

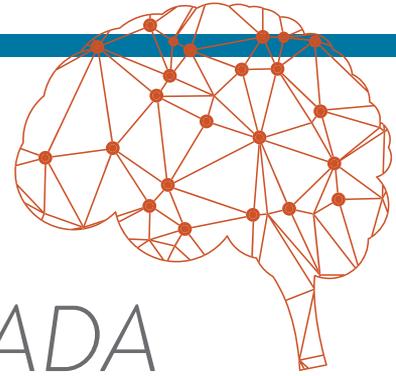


VANTAGENS CLÍNICAS DA FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DO DIVALPROATO DE SÓDIO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

PAPEL DO DIVALPROATO DE SÓDIO NO TRANSTORNO BIPOLAR

TRANSTORNO BIPOLAR:
BENEFÍCIO DA COMBINAÇÃO DIVALPROATO DE SÓDIO / FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO AGUDO E DE MANUTENÇÃO



VANTAGENS CLÍNICAS DA FORMULAÇÃO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

EFICÁCIA E TOLERABILIDADE DO DIVALPROATO DE SÓDIO DE LIBERAÇÃO PROLONGADA NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

A migrânea crônica é uma doença incapacitante que é subdiagnosticada, não reconhecida e, frequentemente, subtratada.^{1,3} Os indivíduos acometidos por esta doença neurológica passam pelo menos metade de seus dias com dor e sintomas relacionados.³ Mais de um em cada quatro pacientes com migrânea são candidatos para o tratamento profilático dos episódios, embora uma proporção significativa dos indivíduos que poderiam se beneficiar com este tratamento não o recebam.² Segundo o grupo de estudos da European Federation of Neurological Societies, metoprolol, propranolol, flunarizina, ácido valproico e topiramato são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento profilático da migrânea.⁴ O divalproato

de sódio é o primeiro fármaco anticonvulsivante aprovado pela Food and Drug Administration (em 1996) para profilaxia da migrânea.⁵ Atualmente, o divalproato de sódio está disponível em uma formulação de liberação prolongada (ER; extended release), que permite otimizar a posologia e diminuir a incidência de efeitos adversos.⁶ Resultados de estudos clínicos estabeleceram que o uso único diário de divalproato de sódio ER diminui significativamente a frequência das crises em pacientes com migrânea, com incidência de efeitos adversos semelhante ao placebo.¹⁰ Além disso, o divalproato de sódio apresenta eficácia semelhante à do topiramato, embora algumas evidências sugiram que o valproato promova benefício clínico mais rápido.¹²

A migrânea é uma doença neurológica frequente que representa uma sobrecarga considerável para o indivíduo, a família, a sociedade e seu conjunto¹. Estima-se que a migrânea atinja aproximadamente 12% da população em países ocidentais, sendo 3 vezes mais prevalente em mulheres do que em homens². Entre os indivíduos com migrânea, aproximadamente 90% apresentam dor moderada ou grave, 75% apresentam capacidade reduzida durante as crises de cefaleia e

um terço necessita de repouso na cama durante os episódios². De acordo com a frequência das crises de migrânea, ela é classificada em migrânea episódica (< 15 episódios mensais) ou migrânea crônica (≥ 15 episódios mensais)³.

Do ponto de vista dos pacientes, a migrânea crônica é uma doença incapacitante, subdiagnosticada, não reconhecida e, frequentemente, subtratada³. Os indivíduos com migrânea podem passar pelo menos metade dos dias com dor e sin-

tomas relacionados, como náusea, fotofobia e fonofobia³. Estas manifestações interferem na previsibilidade de suas atividades cotidianas, afetam a capacidade de trabalho, a realização de tarefas rotineiras e a construção e manutenção de família e relações sociais³.

O tratamento subótimo da migrânea foi evidenciado em um estudo de observação realizado em 120.000 domicílios com o uso de um questionário validado de cefaleia². A análise das respostas re-

velou uma prevalência de migrânea de 11,7% (17,1% em mulheres e 5,6% em homens), com maior prevalência na meia-idade e menor prevalência em adolescentes e em indivíduos com mais de 60 anos de idade². Dentre os pacientes com migrânea, 31,3% relatam 3 ou mais

crises mensais e 53,7% relataram crises fortes ou necessidade de repouso na cama². Embora 25,7% dos indivíduos com migrânea apresentassem critérios para uso de tratamento profilático e mais 13,1% apresentassem requisitos para considerar a terapia profilática, apenas 13% deles relataram uso atual de fármacos profiláticos para a migrânea². Estes achados documentam que mais de um em cada quatro pacientes com migrânea são candidatos para receber terapia profilática das crises e que uma proporção significativa de indivíduos que poderiam se beneficiar da profilaxia não a recebem².

TABELA 1. FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

Fármaco	Dose diária (mg)	Nível de recomendação
Betabloqueadores		
Metoprolol	50-200	A
Propranolol	40-240	A
Antagonistas do canal de cálcio		
Flunarizina	5-10	A
Anticonvulsivantes		
Ácido valproico	500-1800	A
Topiramato	25-100	A

Adaptado de Evers S e cols. *Eur J Neurol* 2009⁴

TABELA 2. FÁRMACOS DE SEGUNDA E TERCEIRA LINHA PARA O TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

Fármaco	Dose diária	Nível de recomendação
Segunda linha		
Amitriptilina	50-150 mg	B
Venlafaxina	75-150 mg	B
Naproxeno	2 x 250-500 mg	B
<i>Petasites</i>	2 x 75 mg	B
Bisoprolol	5-10 mg	B
Terceira linha		
Ácido acetilsalicílico	300 mg	C
Gabapentina	1200-1600 mg	C
Magnésio	24 mmol	C
<i>Tanacetum parthenium</i>	3 x 6.25 mg	C
Riboflavina	400 mg	C
Coenzima Q10	300 mg	C
Candesartán	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Metisergida	4-12 mg	C

Adaptado de Evers S y cols. *Eur J Neurol* 2009⁴

OPÇÕES TERAPÊUTICAS NO TRATAMENTO PROFILÁTICO DA MIGRÂNEA

O tratamento farmacológico da migrânea consiste em medidas agudas e preventivas. O tratamento agudo tem como objetivo interromper as crises de migrânea e reduzir a incapacidade do paciente, diminuindo ou eliminando a dor e os sintomas associados. Por outro lado, a terapia profilática tem como objetivo a redução da frequência, intensidade e duração das crises de migrânea em pacientes selecionados¹. De acordo com as principais recomendações terapêuticas, o tratamento profilático da migrânea deve ser considerado: em pacientes com comprometimento importante da qualidade de vida ou da atividade profissional ou escolar; quando a frequência for maior ou igual a 2 episódios mensais; em casos em que as crises de migrânea não responderem à medicação sintomática; ou quando os episódios apresentarem auras muito prolongadas¹.

Atualmente, estão disponíveis fármacos de diferentes grupos farmacológicos para a terapia farmacológica da migrânea – betabloqueadores, antagonistas do canal de cálcio e anticonvulsivantes -, cuja escolha depende, em parte, da presença de comorbidades e das preferências do paciente¹. Segundo o grupo de estudos da European Federation of Neurological Societies (EFNS), metoprolol, propranolol, flunarizina, ácido valproico e topiramato são considerados fármacos de primeira linha para o tratamento profilático da migrânea (**Tabela 1**)⁴. Quando a medicação de primeira linha é ineficaz ou contraindicada, a EFNS recomenda o uso de fármacos de segunda ou terceira linha (**Tabela 2**)⁴.

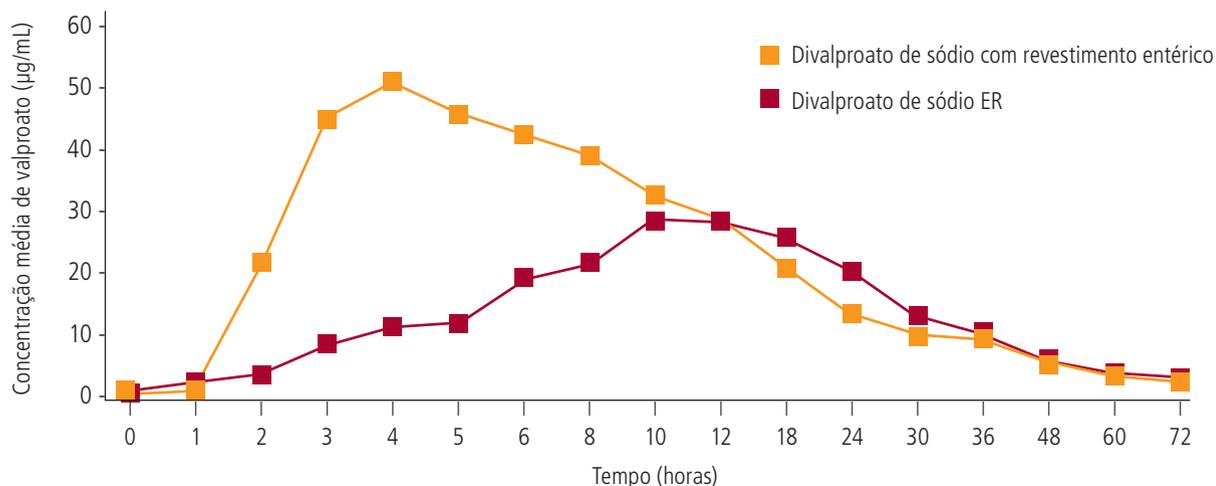
Desde o reconhecimento da existência de hiperexcitabilidade cortical e de desequilíbrio entre a neurotransmissão gabaérgica inibitória e a glutamatérgica excitatória como mecanismos fisiopatológicos da migrânea, aumentou o interesse pelos fármacos anticonvulsivantes como ferramentas importantes na prevenção das crises¹. Atualmente, considera-se que as crises de migrânea sejam promovidas pela ativação cortical seguida de estimulação do tronco cerebral, mecanismos que causam estimulação das vias neuronais ascendentes e descendentes⁵. Em última instância, estes eventos resultam em vasodilatação perimeníngea e inflamação neurogênica. Foram postuladas diversas causas da hiperexcitabilidade do cérebro com migrânea, entre elas, níveis reduzidos de magnésio, alterações mitocondriais, disfunção relacionada ao óxido nítrico e alteração da função dos canais de cálcio⁵.

O divalproato de sódio é o primeiro fármaco anticonvulsivante aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), em 1996, para a profilaxia das crises de migrânea⁵. Embora o mecanismo de ação do divalproato de sódio na migrânea não tenha sido completamente elucidado, diversos efeitos moleculares contribuem para sua ação profilática⁶. O divalproato de sódio aumenta os níveis cerebrais de ácido gama-aminobutírico (GABA), produto da inibição da

GABA transaminase e do catabolismo do neurotransmissor, além de aumentar sua síntese, como consequência da ativação da descarboxilase do ácido glutâmico⁶. O divalproato de sódio se comporta como inibidor dos canais de sódio, modula os canais de cálcio e suprime a neurotransmissão excitatória. Além disso, é postulado que o divalproato de sódio inibe a descarga de neurônios serotoninérgicos do núcleo da rafe dorsal e modula a transmissão dopaminérgica⁶.

O valproato está disponível como ácido valproico ou divalproato de sódio em várias formulações. Embora não existam estudos clínicos comparativos, na opinião dos neurologistas, os efeitos adversos, entre eles distúrbios gastrointestinais, são mais frequentes com o ácido valproico do que com o divalproato de sódio¹. A partir dos meados da década de 1990, tornou-se disponível uma formulação de liberação prolongada (ER; extended release) do divalproato de sódio, a qual permite otimizar a posologia, com uma dose única diária, e diminuir a incidência de efeitos adversos⁶. O desenvolvimento do divalproato de sódio ER se baseou no fato de que a redução da frequência de administração de um medicamento permite melhorar a aderência terapêutica, com consequente melhora da eficácia. A experiência clínica determinou que a aderência terapêutica aumenta

FIGURA 1. PERFIL FARMACOCINÉTICO DO DIVALPROATO DE SÓDIO APÓS A INGESTÃO ORAL DA FORMULAÇÃO ER OU COM REVESTIMENTO ENTÉRICO



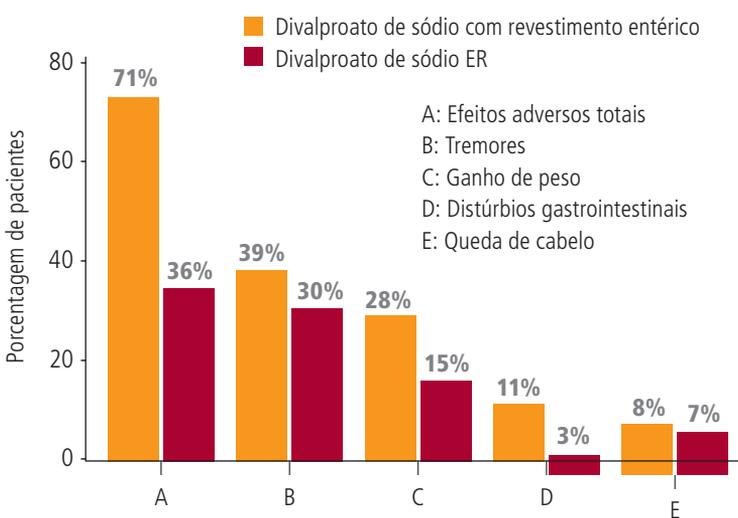
de 54%, com um esquema de três doses diárias, para 79,8% com uma dose única diária⁶.

A formulação de divalproato de sódio ER apresenta parâmetros de liberação projetados para promover concentrações séricas mais baixas de valproato, com um

retardo na velocidade de absorção (**Figura 1**)⁷. Estudos farmacocinéticos de doses múltiplas demonstraram que a formulação ER do divalproato de sódio fornece níveis plasmáticos inferiores e menor biodisponibilidade em comparação a doses equivalentes da formulação convencional com revestimento entérico⁷. A avaliação do perfil farmacocinético em indivíduos saudáveis demonstrou que o divalproato de sódio ER, administrado em jejum ou imediatamente após a ingestão de alimentos, está associado a uma biodisponibilidade de 81-89% em relação ao divalproato de sódio com revestimento entérico⁷.

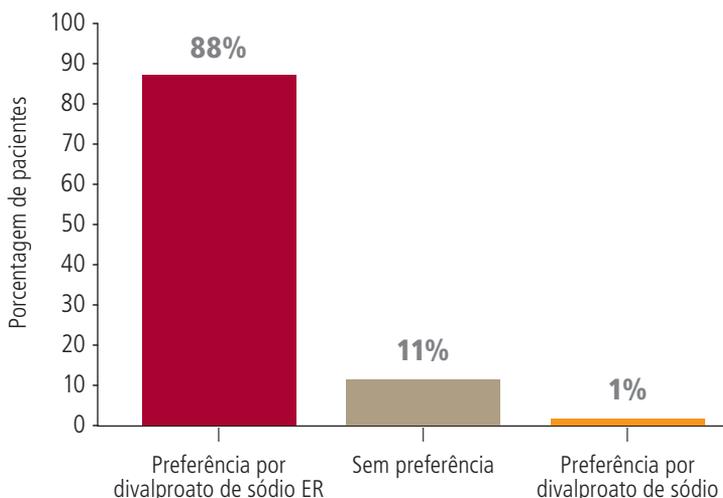
A avaliação conjunta dos resultados de tolerabilidade de nove estudos clínicos abertos que incluíram pacientes com epilepsia ou transtornos psiquiátricos estabeleceu que os comprimidos de liberação prolongada de divalproato de sódio diminuem a incidência de efeitos adversos, sendo preferidos pelos pacientes em comparação à formulação convencional com revestimento entérico⁸. Especificamente, a análise documentou que o tratamento com divalproato ER diminuiu a ocorrência de efeitos adversos clássicos deste anticonvulsivante, como tremores, ganho de peso corporal e distúrbios gastrointestinais, em comparação à formulação convencional (**Figura 2**)⁸. Inclusive, a substituição do divalproato de sódio com revestimento entérico por divalproato de sódio ER está associada a um alívio dos efeitos adversos em 79% dos pacientes⁸. A substituição do divalproato de sódio com revestimento entérico pela formulação de liberação prolongada está associada à redução do ganho de peso corporal em quase metade dos pacientes (46%; $p < 0,0001$) e diminuição dos efeitos adversos gastrointestinais em até 86% dos indivíduos ($p < 0,0001$)⁸. Os estudos que avaliaram a aceitação das diferentes formulações farmacêuticas do divalproato de sódio mostraram preferência muitas vezes maior pelo divalproato ER em comparação à formulação convencional com revestimento entérico (**Figura 3**)⁸. Estes resultados estabeleceram que o divalproato ER é significativamente superior à formulação convencional em termos de tolerabilidade e preferência pelos pacientes⁸.

FIGURA 2. INCIDÊNCIA DE EFEITOS ADVERSOS: DIVALPROATO DE SÓDIO ER VERSUS REVESTIMENTO ENTÉRICO



Adaptado de Smith MC e cols. *Epilepsy Behav* 2004⁸

FIGURA 3. PREFERÊNCIAS DOS PACIENTES: DIVALPROATO DE SÓDIO ER VERSUS REVESTIMENTO ENTÉRICO



Adaptado de Smith MC e cols. *Epilepsy Behav* 2004⁸

EFICÁCIA DO DIVALPROATO

DE SÓDIO NA PREVENÇÃO DA MIGRÂNEA

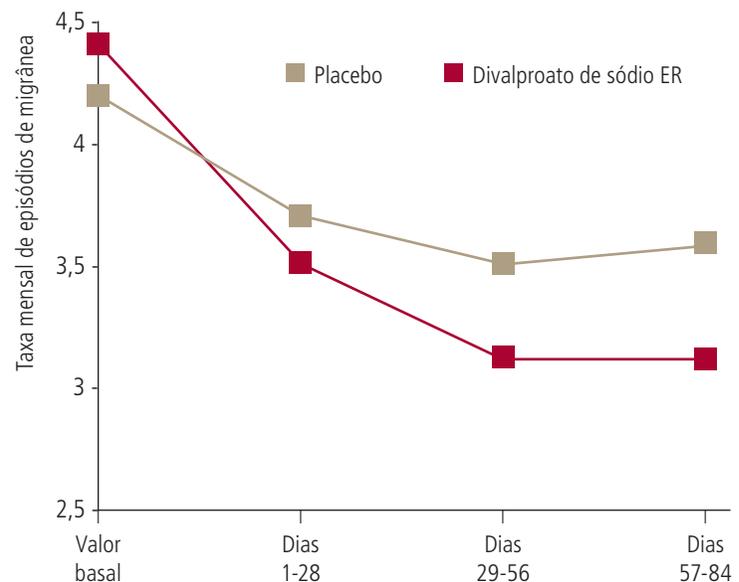
O divalproato de sódio é um dos poucos fármacos aprovados pela FDA para a prevenção da migrânea que apresentam evidências clínicas de eficácia comprovadas em múltiplos estudos controlados por placebo ou de comparação com tratamento ativo⁶. O primeiro estudo clínico importante foi realizado por Mathew e cols. e incluiu 107 pacientes com migrânea, os quais foram randomizados em uma proporção de 2:1, para receber tratamento com divalproato de sódio com doses ajustadas para atingir uma concentração plasmática de 70-120 mg/L ou placebo⁶. Utilizando a dose média de 1087 mg/dia, 48% dos pacientes que receberam divalproato de sódio apresentaram redução $\geq 50\%$ nos episódios de migrânea, em comparação com apenas 14% dos pacientes que receberam placebo⁶. Embora uma proporção maior de indivíduos do grupo divalproato de sódio tenha relatado efeitos adversos – alopecia e tremores –, a maioria dos efeitos adversos foram de intensidade leve a moderada⁶.

A eficácia do divalproato de sódio como terapia profilática da migrânea foi confirmada em um estudo de dose-resposta que incluiu 176 pacientes com 2 ou mais crises de migrânea por mês; os pacientes foram randomizados para receber placebo ou divalproato de sódio em doses diárias de 500 mg, 1000 mg ou 1500 mg⁹. O desfecho final primário de eficácia foi a frequência de episódios de migrânea durante 4 semanas de acompanhamento⁹. Independentemente da dose utilizada, o tratamento com divalproato de sódio, em comparação ao placebo, esteve associado a uma redução significativa das crises de migrânea, incluindo migrâneas incapacitantes, migrâneas com necessidade de tratamento agudo, crises de migrânea com sintomas associados e cefaleias não migranosas⁶. O subgrupo de pacientes que recebeu divalproato de sódio a 1000 mg/dia apresentou redução global de 38% na frequência de crises de migrânea (Figura 4)⁹. Em termos de tolerabilidade, a incidência de efeitos adversos foi semelhante entre os grupos que receberam divalproato de sódio e placebo, com exceção de um maior número de episódios de náusea, tontura e tremores nos pacientes que receberam divalproato de sódio a 1500 mg/dia⁹.

Em relação à formulação de divalproato de sódio de

liberação prolongada (ER), o Depakote ER Migraine Study Group realizou um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e paralelo com o objetivo de estabelecer o perfil de eficácia e segurança da formulação de liberação prolongada como monoterapia profilática em pacientes que apresentam 2 ou mais crises de migrânea por mês¹⁰. Foram incluídos 237 pacientes, os quais foram randomizados a uma proporção de 1:1 para receber divalproato de sódio ER ou placebo¹⁰. O tratamento ativo foi iniciado a uma dose de 500 mg/dia, a qual foi aumentada para 1000 mg/dia a partir da segunda semana de tratamento, sendo permitida a redução permanente para a dose mínima nos casos de falta de tolerabilidade¹⁰. A análise da frequência mensal de crises de migrânea durante o período de acompanhamento de 12 semanas determinou que o tratamento ativo com divalproato de sódio ER a 500-1000 mg diminuiu significativamente mais a ocorrência de episódios de migrânea do que o uso de placebo (Figura 4)¹⁰. Um aspecto de relevância clínica é que a diferença a favor do divalproato de sódio foi evidenciada precocemente durante a primeira etapa do tratamento (Figura 4)¹⁰. Durante o período de acompanhamento de 12 semanas, a porcentagem de redução das crises de migrânea foi significativamente maior no grupo de divalproato de sódio

FIGURA 4. TAXA MENSAL DE EPISÓDIOS DE MIGRÂNEA: DIVALPROATO DE SÓDIO ER VERSUS PLACEBO



Adaptado de Freitag FG e cols. *Neurology* 2002¹⁰

dio ER em comparação ao grupo do placebo (32% versus 22%; $p = 0,013$)¹⁰. O tratamento com divalproato de sódio ER em dose única diária permitiu que uma maior proporção de pacientes apresentasse redução $\geq 50\%$ no número de crises de migrânea em comparação ao placebo durante os dias 1-28 e 29-56 (**Figura 5**).

Quanto à tolerabilidade, a incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento foi semelhante nos grupos de divalproato ER e placebo (**Tabela 3**). Ambos os grupos apresentaram ganho de peso corporal, sem diferença significativa entre eles (1,22 kg com divalproato de sódio ER e 0,68 kg com placebo; $p = 0,148$)¹⁰. Também não foram observadas diferenças na taxa de efeitos adversos graves (2% no grupo de divalproato de sódio ER e 3% no grupo do placebo), nem na porcentagem de pacientes que suspenderam o tratamento devido a efeitos adversos (8% no grupo de divalproato de sódio ER e 9% no grupo do placebo)¹⁰. Os resultados do estudo clínico estabeleceram que a formulação ER do divalproato de sódio é uma opção eficaz, bem tolerada, segura e simples para a profilaxia da migrânea¹⁰.

A eficácia e segurança em longo prazo do divalproato de sódio foram determinadas em uma avaliação retrospectiva de 138 pacientes com migrânea tratados com este fármaco durante 13,2 meses (variação: 3-71 meses)¹¹. Os autores observaram que o tratamento oral com divalproato de sódio está associado a uma redução de 47% na frequência de dias com cefaleia¹¹. Destaca-se que aproximadamente 75% dos pacientes avaliados apresentaram redução $\geq 50\%$ na frequência de cefaleia¹¹. Embora tenham sido observados efeitos adversos em um terço dos indivíduos tratados com divalproato de sódio, os autores documentaram um ganho de peso corporal insignificante e ausência de hepatotoxicidade nos pacientes que fizeram uso do anticonvulsivante por períodos de tratamento de até 6 anos¹¹.

COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA: DIVALPROATO DE SÓDIO VERSUS TOPIRAMATO

Como o topiramato é outro fármaco anticonvulsivante recomendado para a profilaxia da migrânea, diferentes estudos compararam a eficácia e a tolerabilidade do divalproato de sódio com o topiramato em pacientes com transtornos neurológicos. Bartolini e cols. avaliaram a eficácia do tratamento com valproato a 750 mg/dia ou topiramato a 50 mg/dia em 49 pacientes com migrânea crônica¹². Os desfechos finais foram o número de dias com cefaleia durante um período de acompanhamento de 30 dias e a alteração na pontuação da escala Migraine Disability Assessment (MIDAS) após 3 meses de acompanhamento¹². Ambos os tratamentos promoveram redução significativa da frequência de cefaleia; entretanto, o uso de valproato esteve associado a um benefício clínico mais precoce do que o topiramato, já que o número de dias com cefaleia foi significativamente menor no grupo de valproato durante o primeiro mês de acompanhamento (**Figura 6**)¹². O valproato e o topiramato promoveram redução semelhante da pontuação da MIDAS no final do período de tratamento de 3 meses¹².

Mais recentemente, a eficácia e a segurança do divalproato de sódio foram comparadas com as do topiramato em uma metanálise Cochrane de estudos clínicos realizados em pacientes com migrânea¹³. A análise sistemática incluiu 20 estudos clínicos que avaliaram o

FIGURA 5. PORCENTAGEM DE PACIENTES COM REDUÇÃO $\geq 50\%$ NA FREQUÊNCIA DAS CRISES DE MIGRÂNEA COM O TRATAMENTO PROFILÁTICO: DIVALPROATO DE SÓDIO ER VERSUS PLACEBO

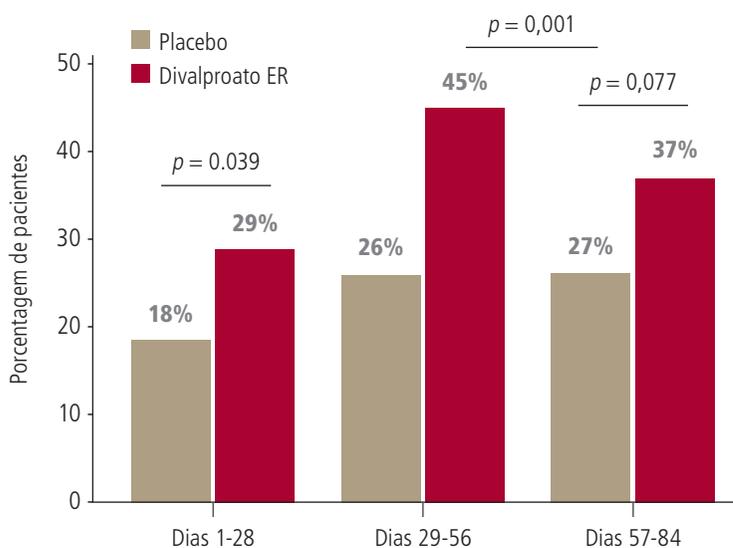


TABELA 3. EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS AO TRATAMENTO EM PACIENTES COM MIGRÂNEA: DIVALPROATO DE SÓDIO ER *VERSUS* PLACEBO

Evento adverso	Placebo (n = 115)	Divalproato de sódio ER (n = 122)
Qualquer evento adverso	70%	68%
Infecções	14%	15%
Náusea	9%	15%
Astenia	10%	7%
Síndrome gripal	9%	8%
Dor abdominal	5%	7%
Dispepsia	4%	7%
Diarrea	3%	7%
Sinusite	8%	3%
Sonolência	2%	7%
Vômitos	2%	7%

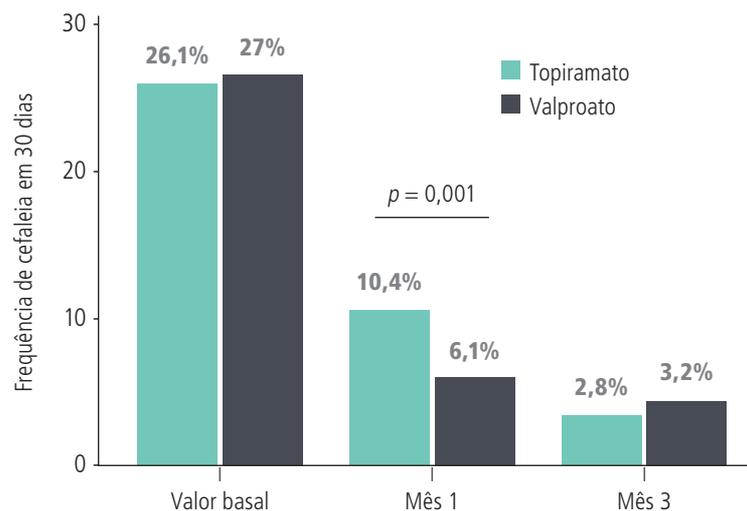
Adaptado de Freitag FG y cols. *Neurology* 2002¹⁰

TABELA 4. COMPARAÇÃO DE EFICÁCIA: VALPROATO DE SÓDIO OU TOPIRAMATO *VERSUS* PLACEBO

Parâmetro	Valproato de sódio	Topiramato
Redução da frequência mensal de crises de migrânea (dias) (diferença média; IC de 95%)	-4,31 (-8,32 a -0,30)	-1,20 (-1,59 a -0,80)
Taxa de reposta (OR; IC de 95%)	3,34 (1,46 a 7,67)	3,18 (2,10 a 4,82)
Abandono devido a efeitos adversos	8-19%	2-17% (50 mg) 8-29% (100 mg) 11-44% (200 mg)

IC: intervalo de confiança; OR: razão de probabilidades
Adaptado de Mulleners WM y cols. *Cephalalgia* 2015¹³

topiramato e 10 estudos que utilizaram o divalproato de sódio ou o valproato¹³. A análise global mostrou que, em comparação ao placebo, o valproato de sódio e o topiramato diminuem a frequência mensal de crises de migrânea em aproximadamente 4 e 1 dias, respectivamente (Tabela 4)¹³. Em termos de taxa de respondedores (redução $\geq 50\%$), o uso do valproato de sódio e do topiramato aumentou em 3,34 vezes e 3,18 vezes a probabilidade de resposta clínica favorável em comparação ao tratamento com placebo (Tabela 4)¹³. A metanálise também revelou que nenhum dos fármacos está associado a taxas elevadas de efeitos adversos quando utilizados na profilaxia da migrânea¹³.

FIGURA 6. FREQUÊNCIA DE CEFALEIA EM 30 DIAS EM PACIENTES COM MIGRÂNEA CRÔNICA: VALPROATO *VERSUS* TOPIRAMATO

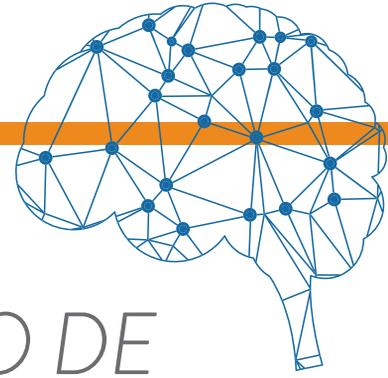
Adaptado de Bartolini M y cols. *Clin Neuropharmacol* 2005¹²

CONCLUSÕES

Atualmente, o divalproato de sódio é considerado um fármaco de primeira linha para o tratamento profilático da migrânea em pacientes com 2 ou mais episódios mensais. Estudos clínicos controlados demonstraram que o divalproato de sódio em dose única diária promove redução significativa dos episódios de migrânea, sem aumentar o risco de efeitos adversos relacionados ao tratamento e sem necessidade de suspensão do tratamento devido a efeitos adversos. Em termos gerais, o valproato de sódio promove benefício clínico semelhante ao do topiramato, embora existam evidências iniciais de que o valproato tenha início de ação mais rápido.

REFERENCIAS

1. Vikelis M, Rapoport AM. Role of antiepileptic drugs as preventive agents for migraine. *CNS Drugs* 2010;24:21-33.
2. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology* 2007;68:343-349.
3. Manack AN, Buse DC, Lipton RB. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:70-78.
4. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, y cols.; European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981.
5. Bigal ME, Krymchantowski AV, Rapoport AM. New developments in migraine prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:433-443.
6. Lovell BV, Marmura MJ. Valproate semisodium ER for migraine and cluster headache prophylaxis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2010;6:495-504.
7. Freitag FG. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4:1573-1578.
8. Smith MC, Centorrino F, Welge JA, Collins MA. Clinical comparison of extended-release divalproex versus delayed-release divalproex: pooled data analyses from nine trials. *Epilepsy Behav* 2004;5:746-751.
9. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997;17:103-108.
10. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, y cols.; Depakote ER Migraine Study Group. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002;58:1652-1659.
11. Freitag FG, Diamond S, Diamond ML, Urban GJ. Divalproex in the long-term treatment of chronic daily headache. *Headache* 2001;41:271-278.
12. Bartolini M, Silvestrini M, Taffi R, Lanciotti C, Luconi R, Capecci M, y cols. Efficacy of topiramate and valproate in chronic migraine. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:277-279.
13. Mulleners WM, McCrory DC, Linde M. Antiepileptics in migraine prophylaxis: an updated Cochrane review. *Cephalalgia* 2015;35:51-62.



PAPEL DO DIVALPROATO DE SÓDIO NO TRANSTORNO BIPOLAR

TRANSTORNO BIPOLAR: BENEFÍCIO DA COMBINAÇÃO DIVALPROATO DE SÓDIO / FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO AGUDO E DE MANUTENÇÃO

O transtorno bipolar é um problema importante de saúde pública, com incidência de 1,2% na população, o que representa aproximadamente 100 milhões de indivíduos em todo o mundo.² O transtorno bipolar causa mudanças importantes na vida cotidiana do paciente, dificultando significativamente as atividades sociais e profissionais e, às vezes, levando à internação hospitalar.¹ O tratamento do transtorno bipolar exige atenção integral aos pacientes, com intervenções psicossociais – principalmente psicoeducativas – e tratamento farmacológico focado no alívio das fases agudas maníaca e depressiva e na profilaxia em longo prazo com estabilizadores do humor.¹ De acordo com as recomendações da British Association for Psychopharmacology, o divalproato de sódio é um fármaco de primeira linha para o tratamento agudo dos episódios

graves de mania e é uma opção eficaz para a profilaxia em longo prazo em pacientes com transtorno bipolar.⁵ Embora as diretrizes aconselhem o uso de monoterapia, na prática clínica, em muitos casos, a administração de um único fármaco é insuficiente para se obter redução significativa dos sintomas ou para a prevenção eficaz da recidiva do transtorno.^{5,7,8} Diferentes estudos clínicos controlados mostraram que a combinação de um fármaco antipsicótico atípico – como quetiapina, olanzapina ou lurasidona – com divalproato de sódio ou lítio é uma estratégia eficaz no tratamento do transtorno bipolar, assegurando um aumento das taxas de resposta e remissão dos episódios de mania ou depressão e diminuindo o risco de recidiva em comparação com o uso de um estabilizador do humor em monoterapia.¹¹⁻¹⁵

O transtorno bipolar, anteriormente chamado de psicose maníaco-depressiva, é um transtorno psiquiátrico grave caracterizado por flutuações de humor, alternando entre episódios de mania, euforia e grandiosidade e eventos de depressão, com tristeza, inibição e ideação suicida¹. O transtorno bipolar é crônico e recorrente e, em geral, está associado à limitação da funcionalidade do paciente,

exigindo uma abordagem farmacológica e psicossocial integral¹. Na fase de mania, predominam os sintomas de euforia, expansividade, irritabilidade, autoestima exagerada, verbosidade, hiperatividade, busca de situações de risco, inquietação e agitação¹. Nos casos graves, também podem ocorrer manifestações psicóticas, como delírios e alucinações¹. A fase de mania apresenta ampla repercus-

são clínica, causando alteração grave da vida cotidiana do paciente, dificultando significativamente as atividades sociais e profissionais e, por vezes, exigindo internação em instituições especializadas¹. Por outro lado, a fase de depressão do transtorno bipolar é caracterizada por tristeza patológica, perda de interesse e incapacidade de obter prazer. Nesta etapa, o paciente com transtorno bipolar

muitas vezes relata sensação de castigo, desgosto, tristeza, falta de esperança, vazio interno, disforia, ansiedade, angústia ou intensa apatia¹. Na fase de depressão, podem ocorrer alterações dos ritmos vitais, como insônia, hipersonia diurna, astenia, fadiga, perda de apetite e do interesse por sexo¹.

Atualmente, são identificados três tipos diferentes de transtorno bipolar, os quais se diferenciam em função da intensidade e das características dos sintomas². Enquanto o transtorno bipolar tipo I é definido pela alternância entre episódios de depressão e mania, o transtorno bipolar tipo II inclui quadros de depressão e hipomania¹. A hipomania é um estado de exaltação do humor que dura mais de 4 dias e no qual os sintomas próprios de mania não atingem gravidade suficiente para causar piora social ou profissional¹. Por outro lado, a ciclotimia é caracterizada pela presença alternante de sintomas de hipomania e manifestações depressivas que não atendem aos critérios para um episódio depressivo intenso¹. Esta entidade clínica tem grande relevância clínica, pois pode, com o tempo, evoluir para episódio de transtorno bipolar tipo I ou II².

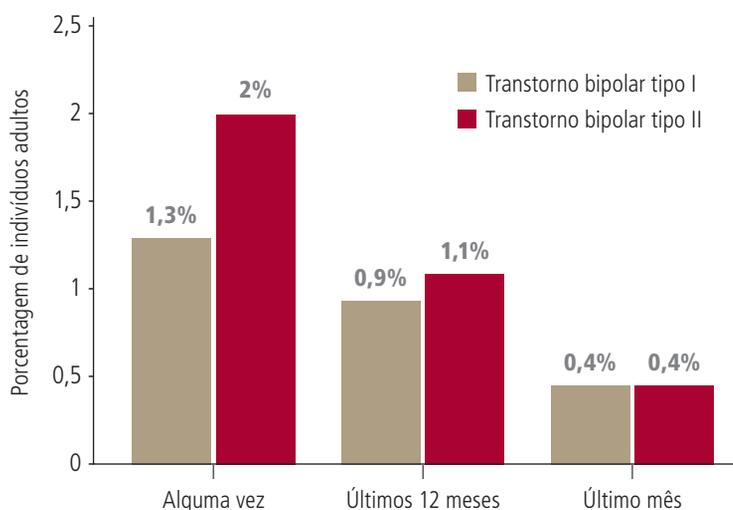
Do ponto de vista epidemiológico, os transtornos bipolares representam um importante problema de saúde pública, com incidência de 1,2%, cifra que representa aproximadamente 100 milhões de indivíduos em todo o mundo². Se forem incluídas a ciclotimia e as formas limítrofes, a prevalência do transtorno pode chegar a 5% da população². Estatísticas mexicanas demonstraram que 1,3% e 2,0% da população urbana adulta entre 18 e 65 anos de idade apresenta transtorno bipolar tipo I ou II, respectivamente, em algum momento da vida (Figura 1)³.

A repercussão clínica do transtorno bipolar também pode ser explicada por seu diagnóstico tardio e difícil, com um período de 8 anos, em média, entre o primeiro contato médico e o diagnóstico do transtorno de humor². Além disso, estima-se que 35% dos pacientes com transtorno bipolar não busquem tratamento em até uma década após o episódio inicial, e que 34% deles sejam diagnosticados erroneamente com outro tipo de transtorno neuropsiquiátrico².

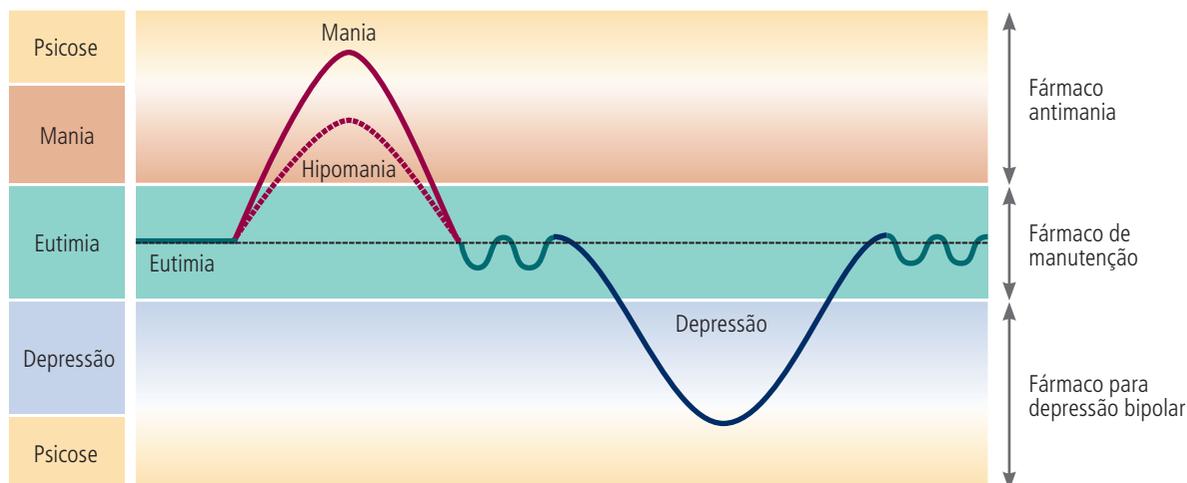
PRINCÍPIOS DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

O tratamento do transtorno bipolar exige atenção integral ao paciente, com intervenções psicossociais – sobretudo psicoeducativas –, tratamento farmacológico direcionado ao alívio das fases agudas de mania e depressão e profilaxia em longo prazo com estabilizadores do humor (Figura 2). Segundo as recomendações da British Association for Psychopharmacology (BAP), a maioria dos pacientes com mania necessitam de tratamento agudo com fármacos antimania, cuja escolha depende da gravidade das manifestações⁵. Em casos de episódios de mania graves ou episódios mistos, recomenda-se o início do tratamento com a administração oral de fármacos antipsicóticos ou valproato de sódio, devido ao seu efeito rápido⁵. Pacientes agitados que necessitam de tratamento parenteral para o controle do comportamento se beneficiam do uso de antipsicóticos e benzodiazepínicos na menor dose necessária. Em indivíduos com mania e transtorno menos grave, também pode se considerar o uso de lítio ou carbamazepina como fármacos de curto prazo⁵. Para o controle da fase depressiva do transtorno bipolar,

FIGURA 1. PREVALÊNCIA DO TRANSTORNO BIPOLAR NA POPULAÇÃO URBANA ADULTA DO MÉXICO



Adaptado de Medina-Mora ME y cols. *Salud Mental* 2003³

FIGURA 2. FASES DO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Adaptado de Malhi GS y cols. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009⁴

as diretrizes da BAP sugerem o uso prioritário de quetiapina, caso seja desejável um efeito clínico precoce. A lamotrigina é outra opção para o tratamento inicial da fase depressiva⁵. Os especialistas recomendam a combinação de um fármaco antidepressivo, especialmente inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), com um fármaco antimania (lítio, valproato ou antipsicóticos), considerando o fato de que a monoterapia com antidepressivos aumenta o risco de ciclagem para a fase de mania⁵.

Além do tratamento agudo, os pacientes com transtorno bipolar se beneficiam de terapia de manutenção com fármacos antimania para a prevenção de episódios de mania e de depressão. Lítio, valproato e carbamazepina são os fármacos mais utilizados como tratamento profilático em pacientes com transtorno bipolar, embora o uso de antipsicóticos atípicos tenha aumentado significativamente⁵. Apesar do carbonato de lítio ser o fármaco de manutenção padrão há mais de 4 décadas, se mostrando eficaz na redução do risco de recidiva e suicídio, a monoterapia com este fármaco não é útil em todos os pacientes⁶. O lítio apresenta índice terapêutico estreito e pode causar efeitos adversos, que alguns pacientes não toleram, podendo levar a falhas na adesão ao tratamento⁶.

Embora as diretrizes recomendem a monoterapia como estratégia de primeira escolha no tratamento agudo dos episódios de mania e na prevenção em longo prazo, na prática clínica, em muitos casos, a administração de um único fármaco é insuficiente para o alívio significativo dos sintomas e/ou para a prevenção eficaz da recidiva do transtorno. Assim, menos de 10% dos pacientes com transtorno bipolar recebem monoterapia durante os episódios agudos de mania^{5,7,8}. A experiência clínica determinou que a combinação de dois fármacos antimania e/ou antipsicóticos é uma opção eficaz para o controle das manifestações em casos de resposta inadequada à monoterapia^{5,7}.

PAPEL DO VALPROATO DE SÓDIO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Após a aprovação do valproato de sódio pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento da mania em 1995, este fármaco teve grande impacto na mudança de paradigma no tratamento do transtorno bipolar⁹. Diferentes mecanismos de ação explicam a eficácia do valproato de sódio na estabilização do estado de humor, entre eles, a inibição da glicogênio sintase quinase e a

ativação da ERK (quinase regulada por sinal extracelular)⁹. Ao inibir as histonas deacetilase, o valproato de sódio aumenta a fosforilação da glicogênio sintase quinase-3, inibindo sua atividade⁹. Foi demonstrado que essa quinase desempenha um papel importante na neuroproteção e na regulação do ritmo circadiano⁹. Considerando que os pacientes com transtorno bipolar exibem alteração significativa do ritmo circadiano da atividade motora, do interesse e do sono, a inibição da glicogênio sintase quinase promovida pelo valproato de sódio explicaria, em parte, o alívio das manifestações de mania⁹. Por outro lado, ao ativar a via de sinalização da ERK, o valproato de sódio promove o crescimento de neuritos, a sobrevivência celular e o aumento da liberação e da recaptação de noradrenalina⁹.

A eficácia clínica do valproato de sódio foi demonstrada em diversos estudos clínicos controlados, tanto no alívio dos episódios agudos de mania, como na profilaxia em longo prazo de recidivas. No tratamento agudo dos sintomas de mania, o valproato de sódio apresenta início de ação mais rápido que o lítio, e semelhante ao do haloperidol e da olanzapina⁹. O efeito clínico do valproato é semelhante ao observado com antipsicóticos atípicos e superior ao da carbamazepina⁹. Estudos clínicos também pesquisaram os fatores associados à resposta favorável ao tratamento com valproato de sódio⁹.

Enquanto que os episódios mistos de mania apresentam maior grau de resposta ao valproato de sódio do que ao lítio, esses fármacos apresentam efeitos semelhantes em pacientes com mania sem episódios de depressão⁹. A presença de irritabilidade em indivíduos com mania indica maior probabilidade de resposta clínica favorável ao valproato de sódio do que ao lítio ou à carbamazepina. Pacientes com maior número de episódios de mania ou depressão ao longo da vida (≥ 8) também apresentam melhor resposta ao valproato de sódio do que ao lítio⁹.

O valproato de sódio por via oral também gerou benefícios como tratamento de manutenção em pacientes com transtorno bipolar. Bowden e cols. conduziram um estudo clínico multicêntrico, randomizado e duplo-cego que incluiu 372 pacientes com transtorno bipolar tipo I e resposta favorável em um episódio de mania, os quais foram randomizados para receber, em proporção 2:1:1, tratamento de manutenção com divalproato de sódio, lítio ou placebo durante 52 semanas¹⁰. O desfecho final primário de eficácia foi o tempo até a recorrência de qualquer transtorno do humor. Os desfechos secundários foram o tempo até um episódio de mania e o tempo até um episódio de depressão¹⁰. Embora o tempo até a ocorrência de qualquer episódio de transtorno de humor não tenha sido significativamente diferente entre os

TABELA 1. MOTIVOS PARA SUSPENSÃO PRECOZE DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO: DIVALPROATO DE SÓDIO VERSUS LÍLIO VERSUS PLACEBO

Motivo	Grupo de tratamento			Diferença significativa	p
	Divalproato de sódio (n = 187)	Lítio (n = 91)	Placebo (n = 94)		
Qualquer episódio de transtorno de humor	24%	31%	38%	Divalproato < placebo	0,02
Mania	18%	21%	22%		
Depressão	6%	10%	16%	Divalproato < placebo	0,02
Intolerância ou aderência insatisfatória	22%	35%	12%	Divalproato > placebo Lítio > placebo Divalproato < lítio	0,05 <0,001 0,02
Outros	16%	10%	25%	Lítio < placebo	0,01
Total	62%	76%	75%	Divalproato < placebo Divalproato < lítio	0,05 0,03

Adaptado de Bowden CL y cols. *Arch Gen Psychiatry* 2000¹⁰

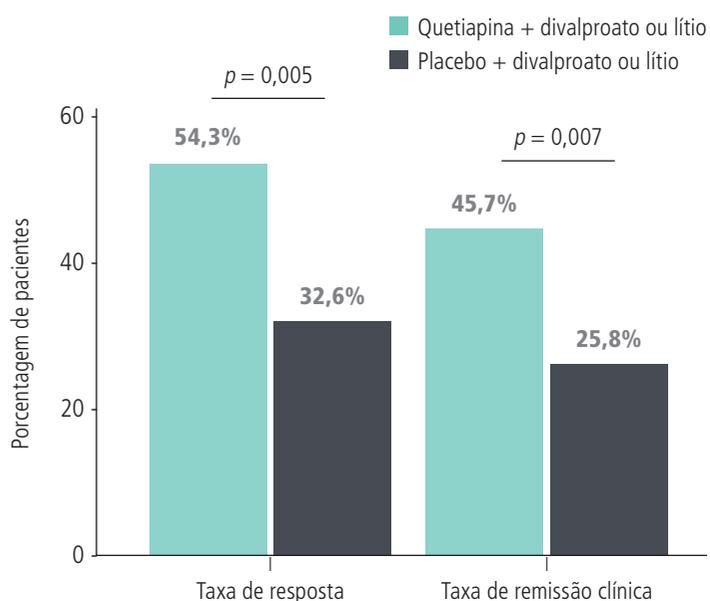
grupos, os pacientes que receberam divalproato de sódio apresentaram tendência de maior tempo até o desenvolvimento de episódios maníaco-depressivos em comparação aos pacientes que receberam lítio ($p = 0,06$)¹⁰. Ao longo do estudo, uma menor proporção de indivíduos do grupo do divalproato precisou suspender precocemente o tratamento em comparação aos grupos lítio e placebo (**Tabela 1**)¹⁰. O divalproato de sódio foi superior ao placebo quanto à taxa de suspensão do tratamento devido à recorrência de episódios de transtorno do humor ou de transtorno depressivo (**Tabela 1**)¹⁰. Em comparação ao tratamento com lítio, o divalproato de sódio por via oral esteve associado a uma menor taxa de suspensão da medicação devido à intolerância ou aderência insatisfatória à terapia (**Tabela 1**)¹⁰. O tratamento de manutenção com divalproato de sódio esteve associado a prolongamento da profilaxia do transtorno bipolar e menor piora dos sintomas depressivos em comparação ao tratamento com lítio. Estes resultados demonstraram que o tratamento com divalproato de sódio é eficaz na prevenção de novos episódios de mania ou depressão em pacientes com transtorno bipolar tipo I¹⁰.

TERAPIA DE COMBINAÇÃO COM DIVALPROATO DE SÓDIO EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR

Embora o divalproato de sódio tenha se mostrado eficaz no controle da mania e na prevenção de episódios de transtorno de humor em pacientes com transtorno bipolar, diversos estudos clínicos controlados mostraram que a combinação deste fármaco anticonvulsivante com outros estabilizadores do humor, antidepressivos ou antipsicóticos aumenta os benefícios da terapia farmacológica. Sachs e cols. avaliaram a eficácia e tolerabilidade da combinação de divalproato de sódio ou lítio com quetiapina no tratamento de episódios agudos de mania em pacientes com transtorno bipolar¹¹. Os pacientes foram randomizados para tratamento com quetiapina ou placebo durante 21 dias, ambos em combinação com divalproato de sódio ou lítio. O desfecho primário foi a alteração na pontuação da escala Young Mania Rating Scale (YMRS)¹¹. A terapia de combinação com quetiapina + divalproato de sódio ou lítio promo-

veu redução superior da pontuação da YMRS em comparação com as monoterapias com divalproato ou lítio. A combinação de quetiapina com divalproato ou lítio esteve associada a um aumento das taxas de resposta e de remissão clínica nos pacientes com transtorno bipolar (**Figura 3**)¹¹. Em um segundo estudo clínico controlado, Tohen e cols. avaliaram a eficácia da terapia de combinação com olanzapina em pacientes com mania e resposta insuficiente ao lítio ou ao divalproato de sódio¹². Foram incluídos 344 pacientes com episódio de mania ou misto e resposta inadequada ao tratamento com lítio ou valproato por mais de 2 semanas, os quais foram randomizados para receber olanzapina ou placebo¹². A terapia de combinação com olanzapina + lítio ou valproato promoveu maior redução na pontuação da YMRS e na pontuação da escala de depressão de Hamilton de 21 itens (HAMD-21) em comparação à observada com monoterapia com um dos estabilizadores do humor. A combinação de olanzapina e estabilizador do

FIGURA 3. TAXAS DE RESPOSTA E DE REMISSÃO CLÍNICA EM PACIENTES COM EPISÓDIOS DE MANIA TRATADOS COM DIVALPROATO OU LÍTIO EM COMBINAÇÃO COM QUETIAPINA OU PLACEBO



Adaptado de Sachs G y cols. *Bipolar Disord* 2004¹¹

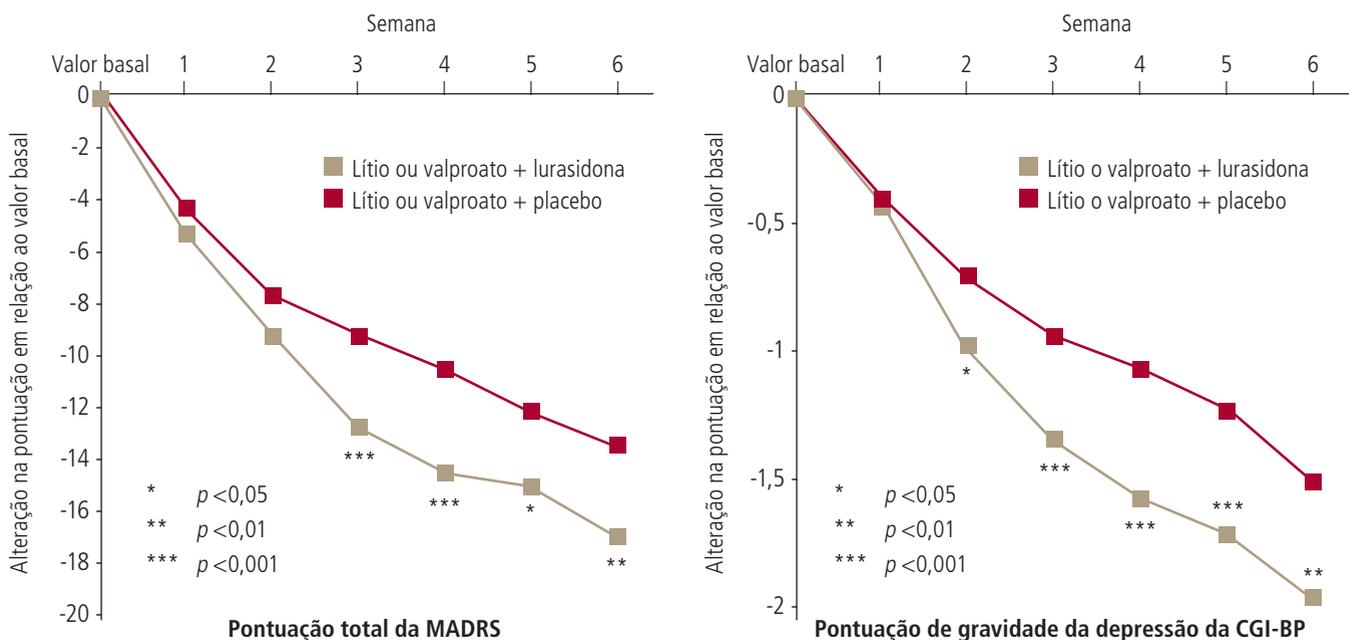
humor aumentou as taxas de resposta e remissão clínica e diminuiu o tempo necessário para atingir uma pontuação da YMRS ≤ 12 em comparação ao tratamento isolado com lítio ou valproato¹².

A experiência clínica mostrou os benefícios da combinação de valproato de sódio e lurasidona, um novo antipsicótico atípico, em pacientes com depressão bipolar tipo I. Um estudo clínico randomizado e duplo-cego incluiu pacientes com transtorno bipolar que apresentaram episódio depressivo intenso com resposta inadequada à monoterapia com lítio ou valproato de sódio, os quais foram randomizados para receber terapia adjuvante com lurasidona (n = 183) ou placebo (n = 165) durante 6 semanas¹³. O desfecho primário foi a alteração na pontuação da escala de Depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) e o desfecho secundário foi a alteração na escala de Impressão Clínica Global para uso no transtorno bipolar (CGI-BP)¹³. Os pacientes randomizados para lurasidona + lítio ou valproato apresentaram maior alívio dos sintomas de depressão em comparação ao grupo

do placebo (Figura 4)¹³. Nos pacientes com transtorno bipolar e episódios de depressão intensos foi observada melhora das manifestações de ansiedade e de piora da funcionalidade e da qualidade de vida¹³.

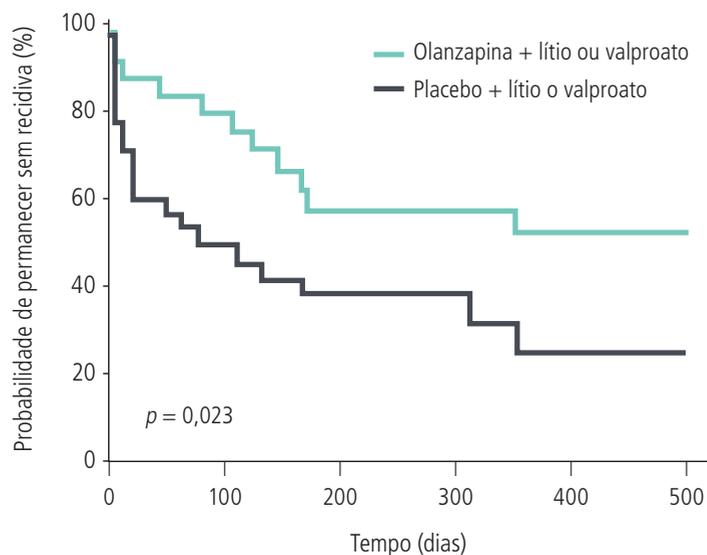
Além da eficácia no tratamento agudo dos episódios de mania ou depressão em indivíduos com transtorno bipolar, a terapia de combinação também mostrou ser uma opção terapêutica benéfica no tratamento de manutenção para prevenção de recidivas. Tohen e cols. avaliaram os benefícios da administração contínua de olanzapina + lítio ou valproato ou de placebo + lítio ou valproato durante 18 meses em 99 pacientes que atingiram remissão com o tratamento agudo¹⁴. A porcentagem de indivíduos que completaram o período de acompanhamento de 18 meses foi 3 vezes maior no grupo da terapia de combinação em comparação com o grupo da monoterapia (31% versus 10%; $p = 0,014$)¹⁴. O estudo mostrou que os pacientes tratados com a combinação de lítio ou valproato com olanzapina apresentam remissão sintomática prolongada em comparação aos pa-

FIGURA 4. ALTERAÇÃO DA PONTUAÇÃO DA MADRS E DA SUBESCALA DE GRAVIDADE DA DEPRESSÃO DA ESCALA CGI-BP EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I TRATADOS COM LURASIDONA OU PLACEBO EM COMBINAÇÃO COM LÍTIO OU VALPROATO



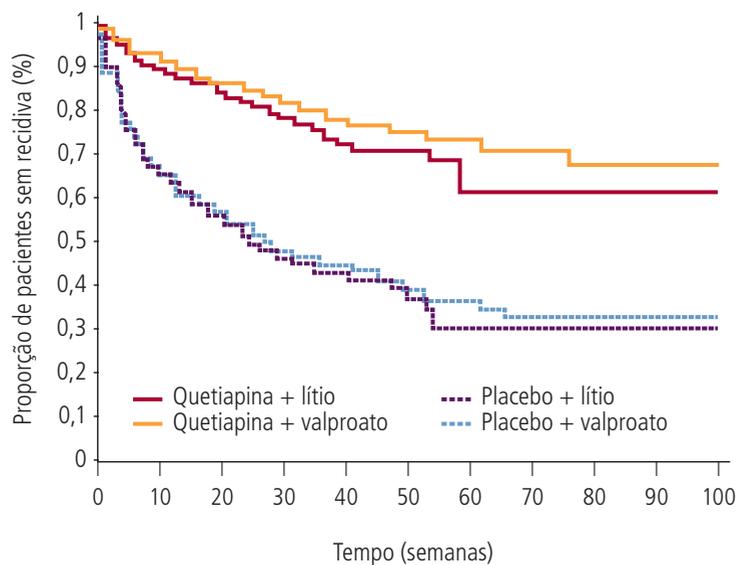
cientes que recebem monoterapia com lítio ou valproato (**Figura 5**)¹⁴. As medianas de tempo até a recidiva foram de 163 dias com a terapia de combinação e de apenas 42 dias com a monoterapia com lítio ou valproato¹⁴. Os benefícios da terapia de manutenção combinada com um antipsicótico atípico e um estabilizador do humor foram confirmados em uma análise conjunta de dois estudos clínicos que avaliaram a combinação de quetiapina com lítio ou valproato. A análise incluiu 1326 pacientes clinicamente estáveis que foram randomizados para continuação do tratamento com quetiapina ou placebo, ambos em combinação com lítio ou valproato durante 104 semanas. O desfecho final primário foi o tempo até o primeiro episódio de transtorno de humor¹⁵. Em pacientes com transtorno bipolar tipo I anteriormente estáveis com quetiapina + lítio, a continuação da terapia de combinação durante a fase de manutenção aumentou significativamente o tempo até a recidiva de qualquer transtorno de humor em comparação com o tratamento com placebo + lítio (risco relativo [RR]: 0,32; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,24-0,44; $p < 0,001$) (**Figura 6**)¹⁵. Do mesmo modo, a combinação de quetiapina e divalproato também reduziu significativamente o risco de recidiva do transtorno bipolar em comparação com a monoterapia com divalproato (RR: 0,28; IC 95%: 0,21-0,37; $p < 0,001$) (**Figura 6**)¹⁵.

FIGURA 5. TEMPO ATÉ A RECIDIVA SINTOMÁTICA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR EM TERAPIA DE MANUTENÇÃO COM OLANZAPINA OU PLACEBO, AMBOS EM COMBINAÇÃO COM LÍLIO OU VALPROATO



Adaptado de Tohen M y cols. *Br J Psychiatry* 2004¹⁴

FIGURA 6. TEMPO ATÉ A RECIDIVA EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I TRATADOS COM QUETIAPINA OU PLACEBO EM COMBINAÇÃO COM LÍLIO OU VALPROATO



Adaptado de Suppes T y cols. *Depress Anxiety* 2013¹⁵

CONCLUSÕES

O divalproato de sódio é recomendado como fármaco de primeira linha no tratamento agudo e na prevenção de episódios de mania em pacientes com transtorno bipolar. A experiência clínica mostrou que o divalproato apresenta boa tolerabilidade e ampla ação terapêutica. Embora ele seja eficaz em monoterapia, uma porcentagem significativa de pacientes com episódios de mania ou depressão não atingem a remissão dos sintomas com o uso isolado de estabilizadores do humor. Diferentes estudos clínicos demonstraram que a combinação de um antipsicótico atípico – olanzapina, quetiapina ou lurasidona – com lítio ou divalproato aumenta a probabilidade de remissão clínica dos episódios agudos de mania ou depressão, além de diminuir o risco de recidiva durante a terapia de manutenção.

REFERENCIAS

1. Bravo MF, Lahera G, Lalucat L, Fernández-Liria A, en representación del Grupo Elaborador de la Guía; Asociación Española de Neuropsiquiatría. Clinical practice guideline on bipolar disorder: drug and psychosocial therapy. Asociación Española de Neuropsiquiatría. *Med Clin* 2013;141:305.e1-305.e10.
2. Bordas Reig R. El trastorno bipolar. *FMC* 2013;20:565-572.
3. Medina-Mora ME, Borges G, Muñoz CL, Benjet C, Jaimes JB. Resultados de la encuesta nacional de epidemiología psiquiátrica en México. *Salud Mental* 2003;26:1-16.
4. Malhi GS, Adams D, Lampe L, Paton M, O'Connor N, Newton LA, y cols.; Northern Sydney Central Coast Mental Health Drug & Alcohol; NSW Health Clinical Redesign Program; CADE Clinic, University of Sydney. Clinical practice recommendations for bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009;439:27-46.
5. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition--recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2009;23:346-388.
6. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, y cols.; BALANCE investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;375:385-395.
7. Grande I, Vieta E. Pharmacotherapy of acute mania: monotherapy or combination therapy with mood stabilizers and antipsychotics? *CNS Drugs* 2015;29:221-227.
8. Geoffroy PA, Etain B, Henry C, Bellivier F. Combination therapy for manic phases: a critical review of a common practice. *CNS Neurosci Ther* 2012;18:957-964.
9. Bowden CL, Singh V. Valproate in bipolar disorder: 2000 onwards. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2005;426:13-20.
10. Bowden CL, Calabrese JR, McElroy SL, Gyulai L, Wassef A, Petty F, y cols. 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* 2000;57:481-489.
11. Sachs G, Chengappa KN, Suppes T, Mullen JA, Brecher M, Devine NA, y cols. Quetiapine with lithium or divalproex for the treatment of bipolar mania: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Bipolar Disord* 2004;6:213-223.
12. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Zarate CA Jr, Calabrese JR, Bowden CL, y cols. Efficacy of olanzapine in combination with valproate or lithium in the treatment of mania in patients partially non-responsive to valproate or lithium monotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2002;59:62-69.
13. Loebel A, Cucchiari J, Silva R, Kroger H, Sarma K, Xu J, y cols. Lurasidone as adjunctive therapy with lithium or valproate for the treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014;171:169-177.
14. Tohen M, Chengappa KN, Suppes T, Baker RW, Zarate CA, Bowden CL, y cols. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabiliser v. mood stabiliser alone. *Br J Psychiatry* 2004;184:337-345.
15. Suppes T, Vieta E, Gustafsson U, Ekholm B. Maintenance treatment with quetiapine when combined with either lithium or divalproex in bipolar I disorder: analysis of two large randomized, placebo-controlled trials. *Depress Anxiety* 2013;30:1089-1098.