

Casos clínicos

Transtorno bipolar

Dra. Ângela Miranda-Scippa, MD-PhD • CRM-BA 9.897

Professora Titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental (DNCSM) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora Permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da UFBA. Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA) da UFBA.

Casos clínicos

Transtorno bipolar

Dra. Ângela Miranda-Scippa, MD-PhD • CRM-BA 9.897

Professora Titular do Departamento de Neurociências e Saúde Mental (DNCSM) da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA). Professora Permanente do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da UFBA. Coordenadora do Centro de Estudos de Transtornos de Humor e Ansiedade (CETHA) da UFBA.

Casos clínicos

Transtorno bipolar

Dra. Ângela Miranda-Scippa, MD-PhD • CRM-BA 9.897

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é uma doença muito heterogênea, com várias apresentações clínicas. Segundo a nova Classificação Internacional de Doenças (CID-11), ele se manifesta pela presença de episódios de mania, hipomania, depressão e mistos¹. O TB é uma doença grave e incapacitante quando não tratada de forma adequada. Ela pode acarretar prejuízos pessoais e familiares que comprometem a qualidade de vida (QV) e, conseqüentemente, os níveis de funcionalidade de seus portadores. Além disso, as crises de mania, de hipomania e de depressão são consideradas estados neurotóxicos que levam a danos neuronais e geram disfunções cognitivas significativas, comprometendo a capacidade de trabalho e o gerenciamento da vida dos pacientes como um todo¹.

Estudos epidemiológicos mostram taxas de prevalência ao longo da vida de 0,6% para o TB tipo I; de 0,4% para o tipo II; de 1,4% para as formas subsindrômicas; e de 0,4% para o espectro bipolar². Infelizmente, diante do cenário atual, o diagnóstico e o tratamento adequados do TB ainda são difíceis, pois muitos pacientes apresentam mais episódios depressivos ao longo da vida e, apesar de atingirem a remissão de sintomas, não conseguem boa funcionalidade. Diversos fatores têm sido associados a essas dificuldades de tratamento, dentre eles a falta de adesão e a presença de comorbidades psiquiátricas e não psiquiátricas³. Assim, diante desse panorama desfavorável, torna-se imprescindível o desenvolvimento de estratégias biológicas (farmacológicas e não farmacológicas), psicoterápicas, de psicoeducação e outras, tais como a prática de exercícios físicos, para o controle adequado dos sintomas e, con-

sequentemente, para a prevenção de recaídas e recorrências³.

Existem na atualidade alguns protocolos de tratamento para o TB, como o *Royal Australian and New Zealand College of Psychopharmacology* (RANZCP, 2015)³, o *British Association for Psychopharmacology* (2016)⁴ e o *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT, 2018)⁵. Todos eles contêm informações baseadas em evidências científicas para guiar o tratamento das fases agudas e da fase de manutenção, levando em consideração a eficácia de cada substância.

Ressalta-se que apenas o CANMAT valoriza também o perfil de efeitos adversos na escolha do plano terapêutico. Dessa forma, no CANMAT as indicações dos medicamentos são colocadas de forma hierárquica e distribuídas em níveis de evidências: primeira linha, segunda linha, não recomendado e sem dados⁴. Neste sentido, embora a olanzapina tenha passado à segunda linha em decorrência de seu perfil de efeitos metabólicos desfavoráveis, tais como ganho de peso, dislipidemias e diabetes, sua eficácia na fase aguda e na prevenção de mania é inquestionável.

Em relação aos chamados estabilizadores de humor (EH), o lítio continua liderando como fármaco que reúne o maior número de evidências para o tratamento de todas as fases da doença e também para a prevenção do comportamento suicida. Dentre os antipsicóticos atípicos (AA), a quetiapina é o único que se encontra em primeira linha nas diretrizes de tratamento existentes, tanto nas fases agudas da doença quanto na prevenção de todas elas⁴⁻⁶.

Assim, diante das escolhas terapêuticas em cada fase da doença, cabe ao psiquiatra individualizar a melhor opção para cada paciente, levando em consideração não somente o fármaco aprovado/sugerido pelos protocolos, como também pesando a farmacocinética e a farmacodinâmica de cada produto, com suas possíveis interações medicamentosas e efeitos colaterais indesejáveis para cada indivíduo⁶.

Outro aspecto importante é estabelecer se a melhor opção é monoterapia ou terapia combinada (EH mais AA, por exemplo). Neste sentido, uma revisão sistemática demonstrou que o uso de EH mais um atípico é uma estratégia mais eficaz na fase de manutenção, entretanto aumentando a chance de mais efeitos colaterais, notadamente ganho de peso, síndrome metabólica, sedação e sonolência⁷.

Neste material, serão descritos dois casos clínicos nos quais os pacientes apresentaram resposta terapêutica satisfatória com a utilização de terapia combinada de olanzapina e quetiapina, respectivamente.

Caso clínico 1

• Apresentação

Homem, 40 anos, economista, solteiro.

• Antecedentes pessoais

Portador de hipertensão arterial sistêmica e enxaqueca; alérgico a anti-inflamatórios; fazia uso de bebida alcoólica socialmente.

• Antecedentes familiares

Filho mais novo de uma prole de três; histórico familiar positivo para transtorno depressivo recorrente (um tio materno) e TB (um tio e uma prima paternos).

• História da moléstia atual

Paciente relatou que, em 2003, quando tinha 24 anos, passara a fazer uso excessivo de energéticos para praticar exercícios físicos e, cerca de um ano depois, desenvolvera sintomas de transtorno de ansiedade generalizada (TAG) e “aumento significativo da frequência cardíaca”(sic). Diante do quadro, um Clínico Geral

prescreveu cloxazolam 1 mg/noite e orientou a suspensão dos energéticos em uso.

Em 2005, cerca de seis meses após esses eventos, sem estar fazendo uso de substância lícita ou ilícita, desenvolveu episódio depressivo moderado, com características atípicas, que se agravou e o levou à procura de serviço de psiquiatria, sendo-lhe prescritas venlafaxina 150 mg/dia e posteriormente bupropiona 150 mg/dia, pois, apesar da melhora atingida, queixava-se de fadiga. Obteve melhora progressiva da depressão, porém, após oito meses de uso destes medicamentos, desenvolveu hipomania (atribuída inicialmente à combinação destes medicamentos). Os medicamentos foram suspensos e, concomitantemente, foi introduzido divalproato, pois relatava também enxaqueca. Em 2006, teve remissão dos sintomas de humor, porém seis meses depois suspendeu por conta própria o divalproato.

Evoluiu assintomático, sem usar quaisquer medicações, quando em 2009 apresentou episódio de mania com sintomas psicóticos, sendo-lhe prescrito carbonato de lítio 900 mg/dia (litemia 0,8 mEq/L) e olanzapina 10 mg/dia. Apresentou remissão dos sintomas e manteve uso regular de ambos por dois anos, quando por ganho excessivo de peso suspendeu a olanzapina sem orientação médica. Cerca de um ano depois, teve recorrência de mania psicótica.

Neste episódio, houve tentativa de associação do aripiprazol ao lítio pelo perfil metabólico mais favorável que o da olanzapina, porém, apesar do uso dele em dose de até 20 mg/dia, persistia sintomático, sendo difícil mantê-lo em regime ambulatorial. Logo a seguir, foi tentada a risperidona, na dose de 4 mg/dia, mas, pela presença de sintomas extrapiramidais, foi suspensa. Assim, diante do insucesso com outros AA e por decisão conjunta do médico e do próprio paciente, optou-se por reintroduzir a olanzapina na dose inicial de 20 mg/dia, com redução posterior para 10 mg/dia. Desde então, foi orientado a manter o lítio (litemias de 0,8 mEq/L) e a olanzapina 10 mg/dia, obtendo remissão sintomatológica e funcional.

Contudo, vale relatar que, nesta última década, o paciente tentou, por três vezes, suspender a olanzapina, mas, diante da ameaça de retorno dos sintomas com redução da necessidade de sono e aumento de energia (percebidos por ele mesmo), voltou ao esquema preconizado, com controle maior da dieta e manutenção de atividades físicas, que o ajudavam a controlar o peso sem ter que fazer suspensão do atípico em uso.

Caso clínico 2

• Apresentação

Homem, 63 anos, administrador de empresa.

• Antecedentes pessoais

Hipertenso; tabagista desde os 20 anos de idade; dislipidemia controlada.

• Antecedentes familiares

Filho mais novo de uma prole de oito; histórico familiar positivo para transtorno depressivo recorrente e TB. Possuía três filhos, até então sem manifestação de doença psiquiátrica.

• História da moléstia atual

Paciente relata que sempre fora ansioso e que, em 1980, aos 25 anos, recebeu diagnóstico de transtorno do pânico. Iniciou tratamento com ansiolíticos e ficou bem, fazendo uso contínuo de clonazepam, em doses variadas, com breves períodos de suspensão. Em 1990, apesar do uso do clonazepam 2 mg/dia, sintomas gerais de ansiedade apareceram progressivamente, caracterizando um TAG, o que ocasionou a introdução de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), com mudanças frequentes de substâncias, em decorrência da presença de disfunção sexual; porém, apesar dos sintomas, mantinha sua boa funcionalidade. Naquela ocasião, não tolerou ISRS e ficou apenas em uso do clonazepam, em dose maior de até 4 mg/dia. Vale ressaltar que, para controle da TAG, foram tentadas também a pregabalina e a gabapentina retiradas por efeitos adversos.

Em 2004, teve o primeiro episódio depressivo com características ansiosas e foi-lhe prescrito escitalopram na dose de 10 mg/dia, que pro-

moveu remissão sem causar disfunção sexual. Manteve por cerca de 10 anos esse fármaco, mas fazia suspensões esporádicas por conta própria, exceto do clonazepam, que manteve pela maior parte do tempo.

Em 2014, apresentou outro episódio depressivo moderado com características atípicas e, quando houve aumento do escitalopram para 20 mg/dia associado à bupropiona 150 mg/dia, por queixa de redução da libido, fez uma virada para hipomania. Nesta ocasião, foi suspenso o escitalopram e introduzido o divalproato, pois não aceitava o *carbolitium*. Durante dois anos, apresentou melhoras de quadros predominantemente depressivos que não se sustentavam, apesar de vários tratamentos instituídos.

Em 2017, fez uso de mirtazapina 45 mg/dia e de aripiprazol 10 mg/dia, mas, como mantinha remissão parcial da depressão, foi introduzido o lítio (litemia de 0,8 mEq/L), que acarretou melhora significativa dos sintomas depressivos no geral; contudo, tinha momentos de angústia, irritabilidade e uso abusivo de bebidas alcoólicas, sugerindo estado misto. Neste momento, houve aumento do lítio e retirada lenta da mirtazapina, que resultou em recaída do episódio depressivo moderado. Diante dessa evolução, foi mantido o lítio, retirado lentamente o aripiprazol, reintroduzida a mirtazapina em dose menor de 30 mg/dia e acrescentados 300 mg da quetiapina, o que promoveu estabilização satisfatória dos sintomas até a presente data.

Comentários finais

Os casos clínicos aqui apresentados denotam questões difíceis e frequentes na abordagem do portador de TB, tais como início da doença com depressão e ansiedade; heterogeneidade sintomatológica; apresentação de mania com sintomas psicóticos e outra com hipomanias; e, por fim, a dificuldade de tratamento pela emergência de efeitos adversos, tais como o ganho de peso e as disfunções sexuais, promovendo a não adesão medicamentosa. Levando em con-

sideração muitas dessas dificuldades, o uso de antipsicóticos atípicos torna-se uma necessidade para muitos pacientes, pois o controle satisfatório da doença não é alcançado apenas com o uso de estabilizadores de humor.

Dessa forma, independentemente do tipo de fármaco escolhido para o tratamento, a meta é impedir a persistência de sintomas residuais e restaurar a remissão funcional dos pacientes. Para este fim, devemos lembrar também que é

importante seguir com doses plenas dos medicamentos, dentro do limite de tolerabilidade, persistindo no tempo certo para que haja efeito terapêutico. Pacientes com tratamentos inadequados, que persistem com sintomas residuais hipomaníacos ou depressivos, têm perdas neuronais que aumentam a chance de refratariedade ao tratamento. Inicia-se um ciclo de crises que gera mais crises (efeito *Kindling*), o que impossibilita a remissão.

Referências

1. International Classification of Diseases (ICD). Mortality and Morbidity Statistics. 2018. Chapter 06. Mental, Behavioural or Neurodevelopmental Disorders; 2018:22-30.
2. Merikangas K, Jin R, He J, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. Arch Gen Psychiatry. 2011 68(3):241-251.
3. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders (RANZCP). Aust N Z J Psychiatry. 2015;49(12):1087-1206.
4. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol. 2016;30(6):495-553.
5. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97-170.
6. Baldessarini R, Leonardo T, Vazquez G. Pharmacological treatment of adult bipolar disorder. Mol Psychiatry. 2019 Feb;24(2):198-217.
7. Buoli M, Serati M, Altamura AC. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than mono-therapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. J Affect Disord. 2014;152-154:12-8.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., sob encomenda de Farmoquímica, em março de 2020.
MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.



CONTRAINDICAÇÕES: CONTRAINDICADO EM PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE CONHECIDA A QUALQUER COMPONENTE DE SUA FÓRMULA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O USO DE QUETIAPINA CONCOMITANTE COM OUTROS FÁRMACOS CONHECIDOS POR CAUSAR DESEQUILÍBRIO ELETROLÍTICO OU POR AUMENTAR O INTERVALO QT DEVE SER FEITO COM CAUTELA; MEDICAÇÕES COM EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS (MUSCARÍNICOS).

Tracox® (hemifumarato de quetiapina). **Apresentações:** Comprimidos revestidos – hemifumarato de quetiapina de 25, 100 e 200 mg - embalagens com 7, 15 e 30 comprimidos. **Indicações:** indicado para o tratamento da esquizofrenia, como monoterapia ou adjuvante no tratamento dos episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar, dos episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar, no tratamento de manutenção do transtorno afetivo bipolar I (episódios maníaco, misto ou depressivo) em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato, e como monoterapia no tratamento de manutenção no transtorno afetivo bipolar (episódios de mania, mistos e depressivos). **Contraindicações:** contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula. **Advertências e precauções:** Ideação suicida e comportamento suicida ou piora clínica; Neutropenia e agranulocitose; Aumentos de glicose no sangue e hiperglicemia; Aumentos de triglicérides e colesterol e diminuição de HDL; Agravamento de mais de um dos fatores metabólicos de peso, glicemia e lipídeos; Precaução em pacientes com doença cardiovascular conhecida, doença vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão; Disfagia; Sintomas extrapiramidais (EPS); Síndrome neuroléptica maligna; Discinesia tardia; Convulsões; Prolongamento do intervalo QT; Cardiomiopatias e miocardites; Reações Adversas cutâneas graves; Sintomas de abstinência por descontinuação aguda; Uso indevido e abuso; Efeitos anticolinérgicos (muscarínico); Níveis de prolactina; Hemifumarato de quetiapina não está aprovado para o tratamento de pacientes idosos com psicose relacionada à demência; Pacientes devem ser orientados a não dirigir veículos ou operar máquinas até que a suscetibilidade individual seja conhecida. **Interações medicamentosas:** Cuidado em combinação com outros fármacos de ação central e com álcool; O uso de quetiapina concomitante com outros fármacos conhecidos por causar desequilíbrio eletrolítico ou por aumentar o intervalo QT deve ser feito com cautela; Medicamentos com efeitos anticolinérgicos (muscarínicos); A co-administração de hemifumarato de quetiapina e outro indutor de enzima microssomal, fenitoína, também causou aumentos na depuração da quetiapina. **Reações adversas:** As reações adversas a medicamentos (ADRs) mais comumente relatadas com a quetiapina (>10%) são: sonolência, tontura, boca seca, sintomas de abstinência por descontinuação, elevação nos níveis séricos de triglicérides, elevação no colesterol total (predominantemente no LDL) redução do colesterol HDL, aumento de peso, redução da hemoglobina, de sintomas extrapiramidais. **Posologia:** Esquizofrenia, episódios de mania associados ao transtorno afetivo bipolar: deve ser administrado duas vezes ao dia. Manutenção do transtorno afetivo bipolar I em combinação com os estabilizadores de humor lítio ou valproato: deve ser administrado duas vezes ao dia. Episódios de depressão associados ao transtorno afetivo bipolar: deve ser administrado à noite, em dose única diária. Verifique na bula a posologia para cada tipo de patologia associada e com o médico. M.S. 1.0390.0194. Farmoquímica S/A. CNPJ 33.349.473/0001-58, VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. SAC 0800 025 0110. Para ver o texto de bula na íntegra, acesse o site www.fqm.com.br. Material destinado exclusivamente aos profissionais de saúde habilitados a prescrever e dispensar medicamentos.

1600007966 - Março/2020

Material destinado exclusivamente à classe médica

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

0800 025 0110
sac@fqm.com.br

FQM