

CLINICAL **FACTS**

TERAPIA COMBINADA DE  
**DIVALPROATO ER E QUETIAPINA**  
NO TRANSTORNO  
BIPOLAR TIPO II

Dr. Ricardo Alberto Moreno - CRM SP: 48.154  
Dr. Diego Freitas Tavares - CRM: 145.258

**Dr. Ricardo Alberto Moreno - CRM SP: 48.154**

Médico psiquiatra Diretor do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

**Dr. Diego Freitas Tavares - CRM: 145.258**

Médico psiquiatra pesquisador do Programa de Transtornos Afetivos (GRUDA) do Instituto e Departamento de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

## INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar tipo II (TAB II) é duas a três vezes mais prevalente do que o transtorno bipolar tipo I (TAB I) que está associado com elevado prejuízo funcional e elevadas taxas de comorbidade e mortalidade com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes. No entanto, apesar de sua prevalência e morbidade significativas, as características e o tratamento do TAB II ainda não foram bem estudados como no TAB I<sup>1-3</sup>. O diagnóstico do TAB I requer a presença de um episódio maníaco, com ou sem uma história de episódios depressivos maiores, enquanto o TAB II requer pelo menos um episódio de hipomania e um episódio depressivo maior<sup>4</sup>.

Tipicamente episódios depressivos no TAB excedem os episódios de mania ou hipomania, tanto na duração quanto na frequência, tanto no TAB I quanto no TAB II, sendo que no TAB II os episódios de elevação do humor (hipomania) geralmente passam despercebidos, e a regra é que o paciente se apresenta para atendimento relatando depressão, o que dificulta o diagnóstico<sup>5</sup>.

Hipomania ocorre em aproximadamente 12% dos indivíduos que tinham um diagnóstico de transtorno depressivo maior (TDM). O erro no diagnóstico de TDM ao invés de TAB pode levar ao início de um tratamento inadequado<sup>6</sup>, como descrito neste caso clínico. O uso de antidepressivos em pacientes com depressão bipolar está associado às elevadas taxas de oscilação de humor para mania ou hipomania, bem como oscilação rápida ou ocorrência de características mistas de polaridade oposta<sup>7</sup>.

Existem poucos estudos sobre a eficácia e segurança dos tratamentos farmacológicos no TAB II. Como resultado, são limitadas as recomendações em diretrizes sobre o tratamento da depressão no TAB II<sup>8-10</sup>. O foco principal do tratamento de manutenção no TAB II é a prevenção de novos episódios depressivos. Assim, as últimas diretrizes recomendam o uso de quetiapina como medicamento de primeira linha, em casos em que esse tratamento não seja suficiente, o uso de medicamentos como o divalproato de sódio de liberação prolongada está recomendado<sup>10</sup> (Figura 1).

**Figura 1.** Recomendações do tratamento farmacológico do episódio depressivo no transtorno afetivo bipolar tipo II.<sup>10</sup>

Primeira linha:	Quetiapina, quetiapina XR
Segunda linha:	Lítio, lamotrigina, divalproato, lítio ou divalproato+antidepressivos, lítio+divalproato, antipsicóticos atípicos+antidepressivos
Terceira linha:	Monoterapia com antidepressivos (inicialmente para aqueles com hipomania infrequente), alternar o antidepressivo, quetiapina+lamotrigina, ECT adjuvante, NAC adjuvante, T3 adjuvante
Não recomendado:	Ver antidepressivos nas recomendações de monoterapia com antidepressivos

ECT=eletrconvulsoterapia | NAC= N-acetilcisteína | T3= triiodotironina

## DESCRIÇÃO DO CASO

### IDENTIFICAÇÃO

FPA, 46 anos, sexo feminino, branca, ensino superior completo (administração de empresas), casada, dois filhos (17 anos, sexo masculino e 10 anos, sexo feminino), natural e procedente de São Paulo, religião católica não praticante.

### QUEIXA E DURAÇÃO

Episódios de depressão há 20 anos com diagnóstico de transtorno bipolar recente.

### HISTÓRIA DA DOENÇA ATUAL

Paciente vem à consulta acompanhada da irmã desejando uma segunda opinião sobre o diagnóstico e o tratamento instituído recentemente para sua depressão. Relata que apresentou primeiro o episódio depressivo por volta dos 25 anos, três meses após o parto do primeiro filho, episódio este caracterizado por melancolia grave e com ideação suicida. Na ocasião fez uso de sertralina com remissão completa do quadro na dose 200 mg/dia. Após quatro meses de tratamento e três meses sem sintomas, voltou a apresentar sintomatologia depressiva como se tivesse perdido o efeito do remédio, apesar do uso correto. O médico optou pela troca da medicação para venlafaxina, com progressão da dose até 300 mg/dia, medicação que diz ter resolvido os sintomas de depressão. A irmã relata ter observado um padrão estranho no comportamento da paciente, que passou a ficar muito sensível às coisas do dia-a-dia e quando acontecia algo ruim na família, como adoecimento de algum familiar ou alguma notícia negativa, era profundamente afetada, deprimia e era tomada por tristeza anormal, com discurso de ruína e desvalia, se isolava, ficava de cama, não comparecia ao trabalho por semanas, parava de se alimentar e de conversar com todos. Esse estado durava cerca de uma a duas semanas até que, de um dia para o outro, FPA acordava sentindo-se revigorada, animada, com energia, disposta, otimista, como se estivesse recuperada de alguma “gripe”. Nas semanas subsequentes ficava animada, voltava a falar com os familiares e os amigos, sentia um desejo intenso de ligar para parentes distantes e se tornou “workaholic”. Ficava até mais tarde no trabalho, dizia sentir que “era preciso correr atrás do tempo perdido com a depressão”. Negou gastos ou ingestão de bebidas, mas visivelmente fazia mais uso de cigarro nestas épocas “para cima”. Dizia que era comum nestes períodos ficar acordada até por volta de três horas da manhã, organizando planilhas do trabalho apesar de ter que acordar às seis da manhã para ir trabalhar. Apesar de dormir menos que o habitual não se sentia cansada ou com necessidade de sono no dia seguinte. Este estado “para cima” durava uma semana e, bastava ocorrer algo ruim para que ela voltasse

a deprimir novamente. Procurou seu psiquiatra, que propôs a combinação de venlafaxina 300 mg/dia com mirtazapina 30 mg/dia com a hipótese de a depressão estar voltando rápido. Nada mudou nos quatro meses seguintes, permanecendo no mesmo padrão de períodos com depressão e períodos bem ativa ou “para cima”. Os familiares pediram a um psiquiatra amigo da família para avaliar o caso, quando então foi realizado o diagnóstico de transtorno bipolar tipo II pelo padrão característico de hipomanias entre os episódios depressivos. Foi sugerida a troca dos antidepressivos por quetiapina na dose de 300 mg/dia. Veio à consulta fazendo uso do estabilizador antipsicótico quetiapina na dose de 300 mg/dia há seis meses e com um relato de que não acreditava ter transtorno bipolar porque só se sentia deprimida, nunca ficou eufórica e que depois da troca dos remédios houve sim uma melhora dos períodos que fica sem depressão, mas ainda tem voltado a deprimir depois de um tempo bem. Após esse período, FPA relata ter ficado deprimida por duas ou três semanas e passar um período de dois ou três meses sem depressão, mas volta a deprimir “com notícias ruins”. A irmã notou que nos períodos sem depressão não tem ficado tão ativa e tão resolutiva como ficava antes.



### ANTECEDENTES FAMILIARES

- Transtorno bipolar tipo I: avô materna (cometeu suicídio aos 40 anos).
- Transtorno depressivo maior: irmã (47 anos), mãe (78 anos) e irmão (37 anos).
- Suicídio consumado pela irmã aos 40 anos de idade.



### ANTECEDENTES PESSOAIS

- Tabagismo cerca de 1 maço por dia há 10 anos;
- Enxaqueca desde os 15 anos;
- Sedentarismo.

## CONDUTA

Foi esclarecido à paciente que seu diagnóstico é transtorno bipolar do tipo II, que difere do quadro clássico (TAB tipo I) pelo fato de não apresentar manias completas, mas períodos de elevação do humor/energia, atividade e impulsividade que configuram hipomanias, além da presença de marcadores de bipolaridade como história familiar positiva para TAB e depressão de início no pós-parto. Foi proposta associação de um segundo estabilizador de humor, o divalproato de sódio ER 500 mg/dia com a finalidade de impedir a oscilação do humor e o padrão de ciclagem com hipomanias e depressões subsequentes. Após um ano de seguimento, a paciente não apresentou mais oscilações do humor e permanece sem depressão ou episódios de hipomanias até o presente momento.

## DISCUSSÃO

Foi apresentado um caso clínico de uma paciente com primeiro episódio depressivo no pós-parto e com importante carga familiar de transtornos do humor que, após um primeiro diagnóstico de depressão unipolar recorrente, foi corretamente diagnosticada como portadora de TAB II, posterior a correta caracterização da ocorrência de hipomanias subdiagnosticadas entre os episódios depressivos. Com o diagnóstico correto de TAB II, foi utilizado um tratamento de primeira linha para o TAB II com monoterapia, com quetiapina em 300 mg/dia, que não foi suficiente para prevenir a ocorrência de novos episódios depressivos. Somente depois da associação de um segundo estabilizador de humor, no caso o divalproato de sódio de liberação prolongada na dose de 500 mg/dia, foi observada uma melhor estabilização da doença.

Embora as diretrizes de tratamento para o TAB II sejam escassas, a maioria das evidências para o TAB I têm sido também utilizadas com sucesso para o TAB II. No caso descrito, podemos observar um padrão claro de recorrência depressiva, não por se tratar de uma depressão unipolar recorrente, mas em virtude da ocorrência de episódios de hipomania não diagnosticados entre as depressões, o que confere ao quadro a principal característica dos transtornos bipolares - ciclos ou recorrência associada a ocorrência de episódios de humor de polaridade oposta, em alguns dos ciclos. A administração de quetiapina foi suficiente para o tratamento da depressão e aumentou o intervalo entre os ciclos, mas somente após a associação do divalproato de sódio de liberação prolongada, a recorrência da doença foi controlada.

### Referências Bibliográficas:

1. Angst J. Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives. *Int J Bipolar Disord.* 2013;1:12. 2. Datto C, Pottorf WJ, Feeley L, LaPorte S, Liss C. Bipolar II compared with bipolar I disorder: baseline characteristics and treatment response to quetiapine in a pooled analysis of five placebo-controlled clinical trials of acute bipolar depression. *Ann Gen Psychiatry.* 2016 Mar 11;15:9. 3. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 2011;68:241-51. 4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013. 5. Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003; 60:261-9. 6. Pendergast LL, Youngstrom EA, Merkitich KG, Moore KA, Black CL, Abramson LY, et al. Differentiating bipolar disorder from unipolar depression and ADHD: the utility of the general behavior inventory. *Psychol Assess.* 2014;26:195-206. 7. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR, Marangell LB, Wisniewski SR, Gyulai L, et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med.* 2007;356:1711-22. 8. 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. 9. Swartz HA, Thase ME. Pharmacotherapy for the treatment of acute bipolar II depression: current evidence. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:356-66. 10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15:1-44.