

Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados

Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder:
Evidence from Randomized Clinical Trials

FLÁVIO KAPCZINSKI¹
FERNANDO KRATZ GAZALLE¹
BENÍCIO FREY¹
MÁRCIA KAUER-SANT'ANNA¹
JULIANA TRAMONTINA¹

Resumo

O presente artigo é uma síntese das evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento do transtorno bipolar. A metodologia para a busca do material disponível é descrita, e os resultados são apresentados. Com o melhor nível de evidência disponível, ou seja, revisões sistemáticas de mais de um ensaio clínico randomizado ou pelo menos um ensaio clínico randomizado, temos as seguintes recomendações: 1) a mania aguda pode ser tratada com Lítio, Valproato, Carbamazepina, e antipsicóticos; 2) a depressão bipolar pode ser tratada com antidepressivos (com risco aumentado de virada para mania), com lamotrigina e a associação fluoxetina/olanzapina e 3) a manutenção do transtorno bipolar pode ser realizada com o lítio, valproato, carbamazepina, olanzapina e lamotrigina (quando o objetivo for a profilaxia da depressão bipolar). A não existência de ensaios clínicos publicados não significa que determinadas intervenções não sejam úteis.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, diretrizes, ensaios clínicos.

Abstract

The present article is a synthesis of the published clinical trials about the treatment of Bipolar disorder (BD). The methodology used to search the literature is described and results are presented. Using the best available evidence (systematic reviews of clinical trials or at least one randomized clinical trial) the following is recommended: 1) acute mania can be treated with lithium, carbamazepine, valproate and antipsychotics; 2) acute depression can be treated with lamotrigine, olanzapine/fluoxetine combination and with antidepressants (with an increased risk of switch into mania); 3) maintenance can be performed using lithium, valproate, olanzapine and lamotrigine (when the aim is prophylaxis of bipolar depression). The absence of published results about certain interventions does not mean that such interventions are not useful.

Key words: Bipolar disorder, guidelines, clinical trials.

Recebido: 05/12/2004 - Aceito: 17/01/2005

1 Programa de Transtornos Bipolares (PROTAHBI) e Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço para correspondência: Flávio Kapczinski. Centro de Pesquisas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Rua Ramiro Barcelos, 2350 – 90035-003 – Porto Alegre – RS. Fax: (51) 3222-8047; e-mail: kapcz@terra.com.br

Introdução

Diretrizes para o tratamento consistem em recomendações derivadas de informações científicas ou de consensos nas quais informações e opiniões são sumarizadas de forma coerente. Sumários da literatura e consensos de especialistas trazem informações complementares, pois o aporte de informações provenientes de ensaios clínicos privilegia a qualidade das informações, enquanto consensos de especialistas privilegiam a experiência clínica de autoridades na área. Por vezes, é difícil compatibilizar os dois enfoques, pois as diretrizes oriundas dessas duas metodologias, não raro, são conflitantes.

Apesar das dificuldades no estabelecimento de diretrizes, especialistas nas diferentes áreas do conhecimento médico são convidados a sistematizar suas práticas. Uma razão para isso é a necessidade de elaborar políticas de saúde pública que contemplem o melhor interesse dos pacientes, a melhor informação disponível e a experiência dos profissionais no emprego das intervenções preconizadas. A elaboração de recomendações de tratamento tem uma metodologia bem estabelecida (Eddy, 1990). As recomendações são realizadas para “um paciente com características próximas à média populacional”. A consequência desta premissa é que o uso dessas recomendações, sem que seja levado em consideração o contexto clínico, pode produzir mais perdas do que ganhos.

O presente trabalho é um sumário das informações descritas na literatura sobre opções terapêuticas, testadas em ensaios clínicos randomizados, para o transtorno bipolar (TB).

Metodologia

Este trabalho se origina de um encontro inicial, realizado em 2004, com a presença de diversos especialistas brasileiros. Nele são sumarizadas as evidências disponíveis na literatura até dezembro de 2004. Para a realização do trabalho foi observada a hierarquia adaptada do US Department of Care Policy and Research Classification (1992), no qual o melhor nível de evidência é o ensaio clínico randomizado. As recomendações foram realizadas a partir de dados provenientes de ensaios clínicos randomizados (ECRs) ou revisão sistemática de ensaios clínicos. Os dados foram extraídos de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados utilizando o Medline, o EMBASE e a Cochrane Library. Foram também utilizadas diretrizes previamente identificadas na literatura e revisões de especialistas na área.

Definições

O TB, em sua expressão plena, é definido como transtorno bipolar do tipo I. Isso significa que os pacientes

portadores apresentam episódios de mania que se alternam com episódios depressivos. Mania é caracterizada por elevação do humor, sintomas psicóticos ou conduta perigosa para o próprio paciente ou outrem. Versões atenuadas de episódios maníacos, em que não ocorre psicose e não há perigo evidente para a integridade dos pacientes ou outras pessoas, caracterizam a hipomania. Pacientes que sofrem de hipomania e episódios depressivos são definidos como portadores do transtorno bipolar do tipo II. Estudos longitudinais indicam que pacientes que apresentam o transtorno bipolar do tipo I não tendem a transformar-se em bipolares do tipo II e vice-versa. Quando um dado paciente preenche simultaneamente critérios para mania e depressão, considera-se que seu episódio de humor é do tipo misto (veja artigo “Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar”, neste suplemento), (Moreno *et al.* 2005).

Tratamento

O tratamento do TB envolve três domínios específicos: mania aguda, depressão aguda e manutenção. Neste artigo os estados mistos (EMs) foram agrupados com a mania aguda, pois há poucos ensaios desenhados especificamente para o tratamento dos EMs.

Mania aguda/estados mistos

Para uma revisão mais detalhada veja artigos “Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar” (Moreno *et al.*, 2005) e “Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar” (Moreno e Moreno, 2005), neste suplemento. Os estados de mania configuram emergência médica e seu tratamento deve ser imediato (Belmaker, 2004). Na ausência de tratamento específico, os episódios maníacos tendem naturalmente à melhora; entretanto, sem tratamento, podem durar meses ou anos (Beers, 1953). A mania aguda pode ser tratada com lítio, valproato, carbamazepina, antipsicóticos típicos e antipsicóticos atípicos (Goodwin, 2003). Todos estes tratamentos possuem vantagens e desvantagens e devem ser considerados individualmente. Antipsicóticos atípicos estão menos associados a efeitos extrapiramidais em portadores de esquizofrenia (Geddes *et al.*, 2000). Pacientes bipolares parecem ser mais suscetíveis ao desenvolvimento de efeitos extrapiramidais do que pacientes com esquizofrenia (Goodwin, 2003). Estudos naturalísticos de pacientes com esquizofrenia sugerem que o surgimento de efeitos extrapiramidais agudos é um preditor do desenvolvimento de discinesia tardia (Andrew, 1994). Dados referentes à prática clínica sugerem que o uso isolado do lítio, valproato e carbamazepina, embora efetivo, pode ter resultados lentos, o que não é desejável em pacientes com mania aguda. Portanto, há indicações de que o uso de antipsicóticos é uma escolha superior nesses casos. Recomenda-se que

o tratamento da mania aguda seja iniciado com antipsicóticos com a adição de lítio, valproato ou carbamazepina, quando for possível o uso de medicação via oral (Belmaker, 2004). O uso de atípicos como a olanzapina, risperidona, ziprasidona e aripiprazol é eficaz na mania aguda (Tabela 1). O uso da ECT é considerado eficaz no tratamento de quadros mistos e mania, muito embora estudos adequadamente desenhados para prover suporte a esta prática ainda não estejam disponíveis (Goodwin, 2003).

Depressão

A depressão bipolar é definida como episódio depressivo em paciente portador de TB. Para uma revisão detalhada veja artigo “Tratamento da depressão bipolar”, (Lafer *et al.*, 2005) neste suplemento. A depressão bipolar tende a apresentar resposta ao tratamento com antidepressivos convencionais (Gijsman *et al.*, 2004), porém apresenta o risco adicional de virada para mania (Belmaker, 2004). Uma revisão recente recomenda, caso se decida pelo uso de antidepressivos, inibidores específicos da recaptção da serotonina ou inibidores da monoamina-oxidase (Gijsman *et al.*, 2004). Há um estudo sugerindo vantagens do uso da bupropiona (Sachs *et al.*, 1994). A utilização da eletroconvulsoterapia na depressão bipolar parece eficaz, porém estes dados são extrapolados da literatura sobre pacientes unipolares (Goodwin, 2003). O tratamento da depressão bipolar com monoterapia com lítio tem pequeno suporte na literatura (Bhagwagar e Goodwin, 2002). Da mesma forma, o uso de monoterapia com carbamazepina e valproato na depressão bipolar é pouco documentado (Goodwin, 2003). Duas intervenções têm base em ensaios clínicos: monoterapia com lamotrigina (Calabrese *et al.*, 1999) e a combinação olanzapina/fluoxetina (Tohen

et al., 2003a). O uso de antipsicóticos está bem fundamentado na depressão bipolar com psicose (Johnstone *et al.*, 1988). Uma complicação freqüente da depressão é o suicídio. O lítio é o único medicamento que apresenta propriedades anti-suicidas (Baldessarini *et al.*, 2003).

Manutenção

Para uma revisão detalhada, veja artigo “Tratamento do transtorno bipolar – Eutímia”, (Souza, 2005) neste suplemento. O lítio (Geddes *et al.*, 2004), o valproato (Macritchie *et al.*, 2001), a carbamazepina (Okuma e Kishimoto, 1998) e a olanzapina (Tohen *et al.*, 2003) apresentam eficácia no tratamento de manutenção, reduzindo recaídas maníacas e depressivas. Todos esses medicamentos parecem apresentar um viés de maior proteção para episódios maníacos (Goodwin, 2003 e Belmaker, 2004). A lamotrigina não parece proteger pacientes da emergência de episódios maníacos, mas é um tratamento profilático para a depressão bipolar (Calabrese *et al.*, 2003).

Conclusões

Existem vários tratamentos baseados em ensaios clínicos randomizados para o tratamento das diversas fases do transtorno bipolar. Com o melhor nível de evidência disponível, ou seja, revisões sistemáticas de mais de um ensaio clínico randomizado ou, pelo menos, um ensaio clínico randomizado, observam-se as seguintes recomendações: 1) a mania aguda pode ser tratada com lítio, valproato, carbamazepina, e antipsicóticos; 2) a depressão bipolar pode ser tratada com antidepressivos (com risco aumentado de virada para mania), com lamotrigina e a

Tabela 1. Tratamento de monoterapia no transtorno bipolar: intervenções baseadas em ensaios clínicos randomizados.

Intervenção	Mania aguda	Depressão aguda	Manutenção	Estudos
Lítio	+	-	+	Geddes <i>et al.</i> , 2004
Valproato	+	-	+*	Bowden <i>et al.</i> , 1994, 2000
Carbamazepina	+	-	+**	Weisler <i>et al.</i> , 2004; Greil <i>et al.</i> , 1997; Hartong <i>et al.</i> , 2003
Antidepressivos	-	+***	-	Gijsman <i>et al.</i> , 2004
Lamotrigina	-	+	+/-	Calabrese <i>et al.</i> , 1999; 2003
Olanzapina	+	-	+	Tohen <i>et al.</i> , 2003
Risperidona	+	-	-	Hirschfeld <i>et al.</i> , 2004
Ziprasidona	+	-	-	Keck <i>et al.</i> , 2003
Aripiprazol	+	-	-	Keck <i>et al.</i> , 2003

+ : evidência de eficácia; - : sem evidência de eficácia; +/-: sem eficácia na profilaxia da mania, mas com eficácia na profilaxia da depressão; +*: embora o valproato seja eficaz, há evidências da superioridade do lítio; +**: embora a carbamazepina seja eficaz, há evidências da superioridade do lítio; +***: embora antidepressivos sejam eficazes no tratamento agudo da depressão bipolar, podem precipitar a virada para mania ou agravamento de certos quadros.

associação fluoxetina/olanzapina e 3) a manutenção do transtorno bipolar pode ser realizada com lítio, valproato, carbamazepina e olanzapina (Tabela 1).

A não-existência de ensaios clínicos randomizados não exclui a eficácia de outros compostos. O julgamento entre riscos e benefícios das diferentes intervenções deve ser pesado em cada caso individual. Esse julgamento está sujeito às contingências da prática

clínica. Fatores como preferência de pacientes, experiência pessoal do clínico e custo-benefício do tratamento devem ser levados em consideração. Existem vários estudos sugerindo que a combinação de mais de um tratamento medicamentoso pode melhorar os desfechos do transtorno bipolar. O teste da eficácia de combinações medicamentosas no transtorno bipolar é um campo fértil de pesquisa.

Referências bibliográficas

- ANDREW, H.G. - Clinical Relationship of Extrapyrimal Symptoms and Tardive Dyskinesia. *Can J Psychiatry* 39: S76-S80, 1994.
- BALDESSARINI, R.J.; TONDO, L.; HENNEN, J. - Lithium Treatment and Suicide Risk in Major Affective Disorders: Update and New Findings. *J Clin Psychiatry*, 64(Suppl 5): 44-52, 2003.
- BEERS, C. - *A Mind that Found Itself*. Doubleday, Garden City, 1953.
- BELMAKER, R.H. - Medical Progress: Bipolar disorder. *N Engl J Med* 351: 476-486, 2004.
- BHAGWAGAR, Z., GOODWIN, G.M. - The Role of Lithium in the Treatment of Bipolar Depression. *Clin Neurosci Res* 2: 222-227, 2002.
- BOWDEN, C.L.; BRUGGER, A.M.; SWANN, A.C. *et al.* - Efficacy of Divalproex vs. Lithium and Placebo in the Treatment of Mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA* 271(12): 918-924, 1994.
- BOWDEN, C.L.; CALABRESE, J.R.; McELROY, S.L. *et al.* - A Randomized, Placebo-Controlled 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients with Bipolar I Disorder. Divalproex Maintenance Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 57(5): 481-489, 2000.
- CALABRESE, J.R.; BOWDEN, C.L.; SACHS, G.S. *et al.* - A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Lamotrigine Monotherapy in Outpatients with Bipolar I Depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry* 60(2): 79-88, 1999.
- CALABRESE, J.R.; BOWDEN, C.L.; SACHS, G. *et al.* and LAMICTAL 605 STUDY GROUP. - A Placebo-Controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Depressed Patients with Bipolar I Disorder. *J Clin Psychiatry* 64(9): 1013-1024, 2003.
- EDDY, D.M. - Clinical Decision Making from Theory to Practice. Designing a Practice Policy. Standards, Guidelines and Options. *JAMA* 263: 3077-3084, 1990.
- GEDDES, J.; FREEMANTLE, N.; HARRISON, P. - Atypical Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia: Systematic Overview and Meta-Regression Analysis. *BMJ* 321: 1371-1376, 2000.
- GEDDES, J.R.; BURGESS, S.; HAWTON, K. *et al.* - Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 161(2): 217-222, 2004.
- GIJSMAN, H.J.; GEDDES, J.R.; RENDELL, J.M. *et al.* - Antidepressants for Bipolar Depression: a Systematic Review of Randomized, Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 161(9): 1537-1547, 2004.
- GOODWIN, G.M. - Evidence-Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology 17: 149-173, 2003.
- GREIL, W.; LUDWIG-MAYERHOFER, W.; ERAZO, N. *et al.* - Lithium versus Carbamazepine in the Maintenance Treatment of Bipolar Disorders: a Randomised Study. *J Affect Disord* 43(2): 151-161, 1997.
- HARTONG, E.G.; MOLEMAN, P.; HOOGDUIN, C.A. *et al.* and LITCAR GROUP. - Prophylactic Efficacy of Lithium versus Carbamazepine in Treatment-Naïve Bipolar Patients. *J Clin Psychiatry* 64(2): 144-151, 2003.
- HIRSCHFELD, R.M.; KECK JR., P.E.; KRAMER, M. *et al.* - Rapid antimanic Effect of Risperidone Monotherapy: a 3-Week Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 161(6): 1057-1065, 2004.
- JOHNSTONE, E.C.; CROW, T.J.; FRITH, C.D. *et al.* - The Northwick Park "functional" psychosis study: diagnosis and treatment response. *Lancet* 16:2(8603): 119-125, 1988.
- KECK JR., P.E.; MARCUS, R.; TOURKODIMITRIS, S. *et al.* and ARIPIPRAZOLE STUDY GROUP. - A Placebo-Controlled, Double-Blind Study of the Efficacy and Safety of Aripiprazole in Patients with Acute Bipolar Mania. *Am J Psychiatry* 160(9): 1651-1658, 2003.
- KECK JR., P.E.; VERSIANI, M.; POTKIN, S. *et al.* and ZIPRASIDONE IN MANIA STUDY GROUP. - Ziprasidone in the Treatment of Acute Bipolar Mania: a Three-Week, Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *Am J Psychiatry* 160(4): 741-748, 2003.
- MACCRITCHIE, K.A.; GEDDES, J.R.; SCOTT, J.; HASLAM, D.R.; GOODWIN, G.M. - Valproic Acid, Valproate and Divalproex in the

- Maintenance Treatment of Bipolar Disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3): CD003196.
- OKUMA, T., KISHIMOTO, A. - A History of Investigation on the Mood Stabilizing Effect of Carbamazepine in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 52(1): 3-12, 1998.
- SACHS, G.S.; LAFER, B.; STOLL, A.L. *et al.* - A Double-Blind Trial of Bupropion *versus* Desipramine for Bipolar Depression. *J Clin Psychiatry* 55(9): 391-393, 1994.
- TOHEN, M.; VIETA, E.; CALABRESE, J. *et al.* - Efficacy of Olanzapine and Olanzapine-Fluoxetine Combination in the Treatment of Bipolar I Depression. *Arch Gen Psychiatry* 60(11): 1079-1088, 2003a.
- TOHEN, M.; KETTER, T.A.; ZARATE, C.A. *et al.* - Olanzapine *versus* Divalproex Sodium for the Treatment of Acute Mania and Maintenance of Remission: a 47-Week Study. *Am J Psychiatry* 160(7): 1263-1271, 2003b.
- US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, PUBLIC HEALTH SERVICE, AGENCY FOR HEALTH CARE POLICY AND RESEARCH. Agency for Health Care Policy and Research Publications, Rockville, MD. 1992.
- WEISLER, R.H.; KALALI, A.H.; KETTER, T.A.; SPD417 STUDY GROUP. - A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Extended-Release Carbamazepine Capsules as Monotherapy for BD Patients with Manic or Mixed Episodes. *J Clin Psychiatry* 65(4): 478-484, 2004.