

O Transtorno Bipolar e o Uso de Medicamentos Anticonvulsivantes

Bipolar Disorder and the Use of Anticonvulsant Medication

Amanda Laura Peixoto Melo¹, Maury Chaves da Silva¹, Daniella Ribeiro Guimarães Mendes¹

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar é bem caracterizado e reconhecível, permitindo o diagnóstico precoce e confiável. A mania é o mais característico dos episódios e, além de ser frequente e incapacitante, é o que mais resulta em internações agudas em virtude das graves mudanças comportamentais.

Objetivo: O presente artigo tem como objetivo pesquisar a melhor evidência disponível de anticonvulsivantes no tratamento de pacientes com transtorno bipolar e a importância da orientação quanto à utilização medicamentosa.

Métodos: Este estudo é definido como uma pesquisa bibliográfica e descritiva com uma abordagem qualitativa.

Resultados: Os estudos destacam a importância do acompanhamento de pacientes com transtorno bipolar por meio de consultas médicas periódicas para avaliação da sintomatologia e monitoramento terapêutico dos fármacos, sendo indispensável identificar os pacientes com problemas de adesão, a fim de abordar os aspectos do paciente que estão mantendo as alterações do transtorno bipolar e encaminhá-los para tratamentos específicos, como sessões de psicoeducação.

Conclusão: É fundamental a conscientização por parte dos profissionais de saúde que trabalham diretamente com os pacientes psiquiátricos quanto à importância da orientação a respeito da doença e dos medicamentos.

Palavras-chave: Transtorno bipolar; Tratamento; Anticonvulsivante.

¹ Curso de Graduação em Farmácia,
Faculdade de Ciências e Educação
Sena Aires, Valparaíso - GO.

Correspondência:

Profa MSc. Daniella R. G. Mendes.
SMPW Qd. 12, Conj. 03, Lote 04, Casa
C. CEP: 71.241-090, Park Way – DF
Email: tcc@senaaires.com.br
Telefone: (61) 3627-4200.

Recebido em: 21/10/2013.
Aceito em: 22/11/2013.

ABSTRACT.

Introduction: Bipolar disorder, as a disease, is well characterized and recognizable, allowing an early and reliable diagnosis. Mania is the most characteristic of its traits, and besides being the most frequent and disabling, it is the one that results in the more acute admissions, due to its severe changes of behavior.

Objective: This article seeks to search the best available evidence on anticonvulsants in the treatment of patients with bipolar disorder and the importance of appropriate guidance on the use of medication.

Methods: This study is defined as a bibliographic and descriptive qualitative research.

Results: The studies emphasize the importance of monitoring the patients through periodic appointments for the evaluation of symptoms and therapeutic monitoring of the medication, whereas it is essential to identify the patients with adherence problems, to address patient aspects that are keeping the changes of bipolar disorder, and to direct them to specific treatments, such as psychoeducation sessions

Conclusion: Awareness-raising is essential by the health professionals who work directly with psychiatric patients on the importance of guidance about the disease and medication.

Keywords: Bipolar disorder; Treatment; Anticonvulsant.

INTRODUÇÃO

O atendimento aos portadores de transtornos mentais graves ou persistentes, ao longo do tempo e em diferentes países, reuniu diferentes concepções e formas de tratamento da doença mental. No Brasil, até os anos 80, os doentes eram isolados da comunidade, reclusos e ocupavam leitos manicomiais em prolongadas internações. As políticas atuais de saúde pública têm priorizado atender ao sujeito em detrimento da doença. As ações em saúde mental devem ocupar um maior espaço no atendimento ao ser humano como um todo, no seu próprio contexto e nas relações dinâmicas do contexto onde está inserido¹.

O transtorno bipolar é um dos quadros nosológicos mais consistentes ao longo da história da medicina e tem como as formas típicas euforia a mania e a depressão. O transtorno bipolar, como doença é bem caracterizada e reconhecível, permitindo o diagnóstico precoce e confiável. A mania é o mais característico dos episódios e, apesar de frequente e incapacitante é o que mais resulta em internações agudas em virtude das graves mudanças de comportamento e conduta que provoca, sendo pouco estudada e diagnosticada².

A hipomania é um estado semelhante à mania, porém mais leve. Em geral, é breve, durando menos de uma semana. Há mudança no humor habitual do paciente para euforia ou irritabilidade, reconhecida por outros, além de hiperatividade, tagarelice, diminuição da necessidade de sono, aumento da sociabilidade, atividade física, iniciativa, atividades prazerosas, libido e sexo, e impaciência. O prejuízo ao paciente não é tão intenso quanto o da mania. A hipomania não se apresenta com sintomas psicóticos, nem requer hospitalização².

O tratamento do transtorno bipolar é dividido em três fases: aguda, continuação e manutenção. Os objetivos do tratamento da fase aguda são: tratar mania sem causar depressão e/ou consistentemente melhorar depressão sem causar mania. A fase de continuação tem como meta: estabilizar os benefícios, reduzir os efeitos colaterais, tratar até a remissão, reduzir a possibilidade de recaída e aumentar o funcionamento global. Os objetivos do tratamento de manutenção são: prevenir mania e/ou depressão

e maximizar recuperação funcional, ou seja, que o paciente continue em remissão³.

No caso do transtorno bipolar, o que acontece com os pacientes após o episódio maníaco e/ou depressivo ter sido controlado no ensaio clínico que aborda eficácia não tem recebido a atenção desejada em termos de acompanhamento sistemático na literatura. O uso de antidepressivos e antipsicóticos na fase de manutenção do transtorno bipolar é bastante comum na prática clínica, entretanto a literatura contém poucos dados sobre a eficácia e segurança dessas drogas no tratamento de longo prazo desses pacientes⁴.

Diante de respondedores parciais ou pacientes que não toleraram o lítio, alguns anticonvulsivantes demonstraram eficácia e representam opções terapêuticas associadas ao lítio ou entre si. Na prática clínica, a tendência vem sendo o uso combinado de estabilizadores do humor, cuja eficácia supera a do uso isolado em pacientes de difícil manejo farmacológico, resistentes às terapêuticas convencionais⁵.

Justifica-se o presente tema, pois os anticonvulsivantes têm sido cada vez mais utilizados como alternativa ou em associação ao lítio no tratamento do transtorno bipolar tanto na fase aguda como na profilaxia. Os anticonvulsivantes mais estudados em estudos controlados são o ácido valpróico, a carbamazepina e o clonazepam. O uso de antidepressivos e antipsicóticos na fase de manutenção do transtorno bipolar é bastante comum na prática clínica, entretanto a literatura contém poucos dados sobre a eficácia e segurança dessas drogas no tratamento de longo prazo desses pacientes.

O presente artigo tem como objetivo pesquisar a melhor evidência disponível de anticonvulsivantes no tratamento de pacientes com transtorno bipolar e a importância da orientação quanto à utilização medicamentosa, com a finalidade de conhecer as diferentes formas de contribuição científica que se realizaram sobre determinado assunto, aqui em específico o transtorno bipolar.

MÉTODOS

Este estudo é definido como pesquisa bibliográfica e descritiva. É definido como estudo descritivo porque procura abranger aspectos gerais

e amplos do assunto, sendo desenvolvido com base em material publicado em livros, revistas especializadas, jornais e banco de dados de publicações eletrônicas e artigos.

Trata-se de um estudo exploratório, embasado em levantamento bibliográfico. Foram realizadas buscas retrospectivas do assunto em questão, com o foco em transtorno bipolar nos indexadores MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), LILACS (Literatura Latino americana em Ciências da Saúde), COCHRANE, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*), BIREME e Manual Técnico do Ministério da Saúde.

As obras analisadas compreendiam o período de 2000 a 2011, apenas no idioma português. Foram também utilizados portais de Saúde Pública e de Saúde Coletiva. A partir da equiparação desses estudos, direcionou-se a reflexão crítica sobre o tema. Para a localização dos artigos foram utilizados os seguintes descritores: transtorno bipolar, tratamento, anticonvulsivantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atenção farmacêutica faz parte de um modelo de prática farmacêutica que envolve a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, com a finalidade de promover melhoria da qualidade de vida⁶.

Uma série de estudos já foi publicada relacionando a carbamazepina (CBZ) e a oxcarbamazepina com profilaxia do transtorno bipolar. O lítio mostrou-se melhor que a carbamazepina em morbidade interepisdica, taxas de desistência e de rehospitalização. Em quatro estudos, a carbamazepina foi comparada ao lítio em tratamento de manutenção do transtorno bipolar. Em apenas um estudo o lítio foi superior, nos outros três estudos, as drogas obtiveram resultado semelhante⁴.

Anticonvulsivantes fazem parte de uma classe de fármacos utilizado para a prevenção e tratamento das crises convulsivas e epiléticas, neuralgias e também no tratamento de transtornos bipolar. Os anticonvulsivos funcionam como um supressor rápido do excesso de sinapses, resfriando o corpo nas crises, com o objetivo de

salvar neurônios, estabilizar o humor e controlar a ansiedade⁷.

O transtorno bipolar, ameaça à vida do paciente e implica seguimento para a vida toda. A aderência a um tratamento adequado é fundamental para aumentar a chance de melhor prognóstico clínico. O paciente necessita permanecer clinicamente estável por longo período para habituar-se aos efeitos adversos e, assim, garantir melhor qualidade de vida⁸.

As diferenças entre os anticonvulsivantes orientam o clínico na escolha do tratamento, mesmo porque os pacientes respondem preferencialmente a um ou outro, isolado ou em associação. Faltam estudos acerca do alcance e dos limites terapêuticos dos novos anticonvulsivantes, mas certamente vieram ampliar o arsenal terapêutico à disposição dos pacientes com transtorno bipolar⁹.

O tratamento dos transtornos mentais, cujo objetivo é o controle eficaz da sintomatologia do paciente, constitui-se, basicamente, de duas modalidades: a farmacológica e a não farmacológica. A primeira, como o próprio termo diz, refere-se ao tratamento feito à base de fármacos. A partir da década de 1950, iniciou-se o desenvolvimento da psicofarmacologia, inclusive o uso generalizado de medicamentos antipsicóticos, antidepressivos e ansiolíticos⁶.

Estes medicamentos representam, nos Estados Unidos, uma economia de mais de 40 bilhões de dólares, desde 1970; 13 bilhões nos custos de tratamento e 27 bilhões em custos indiretos. Sem os tratamentos modernos, os pacientes tipicamente passavam um quarto de sua vida adulta no hospital e metade dela incapacitados. Medicamentos efetivos, com frequência usados em combinação com a psicoterapia, permitem que 75% a 80% das pessoas com transtorno bipolar levem vidas essencialmente normais⁶.

O tratamento do transtorno bipolar encontra, na sua adesão, um grande e sério problema, cujas consequências são a falta de controle do transtorno, o aumento de internações evitáveis e aumento no custo dos cuidados de saúde. Por sua magnitude, a não adesão ou a baixa adesão à terapêutica constituem problemas de saúde pública⁷.

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica relativamente frequente, com prevalência na população entre 1% e 2%. É caracterizado por episódios de alteração do humor de difícil controle – depressão ou mania (bipolar I) ou depressão e hipomania (bipolar II). Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, sendo mais comum o surgimento entre o início da segunda e meio da terceira década de vida. A etiologia da doença ainda não é conhecida, mas muitos estudos apontam para a existência de disfunções complexas, incluindo alterações nos receptores e nos pós-receptores de neurotransmissores¹.

A gabapentina é um anticonvulsivante estruturalmente relacionado ao ácido gama-aminobutírico (GABA) de mecanismo de ação desconhecido. Não interage com receptores gabaérgicos nem é metabolizado para GABA ou por algum agonista. Sua eficácia no controle da ciclagem de pacientes que toleraram tomá-la foi sugerida a partir de relatos de casos e estudos abertos retro e prospectivo. Aparentemente sua eficácia antimaniaca foi superior à antidepressiva quando em associação com algum estabilizador do humor⁸.

Dentre os novos anticonvulsivantes, a gabapentina pareceu promissora, mas resultados de um estudo duplo-cego questionam sua utilidade como estabilizador do humor, e não apenas como medicamento de ação ansiolítica. A dificuldade na adesão pela ampla faixa terapêutica também compromete a eficácia. O topiramato foi pouco investigado e sua ação vem sendo apontada por relatos de casos em bipolares resistentes, particularmente maníacos ou cicladores rápidos e possui a vantagem de possibilitar perda de peso em 50% a 60% dos pacientes⁹.

A rápida absorção da gabapentina não é afetada pela alimentação, e a biodisponibilidade cai com o aumento da dose. Praticamente não se liga a proteínas, não é metabolizada e sofre excreção renal por inteiro¹⁰.

Carbamazepina é indicada como tratamento no início da doença e com um padrão alternativo do humor. Uma comparação de dez estudos de carbamazepina com o lítio mostrou uma eficácia semelhante. Um estudo mostra que apenas 8% dos pacientes tratados com carbamazepina ficaram estáveis por três a quatro anos¹¹.

A carbamazepina tem potencial de interação importante com outras drogas, por isso ela vem

sendo substituída pela oxcarbamazepina. Esta última tem uma série de vantagens sobre a carbamazepina: não é necessário monitorar os níveis plasmáticos, realizar A oxcarbamazepina é o ceoanálogo da carbamazepina, que possui eficácia antimaniaca evidenciada a partir de quatro estudos controlados duplo-cegos de curta duração com haloperidol, lítio e placebo. Seu potencial antidepressivo não foi investigado e dois estudos controlados com pequeno número de pacientes sobre o efeito profilático sugerem ser semelhante ao do lítio. Em princípio, as indicações clínicas seriam as mesmas da carbamazepina. Apesar da semelhança estrutural, possuem diferenças importantes no perfil farmacológico. Ao contrário da carbamazepina, não induz o sistema P450 enzimático, o que diminui significativamente a interação com outras substâncias¹².

As interações medicamentosas da oxcarbamazepina são limitadas e podem ser decorrentes da indução da isoenzima P450, fração 3A. Ao contrário da carbamazepina, não interfere no metabolismo de outros anticonvulsivantes. Reduz os níveis plasmáticos da felodipina, do verapamil e de estrógenos em mulheres que tomam anticoncepcionais orais. Contudo, eritromicina, cimetidina e dextropropoxifeno não interagem com a oxcarbamazepina¹³.

A lamotrigina é um antiepiléptico de perfil farmacológico semelhante à fenitoína e à carbamazepina, mas estruturalmente diferente de outros anticonvulsivantes. Provavelmente, age bloqueando canais de sódio voltagem-sensíveis, limitando a liberação dos aminoácidos excitatórios, glutamato e aspartato, e, assim, estabilizando membranas neuronais¹³.

À diferença dos estabilizadores do humor lítio, carbamazepina e ácido valproílico, a lamotrigina é um anticonvulsivante que chamou a atenção pelo efeito antidepressivo no tratamento da fase depressiva da doença maníaco-depressiva. Sua ação antidepressiva e estabilizadora do humor, em monoterapia e mais frequentemente associada ao tratamento vigente, foi evidenciada principalmente em bipolares de difícil tratamento, resistentes às terapêuticas convencionais ou às combinações de estabilizadores do humor¹³.

A atenção farmacêutica faz parte de um modelo de prática farmacêutica que envolve a interação direta do farmacêutico com o usuário, visando uma farmacoterapia racional e a obtenção

de resultados definidos e mensuráveis, visando à melhoria da qualidade de vida. Neste contexto, o farmacêutico é um profissional que pode auxiliar no restabelecimento de pacientes bipolares, orientando-os quanto à doença e ao estabilizador de humor dispensado¹².

A Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) preconiza a atenção farmacêutica para promover o uso racional de medicamentos e reduzir a morbimortalidade relacionada aos mesmos. O farmacêutico pode orientar o paciente bipolar, seus familiares ou cuidadores a respeito do medicamento, enfatizando questões de posologia, cumprimento da dosagem e detectando potenciais interações com outros medicamentos e alimentos¹⁴.

Os pacientes que entendem o que significa ter o transtorno bipolar geralmente estão aptos a desenvolver papéis mais ativos e chegar a decisões mais informadas sobre seus tratamentos. Por outro lado, a adesão ao tratamento medicamentoso permite que os pacientes recebam benefício máximo do tratamento. Como há a necessidade de tomar o lítio regularmente para manter um nível sérico dentro de uma faixa terapêutica estreita, é importante que os profissionais de saúde repassem informações acuradas para os pacientes que fazem uso deste fármaco¹².

Em suma, os estudos analisados apontam que os anticonvulsivantes têm sido cada vez mais utilizados como alternativa ou em associação ao lítio no tratamento do transtorno bipolar tanto na fase aguda (episódios de mania ou depressão) como na profilaxia. Os anticonvulsivantes mais estudados em estudos controlados são o ácido valpróico, a carbamazepina e o clonazepam. O ácido valpróico é bastante eficaz na mania aguda.

CONCLUSÃO

A avaliação dos níveis plasmáticos dos fármacos não é a melhor maneira de verificar a não adesão ao tratamento, pois o paciente com transtorno bipolar pode estar aderindo ao tra-

tamento e ter estes níveis alterados devidos a outros fatores, como interações medicamentosas. Sendo assim, devido à complexidade da doença bipolar e à variabilidade de características clínicas e de curso, não há um tratamento único ou uma combinação de tratamentos que funcione em todos os pacientes.

O acompanhamento de pacientes com transtorno bipolar por meio de consultas médicas periódicas para avaliação da sintomatologia e monitoramento terapêutico dos fármacos é imprescindível. Torna-se fundamental a conscientização por parte dos profissionais da saúde que trabalham diretamente com os pacientes psiquiátricos quanto à importância da orientação a respeito da doença e dos medicamentos, sendo indispensável identificar aqueles pacientes com problemas de adesão, a fim de abordar os aspectos do paciente que estão mantendo as alterações do transtorno bipolar e encaminhá-los para tratamentos específicos, como sessões de psicoeducação.

Os anticonvulsivantes têm sido cada vez mais utilizados como alternativa ou em associação ao lítio no tratamento do transtorno bipolar tanto na fase aguda (episódios de mania ou depressão) como na profilaxia. Os anticonvulsivantes mais estudados em estudos controlados são o ácido valpróico, a carbamazepina e o clonazepam. O ácido valpróico é bastante eficaz na mania aguda.

A atenção farmacêutica é um modelo de prática farmacêutica que envolve a interação direta do farmacêutico com o paciente, visando uma farmacoterapia adequada e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis, com o intuito de melhoria da qualidade de vida.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Martin A. Transtorno bipolar. *Rev Bras Psiquiatr* 1999; 21(2):14-17.
2. Almeida OP. Transtorno bipolar de início tardio: uma variedade orgânica do transtorno de humor? *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(Supl III):27-30.
3. Sanches M, Jorge MR. Transtorno afetivo bipolar: um enfoque transcultural. *Rev Bras Psiquiatr* 2004; 26(Supl III):54-6.
4. Gomes FMS. Tratamento do transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín* 2005; 26(6): 63-70.
5. Guerra ABG, Calil HM O transtorno bipolar na mulher. *Rev. Psiq. Clín.* 2005; 32(Supl 1):110-16.
6. Santin A, Ceresér K. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín* 2005; 32(Supl 1):105-9.
7. Teixeira A, Freitas R, Pereira RD. O uso de medicamentos antidepressivos na atenção básica nos municípios de Taió e Serra Alta-SC, 2004 - Dissertação (Pós-graduação em nível de especialização em Saúde da Família), FURB, 2005.
8. Dias RS, Kerr-Corrêa F, Torresan RC, Santos CHR. Transtorno bipolar do humor e gênero. *Rev. Psiq. Clín.* 2006; 33 (2): 80-91.
9. Vieira I, Ramos A, Martins D, Bucasio E, Benevides-Pereira AM, Figueira I et al. Burnout na clínica psiquiátrica: relato de um caso. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul* 2006; 28(3): 352-6.
10. Freitas RM, Maia FD, Iodes AF. Atenção farmacêutica aos usuários do Centro de Atenção Psicossocial VI. *Rev Brasileira de Farmácia* 2006; 18(9):12-16.
11. Machado-Vieira R, Soares JC. Transtornos de humor refratários a tratamento. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007; 29(Supl II):48-54.
12. Baratto L, Winter E, Falkenberg M. Avaliação da adesão à farmacoterapia com lítio e da percepção do tratamento medicamentoso entre pacientes bipolares do Hospital Universitário de Florianópolis, Brasil. *Latin American Journal of Pharmacy* 2008; 27 (6): 820-5.
13. Ferreira AL. Os movimentos progressivos-regressivos da reforma psiquiátrica antimanicomial no Brasil: uma análise da saúde mental na perspectiva da psicologia social crítica. *Revista Salud & Sociedad* 2010; 1(3):165-177.
14. Moreno RA, Moreno DH. Novos anticonvulsivantes no tratamento do transtorno do humor bipolar: manejo clínico, eficácia e tolerância. Disponível em: <<http://hcnet.usp.br/ipq/revista/vol26/n6/art288.html>>. Acesso em: 10 mar 2012.