



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS**

**INDUÇÃO DE MANIA OU HIPOMANIA POR ANTIDEPRESSIVOS  
PROSSEROTONÉRGICOS NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM O POLIMORFISMO 5-HTTLPR.**

**ALEXANDRE DE AGUIAR FERREIRA**

**BELO HORIZONTE, AGOSTO DE 2008.**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS,  
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA**

**INDUÇÃO DE MANIA OU HIPOMANIA POR ANTIDEPRESSIVOS  
PROSSEROTONÉRGICOS NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E SUA  
ASSOCIAÇÃO COM O POLIMORFISMO 5-HTTLPR**

**Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências, área de concentração em Neuropsiquiatria, da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do título de Mestre.**

**ALEXANDRE DE AGUIAR FERREIRA**

**Orientador: Prof. Dr. Humberto Corrêa da Silva Filho**

**Belo Horizonte, agosto de 2008.**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Humberto Corrêa, pela confiança, oportunidade e disponibilidade demonstradas durante a orientação desse trabalho, o que proporcionou para mim enorme crescimento pessoal e profissional, além da certeza da importância da pesquisa científica básica em psiquiatria;

Ao Dr. Fernando Neves, por todo aprendizado e fundamentais apoio e estímulo para a realização desse trabalho, meus sinceros agradecimentos;

Às equipes da Clínica Psiquiátrica do IPSEMG, do Laboratório de Neurociência da Faculdade de Medicina da UFMG e do Programa de Pós-Graduação em Neurociências da UFMG, absolutamente indispensáveis para a execução desse projeto;

Aos meus pais, Marcos e Yvone, pelo amor, exemplo e incentivo;

À minha querida Ana Luiza, por todo amor e companheirismo;

Aos meus irmãos, Leandro e Rodrigo, e demais familiares e amigos, pela força e presença em todos os instantes;

Aos pacientes, pela disponibilidade em contribuir para o avanço da pesquisa científica;

Ao CNPQ e à FAPEMIG, pelo efetivo suporte dado à concretização desse projeto.

## LISTA DE ABREVIATURAS

TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
CID-10	Classificação Internacional das Doenças . Décima Edição
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais . Quarta Edição
MIA	Mania ou Hipomania Induzida por Antidepressivos
APA	Associação Psiquiátrica Americana
STEP-BD	Programa de Aprimoramento do Tratamento Sistemático para o Transtorno Bipolar
ABCB1	Gene Codificador de Proteínas Transportadoras da Barreira Hemato-Encefálica
5-HT	Serotonina
5-HTT	Transportador de Serotonina
SLC6A4	Gene Codificador do Transportador de Serotonina
5-HTTLPR	Região Promotora do Transportador de Serotonina
L	Alelo Longo do Polimorfismo em 5-HTTLPR
S	Alelo Curto do Polimorfismo em 5-HTTLPR
TEMPS-A	Auto-questionário para Avaliação de Temperamento de Memphis, Pisa, Paris e San Diego
IPSEMG	Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais
ATH	Ambulatório de Transtornos de Humor do IPSEMG
MINI	Mini-Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional

EDTA      Ácido Etilenodiamino Tetra-Acético

PCR      Reação em Cadeia da Polimerase

PAGE      Eletroforese em Gel de Poliacrilamida

## LISTA DE TABELAS

### **Tabela 1.**

Variáveis clínico-demográficas entre os grupos (MIA+ vs. MIA-) 24

### **Tabela 2.**

Variáveis clínico-demográficas entre os subgrupos (MIA+\* vs. MIA-\*) 25

### **Tabela 3.**

Genótipos e freqüências alélicas do polimorfismo 5-HTTLPR nos grupos MIA+ e MIA- 25

### **Tabela 4.**

Genótipos e freqüências alélicas do polimorfismo 5-HTTLPR nos subgrupos MIA+\* e MIA-\* 26

## RESUMO

A ocorrência de mania ou hipomania durante o uso de antidepressivo é uma questão fundamental no manejo clínico do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). O gene codificador do transportador de serotonina (5-HTT) é candidato a fator de predisposição para o citado fenômeno. Esse gene tem um polimorfismo funcional em sua região promotora (5-HTTLPR) com duas variáveis alélicas, a longa (L) e a curta (S). O objetivo do presente estudo foi verificar a associação entre o polimorfismo genético 5-HTTLPR e mania/hipomania induzida por antidepressivo (MIA) no transtorno bipolar e, em adição, avaliar o efeito do estabilizador de humor nessa possível associação.

Foi realizado um estudo tipo caso-controle e comparadas as frequências alélicas e genóticas do polimorfismo 5-HTTLPR entre 43 pacientes portadores de transtorno bipolar (critérios DSM-IV) com histórico de pelo menos um episódio de mania ou hipomania associado ao uso de antidepressivo proserotonérgico (grupo MIA+) e 69 pacientes também bipolares que, quando expostos ao antidepressivo, não apresentaram sintomas maníacos (MIA-). Além disso, foi realizada a mesma comparação entre 23 pacientes do grupo MIA+ que quando apresentaram mania/hipomania induzida não estavam em uso de estabilizador de humor (subgrupo MIA+\*) e 25 pacientes do grupo MIA- com histórico de uso de antidepressivo mesmo sem o uso concomitante de estabilizador do humor (subgrupo MIA-\*).

Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos MIA+ e MIA-. No entanto, entre os subgrupos, verificou-se que os portadores do alelo S (genótipos LS e SS) são mais propensos a apresentar mania ou hipomania associada ao uso de antidepressivo ( $P=0.0179$ ).

O polimorfismo 5-HTTLPR pode ser considerado um fator de predisposição à indução de sintomas maníacos por uso de antidepressivos em pacientes bipolares, mas essa ação parece ser influenciada pelo uso de um estabilizador de humor. Tal achado reforça a idéia de que o correto diagnóstico de bipolaridade é essencial antes de se iniciar o tratamento farmacológico, principalmente para os portadores do alelo S.



## **ABSTRACT**

The occurrence of mania/hypomania during antidepressant treatment is a key issue in the clinical management of bipolar disorder (BD). The serotonin transporter gene is a candidate to be associated with antidepressant-induced mania/hypomania (AIM) in some patients. This gene has a polymorphism within the promoter region (5-HTTLPR) with two allelic forms, the long (L) and the short (S) variants. In the present study, it was investigated the role of the 5-HTTLPR gene polymorphism as a potential genetic predictor for mania or hypomania induced by proserotonergic antidepressant treatment in bipolar patients. In addition, it was studied the mood stabilizer effect in this association.

A case-control study was performed to compare 5-HTTLPR genotype and allelic frequencies between 43 patients with a DSM-IV diagnosis of BD, with at least one manic/hypomanic episode associated with treatment with proserotonergic antidepressants (AIM+) and 69 unrelated, matched bipolar patients, who had been exposed to proserotonergic antidepressants without development of manic symptoms (AIM-). Furthermore, we performed this comparison between a subgroup of 23 AIM+ patients that, when they presented AIM, were not using mood stabilizer (AIM+\*) and 25 AIM- patients who used antidepressant without the concomitant use of a mood stabilizer (AIM-\*). 5-HTTLPR genotyping was performed using PCR.

No significant differences were found between AIM+ and AIM-. Within the subgroups, our results show that S-carriers (LS +SS genotypes) are more prone to make a manic/hypomanic episode associated with antidepressant (P=0.0179).

The 5-HTTLPR polymorphism may be considered a predictor of abnormal response to antidepressant in patients with BD, but this action is influenced by the presence of a mood stabilizer. Such observations reinforce that a correct diagnosis of bipolarity before the beginning of the treatment is essential, mainly for S-carriers patients.

## SUMÁRIO

<b>Lista de Abreviaturas</b>	<b>IV</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>VI</b>
<b>Resumo</b>	<b>VII</b>
<b>Abstract</b>	<b>IX</b>
<b>1 Æ INTRODUÇÃO</b>	<b>2</b>
<b>1.1 - O Transtorno Afetivo Bipolar</b>	<b>2</b>
<b>1.2 - O Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar e a Questão do Uso de Antidepressivos na Bipolaridade</b>	<b>6</b>
<b>1.3 - A Indução de Sintomatologia Maníaca por Antidepressivos: Aspectos Genéticos</b>	<b>11</b>
<b>2 Æ OBJETIVOS</b>	<b>16</b>
<b>3 Æ METODOLOGIA</b>	<b>17</b>
<b>4 Æ RESULTADOS</b>	<b>24</b>
<b>5 Æ DISCUSSÃO</b>	<b>27</b>
<b>6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>33</b>
<b>7 Æ ARTIGO</b>	<b>43</b>

# 1 - INTRODUÇÃO

## 1.1 - O Transtorno Afetivo Bipolar

Os transtornos de humor, ou afetivos, englobam um grupo de patologias caracterizadas por alterações patológicas do humor e outras perturbações associadas. De acordo com as descrições clínicas e diretrizes diagnósticas da CID-10 (Classificação Internacional das Doenças . Décima Edição) temos o seguinte:

Nesses transtornos, a perturbação fundamental é uma alteração do humor ou afeto, usualmente para depressão (com ou sem ansiedade associada) ou elevação. Essa alteração do humor é normalmente acompanhada por uma alteração do nível global de atividade e a maioria dos outros sintomas é secundária ou facilmente compreendida no contexto de tais alterações. A maioria desses transtornos tende a ser recorrente e o início dos episódios individuais é freqüentemente relacionado com eventos ou situações estressantes, mas a presença de tal estresse não é essencial para o diagnóstico.

Ainda de acordo com as diretrizes da CID-10, caracteriza-se, dentre os transtornos afetivos, como Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) o quadro marcado por episódios repetidos nos quais o humor e o nível de atividade do paciente estão significativamente perturbados. Esta alteração consiste em algumas ocasiões de uma elevação do humor e aumento de energia e atividade (mania ou hipomania, sendo esta última um grau mais leve de mania) alternadas com outras em que se observa um rebaixamento do humor e diminuição de energia e atividade (depressão). A freqüência de episódios e o padrão de remissão e recaídas são, ambos, muito variáveis entre os pacientes. Ainda há a possibilidade do paciente com TAB apresentar episódio misto, no qual os dois conjuntos de sintomas (maníacos e depressivos) são ambos proeminentes pela maior parte do tempo no episódio da doença. Quanto à duração, o episódio maníaco deve durar no mínimo uma semana (ou menos, se for necessária a

hospitalização) e o depressivo e o misto, no mínimo duas semanas. Quanto ao curso natural do TAB, segundo Goodwin e Jamison (1990), os intervalos assintomáticos passam a ser mais curtos e os episódios mais longos até por volta do quinto episódio, quando o curso passa a ter uma seqüência %sintoma-intervalo assintomático+ mais homogêneo. Um importante especificador de curso no TAB é o conceito de ciclagem rápida que, de acordo com a CID-10 e o DSM-IV, significa que o paciente apresenta pelo menos quatro episódios afetivos ao ano. Há especificações para a ciclagem ultra-rápida (quatro ou mais episódios por mês) e para a ultradiana (quatro ou mais ciclagem de humor durante o dia) (Akiskal *et al.*, 2000).

De acordo com o DSM-IV, divide-se o TAB em subtipos. O TAB tipo I é definido como tendo um curso clínico com um ou mais episódios maníacos ou mistos e, por vezes, episódios depressivos. O TAB tipo II é caracterizado por episódios de depressão alternados com hipomania. Classifica-se como TAB S.O.E. (sem outra especificação) aqueles quadros em que há alternância entre sintomas maníacos e depressivos, mas em que não se preenchem os critérios para os tipos I e II citados acima.

O TAB acomete parcela relevante da população. Em estudo realizado com amostra populacional brasileira utilizando-se os critérios diagnósticos da CID-10 encontrou-se a prevalência de 1,0 % (Andrade *et al.*, 2002). Em estudo realizado na população norte-americana, encontrou-se a prevalência de 1,3% (Judd & Akiskal, 2003). Nesse mesmo estudo, os autores também pesquisaram a prevalência de sintomatologia afetiva subsindrômica, ou seja, verificaram a existência de sintomas típicos do TAB, mas que nesses casos não foram suficientes para preencher os critérios mínimos exigidos pelo DSM para o

diagnóstico do referido transtorno. Encontrou-se uma prevalência de 5,1 % para esses casos subsindrômicos e verificou-se também que, em tal parcela da população, o prejuízo funcional sócio-ocupacional e a conseqüente procura por serviços de saúde é relevante. Assim, considerando-se todo esse conjunto de pacientes acometidos pela sintomatologia bipolar como integrantes do chamado "espectro bipolar", a prevalência do mesmo na população norte-americana chega a 6,4 % (Judd e Akiskal, 2003). Um estudo mais recente, realizado também com amostra populacional norte-americana, encontrou a prevalência de 4,5 % para o espectro bipolar e ressaltou mais uma vez a importância clínica dos casos considerados subsindrômicos (Merikangas *et al.*, 2007). Vale aqui registrar que a prevalência do TAB (tipo I) não difere quanto ao sexo, raça e *status* sócio-econômico (Weissman *et al.*, 1996).

Após a verificação dessa significativa prevalência do chamado espectro bipolar e das evidências da sua relevância clínica, tem-se trabalhado para validar esse conceito de forma a destacar o valor do diagnóstico dimensional, frente ao princípio categorial dos atuais manuais de classificação (CID-10 e DSM-IV). Chama-se a atenção para o perigo do subdiagnóstico de transtornos afetivos que se manifestam fora das especificações dos manuais diagnósticos e que merecem atenção tanto em âmbito clínico quanto de pesquisa (Akiskal, 2007). Ghaemi *et al.* (2000) encontraram em um estudo que 56 % dos componentes de uma amostra de pacientes bipolares foram diagnosticados como unipolares antes do diagnóstico de TAB e que 37 % dos bipolares que já tinham apresentado sintomas maníacos antes da primeira consulta permaneceram erroneamente diagnosticados. Relataram também que tal

atraso no diagnóstico correto pode ser visto como um fator de agravamento do prognóstico.

Assim, tem-se a preocupação em identificar os pacientes pertencentes ao espectro bipolar e diferenciar uma depressão bipolar de uma unipolar para correto tratamento e melhor evolução do quadro. Para isso, Ghaemi *et al.* (2001) propõem alguns critérios operacionais fundamentados na experiência clínica e epidemiológica para se identificar um quadro pertencente ao espectro bipolar que se apresenta em episódio depressivo maior, mas sem histórico de episódios espontâneos de mania ou hipomania. São os seguintes critérios:

A) Um dos seguintes, além de dois critérios do item B, ou ambos e um critério do item B:

- história familiar de TAB em parente de primeiro grau;
- mania ou hipomania induzida por antidepressivos.

B) Se nenhum critério do item A estiver presente, 6 dos 9 seguintes são necessários:

- personalidade hipertímica;
- episódios depressivos recorrentes (> 3);
- episódios depressivos breves (em média, menor que 3 meses);
- sintomas depressivos atípicos;
- episódios depressivos psicóticos;
- idade de início precoce do episódio depressivo (<25 anos);
- depressão pós-parto;
- perda de efeito antidepressivo (resposta aguda, mas não-profilática);
- falta de resposta a pelo menos três ensaios antidepressivos.

Dentro desse mesmo propósito, Calabrese *et al.* (2006) relatam que merecem mais atenção do clínico para a identificação da depressão bipolar, aqueles pacientes que já tiveram resposta insatisfatória com pelo menos um antidepressivo e, dentre esses, principalmente aqueles com: ansiedade comórbida, diagnóstico recente de depressão, comportamento beligerante, história familiar de TAB e problemas legais.

Outro aspecto importante a ser considerado na abordagem do TAB é o fato de estar associado a uma ampla variedade de doenças clínicas tais como obesidade, tireoidopatias, diabetes, doenças cardiovasculares e de que 50 a 70 % dos pacientes bipolares apresentam alguma comorbidade psiquiátrica (Krishnan, 2005). Tais comorbidades podem dificultar o diagnóstico e o tratamento e estão associadas a um início mais precoce dos sintomas afetivos, pior resposta ao tratamento e pior prognóstico associado a maiores taxas de suicídio e outras complicações (Krishnan, 2005).

Portanto, o TAB pode se apresentar de diversas formas, principalmente se considerarmos o conceito de espectro, devendo o clínico estar atento para os estados depressivos suspeitos de bipolaridade, para a sintomatologia afetiva subsindrômica e, também, para as comorbidades. Todos esses fatores, quando corretamente abordados, aumentam a chance de um curso mais benigno da doença no paciente acometido.

## **1.2 - O Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar e a Questão do Uso de Antidepressivos na Bipolaridade.**

Um adequado tratamento para um quadro de TAB inicia-se somente após uma investigação psiquiátrica sistemática e cuidadosa. Como foi descrito



anteriormente, o TAB caracteriza-se por cursar com uma considerável variabilidade de características clínicas tanto de sintomas quanto de curso o que se complica por apresentar-se constantemente associado a outros transtornos psiquiátricos. Assim, devido a essa complexidade, não há um tratamento único que funcione para todos os pacientes bipolares, devendo cada caso ser cuidadosamente avaliado dentro de suas particularidades para se propor um tratamento.

As diretrizes gerais do tratamento do TAB baseiam-se no tratamento medicamentoso feito principalmente com fármacos de ação estabilizadora do humor, sendo, em alguns casos, necessário eletroconvulsoterapia, acompanhados de uma abordagem psicossocial, como exemplo, a psico-educação do paciente e a abordagem familiar. É também de muita importância, como já foi relatado, identificar e abordar corretamente as comorbidades psiquiátricas (Simon *et al.*, 2004).

Para o tratamento farmacológico do TAB, organiza-se a abordagem terapêutica em duas fases: o tratamento das fases agudas (maníacas, hipomaníacas, mistas e depressivas) e o tratamento de manutenção.

Segundo as diretrizes da Associação Psiquiátrica Americana (APA) publicadas em 2002, sugere-se para o tratamento da mania aguda e episódios mistos o carbonato de lítio, o valproato de sódio e os antipsicóticos (de preferência os atípicos como a olanzapina e a risperidona) como medicamentos de primeira linha, em monoterapia nos casos leves a moderados ou a combinação de lítio e/ou valproato com antipsicótico nos casos graves. Como medicações de segunda linha, sugere-se a oxcarbazepina ou a carbamazepina. A eletroconvulsoterapia pode ser considerada para casos

graves e resistentes. Estudos posteriores às diretrizes da APA, demonstraram a eficácia da ziprasidona (Keck *et al.*, 2003a, Potkin *et al.*, 2005), do aripiprazol (Keck, *et al.*, 2003b, Vieta *et al.*, 2005), da quetiapina (Bowden, *et al.*, 2005; McIntyre *et al.*, 2005) e da carbamazepina (Weisler *et al.*, 2004) como monoterapias para a mania aguda.

Ainda segundo as diretrizes da APA (2002), a principal opção para o episódio depressivo agudo no TAB é o lítio, seguido da lamotrigina, não sendo recomendado o uso isolado de antidepressivos, deixando estes para uso em casos graves e sempre associado a estabilizadores de humor. A eletroconvulsoterapia deve ser considerada nos casos graves e resistentes. Em estudos posteriores, evidenciou-se a eficácia da combinação olanzapina-fluoxetina (Tohen *et al.*, 2003a) e da quetiapina (Calabrese *et al.*, 2005).

Para o tratamento de manutenção, as diretrizes da APA (2002) citam o lítio e o valproato de sódio como medicações de primeira linha. A lamotrigina evidenciou bons resultados para a prevenção da recaída depressiva (Calabrese *et al.*, 2003), enquanto a olanzapina se mostrou eficaz na prevenção de mania (Tohen *et al.*, 2003b, 2005) durante o tratamento de manutenção em estudos posteriores. Para a ciclagem rápida, sugere-se valproato ou lítio, sendo a lamotrigina uma alternativa. Nesses casos, a maior parte dos pacientes necessita de tratamento combinado.

Uma importante discussão feita a respeito do tratamento farmacológico do transtorno bipolar refere-se ao uso do antidepressivo durante a fase depressiva e no tratamento de manutenção. A questão é que com o uso do antidepressivo teoricamente consegue-se aliviar os sintomas depressivos, mas, por outro lado, aumenta-se o risco de se desencadear sintomas maníacos no

paciente e produzir a chamada mania ou hipomania induzida por antidepressivos (MIA), ou mesmo, sintomas maníacos subsindrômicos (Leverich *et al.*, 2006). A MIA é um fenômeno que ocorre na faixa de 20 a 40 % dos pacientes bipolares (Goldberg & Truman, 2003) e é considerada por alguns autores como manifestação de bipolaridade (Akiskal *et al.*, 2003; Chun & Dunner, 2004).

Ghaemi *et al.* (2003) reforçam as indicações da APA favoráveis à idéia de se evitar o uso de antidepressivo no TAB e suportam esse ponto de vista com os seguintes argumentos: 1) os antidepressivos aumentam o risco de ciclagem do humor; 2) os antidepressivos não demonstraram eficácia em prevenir suicídio ou reduzir a mortalidade como já se demonstrou com o lítio; 3) os antidepressivos não demonstraram maior eficácia na depressão bipolar aguda, nem maiores vantagens em relação aos estabilizadores de humor no tratamento de manutenção; 4) Lítio e lamotrigina são eficazes no tratamento agudo e de manutenção da depressão bipolar. Esses mesmos pesquisadores chegam às seguintes conclusões quanto ao tema: 1) há risco de indução de mania e de piora ao longo prazo do quadro de TAB com o uso de antidepressivo; 2) os antidepressivos devem ser usados somente em casos graves no tratamento da depressão bipolar aguda; 3) o antidepressivo deve ser suspenso logo após a remissão do episódio depressivo bipolar, e mantido somente naqueles casos de recorrentes recaídas depressivas pós-retirada (15-20 % dos pacientes bipolares deprimidos).

Em dois artigos mais recentemente publicados, Fountoulakis *et al.* (2007, 2008) apontam a complexidade do tratamento do TAB, por ser essa uma doença de várias faces e chamam a atenção para o cuidado com o uso

de antidepressivos devido ao risco de indução de sintomas maníacos, de episódios mistos e de ciclagem rápida e, por esse fato, dizem ser a depressão bipolar uma condição de mais difícil abordagem terapêutica do que a mania. Estudos utilizando dados do STEP-BD (*Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder*), importante programa norte-americano para aprimoramento da abordagem do TAB, também evidenciam possíveis malefícios do uso do antidepressivo nos pacientes bipolares (Goldberg *et al.*, 2007; Truman *et al.*, 2007).

Por outro lado, um outro estudo de revisão sobre o tema conclui que os antidepressivos são eficazes no tratamento agudo da depressão bipolar e que o risco de indução de mania não é uma complicação ao curto prazo (Gijssman *et al.*, 2005). Há autores que chamam a atenção para o risco das conseqüências do paciente bipolar deprimido ter seu quadro agravado caso não receba um tratamento sabidamente eficaz para a depressão e defendem menor restrição ao uso de antidepressivo no TAB (Möller & Grunze, 2000; Hausmann *et al.*, 2007).

Assim, a questão torna-se polêmica pelo fato de que o antidepressivo pode aumentar os riscos para a ocorrência de sintomas maníacos ou mesmo de induzir ciclagem rápida, mas, por outro lado, pode ser essencial para a reversibilidade de quadros depressivos refratários aos estabilizadores de humor e que aos poucos se agravam.

É prudente, então, que o psiquiatra avalie as particularidades de cada caso e tenha critérios para indicar o uso de antidepressivo na depressão bipolar naqueles casos em julgue indispensável tal indicação. Para tal avaliação, torna-se importante o conhecimento de fatores que aumentam o

risco de surgimento de sintomas maníacos quando o paciente usa antidepressivo.

Um maior número de episódios maníacos prévios é uma variável clínica que afeta significativamente o risco da indução de mania durante o tratamento antidepressivo (Boerlin *et al.*, 1998). O risco parece ser maior também em pacientes com temperamento hipertímico (Henry *et al.*, 2001). A comorbidade ou histórico de transtornos por uso de substâncias também pode ser considerado forte preditor para a indução de mania por antidepressivos (Manwani *et al.*, 2006). Todavia, como já devidamente demonstrado, o principal fator de risco para a MIA é a não-proteção com estabilizador de humor do paciente em fase depressiva do TAB em uso de antidepressivo (Mundo *et al.*, 2006).

Ressalta-se que, dentre os antidepressivos, aqueles apresentam mais riscos para MIA são os tricíclicos (Mundo *et al.*, 2006) e a venlafaxina (Leverich *et al.*, 2006).

### **1.3 - A Indução de Sintomatologia Maníaca por Antidepressivos: Aspectos Genéticos**

Além dos fatores de ordem clínica e de estratégia farmacológica que influenciam na ocorrência da MIA, seria também útil tanto do ponto de vista neurobiológico quanto do ponto de vista terapêutico, conhecer possíveis componentes genéticos associados à resposta ao antidepressivo e a aspectos fenomenológicos do TAB. Assim, seria possível avaliar se determinada variável genética em um indivíduo pode funcionar como fator de predisposição a

determinada apresentação fenomenológica ou resposta a um fármaco, como, por exemplo, a MIA nos pacientes bipolares.

Em recente artigo, comenta-se a respeito da importância de variáveis genéticas, como polimorfismos associados à proteína transportadora de alguns tipos de antidepressivos na barreira hemato-encefálica, na eficácia da resposta terapêutica antidepressiva (Flight, 2008). Há evidências de que modelos animais, nos quais se inativou o homólogo do gene ABCB1 (gene responsável pela produção de proteínas que atuam no transporte molecular, na região da barreira hemato-encefálica, de drogas que agem no sistema nervoso central), apresentaram concentrações bastante alteradas de antidepressivos no cérebro em comparação aos modelos animais não-modificados (*wild-type*) (Uhr *et al.*, 2008). Nesse mesmo estudo, os autores demonstraram a associação de polimorfismos genéticos em ABCB1 com o grau de remissão de sintomas depressivos em pacientes tratados com antidepressivos substratos de P-gp, glicoproteína codificada por ABCB1.

Tal achado é uma evidência de que variáveis genéticas podem afetar a resposta terapêutica de determinado fármaco. Assim, é de se supor que, em fenômenos, como o da MIA em pacientes bipolares, há a influência de variáveis genéticas. Portanto, é de interesse investigar se determinada característica genética em um paciente com TAB seria fator de predisposição para a ocorrência de sintomas maníacos quando este paciente recebe antidepressivos.

Para tal análise, tem-se como candidato o gene SLC6A4, codificador do transportador de serotonina (5-HTT) e que está localizado no cromossomo 17. Esse gene tem um comum polimorfismo localizado em sua região promotora

(5-HTTLPR) e consiste na inserção ou deleção de 44 pares de base. A variante longa ( L ) tem sido reportada com maior frequência que a variante curta ( S ) (Lesch *et al.*, 1996). Evidências mostram possível papel funcional desse polimorfismo, no qual, em portadores do alelo S, haveria menor produção de 5-HTT e as células recaptariam menos serotonina da fenda sináptica que em portadores do alelo L (Lesch *et al.*, 1996; Greenberg *et al.*, 1999).

Assim, tem-se que o gene SLC6A4 é responsável pela síntese da proteína que constitui o transportador de serotonina e tem um polimorfismo funcional, ou seja, dependendo da variante alélica de que o paciente é portador, ele tem maior ou menor quantidade do transportador na fenda sináptica, o que influencia a recaptção serotoninérgica. E, como é sabido, os antidepressivos cujo mecanismo de ação é a inibição da recaptção de serotonina atuam no 5-HTT. Assim, possivelmente há associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e resposta ao antidepressivo e, conseqüentemente, ao fenômeno da MIA.

O polimorfismo 5-HTTLPR foi utilizado em estudos de associação para verificar predisposição genética a determinados tipos de manifestações psicopatológicas. Gonda *et al.* (2006) avaliaram a associação de 5-HTTLPR e temperamentos afetivos e encontraram significância estatística para a associação do alelo S com a pontuação dos indivíduos avaliados pela escala TEMPS-A (Auto-questionário para a avaliação de temperamento de Memphis, Pisa, Paris e San Diego) para os temperamentos depressivo, ansioso, irritável e, principalmente, para o ciclotímico. Kilpatrick *et al.* (2007) demonstraram que, em indivíduos expostos a situação de estresse intenso, a presença do alelo S foi um dos fatores predisponentes para o desenvolvimento de Transtorno de

Estresse Pós-Traumático e de Depressão Maior. Já foi também evidenciado que pacientes bipolares portadores do alelo S apresentam mais alta incidência de tentativas violentas de suicídio (Neves *et al.*, 2008).

Em relação ao papel do polimorfismo 5-HTTLPR na resposta à medicação antidepressiva, pacientes com transtorno depressivo maior homocigotos para a variante L demonstraram melhor resposta à fluvoxamina (Smeraldi *et al.*, 1998) e à paroxetina (Zanardi *et al.*, 2000) e menos efeitos colaterais aos antidepressivos proserotonérgicos (Popp *et al.*, 2006).

Quanto à questão da associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e indução de mania por antidepressivo em pacientes com TAB, os resultados são conflitantes. No estudo publicado por Mundo *et al.* em 2001 houve associação significativa entre o alelo S e ciclagem para mania induzida por antidepressivos proserotonérgicos. Já, no estudo publicado por Rousseva *et al.* em 2003, não se verificou a associação citada, tanto se utilizando o mesmo critério de Mundo *et al.* para ciclagem maníaca induzida, quanto se utilizando um critério mais restrito. No entanto, verificou-se associação entre o alelo S e ciclagem rápida nesse mesmo estudo. Também, não se encontrou associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e mania induzida, mesmo utilizando somente pacientes sem uso de estabilizador de humor no episódio *index* (Serreti *et al.*, 2004).

Já em um estudo mais recente, verificou-se que o alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR pode ser usado para prever um maior risco para quadros maniformes quando o paciente bipolar é tratado com antidepressivos. Nesse mesmo estudo, os autores consideram pouco contributivo o citado



marcador genético para o estabelecimento do diagnóstico e para a resposta ao tratamento com lítio (Masoliver *et al.*, 2006).

Portanto, com o intuito de contribuir para a elucidação dessa possível associação do polimorfismo 5-HTTLPR e mania ou hipomania induzida por antidepressivos, considerando a ação dos estabilizadores de humor, foi desenvolvido esse estudo.

## 2 - OBJETIVOS

a) Avaliar o histórico de episódio maníaco ou hipomaníaco induzido por antidepressivo proserotonérgico em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar e sua associação com a frequência alélica e os genótipos de um polimorfismo genético funcional associado à região promotora do transportador de serotonina (5-HTTLPR), considerando o uso concomitante ou não de medicação estabilizadora de humor;

b) Avaliar a associação de alguns parâmetros clínico-demográficos desses pacientes com o histórico de episódio maníaco ou hipomaníaco induzido por antidepressivo proserotonérgico.

**Justificativa:** Ao investigar se existe associação entre o polimorfismo 5-HTTLPR e risco para ciclagem maníaca ou hipomaníaca induzida por antidepressivos proserotonérgicos, considerando o papel dos estabilizadores de humor, esse estudo permite a avaliação de possível fator de risco genético para o referido fenômeno em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar. É também avaliada a associação de outros parâmetros clínicos com o fenômeno em questão.

Isso contribui para um dos maiores desafios no manejo terapêutico dos pacientes com TAB que é o tratamento da fase depressiva, devido ao risco de indução de mania ou hipomania quando se usa antidepressivos. O estudo contribui, portanto, para a elucidação do papel do polimorfismo genético 5-HTTLPR em importantes aspectos fenomenológicos e terapêuticos do transtorno bipolar.

### **3 - METODOLOGIA**

Essa pesquisa é parte de um projeto que visa ao estudo dos aspectos sócio-demográficos, clínicos e moleculares do Transtorno Afetivo Bipolar, o qual já tem um banco de dados com aproximadamente 300 pacientes bipolares avaliados quanto a parâmetros clínicos e genético-moleculares (avaliação quanto ao polimorfismo genético em 5-HTTLPR). Todos esses pacientes são provenientes da unidade de internação, do hospital-dia e do Ambulatório de Transtornos de Humor (ATH) do Serviço de Psiquiatria do Hospital Governador Israel Pinheiro do IPSEMG. Dentre esses pacientes, foram selecionados para esse estudo 112 pacientes, nos quais foi possível coletar com maior fidedignidade o histórico de mania ou hipomania induzida por antidepressivos proserotonérgicos.

A população em estudo é toda constituída por pacientes portadores de Transtorno Afetivo Bipolar, diagnóstico feito por médico psiquiatra utilizando-se uma entrevista estruturada (MINI) (Amorim, 2000), seguindo os critérios do DSM-IV. Todos os 112 participantes aceitaram participar do estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do IPSEMG e pelo CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) (Processo 25000.021164/2003-52; Registro CONEP: 7430; Registro CEP-IPSEMG: 076/03).

Os pacientes foram subdivididos em dois grupos de acordo com os seguintes critérios:

- 1) O primeiro grupo foi constituído por 43 pacientes com histórico de pelo menos uma fase depressiva do transtorno tratada com antidepressivo proserotonérgico e que apresentaram fase maníaca ou hipomaníaca nos

primeiros sessenta dias de uso de tal medicação (Grupo MIA +, positivo para mania/hipomania induzida por antidepressivo). Dentro desse grupo, foi constituído um subgrupo composto por 23 pacientes que quando apresentaram mania ou hipomania induzida por antidepressivo não estavam em uso de estabilizador de humor (Grupo MIA+\*).

2) O segundo grupo foi composto por 69 pacientes com histórico de pelo menos uma fase depressiva tratada com antidepressivo proserotonérgico, e que não apresentaram fase maníaca ou hipomaníaca nos primeiros sessenta dias do tratamento antidepressivo (Grupo MIA-, negativo para mania/hipomania induzida por antidepressivo). Dentro desse segundo grupo, também foi constituído um subgrupo composto por 25 pacientes que não apresentaram viragem maníaca mesmo usando antidepressivo sem o uso concomitante de estabilizador de humor (Grupo MIA -\*).

Os antidepressivos usados pelos pacientes foram os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, os tricíclicos e a venlafaxina. Os estabilizadores de humor usados foram: carbonato de lítio, ácido valpróico, carbamazepina, oxcarbazepina e lamotrigina.

Em todos os participantes, foi aplicado por médico psiquiatra um questionário padronizado para a obtenção das seguintes informações: sexo, idade, subtipo de transtorno bipolar (já caracterizado pelo MINI), histórico familiar de transtorno bipolar (presença de TAB em parentes de primeiro grau), histórico de ciclagem rápida (dentro do período de doze meses, no mínimo quatro episódios de perturbação do humor que satisfazem os critérios para episódio depressivo maior, episódio maníaco, misto ou hipomaníaco) e o histórico de internação hospitalar. Para a busca de maior fidedignidade dos

dados, houve minuciosa análise de prontuários médicos e foi entrevistado pelo menos um familiar ou pessoa próxima de cada paciente avaliado.

Para a análise genético-molecular do polimorfismo 5-HTTLPR, foram colhidos 5 ml de sangue periférico de cada paciente avaliado, sendo essa amostra armazenada em tubo contendo EDTA.

O DNA foi extraído pelo kit *Promega Wizard DNA Extraction* seguindo-se os passos abaixo:

1) Para 300 microlitros de sangue: adicionar 900 microlitros de *Cell lysis solution* em um tubo de 1,5 mL. Inverter o tubo por 6 vezes para homogenizar a amostra;

2) Incubar a mistura por dez minutos em temperatura ambiente (invertendo-se de 2 a 3 vezes durante a incubação para lisar as hemácias). Centrifugar à 16000g por 20 segundos à temperatura ambiente;

3) Remover e descartar o sobrenadante tomando-se cuidado para não descartar o *pellet*;

4) Vortexar o tubo vigorosamente por 15 segundos;

5) Adicionar 300 microlitros de *Nuclei Lysis Solution* no tubo e pipetar a solução por 6 vezes para lisar os leucócitos;

6) Incubar a mistura por uma hora na temperatura de 37 graus ou até os agregados serem dissolvidos;

7) Adicionar 1,5 microlitros de *RNAase Solution* no lisado nuclear e misturar a amostra por inversão por 5 vezes. Incubar a mistura à 37 graus por 15 minutos e então resfriá-la em temperatura ambiente;

8) Adicionar 100 microlitros de *Protein Precipitation Solution* ao lisado nuclear e vortexar vigorosamente por 20 segundos;

- 9) Centrifugar a 16000 g por 3 minutos à temperatura ambiente;
- 10) Transferir o sobrenadante para um novo tubo contendo 300 microlitros de isopropanol na temperatura ambiente;
- 11) Misturar a solução por inversão até que o DNA forme uma massa visível;
- 12) Centrifugar a 16000 g por 1 minuto à temperatura ambiente. O DNA será visível como um pequeno *pellet* branco;
- 13) Decantar o sobrenadante e adicionar etanol 70% a temperatura ambiente. Inverter o tubo cuidadosamente por várias vezes para lavar o *pellet* de DNA e centrifugar como no item 12;
- 14) Aspirar o etanol com a pipeta de Pasteur tomando-se cuidado para não descartar o *pellet* de DNA. Inverter o tubo num papel absorvente e secar o *pellet* em temperatura ambiente por 15 minutos;
- 15) Adicionar 100 microlitros de *DNA Rehydration Solution* ao tubo e incubá-la à 65 graus por 1 hora. Periodicamente misturar o tubo com pequenos toques;
- 16) Estocar o DNA entre 2-8 graus.

O DNA extraído foi, então, submetido à reação em cadeia da polimerase (PCR) para se amplificar os fragmentos correspondentes à região promotora que codifica o transportador de serotonina. Para uma reação de PCR, com volume final de 25 microlitros, foi utilizada uma concentração de 1,6 mM de MgSO<sub>4</sub>, por conjugação de dois tampões (tampões A e B), 2 unidades de Taq polimerase, 1,25 pmoles dos iniciadores PD e PR e 0,1 mM de dNTPs. O volume de DNA variou de 5-10% do volume final da reação.

Os *primers* utilizados para o 5-HTT foram:

5-HTT- 5`p ggcgttgccgctctgaatgc 3` *Forward*

5-HTT- 5`p gagggactgagctggacaacc 3` *Reverse*.

Na figura abaixo, tem-se parte da seqüência de nucleotídeos da região promotora que codifica o 5-HTT. Em destaque, está a região ausente na variante curta (alelo S):

I-CCCTAC TGCA GCCTCCC AGCAT

II- CCCCCC TGCA ACCTCCC AGCA

III- ACTCCC TGTA CCCCTCCT AGGAT

IV- CGCTCC TGCA TCCCC ATTATC

V- CCCCCC TTCA CCCCTCGC GGCAT

VI- CCCCCC TGCA CCCCC AGCAT

VII- CCCCCC TGCA GCCCCCCC AGCAT

VIII- CTCCCC TGCA CCCCC AGCAT

IX- CCCCCC TGCA GCCCTTCC AGCA

X- TCCCCC TGCA CCTCTCCC AGGAT

XI- CTCCCC TGCA ACCCCC ATTAT

XII- CCCCCC TGCA CCCCTCGC AGTAT

XIII- CCCCCC TGCA CCCCC AGCAT

XIV-CCCCCA TGCA CCCCC GGCAT

XV- CCCCCC TGCA CCCCTCC AGCAT

XVI- TCTCCT TGCA CCCTACC AGTAT

Cada fragmento foi amplificado utilizando-se o aparelho termo-ciclador PTC 100-60 (MJ Research) através do seguinte programa:

- 1- 95 graus . 5 min.
  - 2- 94 graus . 30 s
  - 3- 64 graus . 1 min.
  - 4- 72 graus . 1 minuto
  - 5- Repetir 35 vezes o passo 2
  - 6- 64 graus . 1 min
  - 7- 72 graus . 8 min
  - 8- 10 graus . soak
- End

Após a amplificação feita pelos *primers* descritos obtêm-se dois produtos: 1) seqüência de 522 pares de base, correspondente à variante alélica longa (L) e 2) seqüência de 478 pares de base, correspondente à variante alélica curta (S).

A verificação do produto amplificado da PCR foi realizada em gel de poliacrilamida não desnaturante (PAGE). Neste trabalho, utilizou-se 1 microL do padrão de peso molecular 100 pb (12 microL de 100 pb DNA Ladder - Invitrogen, 58 microL de Tampão de Amostra e 130 microL de H<sub>2</sub>O). Alíquotas de 10 microL do produto da PCR, adicionadas a 3 pi- de tampão de amostra (0,25% Azul de Bromofenol, 0,25% Xileno Cianol, 30% Glicerol) foram aplicadas no gel de poliacrilamida.

A eletroforese foi realizada utilizando-se um sistema vertical, com placas de 10 centímetros de comprimento e com uma corrente de 100 a 150 mV com amperagem livre, sendo tamponada por TBE 1X (1000 mL H<sub>2</sub>O)



q.s.p. e 10 mL TBE 10X: 60,50g Tris Base, 30,85g Ácido Bórico, 3,72g EDTA dissódico bihidratado em 1000 mL H<sub>2</sub>O<sub>D</sub> q.s.p.), durante 2 horas.

O gel de poliacrilamida foi preparado a partir de uma solução estoque 30% (1:29 bis-acrilamida e acrilamida) . A polimerização foi realizada utilizando-se persulfato de amônio a 10% e TEMED (BioRad).

Após o processo de eletroforese, os produtos amplificados foram visualizados utilizando sais de prata. Os géis, com concentração de 6,5%, foram fixados por 8 minutos à temperatura ambiente em ácido acético 10%, em seguida lavados por 3 minutos com H<sub>2</sub>O<sub>D</sub> e incubados por 10 minutos em solução de prata (8 mL da solução estoque: 20,38g Nitrato de Prata em 1000 mL H<sub>2</sub>O q.s.p.; adicionada 150 microL de formaldeído 37% em 100 mL de H<sub>2</sub>O<sub>D</sub>). Após rápida lavagem com H<sub>2</sub>O<sub>D</sub>, por 2 vezes, os géis foram revelados com a solução reveladora (2,97g Carbonato de Sódio, 150 µL de formaldeído 37%, 40 microL de Tiosulfato de Sódio 10 mg/mL em 100 mL de H<sub>2</sub>O).

Para a análise dos genótipos, os portadores do alelo S (genótipos LS e SS) foram agrupados para comparação com os não-portadores de S (genótipo LL), devido à ação dominante do alelo S (Lesch *et al.*, 1996).

Na análise estatística, a homogeneidade entre os grupos foi testada com análise de variância para variáveis contínuas e com o teste do qui-quadrado para dados categoriais com o nível de significância fixado em 0,05. O teste do qui-quadrado foi usado para a comparação das freqüências alélicas e genotípicas entre os dois grupos. Para a análise da associação dos parâmetros clínico-demográficos entre os grupos, foi usado o teste do qui-quadrado para dados categoriais e o teste Mann-Whitney para os dados contínuos.

#### 4 - RESULTADOS

Na tabela 1, tem-se os resultados da avaliação entre os grupos MIA+ e MIA- das seguintes variáveis: sexo, idade, subtipo de TAB, histórico familiar de TAB, históricos de ciclagem rápida e de hospitalização. Como se pode observar, a única variável cuja diferença é estatisticamente significativa é a história familiar de TAB mais freqüente no grupo MIA + (P=0.0366).

**Tabela 1** É Variáveis clínico-demográficas entre os grupos (MIA+ vs. MIA-)

	Grupo MIA+ (n=43)	Grupo MIA- (n=69)	P
Sexo, M/F	09/34	24/45	0.1178
Idade (média ± DP)	38.14±11.60	40.66±11.57	0.2660
TAB subtipo I, No. (%)	26 (60.46%)	39 (56.52%)	0.6808
TAB subtipo II, No. (%)	13 (30.23%)	24 (34.78%)	0.6185
TAB S.O.E., No. (%)	4 (9.30%)	6 (8.69%)	1
Histórico familiar de TAB, No. (%)	18 (41.86%)	16 (23.18%)	<b>0.0366</b>
Ciclagem rápida, No. (%)	14 (32.55%)	18 (26.08%)	0.4609
Histórico de hospitalização, No. (%)	27 (62.79%)	39 (56.52%)	0.5119

Na tabela 2, tem-se a avaliação entre os subgrupos das mesmas variáveis referidas para a tabela 1. Verifica-se novamente maior freqüência significativa de história familiar positiva de TAB no subgrupo MIA+\* (P=0.0364). Entre os subgrupos, também foi evidenciada incidência significativamente maior do histórico de ciclagem rápida no subgrupo MIA+\* (P=0.0441).

**Tabela 2 - Variáveis clínico-demográficas entre os subgrupos (MIA+\* vs. MIA-\*)**

	Subgrupo MIA +* (n=23)	Subgrupo MIA -* (n=25)	P
Sexo, M/F	03/20	06/19	0.4656
Idade (média ± DP)	37,43±13,28	40,96±11,39	0,2446
TAB subtipo I, No. (%)	10 (43.47%)	10 (40.00%)	0.2426
TAB subtipo II, No. (%)	8 (34.78%)	11 (44.00%)	0.7900
TAB S.O.E., No. (%)	5 (21.73%)	4 (16.00%)	0.7194
Histórico familiar de TAB, No. (%)	10 (43.47%)	4 (16.00%)	<b>0.0364</b>
Ciclagem rápida, No. (%)	6 (26.08%)	1 (4.00%)	<b>0.0441</b>
Histórico de hospitalizações, No. (%)	10 (43.47%)	10 (40.00%)	0.2426

Na tabela 3, tem-se os resultados da distribuição dos genótipos e das freqüências alélicas entre os grupos. Nessa análise, não se verifica diferença estatística significativa entre os grupos. Ressalta-se que a distribuição genotípica da amostra está dentro do Equilíbrio de Hardy-Weinberg ( $\chi^2=2.40$ ;  $P>0.05$ ).

**Tabela 3 É Genótipos e freqüências alélicas do polimorfismo 5-HTTLPR nos grupos MIA+ e MIA-**

	Total	Grupo MIA +	Grupo MIA -	P
Alelos				
L	139	50	89	0.3405
S	85	36	49	
Genótipos				
LL	47	18	29	0.9859
LS+SS	65	25	40	

Na tabela 4, tem-se os resultados da distribuição dos genótipos e das freqüências alélicas entre os subgrupos. Verifica-se a presença significativamente maior do alelo S no subgrupo MIA+\* (P=0.0037) e também do grupo de genótipos portadores do alelo S (genótipos LS e SS) nesse mesmo subgrupo (P=0.0179).

**Tabela 4** É Genótipos e freqüências alélicas do polimorfismo 5-HTTLPR nos subgrupos MIA+\* e MIA-\*

	Total	Subgrupo MIA +*	Subgrupo MIA - *	P
Alelos				
L	62	22	40	<b>0.0037</b>
S	34	24	10	
Genótipos				
LL	21	6	15	<b>0.0179</b>
LS+SS	27	17	10	

## 5 - DISCUSSÃO

Os resultados mostram uma associação entre a presença do alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR e mania induzida por antidepressivos, mas apenas no subgrupo de pacientes bipolares que fazem uso de antidepressivo proserotonérgico sem o uso concomitante do estabilizador de humor (grupo MIA+\*). Interessantemente, quando não se considera a presença ou ausência de estabilizador de humor à época do tratamento antidepressivo, a presença do alelo S não apresenta significância estatística, como podemos verificar na comparação dos grupos MIA+ e MIA- quanto aos genótipos e frequência alélica. Tal resultado sugere que o mecanismo de indução de mania ou hipomania por ação antidepressiva proserotonérgica e a influência do alelo S nesse fenômeno em pacientes bipolares depende, em grande medida, da presença ou não de um estabilizador de humor. É óbvio pensar na ação protetora de um estabilizador de humor na terapêutica do TAB, mas entendê-lo como modulador da ação proserotonérgica possivelmente indutora de sintomas maníacos em pacientes bipolares predispostos geneticamente (portadores do alelo S) é uma das originalidades do presente estudo.

A explicação dada para a associação do alelo S com os episódios de mania ou hipomania induzidos por antidepressivos proserotonérgicos é a de que ao recaptar menor quantidade de serotonina da fenda sináptica, o portador do alelo S teria mais serotonina na fenda, e, ao receber o antidepressivo, atingiria mais rápido um determinado limiar para a ciclagem, limiar esse que é determinado por uma quantidade mais alta de serotonina na fenda (Mundo *et al.*, 2001). Assim, mesmo com o fato do portador do alelo L sofrer uma mudança mais brusca no funcionamento sináptico ao receber o antidepressivo

prosserotonérgico [o que explica uma melhor resposta antidepressiva nos unipolares portadores do alelo L em alguns estudos (Smeraldi *et al.*, 1998; Zanardi *et al.*, 2000)], ele demora mais a promover o determinado nível de serotonina sináptico capaz de facilitar a deflagração de sintomas maníacos nos bipolares.

É também de interesse ressaltar as possíveis diferenças estruturais oriundas do neurodesenvolvimento entre portadores ou não do alelo S. Lesch (2001) descreve que, em modelos animais, conseguiu-se demonstrar que o excesso de serotonina sináptica pode prejudicar a formação de vias somatossensoriais corticais. Assim, poder-se-ia especular que se variáveis genéticas que diminuem a recaptção sináptica de serotonina (como ocorre, por exemplo, nos portadores do alelo S do polimorfismo 5-HTTLPR) são capazes de influenciar a formação da via somatossensorial, outras vias e estruturas do Sistema Nervoso Central (SNC) podem também sofrer influência dessas variáveis genéticas. Portanto, além da influência já descrita do polimorfismo genético 5-HTTLPR diretamente no funcionamento sináptico, pode haver também influência dessas variáveis polimórficas no neurodesenvolvimento com conseqüente funcionalidade quanto a aspectos clínicos e terapêuticos nos transtornos afetivos.

Entretanto, como já referido, a ação de um fármaco estabilizador do humor, segundo os resultados apresentados no presente estudo, modula essa predisposição genética à ação antidepressiva indutora de sintomatologia maníaca. Pode-se sugerir, então, que as características neurobiológicas derivadas do polimorfismo genético 5-HTTLPR, que facilitariam ou não o desenvolvimento de sintomas maníacos com o uso de antidepressivo

prosserotonérgico, deixam de ter importância para a ocorrência do referido fenômeno quando o paciente faz o uso correto de um estabilizador de humor. Assim, o próprio mecanismo de ação dos estabilizadores de humor, já comprovadamente eficaz para o tratamento do TAB, seria capaz de modular uma predisposição genética secundária a um polimorfismo funcional.

Com relação aos outros estudos que pesquisaram a associação 5-HTTLPR-MIA, houve incompatibilidade dos resultados aqui apresentados com os de Serretti *et al.* (2004), talvez pelo fato de que esses autores definiram em apenas quatro semanas o limite de tempo esperado para ação indutora de mania pelo antidepressivo. Vale aqui esclarecer que não há na literatura uma definição consensual a respeito do critério de tempo para se determinar a mania induzida por antidepressivos, mas que, no presente estudo, considerou-se mais correta a utilização do critério de sessenta dias após o início do antidepressivo, pois um período de oito semanas é utilizado como critério para se avaliar a eficácia da ação de um antidepressivo.

Já nos estudos de Mundo *et al.* (2001) e Masoliver *et al.* (2006), que encontraram associação entre a presença do alelo S e MIA, não houve separação entre os pacientes que usavam e aqueles que não usavam estabilizadores de humor, diferentemente do que foi feito no estudo aqui apresentado. O trabalho de Rousseva *et al.* (2003) foi negativo para a referida associação, mas encontrou maior frequência de ciclagem rápida entre os portadores do alelo S, o que está de acordo com o presente estudo, onde se encontrou também maior frequência de ciclagem rápida no histórico dos componentes do subgrupo MIA+\*, no qual há presença significativamente maior do alelo S.

Os resultados aqui apresentados mostram também uma significativa maior presença de história familiar de TAB entre os componentes do grupo MIA+. Tal achado sugere que possa existir, nesse grupo de pacientes, um conjunto de outras características genéticas que predisporiam ao fenômeno da mania ou hipomania induzida por antidepressivos, o que pode ser objeto de futuros estudos.

Outro ponto merece destaque. Em muitos pacientes do nosso estudo, o antidepressivo foi introduzido isoladamente, em sua maior parte como tratamento para o que se pensava ser uma depressão unipolar, diagnóstico esse que foi posteriormente revisto após o surgimento de um episódio maníaco ou hipomaníaco. Tal situação, infelizmente, não é rara na clínica, provavelmente devido à dificuldade em corretamente diagnosticar se um episódio depressivo, principalmente o primeiro, é manifestação de um transtorno uni ou bipolar (Ghaemi *et al.*, 2000, 2001; Calabrese *et al.*, 2006). Esse dado deve estimular a que mais pesquisas sejam realizadas com o objetivo de encontrarmos preditores clínicos e biológicos que nos auxiliem a melhor predizer a real natureza de um episódio depressivo (se unipolar ou bipolar) em vista das repercussões nefastas que um atraso no diagnóstico pode trazer.

Algumas limitações do estudo devem ser consideradas. Apesar de termos restringido para até sessenta dias após a introdução do antidepressivo o período de surgimento de um episódio maníaco ou hipomaníaco para considerarmos como sendo um caso de MIA, não temos garantia de que não se tratariam de episódios espontâneos confundidores. Também, deve-se considerar que o estudo foi retrospectivo e, apesar de se tentar eliminar todas



as informações duvidosas, as limitações inerentes a esse tipo de desenho de estudo estão presentes. Outras limitações são o tamanho da amostra, principalmente dos subgrupos, e o fato das doses e o tipo específico dos medicamentos não terem sido controlados. Finalmente, deve-se considerar que em se tratando de estudo genético psiquiátrico retrospectivo não se está livre de vieses devidos à estratificação étnica. Mesmo sendo nossa amostra composta por indivíduos brasileiros que se auto-intitulam caucasianos, sabe-se que a determinação da etnia na população brasileira, seja pela auto-análise ou pela avaliação clínica, é um pobre preditor de ancestralidade (Parra *et al.*, 2003). Um estudo ideal deveria ser prospectivo e ter a amostra composta por portadores do transtorno bipolar que jamais receberam medicação aos quais seriam administrados antidepressivos e/ou estabilizadores de humor e/ou placebo de forma cega e randomizada, o que seria eticamente inviável.

Deve-se considerar que, como já descrito anteriormente, os portadores do alelo S (genótipos LS e SS) foram agrupados pelo fato de se saber que a presença do alelo S tem ação dominante sobre o alelo L sendo que, funcionalmente, células portadoras do genótipo LL expressam duas vezes mais transportador de serotonina que as portadoras dos genótipos LS e SS (Lesch *et al.*, 1996). No entanto, recentemente, foi sugerido que o polimorfismo em 5-HTTLPR seria trialélico (La, Lg e S), no qual o alelo L com uma determinada substituição comum A por G (alelo Lg) teria um funcionamento semelhante ao do alelo S (Hu e cols., 2006). Estudos futuros deverão considerar esse achado para averiguação dessa hipótese.

Enfim, na prática clínica, observa-se tanto o engano no diagnóstico da depressão bipolar quanto a discussão sobre se o antidepressivo deve ser

usado nas fases depressivas do TAB. O presente estudo sugere que existe maior predisposição a MIA em pacientes bipolares portadores do alelo S quando recebem medicação antidepressiva isoladamente. Sugere-se também que o uso de estabilizador de humor pode modular essa predisposição. Tais achados reforçam tanto a importância do correto diagnóstico de bipolaridade antes do início da terapêutica medicamentosa quanto a importância do uso do estabilizador de humor nos pacientes bipolares, particularmente para os portadores do alelo S.

Como perspectiva futura, ressalta-se a importância de pesquisas com vistas a uma aproximação entre as áreas básica (genética, neurobiologia e neuroanatomia, por exemplo) e a clínica psiquiátrica. Espera-se assim, que no futuro poder-se-á ter, ao se diagnosticar e ao se propor um tratamento para determinada alteração psíquica, contribuições biológicas como marcadores que validem futuras categorias diagnósticas. Como um exemplo dessa abordagem, pode-se citar a proposta de um DSM futuro em que se considere para o diagnóstico psiquiátrico as seguintes características do paciente: genótipo, fenótipo neurobiológico, fenótipo comportamental, fatores ambientais associados às manifestações fenotípicas e os principais alvos e respostas terapêuticas esperadas (Helmuth, 2003).

## 6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Akiskal, H.S. The Emergence of the Bipolar Spectrum: Validation along Clinical-Epidemiologic and Familial-Genetic Lines. *Psychopharmacol Bull* 40 (4): 99-115, 2007.

Akiskal, H.S.; Bourgeois, M.L.; Angst, J.; Post, R.; Möller, H.; Hirschfeld, R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 59 Suppl 1: S5-S30, Sep 2000.

Akiskal, H.S.; Hantouche, E.G.; Allilaire, J.F.; Sechter, D.; Bourgeois, M.L.; Azorin, J.M.; Chatenet-Duchene, L.; Lancrenon, S. Validating antidepressant-associated hypomania (bipolar III): a systematic comparison with spontaneous hypomania (bipolar II). *J Affect Disord* 73 (1-2): 65-74, Jan 2003.

American Psychiatry Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV)*. Washington, D.C., 1994.

American Psychiatric Association. *Quick Reference Guides to the American Psychiatric Association Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*, Washington, DC, 2002.

Amorim, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): Validation of a short structured diagnostic psychiatric interview. *Rev Bras Psiquiatr* 22 (3): 106-115, 2000.

Andrade, L.; Walters, E.E.; Gentil, V.; Laurenti, R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 37 (7): 316-325, Jul 2002.

Boerlin, H.L.; Gitlin, M.J.; Zoellner, L.A.; Hammen, C.L. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 59 (7): 374-379, Jul 1998.

Bowden, C.L.; Grunze, H.; Mullen, J.; Brecher, M.; Paulsson, B.; Jones, M.; *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 66: 111. 121, 2005.

Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Sachs, G.; Yatham, L.N.; Behnke, K.; Mehtonen, O.P.; *et al.* A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 64:1013. 1024, 2003.

Calabrese, J.R.; Keck, P.E. Jr.; Macfadden, W.; Minkwitz, M.; Ketter, T.A.; Weisler, R.H.; *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 162: 1351. 1360, 2005.

Calabrese, J.R.; Muzina, D.J.; Kemp, D.E.; Sachs, G.S.; Frye, M.A.; Thompson, T.R.; *et al.* Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression. *Med Gen Med* 8 (3): 38, Aug 2006.

Chun, B.J.; Dunner, D.L. A review of antidepressant-induced hypomania in major depression: suggestions for DSM-V. *Bipolar Disord* 6 (1): 32-42, Feb 2004.

Flight, M.H. Predicting antidepressant response. *Nature Reviews Neuroscience* 9: Research Highlights, Mar 2008.

Fountoulakis, K.N.; Grunze, H.; Panagiotidis, P.; Kaprinis, G. Treatment of bipolar depression: An update. *J Affect Disord* 109: 21-34, 2008.

Fountoulakis, K.N.; Vieta, E.; Siamouli, M.; Valenti, M.; Magiria, S.; Oral, T.; *et al.* Treatment of bipolar disorder: a complex treatment for a multi-faceted disorder. *Ann Gen Psychiatry* 9 (6): 27, Oct 2007.

Ghaemi, S.N.; Boiman, E.E.; Goodwin, F.K. Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 61 (10): 804-808, Oct 2000.

Ghaemi, S.N.; Hsu, D.J.; Soldani, F.; Goodwin, F.K. Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution. *Bipolar Disord* 5 (6): 421-433, Dec 2003.

Ghaemi, S.N.; Ko, J.Y.; Goodwin, F.K. The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. *J Psychiatr Pract* 7 (5): 287-97, Sep 2001.

Gijsman, H.J.; Geddes, J.R.; Rendell, J.M.; Nolen, W.A.; Goodwin, G.M. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 161 (9): 1537-1547, Sep 2004.

Goldberg, J.F.; Perlis, R.H.; Ghaemi, S.N.; Calabrese, J.R.; Bowden, C.L.; Wisniewski, S.; *et al.* Adjunctive antidepressant use and symptomatic recovery among bipolar depressed patients with concomitant manic symptoms: findings from the STEP-BD. *Am J Psychiatry* 164 (9): 1348-1355, Sep 2007.

Goldberg, J.F.; Truman, C.J. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* 5 (6): 407-420, Dec 2003.

Gonda, X.; Rihmer, Z.; Zsombok, T.; Bagdy, G.; Akiskal, K.K.; Akiskal, H.S. The 5HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene is associated with affective temperaments as measured by TEMPS-A. *J Affect Disord* 91: 125-131, 2006.

Goodwin, F.K.; Jamison, K.R. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.

Greenberg, B.D.; Tolliver, T.J.; Huang, S.J.; Li, Q.; Bengel, D.; Murphy, D.L. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 5; 88 (1): 83-87, Feb 1999.

Hausmann, A.; Hörtnagl, C.; Walpoth, M.; Fuchs, M.; Conca, A. Are there substantial reasons for contraindicating antidepressants in bipolar disorder? Part II: facts or artefacts? *Neuropsychiatr* 21 (2): 131-158, 2007.

Helmuth, L. In sickness or in health? *Science* 302: 808-810, Oct 2003.

Henry, C.; Sorbara, F.; Lacoste, J.; Gindre, C.; Leboyer, M. Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors. *J Clin Psychiatry* 62 (4): 249-255, Apr 2001.

Hu, X.Z.; Lipsky, R.H.; Zhu, G.; Akhtar, L.A.; Taubman, J.; Greenberg, B.D.; Xu, K.; Arnold, P.D.; Richter, M.A.; Kennedy, J.L.; *et al.*. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. *Am J Hum Genet* 78, 815-826, 2006.

Judd, L.L.; Akiskal, H.S. The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases. *J Affect Disord* 73 (1-2): 123-131, Jan 2003.

Keck, P.E. Jr.; Marcus, R.; Tourkodimitris, S.; Ali, M.; Liebeskind, A.; Saha, A.; Ingenito, G. A placebo-controlled, double-blind study of the efficacy and safety of aripiprazole in patients with acute bipolar mania. *Am J Psychiatry* 160: 1651. 1658, 2003b.

Keck, P.E. Jr.; Versiani, M.; Potkin, S.; West, A.S.; Giller, E.; Ice, K. Ziprasidone in the treatment of acute bipolar mania: a three-week, placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Am J Psychiatry* 160: 741. 748, 2003a.

Kilpatrick, D.G.; Koenen, K.C.; Ruggiero, K.J.; Acierno, R.; Galea, S.; Resnick, H.S.; Roitzsch, J.; *et al.*. The serotonin transporter genotype and social support and moderation of posttraumatic stress disorder and depression in hurricane-exposed adults. *Am J Psychiatry* 164 (11):1693-1699, Nov 2007.

Krishnan, K.R. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med* 67 (1): 1-8, Jan-Feb 2005.

Lesch, K.P. Variation of serotonergic gene expression: neurodevelopment and the complexity of response to psychopharmacologic drugs. *European Neuropsychopharmacology* 11: 457. 474, 2001.

Lesch, K.P.; Bengel, D.; Heils, A.; Sabol, S.Z.; Greenberg, B.D.; Petri, S.; *et al.*. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274 (5292): 1527-1531, Nov 1996.

Leverich, G.S.; Altshuler, L.L.; Frye, M.A.; Suppes, T.; McElroy, S.L.; Keck, P.E.; *et al.*. Risk of switch in mood polarity to hypomania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 163 (2): 232-239, Feb 2006.

Manwani, S.G.; Pardo, T.B.; Albanese, M.J.; Zablotzky, B.; Goodwin, F.K.; Ghaemi, S.N. Substance use disorder and other predictors of antidepressant-induced mania: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 67 (9): 1341-1345, Sep 2006.

Masoliver, E.; Menoyo, A.; Pérez, V.; Volpini, V.; Rio, E.D.; Pérez, J.; Alvarez, E.; Baiget, M. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 16 (1): 25-29, Feb 2006.

McIntyre, R.S.; Brecher, M.; Paulsson, B.; Huziar, K.; Mullen, J. Quetiapine or haloperidol as monotherapy for bipolar mania: a 12-week, double-blind, randomised, parallel-group, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 15:573-585, 2005.

Merikangas, K.R.; Akiskal, H.S.; Angst, J.; Greenberg, P.E.; Hirschfeld, R.M.; Petukhova, M.; Kessler, R.C. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar



spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 64 (5): 543-552, Mai 2007.

Möller, H.J.; Grunze, H. Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 250 (2): 57-68, 2000.

Mundo, E.; Cattaneo, E.; Russo, M.; Altamura, A.C. Clinical variables related to antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *J Affect Disord* 92 (2-3): 227-230, Jun 2006.

Mundo, E.; Walker, M.; Cate, T.; Macciardi, F.; Kennedy, J.L. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings. *Arch Gen Psychiatry* 58 (6): 539-544, Jun 2001.

Neves, F.S. Comportamento suicida em pacientes psiquiátricos: Aspectos moleculares e sócio-demográficos do comportamento suicida em pacientes bipolares. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) . Departamento de Morfologia da Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte: UFMG, 2006.

Neves, F.S.; Silveira, G.; Romano-Silva, M.A.; Malloy-Diniz, L.; Ferreira, A.A.; De Marco, L.; Correa, H. Is the 5-HTTLPR polymorphism associated with bipolar disorder or with suicidal behavior of bipolar disorder patients? *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr Genet* 147B (1): 114-116, 2008.

Organização Mundial da Saúde. Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID 10. Diretrizes clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.

Parra, F.C.; Amado, R.C.; Lambertucci, J.R.; Rocha, J.; Antunes, C.M.; Pena, S.D. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 177-182, 2003.

Popp, J.; Leucht, S.; Heres, S.; Steimer, W. Serotonin transporter polymorphisms and side effects in antidepressant therapy - a pilot study. *Pharmacogenomics* 7 (2):159-166, Mar 2006.

Potkin, S.G.; Keck, P.E. Jr.; Segal, S.; Ice, K.; English, P. Ziprasidone in acute bipolar mania: a 21-day randomized, double-blind, placebo-controlled replication trial. *J Clin Psychopharmacol* 25: 301. 310, 2005.

Rousseva, A.; Henry, C.; Van den Bulke, D.; Fournier, G.; Laplanche, J.L.; Leboyer, M.; Bellivier, F.; Aubry, J.M.; *et al.* Antidepressant-induced mania, rapid cycling and the serotonin transporter gene polymorphism. *Pharmacogenomics* J 3 (2): 101-104, 2003.

Serretti, A.; Artioli, P.; Zanardi, R.; Lorenzi, C.; Rossini, D.; Cusin, C.; Arnoldi, A.; Catalano, M. Genetic features of antidepressant induced mania and hypomania in bipolar disorder. *Psychopharmacology* 174: 504. 511, 2004.

Simon, N.M.; Otto, M.W.; Weiss, R.D.; Bauer, M.S.; Miyahara, S.; Wisniewski, S.R.; Thase, M.E. *et al.* STEP-BD Investigators. Pharmacotherapy for bipolar disorder and comorbid conditions: baseline data from STEP-BD. *J Clin Psychopharmacol* 24 (5): 512-520, Oct 2004.

Smeraldi, E.; Zanardi, R.; Benedetti, F.; Di Bella, D.; Perez, J.; Catalano, M. Polymorphism within the serotonin transporter and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 3: 508-511, 1998.

Tohen, M.; Greil, W.; Calabrese, J.R.; Sachs, G.S.; Yatham, L.N.; Oerlinghausen, B.M.; Koukopoulos, A.; Cassano, G.B.; Grunze, H.; *et al.* Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Am J Psychiatry* 162: 1281. 1290, 2005.

Tohen, M.; Ketter, T.A.; Zarate, C.A.; Suppes, T.; Frye, M.; Altshuler, L.; *et al.* Olanzapine versus divalproex sodium for the treatment of acute mania and maintenance of remission: a 47-week study. *Am J Psychiatry* 160: 1263. 1271, 2003b.

Tohen, M.; Vieta, E.; Calabrese, J.; Ketter, T.A.; Sachs, G.; Bowden, C.; *et al.* Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 60: 1079. 1088, 2003a.

Truman, C.J.; Goldberg, J.F.; Ghaemi, S.N.; Baldassano, C.F.; Wisniewski, S.R.; Dennehy, E.B.; Thase, M.E.; Sachs, G.S. Self-reported history of manic/hypomanic switch associated with antidepressant use: data from the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). *J Clin Psychiatry* 68 (10): 1472-1479, Oct 2007.

Uhr, M.; Tontsch, A.; Namendorf, C.; Ripke, S.; Lucae, S.; Ising, M.; Dose, T.; *et al.* Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. *Neuron* 57: 203. 209, Jan 2008.

Vieta, E.; Bourin, M.; Sanchez, R.; Marcus, R.; Stock, E.; McQuade, R.; *et al.* Effectiveness of aripiprazole vs haloperidol in acute bipolar mania: double-blind, randomised, comparative 12-week trial. *Br J Psychiatry* 187: 235. 242, 2005.

Weisler, R.H.; Kalali, A.H.; Ketter, T.A. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of extended-release carbamazepine capsules as monotherapy for bipolar disorder patients with manic or mixed episodes. *J Clin Psychiatry* 65: 478-484, 2004.

Weissman, M.M.; Bland, R.C.; Canino, G.J.; Faravelli, C.; Greenwald, S.; Hwu, H.G.; Joyce, P.R.; Karam, E.G. *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 276 (4): 293-299, Jul 1996.

Zanardi, R.; Benedetti, F.; Di Bella, D.; Catalano, M.; Smeraldi, E. Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J Clin Psychopharmacol* 20:105-107, 2000.

