

A lamotrigina pode induzir virada maníaca?

Elie Cheniaux*
Allan Dias*
José Luiz M. Lessa*
Marcio Versiani*

INTRODUÇÃO

O tratamento da depressão bipolar (DBP) tem sido bem menos estudado do que o da mania ou o da depressão unipolar^{1,2}. Até o momento, nenhum antidepressivo teve sua eficácia comprovada na DBP em pelo menos dois ensaios clínicos controlados³. Além disso, há sempre a preocupação de que o antidepressivo possa provocar uma virada maníaca nos pacientes bipolares, o que é bastante comum com os tricíclicos⁴. Por outro lado, os estabilizadores do humor (entre eles o lítio, a carbamazepina e o valproato) parecem ser mais eficazes na mania do que na depressão⁵ e estão associados a um prejuízo cognitivo significativo⁶.

A lamotrigina é um anticonvulsivante que vem sendo utilizado no tratamento do transtorno bipolar (TBP). Vários estudos clínicos indicam que, embora ela não seja útil

na mania aguda nem na prevenção de episódios maníacos, é eficaz na fase aguda da DBP⁵ e na profilaxia de novos episódios depressivos^{7,8}.

Uma grande vantagem do uso da lamotrigina na DBP é que, apesar de sua atividade antidepressiva, ela está associada a uma taxa baixa de virada para a mania ou hipomania, mesmo em monoterapia. No estudo de Calabrese et al.⁵, apenas 5,4% dos deprimidos bipolares que fizeram uso dessa substância apresentaram uma virada, contra 4,6% dos que tomaram placebo, uma diferença não significativa. E no estudo aberto de McElroy et al.⁹, durante 1 ano de tratamento de manutenção com a lamotrigina após um episódio de DPB, os pacientes apresentaram menos episódios maníacos ou hipomaníacos do que no ano anterior. Uma outra importante característica da lamotrigina é a de aparentemente não alterar a cognição^{6,10}. Por outro lado, esse medicamento tem sido associado a um risco acentuado de reações dermatológicas (*rashes*), em geral benignas, mas algumas vezes ameaçadoras à vida¹¹.

* Programa de Ansiedade e Depressão, Subprograma de Transtorno Bipolar, Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Cláudio é natural do Rio de Janeiro (onde reside), é separado, tem nível superior e é funcionário concursado em uma das mais importantes instituições públicas do país. Em novembro de 2000, aos 35 anos, ele estava licenciado do emprego para cursar doutorado. Até então já havia apresentado vários episódios depressivos – o primeiro aos 14 anos – e hipomaníacos, mas jamais fora internado em um hospital psiquiátrico. O diagnóstico formulado na época foi o de TBP tipo II.

Entre novembro de 2000 e agosto de 2001, Cláudio fez uso de lítio e fluoxetina (algumas vezes associados a nortriptilina). Nesse período, os sintomas depressivos flutuaram muito: Cláudio chegou a ficar inteiramente assintomático, mas houve momentos em que piorou significativamente, tendo apresentado inclusive ideação suicida. Em agosto de 2001, quando Cláudio “virou” para um quadro de hipomania, toda a medicação foi retirada, tendo sido introduzido o divalproato em monoterapia. Em dezembro de 2001, por iniciativa própria, Cláudio interrompeu o uso do medicamento, que até então vinha usando de forma irregular, queixando-se de sedação excessiva e de dificuldades para se concentrar e pensar.

Entre dezembro de 2001 e novembro de 2004, Cláudio não aceitava tomar nenhum remédio psiquiátrico. Nesse período, tornou-se um ciclador rápido, tendo apresentado muitos episódios depressivos, seguramente mais de 10 ao ano, que eram de intensidade leve a moderada e duravam, em média, cerca de 4 dias apenas. Episódios de hipomania foram raros e muito curtos, durando às vezes poucas horas e, no máximo, 1 ou 2 dias. Ele não conseguiu concluir o doutorado, mas, apesar dos frequentes episódios depressivos, voltou a trabalhar, e até conseguiu um cargo de chefia, o qual exercia com sucesso. De vez em quando faltava ao trabalho ou chegava atrasado, mas, uma vez remitida a depressão, voltava ao ritmo normal de trabalho.

Em novembro de 2004 – Cláudio tinha agora 39 anos –, como os episódios depressivos estavam se tornando cada vez mais comuns, o próprio paciente solicitou voltar a fazer uso de medicação. No entanto, não admitia tomar novamente o lítio ou o divalproato, que, segundo ele, alteravam seu desempenho intelectual, o qual era essencial em suas atividades profissionais.

A lamotrigina foi então prescrita em monoterapia, numa dose inicial de 12,5 mg em

dias alternados. Dias depois, já com a dose de 25 mg ao dia, o paciente havia apresentado uma melhora significativa dos sintomas depressivos, não sofria nenhum efeito colateral e estava bastante confiante em relação ao tratamento. No mês seguinte, em dezembro, a dose foi aumentada para 50 mg ao dia e, 10 dias depois, Cláudio entrou no que parecia ser um episódio maníaco. Ficou irritado, tornou-se arrogante e suspicaz – mas não delirante – e passou a gastar dinheiro em excesso, sendo que sua libido aumentou muito. O paciente foi orientado a parar imediatamente a medicação e, cerca de 15 dias depois, toda a sintomatologia havia desaparecido. Em março de 2005, sem estar em uso de qualquer psicotrópico, apresentou novamente um episódio depressivo.

DISCUSSÃO

No TBP tipo II, é de enorme importância o tratamento dos episódios depressivos, os quais são mais numerosos, longos e graves do que os hipomaníacos³. Além disso, nesse transtorno mental, o risco de suicídio é maior do que na depressão unipolar e no TBP tipo I².

De acordo com as diretrizes terapêuticas formuladas por especialistas internacionais, nos casos mais leves de DBP, o lítio deve ser usado, em monoterapia. Já nos casos mais graves, a primeira alternativa deve ser a associação de um estabilizador do humor com um antidepressivo. Os estabilizadores do humor mais indicados são o lítio e a lamotrigina, mas o valproato e a carbamazepina também podem ser empregados. Entre os antidepressivos, a preferência recai nos inibidores seletivos de recaptação de serotonina, na bupropiona e na venlafaxina, que induziriam uma virada para a mania menos frequentemente do que os demais^{1,3,12,13}.

Não se sabe se os episódios depressivos no TBP tipo II respondem aos medicamentos da mesma forma que no TBP tipo I². Não há estudos controlados sobre o tratamento da depressão em bipolares do tipo II, e os estudos abertos são muito raros por enquanto. Nestes, foram encontradas respostas favoráveis com a fluoxetina^{14,15}, com a venlafaxina¹⁶ e também com a lamotrigina¹⁷.

No tratamento de Cláudio, correspondendo às expectativas, a lamotrigina levou a uma melhora dos sintomas depressivos, sem causar efeitos colaterais relativos à cognição. Todavia (o que foi surpreendente), sua prescrição esteve associada a uma virada maníaca. Não é

possível afirmar com certeza que a lamotrigina tenha sido a causa desse evento, já que o mesmo pode ocorrer em uso de placebo. Além disso, pode ter havido uma mera coincidência: um episódio maníaco iria emergir mesmo que Cláudio não estivesse tomando nenhuma medicação, em função do curso natural de sua doença. Mas, pelo menos nesse paciente – e talvez em outros casos de pacientes bipolares –, parece ser mais seguro não prescrever a lamotrigina isoladamente, e sim em associação com outro estabilizador do humor, como o lítio, o valproato ou a carbamazepina.

REFERÊNCIAS

- Hilty DM, Brady KT, Hales RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv.* 1999;50:201-13.
- MacQueen GM, Young LT. Bipolar II disorder: symptoms, course, and response to treatment. *Psychiatr Serv.* 2001;52:358-61.
- Thase ME, Sachs GS. Bipolar depression: pharmacotherapy and related therapeutic strategies. *Biol Psychiatry.* 2000;48:558-72.
- Tamada RS, Lafer B. [Manic episodes during antidepressant treatment in bipolar disorder]. *Rev Bras Psiquiatr.* 2003;25:171-6.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:79-88.
- Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry.* 2001;62(Suppl 14):27-33.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, Yatham LN, Asghar SA, Hompland M, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:392-400.
- Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, Yatham LN, Behnke K, Mehtonen OP, et al. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1013-24.
- McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, Suppes T, Huffman RF, Greene P, et al. A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:204-10.
- Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK, Davis KH, Krishnan AA, et al. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:1483-90.
- Calabrese JR, Sullivan JR, Bowden CL, Suppes T, Goldberg JF, Sachs GS, et al. Rash in multicenter trials of lamotrigine in mood disorders: clinical relevance and management. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:1012-19.
- Grunze H, Kasper S, Goodwin G, Bowden C, Baldwin D, Licht R, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders. Part I: Treatment of bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2002;3:115-24.
- Malhi GS, Mitchell PB, Salim S. Bipolar depression: management options. *CNS Drugs.* 2003;17:9-25.
- Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:435-40.
- Simpson SG, DePaulo JR. Fluoxetine treatment of bipolar II depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1991;11:52-4.
- Amsterdam J. Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18:414-17.
- Vieta E, Goikolea M, Benabarre A, Torrent C, Comes M, Martínez-Arán A, et al. [Treatment of bipolar II disorder with lamotrigine]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2003;31:65-8.

RESUMO

Em ensaios clínicos controlados com pacientes bipolares, a lamotrigina tem demonstrado eficácia no tratamento da fase aguda da depressão e, principalmente, na prevenção de novos episódios depressivos. É relatado o caso de um paciente bipolar tipo II, cicladador rápido, que, durante um episódio depressivo, fez uso dessa substância, em monoterapia, e passou a apresentar um quadro maníaco disfórico. Este remitiu logo após a retirada da medicação e foi sucedido por um novo episódio depressivo. Essa ocorrência foi bastante inesperada diante dos dados clínicos da literatura científica, os quais associam a lamotrigina a uma taxa muito baixa de virada para a mania.

Descritores: *Transtorno bipolar, depressão, terapia, lamotrigina.*

ABSTRACT

Controlled clinical trials involving bipolar patients have shown that lamotrigine is effective in acute phase treatment of depression and mainly in the prevention of new depressive episodes. We report the case of a bipolar II, rapid cycling patient who used lamotrigine (in monotherapy) during a depressive episode and developed a dysphoric manic episode. This episode resolved soon after discontinuation of the drug and was followed by a new depressive episode. The occurrence of the dysphoric manic episode was much unexpected, based on the clinical data found in the literature, which associate lamotrigine with a very low rate of switch into mania.

Keywords: *Bipolar disorder, depression, therapy, lamotrigine.*

Title: *Can lamotrigine induce switch into mania?*

RESUMEN

En los ensayos clínicos controlados con pacientes bipolares, la lamotrigina mostró eficacia en el tratamiento de la fase aguda de la depresión y, principalmente, en la prevención de nuevos episodios depresivos. Describimos un caso de un paciente bipolar de tipo II, con un curso de ciclos rápidos, que, durante un episodio depresivo, tomó lamotrigina en monoterapia, desarrollando un episodio maníaco

disfórico. Este episodio remitió pronto después de la suspensión de la medicina y fue seguido por un nuevo episodio depresivo. Esa ocurrencia fue bastante inesperada si comparada a los datos clínicos de la literatura científica, que muestran la lamotrigina con una tasa muy baja de "viraje" para la manía.

Palabras clave: *Trastorno bipolar, depresión, terapia, lamotrigina.*

Título: *¿Lamotrigina puede inducir manía?*

Correspondência:

Elie Cheniaux

Rua Santa Clara, 50/1213 – Copacabana

Rio de Janeiro – RJ

CEP 22041-010

Fone: (21) 2547-0670

E-mail: echeniaux@globo.com

Copyright © Revista de Psiquiatria
do Rio Grande do Sul – SPRS