumento da atividade gabaérgica cerebral (inibitória): inibiria o catabolismo do GABA, aumentando sua liberação, diminuindo seu *turnover*, e aumentando a densidade de receptores GABA B.

4.3 - Carbamazepina

A carbamazepina é um anticonvulsivante utilizado em diferentes tipos de epilepsia, especialmente epilepsia do lobo temporal, e que desde a década de 80 vem sendo utilizada no tratamento de quadros maníacos. Sua eficácia é comparável à do lítio, no tratamento agudo da mania (Post et al, 1996; Ketter, 2002).

4.3.1 - Indicações e contra-indicações

A carbamazepina é utilizada em pacientes não-responsivos ao lítio, ou que não o toleram, e na mania não clássica. Em pacientes maníacos hospitalizados se revelou tão eficaz quanto o lítio (Small et al. 1991). Em cicladores rápidos, na mania disfórica, e na mania grave as evidências de resposta não são tão consistentes (Ketter et al, 2002). É utilizada ainda para potencialização do efeito do lítio quando a resposta é parcial, e em quadros de agressividade ou descontrole dos impulsos. É contra-indicada em pacientes com doença hepática, trombocitopenia, ou em pacientes que estejam usando clozapina (pode agravar problemas hematológicos).

4.3.2 - Efeitos colaterais e reações adversas

Os efeitos colaterais mais comuns da carbamazepina são ataxia, diplopia, dor epigástrica, toxicidade hepática, náuseas, prurido, rash cutâneo, sedação, sonolência, tonturas (Swan, 2001).

4.3.3 – Uso clínico e doses diárias

As doses diárias variam de 400 a 1600 mg/dia, em média 1000 a 1200mg, e devem ser aumentadas aos poucos para evitar efeitos colaterais como sedação, tonturas e ataxia. A recomendação de que sejam atingidos níveis séricos de 8 a 12 µg/ml é baseada no seu uso como anticonvulsivante, mas não foi estabelecida uma correlação dos níveis séricos com a eficácia clínica.

4.3.4 - Mecanismos de ação

As ações anticonvulsivantes da carbamazepina parecem ser exercidas em nível da amígdala por meio de receptores benzodiazepínicos centrais. Estimularia a formação da pregnenolona, um esteróide neuroativo, que atuaria em tais receptores. Atuaria ainda sobre a noradrenalina e o GABA (diminui o *turnover* do GABA), e sobre receptores glutamatérgicos do tipo NMDA (Shansis et al, 2000).

4.4 - Outros estabilizadores do humor

Outros anticonvulsivantes estão sendo propostos para o uso como estabilizadores do humor: a lamotrigina, o topiramato e a gabapentina (Marcotte, 1998; Calabrese et al.1999; Calabrese et al. 2001; Calabrese et al. 2002, Zerjav-Lacombe, 2001). Embora os primeiros resultados sejam promissores sua eficácia no THB, entretanto, não foi ainda firmemente estabelecida. O topiramato apresenta uma vantagem sobre os demais: a perda de peso. A olanzapina foi recentemente

aprovada pelo FDA para o uso no transtorno bipolar, em monoterapia.

4.5 – Diretrizes para o tratamento farmacológico do Transtorno Bipolar

4.5.1 - Mania aguda e hipomania

No tratamento agudo e de manutenção dos diferentes quadros maníacos (mania clássica, hipomania, ciclagem rápida) inicia-se, em geral com um dos estabilizadores do humor de primeira linha (lítio, ácido valpróico), associado ou não a benzodiazepínicos ou antipsicóticos (Schatzberg, 1998; Bowden, 1998; Bauer, 1999; Goldberg, 2000; Suppes et al. 2001,2002). A resposta favorável ao lítio está associada à presença de humor eufórico, um padrão clássico de mania seguida de depressão, recuperação completa entre os episódios, poucos episódios prévios, uma história pessoal de resposta ao lítio, e uma história familiar de resposta ao lítio ou de transtorno bipolar (Bowden, 1995; Ketter e Wang, 2002). A resposta pode demorar de duas a 4 semanas e está associada, como já vimos, a valores séricos que devem se situar, para o lítio, entre entre 1,0 e 1,2 mEq/l, na fase aguda.

Se associado ao quadro de mania existe inquietude ou insônia intensas, pode-se associar benzodiazepínicos potentes como o clonazepam (Bowden, 1998). Se ocorrerem sintomas psicóticos, agitação psicomotora ou agressividade, são utilizados antipsicóticos: haloperidol, risperidona ou a olanzapina. Os novos antipsicóticos eventualmente estão sendo propostos como terapia isolada nos episódios maníacos agudos (risperidona, olanzapina, ziprazidona) (Lakshmi, 2002, WGBD 2002).

4.5.2 - Ciclagem rápida

A ciclagem rápida é definida como a ocorrência de 4 ou mais episódios durante um ano, e é comum com o uso prolongado do lítio. A resposta, neste quadro, é mais favorável quando são utilizados o ácido valpróico e a carbamazepina (Bowden e cols., 1994, Bowden e cols., 1995; Calabrese e cols., 1992, McElroy e cols., 1988).

4.5.3 - Episódio misto

A resposta ao lítio de episódios mistos é pobre. Por este motivo o ácido valpróico tem sido a droga preferida (Freeman et al. 1992; Swann et al. 1997). Se houver inquietude ou insônia intensas, pode-se associar o clonazepam, e se o paciente apresenta também sintomas psicóticos, associa-se antipsicóticos, como no episódio maníaco.

4.5.4 - Episódio depressivo

O lítio tem sido usado na depressão bipolar, mas nem sempre é eficaz. Caso não haja resposta e ele esteja sendo utilizado nas doses máximas recomendadas, a alternativa é associar um antidepressivo: bupropiona ou ISRS (paroxetina, citalopram) que, em princípio, tenderiam a provocar menos viradas maníacas, do que os tricíclicos, mantendo-se o antidepressivo pelo menor tempo possível. Uma alternativa é o uso da lamotrigina (Calabrese, et al. 1999; WGBD, 2002).

4.6 - Terapia de manutenção e prevenção de recaídas

O THB é um transtorno crônico com alto índice de recorrências. A taxa de recaída após um episódio de mania aguda com o uso de lítio situa-se em torno de 34%, e com o placebo, em torno de 81% (Goodwin e Jamison, 1990). Depois de um primeiro episódio, com remissão completa dos sintomas recomenda-se o uso do lítio por pelo menos 6 meses, mantendo a litemia entre 0,6 a 0,8 mEq/l, pois este é o período de maior risco de recaídas, (Berghöfer e cols., 1996; Vestergaard e cols., 1998; Tondo et al. 1998). Se o primeiro episódio de mania for bastante grave, psicótico ou causar importante ruptura na vida do paciente, ou se for seguido de ciclotimia, o tratamento de manutenção deve ser bastante longo, podendo durar de até 4 anos, ou até mais. Uma alternativa ao lítio é o ácido valpróico. A eficácia da carbamazepina em prevenir recaídas não está bem estabelecida (WGBD, 2002).

Em pacientes refratários pode-se usar uma combinação de estabilizadores de humor – usualmente um anticonvulsivante com o lítio; pode-se ainda acrescentar um antipsicótico, e eventualmente até a clozapina.

Bibliografia

- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* ;153(5):592-606.
- Aquilla R. Management of weight gain in patients with schizophrenia. *J Clin*

Psychiatry 2002; 63 (suppl 4):33-37.

Ballenger JC. Benzodiazepines. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology, 2nd Edition. Washington: American Psychiatric Press, 1998, pp.271-286.

Ballenger JC. Overview of different pharmacotherapies for attaining remission in generalized anxiety disorder. J Clin Psychiatry 2001; 62(suppl.19):11-19.

Ballenger JC, Davidson JR, Lecrubier Y, Nutt DJ et al. Consensus statement on Generalized Anxiety Disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 2001,62(suppl 11): 53-58.

Bauer MS, Callahan AM, Jampala C, Petty F, Sajatovic M, Schaefer V, Wittlin B, Powell BJ. Clinical practice guidelines for bipolar disorder from the Department of Veterans Affairs. J Clin Psychiatry 1999; 60(1):9-2.

Berghofer A, Kossmann B, Muller-Oerlinghausen B. Course of illness and pattern of recurrences in patients with affective disorders during long-term lithium prophylaxis: a retrospective analysis over 15 years. Acta Psychiatr Scand 1996; 3(5):349-54.

Blin O. A comparative review of new antipsychotics. Can J Psychiatry 1999; 44:235-244.

Bowden C, Brugger A, Swann A et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. JAMA 1994; 271:918-924.

Bowden C. Predictors of response to divalproex and lithium. J Clin Psychiatry 1995; 56 (3-suppl): 25-30.

Bowden C. Key treatment studies of lithium in manic-depressive illness: efficacy and side effects. J Clin Psychiatry 1998; 59 (6-suppl):13-19.

Buse JB Metabolic side effects of antipsychotics: focus on hyperglycemia and diabetes. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 4):37-41.

Calabrese JR, Markovitz PJ, Kimmel SE, Wagner SC. Spectrum of efficacy of valproate in 78 rapid-cycling bipolar patients. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12(1 Suppl):53S-56S.

Calabrese JR, Bowden C, Sachs G, et al. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:79-88.

Calabrese JR, Keck PE, McElroy SL, Shelton MD. A pilot study of topiramate as monotherapy in treatment of acute mania. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21:340-342.

Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ, Kimmel SE. Bipolar disorders and the effectiveness of novel anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 3):5-9.

Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. The Canadian Psychiatric Association (CPA). *Can J Psychiatry* 1998; 43 Suppl 2: 25S-40s.

Carpenter WT Evidence-based treatment for first-episode schizophrenia? *Am J Psychiatry* 2001; 158(11):1771-1772.

Crismon ML, Trivedi M, Pigott TA, et al.. The Texas Medication Algorithm Project: report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60(3):142-56.

Davidson RT, DuPont RL, Hedges D, Haskins JT. Efficacy, safety, and tolerability of venlafaxine extended release and buspirone in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 528-535.

- Davidson JR. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001, 62 (suppl 11): 46-50.
- Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter double-blind comparison of sertraline and placebo in the treatment of Post traumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001, 58:485-92.
- Davis JM, Chen N, Glick ID. A meta-analysis of the efficacy of second-generation antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:553-564.
- DeMontigny C, Cournoyer G, Morissette R et al. Lithium carbonate addition in tricyclic antidepressant-resistant unipolar depression. *J Affective Disord* 1983; 40:1327-1334.
- De Vaugh-Geiss J, Katz R, Landau P. et al. CLOMIPRAMINE COLLABORATIVE STUDY GROUP: Clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 730-38.
- Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1372-1374.
- Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(suppl11):37-41.
- Fava M, Rankin M. Sexual functioning and SSRIs. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 5):13-22.
- Fava M. Management of nonresponse and intolerance: switching strategies. *J Clin psychiatry* 2000; 61 suppl 2:10-12.
- Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 18):4-11).

Feifel D. Rationale and guidelines for the inpatient treatment of acute psychosis. *J Clin Psychiatry* 2002; 61 (suppl 14): 27-32.

Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47(12):1093-9.

Glassman, AH. Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: (suppl.15)13-18.

Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. A double-blind comparison of valproic acid and lithium in the treatment of acute mania. *Am J Psychiatry* 1992 Jan;149(1):108-11.

Gangulli R. Weight gain associated with antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (suppl 21):20-24.

Goldberg J. Treatment guidelines: current and future management of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*, 2000; 61(suppl.13):12-18.

Goodwin F & Jamison K. *Manic-Depressive Illness*. New York: Oxford University Press, 1990.

Gorman JM. Treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2002;63 (suppl.8):17-23.

Gorman JM. Treating generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64 Suppl 2:24-9.

Greist JH, Jefferson J, Koback, K, et al. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in OCD: a meta-analysis. *Arch Gen Psych* 1995; 52: 53-0.

Grevet HE, Cordioli AV Depressão maior e distímia – algoritmo. In: Cordioli AV.

Psicofármacos: consulta rápida. Porto Alegre: Artes Médicas, 2ª Edição, 2000.

Hollister LE, Muller-Oerlinghausen B, Rickels K, Shader RI. Clinical uses of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacol* 1993 Dec;13(6 Suppl 1):1S-169S.

Jefferson JW. Social phobia: a pharmacologic treatment overview. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (suppl.5):18-24.

Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, MacDonald C. A placebo controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressant in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(5):387-93.

Kane, J. Clinical efficacy of clozapine in treatment of refractory schizophrenia. *Brit. J Psychiatry* 1992; 18(suppl 17): 41-54.

Kane J, Honigfeld G, Singer J et al. Clozapine in the treatment-resistant schizophrenic. A double blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:789-796.

Keck P, McElroy S, Strakowski S. Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 6): 74-81.

Ketter AT, Wang PO. Predictors of treatment response in bipolar disorders: evidence from clinical and brain imaging studies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 3):21-25.

Kennedy SH, Lam RW, Cohen NL, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry* 2001;46 Suppl 1:38S-58S.

Lam WR, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH. Combining antidepressants for

treatment-resistant depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:685-693.

Lakshmi NY. The role of novel antipsychotics in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 3): 10-14.

Landborg PD, Hegel MT, Goldstein S. Sertraline treatment of Post traumatic stress disorder: results of 24 weeks of open-label continuation treatment. *J Clin Psychiatry* 2001, 62:325-331.

Lenox RH, Manji HK. Lithium. In: Schatzberg A.F. & Nemeroff, C.B. – *The American Psychiatric Press textbook of psychopharmacology*. Washington, Am Psychiatric Press, 1995.

Lieberman RP, Lieberman JA, Marder SR. et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. American Psychiatric Association. *Amer J Psychiatry* 1997, 154(suppl 4):1-63.

Lydiard RB, Pollack MH, Judge R. Fluoxetine treatment of panic disorder: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Psychiatry* 1998, 155:1570-1577.

McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr, Hudson JI. Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1988; 8(4):275-9.

Mammen OK, Perel JM, Rudolph G, et al. Sertraline and nensertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(3):100-3.

Marcotte D. Use of topiramate, a new anti-epileptic as a mood stabilizer. *J Affect Disord* 1998 Sep;50(2-3):245-51.

Marder SR, Meibach RC. Risperidone in the treatment of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 1994;151: 825-835.

Miller AL, Chiles JA, Chiles JK et al. The Texas Algorithm Project (TMAP)

- schizophrenia algorithms. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(10): 649-657.
- Möller HJ. Effectiveness and safety of benzodiazepines. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19(suppl. 2):2s-11s.
- Montejo-Gonzales AI, Lhorca G, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressants agents: a prospective study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: Suppl 3:10-21.
- Nelson JC & Docherty JP. Algorithms for treatment of unipolar major depression. *Psychopharmacol Bull* 1995; 31:475-482.
- Nelson JC. Managing treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 1):5-12.
- Nieremberg AA. Long-term management of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 6):17-21).
- Pádua AC, Baroni GV. Esquizofrenia - algoritmo. In: Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2000.pp.273-278.
- Picinelli M, Pini S, Bellantuono C. Efficacy of drug treatment in obsessive-compulsive disorder. *Brit J Psychiatry* 1995; 166: 424-43.
- Pollack MH, Otto MW, Worthington JJ, Manfro GG, Wolkow R. Sertraline in the treatment of panic disorder: a flexible dose multicenter trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55: 1010-1016.
- Post R, Ketter T, Denicoff K et al. The place of anticonvulsant therapy in bipolar illness. *Psychopharmacol* 1996; 128:115-129.
- Quitkin FM. & Rabkin JG. Duration of antidepressant drug treatment: what is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 238-245.

Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work: new perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Brit J Psychiatry* 2001;178:299-303.

Rickels K, Pollack MH, Sheehan DV, Haskins JT. Efficacy of extended release venlafaxine in nondepressed outpatients with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 2000, 157:968 -74.

Rickels K, DeMartinis N, Rynn M, Mandos L. Pharmacologic strategies for discontinuing benzodiazepine treatment. *J Clin Psychopharmacology* 1999; 19 (suppl.2):12s-17s.

Rickels K, Weisman K, Norstad N et al. Buspirone and diazepam in anxiety: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 81-86.

Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psiq Scand* 1997; 95:444-450.

Rosenheck R, Cramer J, Xu W et al. A comparison of clozapine and haloperidol with hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 1997; 337:809-815.

Rosenbaum JF, Pollock RA, Jordan SK, Pollack MH. The pharmacotherapy of panic disorder. *Bull Menninger Clin* 1996;60 (2 Suppl A):54-75.

Roth A, Fonagy P. What works for whom? A critical review of psychotherapy research. London: The Guilford Press, 1996.

Rush AJ, Crimson ML, Topra M G et al.. Consensus guidelines in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*1998; 59 (suppl.59):73-84.

Sachs GS & Guille C. Weight gain associated with the use of psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 1999: 60(suppl.21):16-19.

Segal ZV, Whitney DK, Lam RW. Clinical guidelines for the treatment of depressive

- disorders.III. Psychotherapy. *Can J Psychiatry* 2001;46 (suppl 1)29s-37s).
- Schatzberg A. Bipolar Disorder: recent issues in diagnosis and classification. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (6-suppl): 13-19.
- Shansis EH, Transtorno bipolar do humor: algoritmo. In: Cordioli AV. *Psicofármacos: consulta rápida*. Porto Alegre: Artmed; 2000. pp. 251-261.
- Sheehan DV. Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl.19):26-31.
- Small J, Klapper M, Miketein V et al. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 915-921.
- Stahl SM. *Essential psychopharmacology – neuroscientific basis and practical application*. Cambridge University Press, Cambridge, 1997.
- Stein MB, Liebowitz MR, Lydiard B, et al. Paroxetine treatment of generalized social phobia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 708-13.
- Stimpson NA, Agrawal N, Lewis G. Randomized controlled trials investigating pharmacological and psychological intervention for treatment-refractory depression. *Brit J Psychiatry* 2002; 181:284-294.
- Suppes T, Swann AC, Dennehy EB et al. Texas medication algorithm project: development and feasibility testing of a treatment algorithm for patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62:439-447.
- Suppes T, Dennehy EB Swann AC, et al. Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(4): 288-2002).
- Swann A, Bowden C, Morris D et al. Depression during mania: treatment response to lithium or divalproex. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 37-42.

Swann AC. Major system toxicities and side effects of anticonvulsivants. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 14): 16-21.

Tesar GE, Rosenbaum JF, Pollack MH, Otto MW, Sachs GS, Herman JB, Cohen LS, Spier SA. Double-blind, placebo-controlled comparison of clonazepam and alprazolam for panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1991 Feb;52(2):69-76.

Thase ME & Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl13):23-29.

Thase ME, Fridman ES, Howland RH. Management of treatment-resistant depression: psychotherapeutic perspectives. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 18):22-29).

Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 1998;155(5):638-45.

Trivedi MH, Kleiber BA. Algorithm for the treatment of chronic depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 6):22-29).

Vestergaard P, Licht R, Brodersen, et al. Outcome of lithium prophylaxis follow-up of affective disorder patients assigned to high and low serum lithium levels. *Acta Psychiatr. Scand* 1998; 98: 310-315.

Work Group on Bipolar Disorder (WGBP). Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder (revision). *Am J Psychiatry* , 2002; 159 (suppl):1-39.

Wooley MA, Simon GE. Managing depression in medical outpatients. *The N Eng J Med* 2000; 343:1942-1949.

Zerjav-Lacombe S, Tabarsi E. Lamotrigine: a review of clinical studies in bipolar

disorders. *Can J Psychiatry* 2001; 46:328-333).

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.