

■ Artigo Original

Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar

Diagnosis, Treatment and Prevention of Mania and Hipomania within the Bipolar Disorder

RICARDO ALBERTO MORENO¹

DORIS HUPFELD MORENO²

ROBERTO RATZKE³

Resumo

Pelo menos 5% (Moreno, 2004 e Angst *et al.*, 2003) da população geral já apresentou mania ou hipomania. A irritabilidade e sintomas depressivos durante episódios de hiperatividade breves e a heterogeneidade de sintomas complicam o diagnóstico. Doenças neurológicas, endócrinas, metabólicas e inflamatórias podem causar uma síndrome maníaca. Às vezes, a hipomania ou a mania são diagnosticadas de forma errada como normalidade, depressão maior, esquizofrenia ou transtornos de personalidade, ansiosos ou de controle de impulsos. O lítio é a primeira escolha no tratamento da mania, mas ácido valpróico, carbamazepina e antipsicóticos atípicos são também frequentemente utilizados. A eletroconvulsoterapia está indicada na mania grave, psicótica ou gestacional. A maioria dos estudos controlados para a profilaxia de episódios maníacos foi realizada com lítio e mais estudos são necessários para investigar a eficácia profilática do valproato, da olanzapina e de outras medicações. O tratamento e a profilaxia da hipomania foram pouco estudados e, de modo geral, seguem as mesmas diretrizes usadas para a mania.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, mania, hipomania, diagnóstico, tratamento.

Recebido: 17/11/2004 - Aceito: 07/01/2005

1 Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

2 Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

3 Médico Assistente de Psiquiatria da Faculdade Evangélica do Paraná.

Endereço para correspondência: Ricardo A. Moreno. Rua Capote Valente, 432, cj. 35 – 05409-001 – São Paulo – SP. Tel: (11) 3068-0150; fax: (11) 3063-3417; e-mail: rmoreno@sti.com.br

Abstract

At least 5% (Moreno, 2004 e Angst *et al.*, 2003) of the general population have presented mania or hypomania. Irritability and depressive symptoms during brief hyperactivity episodes and the heterogeneity of symptoms complicate the diagnosis. Neurological, metabolic, endocrine, inflammatory diseases, besides drugs intoxication and abstinence can cause a manic syndrome. Sometimes hypomania or mania are misdiagnosed as normality, major depression, schizophrenia, personality, anxiety and impulse control disorders. Lithium is the first treatment choice for episodes of mania. Valproic acid, carbamazepine and atypical antipsychotics are frequently used as well. Electroconvulsive therapy should be used in severe, psychotic or gestational mania. For the prophylaxy of manic episodes, lithium is the medication with most controlled studies. More studies are needed to investigate the prophylactic efficacy of valproate, olanzapine and other medications. The treatment and prophylaxis of hypomania remains understudied, and usually follows the guidelines used for mania.

Key words: Bipolar disorder, mania, hypomania, diagnosis, treatment.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) é um dos quadros nosológicos mais consistentes ao longo da história da medicina e as formas típicas (euforia – mania, depressão) da doença são bem caracterizadas e reconhecíveis, permitindo o diagnóstico precoce e confiável. A mania é o mais característico dos episódios e, apesar de freqüente e incapacitante (é o que mais resulta em internações agudas em virtude das graves mudanças de comportamento e conduta que provoca), é pouco estudada e diagnosticada. A hipomania, sua forma mais leve, era praticamente desconhecida pela maioria dos clínicos, sendo confundida com a normalidade ou transtornos de personalidade *borderline*, histriônico, narcisista ou anti-social. Nos últimos anos, o interesse nestes quadros aumentou, com maiores pesquisas em diagnóstico, neurobiologia, epidemiologia e tratamento. Apesar disso, a identificação de pacientes pertencentes ao amplo grupo de bipolares, embora de suma importância clínica, social e econômica, e apesar da terapêutica disponível, continua sendo pouco ou tardiamente diagnosticado e inadequadamente tratado. Em nosso meio, dados recentes do Sistema Único de Saúde de São Paulo (www.datasus.gov.br) refletem indiretamente o problema, pois mais de 10 mil AIHs (Autorizações de Internação Hospitalar) por ano são devidas ao TB. No entanto, em homens, não se mencionam transtornos do humor como indicação para internação e prevalecem os diagnósticos de alcoolismo e esquizofrenia. Neste trabalho foram revisadas as evidências diagnósticas e terapêuticas da mania/hipomania,

além de enfatizar o diagnóstico diferencial (inclusive com a mania orgânica) e os tratamentos importantes pouco abordados, como a eletroconvulsoterapia (ECT).

Descrição do quadro clínico

Mania

A mania afeta o humor e as funções vegetativas, como sono, cognição, psicomotricidade e nível de energia. Em um episódio maníaco clássico, o humor é expansivo ou eufórico, diminui a necessidade de sono, ocorre aumento da energia, de atividades dirigidas a objetivos (por exemplo, o paciente inicia vários projetos ao mesmo tempo), de atividades prazerosas, da libido, além de inquietação e até mesmo agitação psicomotora. O pensamento torna-se mais rápido, podendo evoluir para a fuga de idéias. O discurso é caracterizado por prolixidade, pressão para falar e tangencialidade. As idéias costumam ser de grandeza, podendo ser delirantes. Geralmente a crítica está prejudicada e os julgamentos emitidos se afastam da realidade do paciente.

A maior dificuldade no diagnóstico ocorre em episódios em que há irritabilidade, idéias delirantes paranóides, agitação psicomotora e sintomas depressivos com labilidade afetiva. Quando sintomas depressivos estão presentes em grande quantidade, o quadro é denominado de episódio misto ou até mesmo de depressão agitada. Não há consenso sobre o número de sintomas necessários para esta diferenciação. Há muito tempo se conhecem os estágios de agravamento na evolução natural desses episódios quando não tratados (Tabela 1).

Tabela 1. Estágios da mania.

	Estágio I	Estágio II	Estágio III
Humor	Lábil, eufórico, irritável se contrariado	Disforia e depressão, hostil e irado	Claramente disfórico, em pânico, desesperado
Pensamento e cognição	Expansivo, grandioso; hiperconfiante; pensamento acelerado, coerente ou tangencial; preocupações religiosas e sexuais	Fuga de idéias, desorganização, idéias deliróides	Incoerente, associações frouxas, bizarro, idiossincrásico, alucinações, desorientação idéias de referência idéias deliróides
Comportamento	Aceleração psicomotora, maior iniciativa de discurso, gastos, tabagismo e telefonemas excessivos	Hiperatividade, maior pressão do discurso, agressões físicas	Atividade frenética e bizarra
Sinonímia	Hipomania	Mania franca	Mania delirante (Psicose indiferenciada)

Fonte: Carlson e Goodwin, 1973.

As classificações mais utilizadas em psiquiatria enfatizam o quadro clássico da mania. O diagnóstico pelo DSM-IV requer humor persistente e anormalmente elevado, expansivo ou irritável durando pelo menos uma semana. Caso seja necessária a hospitalização antes de uma semana, o diagnóstico também pode ser feito. Além da alteração de humor, pelo menos três (ou quatro se o humor é irritável) dos seguintes sintomas devem estar presentes: grandiosidade, necessidade diminuída de sono, pressão para falar, fuga de idéias ou pensamentos correndo, distratibilidade, aumento da atividade dirigida a objetivos ou agitação psicomotora, envolvimento excessivo em atividades prazerosas. Uma falha dessa classificação é não citar sintomas psicóticos entre os critérios, apenas especificadores. Outra é excluir, para o diagnóstico, a mania induzida por antidepressivos.

A CID-10 é vaga na sua definição, apesar de enfatizar a mania com e sem sintomas psicóticos. Exige no seu manual clínico a presença de elevação do humor, que não basta ser irritável, e não operacionaliza uma duração mínima ou um número mínimo de sintomas. Inclui também como sintomas o aumento de energia, a diminuição da necessidade de sono, a distratibilidade, a grandiosidade, a pressão para falar e a perda das inibições sociais. Em 2001, Akiskal *et al.* propuseram novos critérios para o diagnóstico de mania. Enfatizaram a ativação psicomotora como central na mania, humor depressivo ou ansioso, além de eufórico ou irritável, ausência de crítica e quatro dos seguintes sintomas: aumento de energia, diminuição da necessidade de ajuda, grandiosidade, sociabilidade excessiva, aumento da libido, fuga de idéias e distratibilidade.

Hipomania

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 hospitalização.

No DSM-IV a duração mínima de quatro dias é necessária para a confirmação do diagnóstico. Os sintomas são os mesmos da mania e também exclui como hipomania aquela induzida por antidepressivos. A CID-10 cita apenas “vários dias” como necessários para preencher o critério de hipomania. Um estudo de validação epidemiológica prospectiva demonstrou que até mesmo um dia já é suficiente para o diagnóstico de hipomania, sendo a duração modal de dois dias (Angst, 1998).

Os estados patológicos de elevação do humor são acompanhados de vários graus de sintomas depressivos e prejuízos funcionais. Embora os instrumentos diagnósticos separem hipomania, mania e estados mistos, muitas vezes é difícil discriminá-los de forma confiável. O paciente bipolar tipo I comumente exibe um curso que flutua entre esses episódios em uma progressão que em alguns momentos parece ordenada e, em outros, caótica. Na prática clínica, o grau de incapacitação e as alterações de comportamento, como agressividade, agitação, psicose, falta de crítica e da capacidade de julgamento da realidade, além dos

comprometimentos sociais e ocupacionais, chamam a atenção e levam à intervenção médica. O que diferencia mais frequentemente episódios de depressão e os de elevação do humor é a variabilidade de sintomas durante o dia. Pacientes em mania podem ter horas ou dias sem sintomas francos e, em alguns casos, a elevação do humor é mais bem caracterizada como um estado de hiper-reatividade a estímulos.

Outros fatores também interferem para o não-reconhecimento da mania, hipomania e dos estados mistos, tais como (Akiskal *et al.*, 2000): não investigar hipomania; confundir sintomas psicóticos com esquizofrenia ou sintomas hipomaníacos com comportamentos normais; não distinguir episódios mistos de transtornos de personalidade, impulsividade com bulimia ou com transtorno associado ao uso de substâncias; e não consultar o informante ou usar outras fontes de dados. Pacientes e familiares podem considerar a hipomania como normal, não procurar tratamento ou esquecer de relatar episódios anteriores. Por outro lado, pacientes podem apresentar ausência de crítica do estado mórbido motivada por ignorância, preconceito ou medo, ou mesmo pela presença de sintomas psicóticos. Além disso, os instrumentos diagnósticos focam apenas a polaridade e não o curso da doença, e a hipomania não requer disfunção social/ocupacional para o diagnóstico pelo DSM-IV. A avaliação transversal (estado clínico atual) e longitudinal (frequência, gravidade e consequências de episódios passados) devem ser levadas em consideração para o diagnóstico e requer atenção cuidadosa na história clínica.

Diagnóstico diferencial

A mania, particularmente nas formas mais graves associadas a delírios paranóides, agitação e irritabilidade, pode ser difícil de distinguir da esquizofrenia, que apresenta em geral maior número de delírios incongruentes com o humor e sintomas *schneiderianos* de primeira ordem (por exemplo: sonorização do pensamento, alucinações auditivas referindo-se ao paciente na terceira pessoa), além de sintomas negativos, como embotamento afetivo. Idéias delirantes de grandeza também podem aparecer na esquizofrenia, porém sem o humor expansivo ou eufórico observado na mania.

A hipomania pode ser confundida com estados de humor normais, como a alegria e a irritabilidade que costumam ter fatores desencadeantes positivos ou negativos (como uma boa ou má notícia), que não necessariamente são percebidos pelos outros como diferentes do padrão habitual de humor da pessoa, não causam prejuízos, nem acarretam envolvimento com atividades de risco ou diminuição na necessidade de sono. A hipomania pode ou não ter fatores desencadeantes, podendo estes ser positivos ou negativos, como o falecimento do cônjuge. Frequentemente, a hipomania e o transtorno bipolar tipo II podem ser confundidos

com transtornos de personalidade, como o anti-social, o narcisista, o histriônico e o *borderline*. O DSM-IV resolve o problema deste diagnóstico diferencial permitindo a comorbidade destes quadros. Os transtornos de personalidade costumam ser mais crônicos, com início na infância ou na adolescência e ter pior resposta ao tratamento medicamentoso. A história familiar de transtorno do humor também auxilia no diagnóstico diferencial.

A mania e a hipomania com irritabilidade devem ser diferenciadas da depressão unipolar. Nesta, se houver agitação psicomotora, não é tão intensa quanto no TB. O humor depressivo costuma estar presente, a maior parte do tempo, na depressão e não na hipomania ou mania. O diagnóstico diferencial também deve ser feito com transtornos ansiosos que costumam acompanhar as depressões, como o de ansiedade generalizada. De acordo com Akiskal *et al.* (2001), as manias também podem ser caracterizadas por humor ansioso. Novamente a agitação da ansiedade generalizada é menor que a da mania. A história familiar de TB também auxilia no diagnóstico diferencial. Os transtornos de controle de impulsos, como cleptomania, piromania e transtorno explosivo intermitente devem ser diferenciados da hipomania e da mania. Em geral, estes são caracterizados apenas pelo descontrole da impulsividade, sem queixas de aumento de energia, agitação psicomotora ou diminuição da necessidade do sono, e o descontrole da impulsividade também costuma ser maior no TB. Outro diagnóstico diferencial importante é com a intoxicação ou abstinência de substâncias, já que frequentemente o TB apresenta comorbidade com o abuso ou a dependência de álcool ou outras substâncias. Muitas vezes, o diagnóstico diferencial só é possível por meio de uma pesquisa toxicológica de sangue ou urina.

Quadros orgânicos que podem gerar estados hipomaníacos/maníacos

A denominação “orgânica” para doenças clínicas, que costumam ser abordadas por outras especialidades médicas, em oposição a “funcionais” para os transtornos mentais não é correta, pois há cada vez mais evidências de alterações orgânicas também nas doenças psiquiátricas, como no transtorno bipolar ou na esquizofrenia. Porém, o termo “orgânico” foi consagrado pelo uso, sendo assim utilizado neste artigo. A mania pode ser originada pelo uso ou pela abstinência de substâncias (Tabela 2). O uso de anfetaminas ou cocaína, por exemplo, pode originar um quadro indistinguível da hipomania ou mania espontânea, assim como sintomas da abstinência de álcool ou sedativos. Várias doenças neurológicas, como epilepsia, traumatismo craniocéfálico, acidente vascular cerebral, ou, ainda, endócrinas ou metabólicas, a exemplo do hipertireoidismo, podem causar quadros maniformes (Tabela 3).

Tabela 2. Substâncias associadas à hipomania e à mania.

Álcool	Buspirona	L-glutamina
Alfa-interferon	Captopril	Loxapina
Anfetaminas	Ciclobenzaprina	Metoclopramida
Antagonistas histamínicos H ₂	Ciclosporina	Narcóticos
Anticonvulsivantes	Cloroquina	Ofloxacina
Antidepressivos	Cocaína	Procarbazina
Antiparkinsonianos	Corticosteróides	Propafenona
Baclofeno	Dapsona	Pseudo-efedrina
Barbitúricos	Dietiltoluamida	Quinacrina
Benzodiazepínicos	Esteróides anabólicos	Sulfonamidas
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Hormônios tireoidianos	Teofilina
Bromocriptina		Zidovudina

Fonte: adaptado de Dubovsky e Dubovsky, 2004

Tratamento

Nos últimos anos, o tratamento do TB tem avançado consideravelmente com o uso de anticonvulsivantes e, mais recentemente, de antipsicóticos atípicos. Teoricamente, os tratamentos que corrigem a fisiopatologia subjacente à mania melhoram todos os sinais e sintomas associados à elevação patológica do humor e, até o momento, não se dispõe deste tratamento. O tratamento medicamentoso visa restaurar o comportamento, controlar sintomas agudos e prevenir a ocorrência de novos episódios. Não se limita apenas à

administração de medicamentos e sim ao gerenciamento de uma doença complexa, que abarca fatores biológicos, psicológicos e sociais, devendo ser implementado pelo médico psiquiatra. A seguir são descritos os passos para o tratamento.

A avaliação diagnóstica é fundamental e a utilização de questionários de auto-avaliação e escalas de avaliação de mudanças circadianas de humor, além de afetivogramas, têm sido úteis na prática clínica. Avaliar a segurança do paciente e das pessoas próximas auxilia na determinação do tipo de tratamento. Todos os pacientes devem ser questionados sobre ideação, intenção, planejamento ou tentativas de suicídio em virtude do risco de 10% a 15% em bipolares tipo I. Os que apresentam risco de suicídio ou de violência devem ser monitorados de perto e a internação hospitalar está indicada em casos de ameaça a si ou a outras pessoas, complicações psiquiátricas ou médicas, resposta inadequada ou ausência de resposta anterior a tratamento. Em caso de recusa do paciente, a internação involuntária pode ser indicada. O ambiente da enfermaria deve ser calmo e estruturado a fim de evitar estímulos que possam incitar a hiper-reatividade característica da mania e hipomania. O tratamento agudo deve ser seguido pelo planejamento e pela execução do tratamento a longo prazo, que requer o estabelecimento e a manutenção de uma aliança terapêutica por meio de um bom relacionamento médico-paciente-família-cuidador, que propicie uma relação terapêutica e de apoio. O psiquiatra deve estar atento a possíveis mudanças no estado clínico, como ciclagem para estados mistos ou depressão, assim como à duração e à gravidade dos episódios.

A psicoeducação do paciente e do familiar ou cuidador é fundamental e tem por objetivo oferecer informações sobre a doença, seu prognóstico e tratamento, propiciando maior entendimento do processo terapêutico e, conseqüentemente, levando a melhor adesão ao tratamento. Isto pode ser feito diretamente pelo médico ou por meio de encontros psicoeducacionais, muitas vezes promovidos por associações de pacientes

Tabela 3. Doenças associadas a síndromes maniformes.

Doenças neurológicas	Epilepsia Doença de Hungtinton Infecções (HIV, neurosífilis) Esclerose múltipla Lesão traumática cerebral Demências Tumores do sistema nervoso central Acidente vascular cerebral
Doenças metabólicas	Insuficiência renal Deficiências vitamínicas Distúrbios hidroeletrólíticos Porfiria aguda intermitente Intoxicação por metais pesados ou toxinas ambientais Doença de Wilson Uremia Encefalopatia hepática
Doenças endócrinas	Hipertireoidismo Doença de Cushing Disfunção da paratireóide
Doenças inflamatórias	Lupus eritematoso sistêmico

Fonte: adaptado de Dubovsky e Dubovsky, 2004

(www.abrata.com.br) ou instituições da rede pública assistencial, assim como pelo do fornecimento de folhetos educativos, livros e *sites* na Internet. Avaliar e estimular sempre a adesão ao tratamento é uma tarefa fundamental porque a ambivalência em relação ao tratamento ocorre a qualquer momento e por vários motivos, como falta de discernimento (não ser possuidor de uma doença ou estar curado) ou crenças pessoais (querer vivenciar a “alegria e bem-estar” da hipomania/mania). Efeitos colaterais das medicações, seu custo e outras demandas do tratamento a longo prazo devem ser discutidos com o paciente e seu familiar/cuidador de forma efetiva. Estar alerta e ensinar ao paciente a identificar estressores psicossociais e outros fatores que levem à piora ou ao desencadeamento de crises é fundamental e exige vigilância constante. É importante vigiar possíveis mudanças no estilo de vida e estimular um padrão regular de atividades e de sono. Trabalhar junto com o paciente e seu familiar/cuidador na identificação precoce de sinais e sintomas de recaída auxilia numa intervenção rápida e incisiva, e pode evitar a progressão de um episódio. Os pacientes, muitas vezes, apresentam seqüelas emocionais e funcionais de cada episódio e isto também deve ser avaliado e abordado no tratamento por meio de intervenções psicológicas, como psicoterapias, grupos de orientação ou de auto-ajuda e participação em associações de pacientes e familiares (Roso *et al.*, 2005).

Tratamento da mania aguda

O objetivo do tratamento da mania aguda é controlar sinais e sintomas de forma rápida e segura, e restabelecer o funcionamento psicossocial a níveis normais. A escolha do tratamento inicial leva em conta fatores clínicos, como gravidade, presença de psicose, ciclagem rápida ou episódio misto e preferência do paciente, quando possível, levando em conta os efeitos colaterais. Critérios clínicos como uso de antipsicótico intramuscular em casos de agitação e maior número de evidências da literatura sobre eficácia também devem ser utilizados para nortear a seleção do medicamento.

Ao selecionar um medicamento antimaniaco, deve-se dar preferência às medicações com maiores evidências de ação: lítio, valproato (ácido valpróico, divalproato) e carbamazepina (CBZ), além dos antipsicóticos típicos, como clorpromazina e haloperidol, e dos atípicos olanzapina e risperidona; por serem mais novos, há menos estudos com ziprasidona, quetiapina e aripiprazole. A combinação de um antipsicótico com lítio ou valproato pode ser mais efetiva do que cada um deles isoladamente. Em casos de mania grave, recomenda-se como primeira opção a combinação de lítio e um antipsicótico atípico ou valproato com antipsicótico atípico (*Work Group on Bipolar Disorder – WGBD*, 2004). Para pacientes

menos graves, a monoterapia com lítio, valproato ou um antipsicótico atípico, como a olanzapina, pode ser suficiente. Existem menos evidências sustentando a indicação de aripiprazole, ziprasidona e quetiapina em lugar de outro antipsicótico atípico e de CBZ ou oxcarbazepina (OXC) em vez de lítio ou valproato. Embora os dados sobre a eficácia da OXC permaneçam limitados, este medicamento pode ter eficácia equivalente e melhor tolerabilidade que a CBZ. O uso concomitante de benzodiazepínicos (BDZ) pode ser útil se comparado com o de antidepressivos (AD), que podem precipitar ou exacerbar mania/hipomania ou estados mistos e, de modo geral, deveriam ser descontinuados e evitados quando possível.

Lítio

O lítio continua sendo o medicamento de primeira escolha, apresenta maior número de estudos controlados demonstrando sua eficácia na mania/hipomania e na prevenção de recorrências. Além disso, é o único com efeito na prevenção do suicídio em bipolares; o risco de morte por suicídio foi 2,7 vezes maior durante o tratamento com divalproato que com lítio (Goodwin *et al.*, 2003; Dunner, 2004). O lítio costuma ter melhor resposta em episódios clássicos de mania, com humor eufórico e sem muitos sintomas depressivos ou psicóticos. O curso mania–depressão–eutímia favorece a resposta ao lítio, ao contrário do curso depressão–mania–eutímia. Seu início de ação é mais lento, comparado com valproato e antipsicóticos (WGBD, 2004).

Em cinco estudos clínicos comparados com placebo, sendo um deles randomizado, comparado também ao divalproato sódico, o lítio demonstrou eficácia superior ao placebo em torno de 70% de um total de 124 pacientes (WGBD, 2004). Nos estudos comparativos com outra droga ativa, todos randomizados, a eficácia do lítio se equiparou às do ácido valpróico, da carbamazepina, da risperidona, da olanzapina, da clorpromazina e do haloperidol. Entre estes, somente três comparativos com a clorpromazina tiveram amostras suficientes para detectar diferenças de eficácia entre os tratamentos. Estudos abertos, sendo dois ensaios clínicos, um estudo longitudinal e uma revisão com análise secundária dos dados, e três randomizados (dois dos quais revisões com análise secundária de dados), indicaram que o lítio é mais eficaz na mania pura e menos no tratamento dos estados mistos (WGBD, 2004).

Anticonvulsivantes

O valproato é o anticonvulsivante melhor estudado na mania aguda, com sete estudos randomizados, controlados, e 16 não-controlados, evidenciando eficácia em 60% dos casos. Entre os ensaios clínicos

randomizados, a resposta clínica foi de 48% a 53%: quatro foram comparativos com o placebo, sendo dois estudos pequenos de *cross-over* e dois paralelos, um comparado ao lítio e dois à olanzapina (WGBD, 2004). Num deles a eficácia foi semelhante, no outro a olanzapina foi superior ao divalproato. Finalmente, houve resposta comparável ao haloperidol em um ensaio randomizado, aberto (WGBD, 2004). Duas análises secundárias do estudo comparativo com lítio e placebo e outro ensaio randomizado comparativo com o lítio sugeriram que sintomas depressivos acentuados durante a mania e vários episódios anteriores, assim como estados mistos, evidenciaram melhor resposta ao valproato (WGBD, 2004). Outros preditores de boa resposta incluíam a ciclagem rápida, comorbidade com transtornos ansiosos, abuso de álcool e substâncias, retardo mental, antecedentes de traumatismo craniano e lesões neurológicas (Moreno *et al.*, 2004).

O uso terapêutico da CBZ na mania aguda foi objeto de 15 estudos controlados com placebo, antipsicóticos e lítio mostrando uma eficácia em 50% a 60% dos casos (Moreno *et al.*, 2004). Contudo, a interpretação dos resultados foi dificultada pela associação com outros medicamentos na maioria deles, e sua ação antimaniaca é menos convincente do que a do lítio ou do valproato. Nos ensaios realizados apenas com as drogas de comparação, a CBZ foi superior ao placebo em um estudo clínico randomizado de *cross-over* e menos eficaz e associada à maior necessidade de medicação acessória que o valproato em outro estudo randomizado de 30 pacientes hospitalizados, comparável ao lítio em dois estudos randomizados e à clorpromazina em outros dois ensaios clínicos, um deles randomizado (WGBD, 2004).

Outros anticonvulsivantes, como oxcarbazepina (OXC), gabapentina e topiramato, apresentam evidências menos consistentes de eficácia na mania aguda. Em virtude da eficácia teoricamente semelhante à da CBZ, por não apresentar auto-indução enzimática, porém melhor tolerabilidade, a OXC estaria indicada em pacientes que não toleram a CBZ. Sua ação antimaniaca foi investigada em dois estudos *cross-over* e três controlados, dois deles randomizados, comparados com haloperidol, valproato e lítio, todos com pequena amostra de pacientes (Yatham, 2004). Pelo seu potencial de uso terapêutico, preferencialmente em manias leves a moderadas, associado a um bom perfil de efeitos colaterais, ela vem sendo investigada recentemente em estudos naturalísticos em associação ou isoladamente, em diferentes grupos de pacientes com TB, apontando para uma eficácia em metade dos pacientes (Yatham, 2004).

Em dois estudos clínicos randomizados de gabapentina *versus* placebo e de associação da gabapentina ou placebo a lítio, valproato ou ambos, a ação foi semelhante ou inferior ao placebo, respectivamente (WGBD, 2004). Entretanto, estudos duplo-cegos sugeriram que

ela possui ação ansiolítica acentuada e pode ser útil no tratamento da síndrome do pânico e da fobia social (Yatham, 2004). Quanto ao topiramato, estudos abertos e relatos de casos sugeriram efeitos benéficos do uso combinado, principalmente em casos de mania ou estados mistos com má resposta aos tratamentos, em que cerca de 50% (n = 225) dos pacientes responderam (Moreno *et al.*, 2004). Em quatro ensaios clínicos controlados com placebo, dois dos quais comparados com o lítio, sua ação antimaniaca não foi confirmada (Yatham, 2004). Relatos de casos e estudos abertos apontam para eficácia em comorbidades com abuso e dependência de substâncias, migrânea e transtornos do comer compulsivo (Yatham, 2004). Há evidências de diminuição de peso e de alterações cognitivas importantes com seu uso. A lamotrigina (LTG) não apresenta até o momento evidências consistentes de ação antimaniaca. Em quatro estudos randomizados, todos com falhas metodológicas e amostras pequenas, sendo três comparados com placebo, a LTG não se destacou como medicação antimaniaca (Yatham, 2004).

Benzodiazepínicos

Entre os benzodiazepínicos (BDZ), o clonazepam e o lorazepam foram estudados em sete ensaios clínicos controlados, randomizados com placebo, haloperidol e lítio, isoladamente ou associados ao lítio. Metanálise bayesiana de ambos na mania aguda concluiu que, apesar das falhas metodológicas confundindo os resultados, o clonazepam é útil e seguro, mas os dados sobre o lorazepam são inconclusivos (Curtin e Schulz, 2004). Ao contrário de outros BDZ, o lorazepam é bem absorvido pela via intramuscular, mas, em estudo randomizado placebo-controlado com olanzapina intramuscular, esta última demonstrou maior efeito na agitação maníaca (WGBD, 2004). No geral, os estudos sugerem que o uso combinado de BDZ pode ser útil enquanto se aguarda o efeito terapêutico do tratamento primário (WGBD, 2004).

Antipsicóticos

Sintomas psicóticos (alucinações e delírios) são mais frequentes em episódios de mania do que na depressão bipolar. A presença de sintomas psicóticos congruentes com o humor não prediz desfecho mais favorável, e idade de início precoce da mania psicótica sugere maior gravidade do transtorno. Na presença de sintomas psicóticos, o clínico tende a associar medicamentos antipsicóticos, embora não sejam absolutamente necessários; assim, deve-se dar preferência aos atípicos pelos efeitos colaterais mais benignos.

A eficácia dos antipsicóticos típicos foi evidenciada em ensaios clínicos randomizados comparativos com o lítio, exibindo efeito clínico semelhante, e a clorpro-

mazina foi estudada de forma controlada com placebo (WGBD, 2004). A ação do haloperidol foi investigada em ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, com a risperidona e a olanzapina, mostrando-se superior ao placebo e semelhante às drogas ativas (Moreno *et al.*, 2004). Seu uso tem diminuído com o advento dos antipsicóticos atípicos, em virtude dos efeitos adversos extrapiramidais e do risco de causar sintomas depressivos. Atualmente o uso de antipsicóticos típicos está justificado apenas em casos de difícil controle e pelo custo do tratamento.

A olanzapina é o antipsicótico atípico mais estudado na mania aguda como terapia isolada ou adjuvante e, assim como a maioria destes medicamentos, apresenta menos efeitos extrapiramidais e maior risco de ganho de peso, hipercolesterolemia e hiperglicemia. Foi eficaz em dois grandes ensaios randomizados controlados com placebo e em uma série de outros, também randomizados e duplo-cegos, comparados com lítio, divalproato e haloperidol (WGBD, 2004). Também foi superior ao placebo em um ensaio randomizado de associação a lítio ou divalproato (WGBD, 2004). Os antipsicóticos atípicos risperidona, ziprasidona e aripiprazole foram eficazes na mania aguda em estudos clínicos randomizados controlados com placebo, e a quetiapina na terapia adjuvante ao divalproato em um estudo pequeno com adolescentes e em estudo clínico randomizado controlado com placebo associado a lítio ou valproato (Sachs *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2004; WGBD, 2004). Quando associada a lítio, divalproato ou CBZ em dois estudos controlados, duplo-cegos randomizados, a risperidona foi superior ao placebo, e equiparou-se a ele na combinação com a CBZ, que reduziu seus níveis plasmáticos em 40% (Moreno *et al.*, 2004). Em monoterapia, ensaios clínicos randomizados recentes, controlados com placebo, apontam para a eficácia da risperidona na mania aguda (Hirschfeld *et al.*, 2004; Moreno *et al.*, 2004). Em relação a antipsicóticos mais novos, há menos estudos. A ziprasidona foi mais eficaz que o placebo em ensaio clínico randomizado controlado com placebo (Moreno *et al.*, 2004). Também em estudos randomizados, o aripiprazol demonstrou eficácia superior ao placebo e ao haloperidol na mania aguda e em estados mistos, sem causar ganho de peso (Lyseng-Williamson e Perry, 2004).

Não há estudos placebo-controlados com a clozapina, mas um ensaio clínico randomizado de um ano de duração em bipolares e esquizoafetivos resistentes e outro estudo aberto na mania resistente apontaram para sua eficácia nestes casos de difícil controle sintomatológico (WGBD, 2004).

Eletoconvulsoterapia

A eletroconvulsoterapia (ECT) deve ser considerada para pacientes graves ou resistentes a tratamento ou quando preferida pelo paciente (Macedo-Soares *et al.*, 2004). Três estudos prospectivos, dois deles controlados

randomizados comparados com lítio e de associação ou não à clorpromazina, apontaram para a superioridade da eficácia da ECT (WGBD, 2004). Apesar das amostras pequenas, os resultados foram compatíveis com outros longitudinais retrospectivos de desfecho na mania (WGBD, 2004). Além disso, a ECT é o tratamento potencial para pacientes com episódios mistos ou com mania grave durante a gestação (WGBD, 2004).

A prevenção de novos episódios de mania

Há dois tipos de estudos medicamentosos de longa duração no transtorno bipolar: os estudos de prevenção de recaída e de profilaxia. O primeiro é feito em pacientes que responderam de forma aguda à determinada medicação, a qual é mantida por pelo menos seis meses, nos quais se pesquisa o potencial de prevenção de recaídas ou de retorno dos sintomas do episódio para o qual foi indicado o tratamento agudo. O segundo, de profilaxia, investiga pacientes remitidos (eutímicos) para observar se a medicação realmente previne novos episódios. Pacientes em mania toleram tratamentos agudos e, quando os sintomas remitem, as queixas de efeitos adversos aumentam. Isso pode se dever ao aumento nos níveis plasmáticos ou à variação de percepção estado-dependente. De qualquer forma, mudanças na dosagem e outras intervenções podem ser úteis para evitar rejeição ao tratamento. O tratamento usado na fase aguda deve ser mantido no tratamento de manutenção. As doses devem ser corrigidas e monitoradas no início e a intervalos de uma a duas semanas e, ao atingir-se a estabilização, a dose deve ser mantida por longo período ou pela vida toda.

Para pacientes que apresentam recaída sintomatológica maníaca na vigência do tratamento, o primeiro passo é o de otimizar a dose, assegurando-se de que os níveis plasmáticos estejam na faixa terapêutica ou, se necessário, usar níveis nos limites superiores destes (WGBD, 2004). Pacientes gravemente doentes ou agitados podem necessitar da associação por curto tempo de algum antipsicótico ou BDZ (WGBD, 2004). Quando uma medicação de primeira linha (lítio, divalproato, olanzapina) não controla os sintomas, a terapêutica recomendada é a adição de outra medicação de primeira linha. As alternativas seguintes seriam a adição de CBZ ou OXC, adicionar um antipsicótico caso não tenha sido prescrito, ou trocar de antipsicótico (WGBD, 2004). No caso dos antipsicóticos, a clozapina pode ser particularmente efetiva em casos resistentes a tratamento. Deve-se ter cuidado com a associação de medicamentos por causa da somatória de efeitos colaterais e das interações metabólicas das substâncias.

A única medicação que se mostrou eficaz nos dois tipos de estudo mencionados acima foi o lítio. Ghaemi *et al.* (2004) revisaram 14 estudos controlados, duplo-cegos, randomizados com lítio em 541 pacientes

demonstrando sua eficácia em bipolares tipo I. Estudos recentes que utilizaram a técnica de retirada gradual de lítio em 1.010 pacientes também comprovaram a sua eficácia. Artigos mais antigos com lítio foram criticados pelas elevadas taxas de abandono. Metanálise de Geddes *et al.* (2004) incluiu cinco estudos controlados duplo-cegos de lítio contra placebo, demonstrando mais uma vez a eficácia do lítio na prevenção de episódios maníacos.

Outras medicações não dispõem do mesmo nível de evidências. Adotando rigor no conceito de estabilizador do humor, exigindo eficácia aguda em mania e depressão e eficácia profilática também nestas duas fases, apenas o lítio preencheria estes critérios (ou nem ele, pois sua eficácia profilática em episódios depressivos é questionável). Os custos de estudos controlados duplo-cegos de longa duração é o principal obstáculo para sua realização com novas medicações. Além disso, atualmente os comitês de ética são mais rigorosos, exigindo pacientes menos graves que antigamente, o que aumenta a resposta ao placebo. Esta é uma das explicações para o estudo que comparou valproato com lítio e placebo por um ano, em que não houve diferença entre os grupos na profilaxia de novos episódios de mania ou depressão (Ghaemi *et al.*, 2004). Diversos estudos abertos sugerem a eficácia do divalproato no tratamento profilático de episódios maníacos e depressivos, com resposta em torno de 63%. A ciclagem rápida, o transtorno bipolar tipo II e a presença de alterações neurológicas são descritos como fatores preditores de boa resposta.

O potencial profilático da CBZ começou a ser investigado na década de 1970 em vários estudos controlados e não-controlados, cujos resultados foram enviesados pelo uso combinado de antidepressivos e antipsicóticos. Dois grandes estudos prospectivos recentes compararam a CBZ ao lítio (Moreno *et al.*, 2004). No primeiro, aberto de 2,5 anos, o lítio foi superior à CBZ em bipolares tipo I e comparável nos de tipo II. No segundo estudo, duplo-cego de dois anos de duração, o lítio também foi mais eficaz na prevenção de recorrências que a CBZ, mas a taxa de abandonos foi semelhante (Moreno *et al.*, 2004). Estudos controlados são necessários para melhor avaliação da eficácia profilática de oxcarbazepina, topiramato e gabapentina.

Estudos controlados, randomizados, de manutenção recentes compararam olanzapina com divalproato, lítio e placebo e como terapia adjuvante a lítio ou valproato (Ghaemi *et al.*, 2004). Comparado ao

divalproato, houve eficácia similar ao final de 47 semanas, apesar de a olanzapina produzir remissão sintomática e sindrômica mais precoce que o divalproato. Em estudo de 52 semanas comparativo com o lítio, a olanzapina teve menores taxas de recaída, porém os pacientes foram selecionados pela resposta à olanzapina na fase aguda. Como terapia adjuvante, não houve superioridade significativa da olanzapina sobre o placebo na prevenção de recaídas sindrômicas após 18 meses da associação a lítio ou divalproato. Em uma análise secundária verificou-se que a olanzapina foi superior ao placebo. Também foi superior em pacientes em mania aguda que haviam respondido à olanzapina, levando-se em conta o tempo até a recaída durante um ano de tratamento (Ghaemi *et al.*, 2004).

Conclusão

A hipomania e a mania são freqüentes. Falhas e erros diagnósticos são comuns, portanto os profissionais da saúde mental, além de clínicos gerais, devem conhecer estas síndromes para evitar demora no diagnóstico e na instituição do tratamento ou sua inadequação. Recentemente novas opções terapêuticas melhoraram o tratamento da mania aguda, principalmente das formas atípicas, porém o lítio continua sendo a primeira opção na mania aguda. Outras incluem o valproato, a CBZ e os seis antipsicóticos atípicos disponíveis, com ênfase na olanzapina, seguida pela risperidona, que possuem o maior número de evidências, levando em conta resultados preliminares da eficácia antimaníaca de aripiprazole, ziprasidona e quetiapina. A oxcarbazepina vem sendo cogitada em substituição à CBZ, pressupondo-se eficácia semelhante com melhor perfil de tolerância. Evidências em favor do topiramato são pobres e restringem-se ao uso combinado em casos resistentes, ao passo que a gabapentina e a lamotrigina parecem não possuir eficácia antimaníaca em monoterapia. Em casos resistentes a eletroconvulsoterapia deve ser indicada e, se necessário, utilizar clozapina. Na prevenção de novos episódios afetivos, nenhuma medicação tem o nível de evidências do lítio. Embora as evidências de eficácia do divalproato e da CBZ na prevenção de recorrências permaneçam incertas, ambos são amplamente aceitos como tratamento-padrão para o transtorno bipolar. Nesse sentido, as pesquisas favorecem a olanzapina como agente alternativo de escolha na terapia preventiva.

Referências bibliográficas

- AKISKAL, H.S.; BOURGEOIS, M.L.; ANGST, J. *et al.* - Re-evaluating the Prevalence of and Diagnostic Composition within the Broad Clinical Spectrum of Bipolar Disorders. *J Affect Disord* 1(Suppl 59): S5-S30, 2000.
- AKISKAL, H.S.; HANTOUCHE, E.; BOURGEOIS, M. *et al.* - Toward a Refined Phenomenology of Mania: Combining Clinician-Assessment and Self-report in the French EPIMAN Study. *J Affect Disord* 67: 89-96, 2001.
- ANGST, J. GAMMA, A.; BENAZZI, F. *et al.* - The Emerging Epidemiology of Hypomania and Bipolar II Disorder. *J Affect Disord* 50: 143-151, 1998.
- ANGST, J.; GAMMA, A.; BENAZZI, F. *et al.* - Toward a Re-definition of Subthreshold Bipolarity: Epidemiology and Proposed Criteria for Bipolar – II, Mminor Bipolar Disorders and Hypomania. *J Affect Disord* 73: 133-146, 2003.
- CARLSON, G.A.; GOODWIN, F.K. - The Stages of Mania: a Longitudinal Analysis of the Manic Episode. *Arch Gen Psychiatry* 28: 221-228, 1973.
- CURTIN, F.; SCHULZ, P. - Clonazepam and Lorazepam in Acute Mania: a Bayesian Meta-analysis. *J Affect Disord* 78:201-208, 2004.
- DUBOVSKY, S.L.; DUBOVSKY, A. N. - Transtornos Secundários do Humor. In: Dubovsky, S.L. & Dubovsky, A.N. *Transtornos do Humor*. Artmed, Porto Alegre, 2004.
- DUNNER, D.L. - Correlates of Suicidal Behavior and Lithium Treatment in Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 65 (Suppl 10): 5-10, 2004.
- 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: 217-222, 2004.
- GHAEMI, S.N.; PARDO, T.B.; HSU, D.J. - Strategies for Preventing Recurrence of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 10): 16-23, 2004.
- GOODWIN, F.K.; FIREMAN, B.; SIMON, G.E. *et al.* - Suicide Risk in Bipolar Disorder During Treatment with Lithium and Divalproex. *JAMA* 290:1467-1473, 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: 1057-1065, 2004.
- LYSENG-WILLIAMSON, K.A.; PERRY, C.M. - Aripiprazole in Acute Mania Associated with Bipolar I Disorder. *CNS Drugs* 18: 367-76, 2004.
- MACEDO-SOARES, M.B.; MORENO, R.A.; RIGONATTI, S. *et al.* - Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Treatment-resistant Bipolar Disorder: A Case Series. *Journal of ECT*, submitted, 2004.
- MORENO, D.H. - *Prevalência e Características do Espectro Bipolar em Amostra Populacional Definida da Cidade de São Paulo*. Tese apresentada ao Departamento de Psiquiatria da FMUSP, 2004.
- MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; de MACEDO-SOARES, M.B. *et al.* - Anticonvulsivantes e Antipsicóticos no Tratamento do Transtorno Bipolar. *Rev Brasil Psiquiatria*, 26(Supl III):37-43, 2004.
- ROSO, M.C.; MORENO, R.A.; COSTA, S.E.M. - Intervenção psicoeducacional nos transtornos do humor: a experiência do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA). *Rev Bras de Psiquiatria*, 2005.
- SACHS, G.; CHENGAPPA, K.N.; SUPPES, T. *et al.* - Quetiapine with Lithium or Divalproex for the Treatment of Bipolar Mania: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study. *Bipolar Disord* 6: 213-223, 2004.
- WORK GROUP ON BIPOLAR DISORDER. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder. In: American Psychiatric Association (eds.). *Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders*. Compendium 2004. American Psychiatric Association, Arlington, Virginia, pp. 525-612, 2004.
- YATHAM, LN. - Newer Anticonvulsants in the Treatment of Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry* 65(Suppl 10): 28-35, 2004.