

# TRANSTORNO BIPOLAR: EFICÁCIA DO DIVALPROATO NA MANIA AGUDA

O transtorno bipolar pode comprometer a qualidade de vida de indivíduos de todas as idades e configura um quadro de diagnóstico e tratamento difíceis, que necessita ser seguido de perto. O divalproato de sódio, empregado em monoterapia ou em combinação com outros estabilizadores do humor, é eficaz e versátil no controle dos sintomas agudos e na prevenção de recidivas em adultos e jovens com transtorno bipolar.

O transtorno bipolar (TB) tem prevalência aproximada de 1,3% na população geral e já é considerado um distúrbio relativamente frequente, com maior incidência na segunda e na terceira décadas de vida, mas que pode se manifestar em qualquer idade. O TB pode comprometer, de forma cíclica, e algumas vezes intensamente, a qualidade de vida dos pacientes e sua capacidade profissional<sup>1</sup>. Durante os períodos de eutímia, os indivíduos podem apresentar piora do funcionamento psicossocial<sup>2</sup>, e estima-se que 60% dos pacientes com TB tipo I exibam comprometimento profissional e social ou apresentem sintomas subclínicos após as fases agudas<sup>2</sup>. As formas mais graves desse transtorno acometem homens e mulheres com a mesma frequência<sup>1</sup>.

## TRANSTORNO BIPOLAR: DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

Atualmente existem dois critérios para o diagnóstico do TB<sup>1</sup>: o que está definido na 10ª edição da Classificação Internacional de Doenças da Organização Mundial da Saúde (CID-10) e o da 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM-V) da Associação Americana de Psiquiatria. Ambos consideram o TB em categorias diagnósticas equivalentes, porém o último contempla duas formas do transtorno: o TB tipo I e o TB tipo II (**Tabela 1**).

Os TBs se caracterizam por episódios repetidos de alterações profundas do estado de humor ou do nível de atividade, seja com mania ou hipomania – com aumento significativo do humor, da energia e da atividade –, seja com depressão – situação oposta, em que predomina a redução do humor e da atividade<sup>1</sup>. Uma porcentagem menor de pacientes com características semelhantes quanto a antecedentes familiares, personalidade pré-mórbida e idade de início apresenta apenas episódios de mania; estes também são incluídos entre os pacientes com TB<sup>1</sup>. Em algumas ocasiões, os indivíduos com episódios chamados de mistos preenchem de maneira simultânea os critérios

de mania ou depressão por quase todos os dias durante pelo menos uma semana<sup>1</sup>.

Frequentemente, a identificação do TB pode ser difícil durante os primeiros episódios de alteração do humor, e até metade dos diagnósticos de depressão pode levar à indicação de TB ao longo do tempo<sup>1</sup>.

Trata-se de doença com evolução altamente imprevisível, em que 90% dos pacientes apresentam recidivas após um episódio de mania<sup>1</sup>, enquanto outros – entre 10% e 15% – exibem ciclos rápidos, com mais de três episódios de mania por ano, e intervalos de remissão parcial ou completa, ou inversão da polaridade dos sintomas [ciclos mania/depressão]<sup>1</sup>.

Com duração média de quatro meses<sup>1</sup>, os episódios de mania geralmente se iniciam subitamente e, embora com frequência apareçam após um evento traumático, sua presença não é essencial para o diagnóstico<sup>1</sup>. Com o tempo, os períodos de remissão podem ser mais curtos e, conforme o avançar da idade do paciente, os estados depressivos se tornam mais comuns e tendem a ser mais longos<sup>1</sup>.

## CONTROLE E MANEJO DOS EPISÓDIOS DE MANIA

Para os pacientes que apresentam episódio de mania ou misto, o objetivo principal do tratamento é o controle dos sintomas, para que possam ser retomadas as funções psicossociais habituais<sup>2</sup>. O controle precoce da agitação, da agressividade e da impulsividade é especialmente importante para garantir a segurança do paciente e de pessoas próximas<sup>2</sup>. Embora o lítio, o valproato de sódio e os antipsicóticos típicos e atípicos tenham sido utilizados durante muito tempo no tratamento agudo da mania, sabe-se agora que o início de ação destes últimos é mais rápido, em comparação com o do lítio<sup>2</sup>. Assim, diretrizes escocesas, publicadas em 2005, recomendam a administração oral de valproato apenas em combinação com antipsicóticos em pacientes com mania aguda, reservando-se o lítio para situações em que não haja necessidade de controle imediato da hiperatividade ou de comportamentos de risco<sup>1</sup>.

De forma semelhante, as diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica (*World Federation of Societies of Biological Psychiatry* – WFSBP) consideram o uso do valproato na mania aguda, com ou sem sintomas de psicose, com nível de evidência A e grau de recomendação I<sup>3</sup>.

**Tabela 1. Critérios diagnósticos do transtorno bipolar**

CID 10	DSM-V
<p><b>Hipomania</b></p> <p>Pelo menos quatro dias de elevação do humor ou irritabilidade persistente e pelo menos três das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· aumento da energia e da atividade</li> <li>· sociabilidade aumentada</li> <li>· loquacidade aumentada</li> <li>· comportamento irresponsável</li> <li>· aumento da energia sexual</li> <li>· diminuição da necessidade de sono e dificuldade de concentração</li> </ul> <p>Os sintomas não interrompem a atividade profissional e não são acompanhados de delírio nem alucinações.</p>	<p><b>Hipomania</b></p> <p><b>A.</b> Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, ou irritável, e aumento anormal e persistente da atividade ou da energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos, presente na maior parte do dia, quase todos os dias.</p> <p><b>B.</b> Durante o período de perturbação do humor, três (ou mais) dos sintomas do critério B para episódio de mania (quatro se o humor é apenas irritável).</p> <p><b>C.</b> O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo.</p> <p><b>D.</b> A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.</p> <p><b>E.</b> O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo no funcionamento social ou profissional ou de necessitar internação hospitalar. Existindo características psicóticas, o episódio é de mania.</p> <p><b>F.</b> O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.</p>
<p><b>Mania sem sintomas psicóticos</b></p> <p>Período mínimo de uma semana (ou menor, se houver necessidade de internação hospitalar) de elevação do humor ou irritabilidade e pelo menos três das seguintes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· atividade aumentada</li> <li>· perda da inibição social normal</li> <li>· aumento da autoestima</li> <li>· diminuição da necessidade de sono</li> <li>· aumento da energia ou indiscrição sexual</li> <li>· distração fácil ou alterações constantes de planos</li> </ul> <p><b>Mania com sintomas psicóticos</b></p> <p>Os mesmos sintomas mais delírio ou alucinações.</p> <p>A atividade motora ou a volatilidade de ideais são tão pronunciadas que o indivíduo pode não se comunicar com o seu entorno de forma habitual.</p>	<p><b>Mania</b></p> <p><b>A.</b> Um período de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se houver necessidade de internação hospitalar).</p> <p><b>B.</b> Durante o período de perturbação do humor, três ou mais dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável):</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Autoestima inflada ou grandiosidade.</li> <li>2. Redução da necessidade de sono.</li> <li>3. Maior loquacidade que a habitual ou pressão para continuar falando.</li> <li>4. Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.</li> <li>5. Distração</li> <li>6. Aumento da atividade dirigida ou agitação psicomotora.</li> <li>7. Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências prejudiciais.</li> </ol> <p><b>C.</b> A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou de necessitar internação hospitalar para prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.</p> <p><b>D.</b> O episódio não é atribuível a efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.</p>
<p><b>Transtorno bipolar</b></p> <p>Múltiplos episódios de mania ou hipomania ou episódio de mania/hipomania e depressão.</p>	<p><b>Transtorno bipolar</b></p> <p><b>Tipo I</b></p> <p>Distúrbio de humor em que se verifica a ocorrência de pelo menos um episódio de mania, que pode ter sido precedido ou sucedido por episódios de hipomania ou depressão.</p> <p><b>Tipo II</b></p> <p>Distúrbio de humor recorrente, constituído por um ou mais episódios depressivos maiores e pelo menos um episódio de hipomania.</p>
<p><b>Episódios mistos</b></p> <p>Pacientes que tiveram pelo menos um episódio prévio de mania, hipomania, depressão ou misto e que apresentam uma combinação de mania e depressão ou alternam rapidamente seus sintomas.</p>	<p><b>Episódios mistos</b></p> <p>Pelo menos três dos seguintes sintomas durante a maioria dos dias do episódio atual de mania/hipomania:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disforia proeminente ou humor deprimido.</li> <li>2. Redução do interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades.</li> <li>3. Retardo psicomotor quase todos os dias.</li> <li>4. Fadiga ou perda de energia.</li> <li>5. Sentimento de menos-valia ou de culpa excessiva ou inapropriada.</li> <li>6. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.</li> </ol>

### Episódio depressivo

Pelo menos duas semanas de diminuição do humor, da atividade e da energia.

- fadiga fácil
- sentimentos de culpa
- alteração do sono e do apetite
- perda do interesse
- perda do prazer
- despertar precoce e piora dos sintomas pela manhã
- perda do apetite e/ou peso e redução da libido

### Episódio Depressivo Maior

**A.** Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas durante duas semanas; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias (em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável).
2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias.
3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta; redução ou aumento no apetite quase todos os dias.
4. Insônia ou hipersonia quase diária.
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias.
6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.
7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada quase todos os dias.
8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias.
9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.

Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra doença.

Adaptado de Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2005<sup>1</sup> e American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.)<sup>2</sup>.

Desenvolvido inicialmente como um fármaco anticonvulsivante, o valproato teve os primeiros estudos para o tratamento da mania aguda realizados na década de 60. Foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) com essa finalidade em 1995, após a publicação de diversos estudos durante a década de 90<sup>4</sup>. O valproato foi incluído como estabilizador do humor junto com o lítio e a carbamazepina<sup>3</sup>; os três possuem ampla gama de ação, seja no tratamento agudo do TB, seja como profilaxia de novos episódios, diferenciando-se dos antipsicóticos, como a clorpromazina ou o haloperidol, que têm ação limitada aos episódios de mania aguda<sup>3</sup>.

Embora o mecanismo de ação exato do valproato não seja conhecido, é sabido que ele aumenta os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro e suprime o impulso neuronal repetido pela inibição dos canais de sódio voltagem-dependentes<sup>5</sup>. Utilizado em monoterapia ou associado a outros fármacos, o valproato tem amplo espectro de ação<sup>4</sup>.

As formulações de liberação prolongada do divalproato apresentam biodisponibilidade de 81% a 89% e menor flutuação dos níveis sanguíneos e de intolerância gástrica, em comparação com as outras formulações do valproato<sup>7</sup>.

Provavelmente, o componente terapêutico seja o íon valproato ou o ácido valproico, que atravessa a barreira hematoencefálica; no entanto, existem diferenças farmacocinéticas e de tolerabilidade entre os diferentes sais do ácido valproico<sup>1</sup>. O divalproato de sódio parece atingir mais rapidamente níveis plasmáticos elevados e está associado a menos efeitos adversos que as outras formulações; certamente, quase a totalidade das evidências da eficácia do valproato na mania é proveniente de estudos com o divalproato<sup>1</sup>. Particularmente, a formulação de liberação prolongada permite a dose única diária, apresenta menor variação pico-vale da concentração plasmática e propicia melhor tolerabilidade gástrica<sup>7</sup>.

## PACIENTES COM MANIA: EFICÁCIA CLÍNICA DO DIVALPROATO

Em estudo randomizado e duplo-cego que incluiu pacientes com mania hospitalizados, o divalproato e o lítio foram significativamente superiores ao placebo na redução dos sintomas de mania aguda em três semanas ( $p < 0,05$ ), e a melhora foi observada tanto pelos médicos como pelos familiares dos pacientes<sup>6</sup>. Por outro lado, diferentemente do lítio – o primeiro fármaco aprovado para o tratamento da mania aguda –, o valproato se associou à melhora dos sintomas de mania aguda ou hipomania de forma independente de episódios prévios de depressão<sup>6</sup>. Assim, ao mesmo tempo em que o lítio apresentou eficácia moderada em pacientes com um ou dois episódios depressivos prévios, sua eficácia não foi superior à do placebo nos pacientes com três ou mais episódios prévios de depressão (**Figura 1**); ou seja, a eficácia do lítio se aproxima da obtida com placebo à medida que os episódios de depressão prévios se tornam mais frequentes<sup>6</sup>.

De forma semelhante, embora de maneira menos importante, a marca de doze ou mais episódios prévios de mania também foi preditora de má resposta ao tratamento profilático com lítio, diferentemente do que se observou com divalproato<sup>6</sup>. Um estudo realizado por Swann e cols<sup>8</sup> mostrou que, em pacientes hospitalizados, em nenhum dos casos a falta de resposta ao tratamento foi decorrente de episódios mistos ou de ciclos rápidos, e os episódios de mania ou depressão pareceram ser – pelo menos parcialmente – independentes<sup>8</sup>.

Em estudos cegos em pacientes com mania, o valproato teve eficácia semelhante à da olanzapina – um antipsicótico recomendado para quadros agudos – e superior à da carbamazepina – outro estabilizador do humor<sup>6</sup>. Além disso, os pacientes que receberam valproato apresentaram melhora mais rápida e significativa nas escalas utilizadas para avaliar a gravidade dos sintomas, e precisaram de quantidade menor de medicações de resgate; a incidência de efeitos adversos nesses pacientes também foi menor do que a observada nos pacientes tratados com carbamazepina<sup>6</sup>. Em dois estudos de comparação com

a olanzapina, não foi demonstrada a superioridade do divalproato<sup>6</sup>, porém este fármaco apresentou melhor perfil de efeitos adversos; por exemplo, sonolência e ganho de peso ocorreram em 47% e 25% dos pacientes tratados com olanzapina, respectivamente, enquanto os mesmos sintomas ocorreram apenas em 29% e 10% daqueles tratados com divalproato (Figura 2)<sup>5</sup>.

De forma coincidente com outros estudos, exames laboratoriais mostraram que, ao contrário do que se verificou com a olanzapina – que foi associada a um aumento expressivo do colesterol total e do LDL-colesterol –, o divalproato reduziu significativamente esses parâmetros<sup>6</sup>.

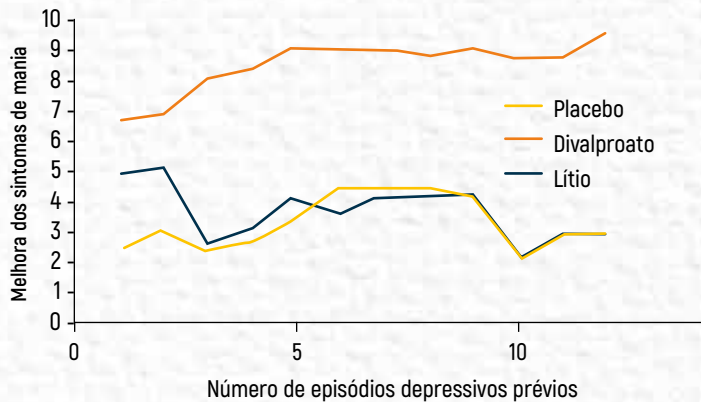
## QUADROS AGUDOS DE MANIA: DIVALPROATO EM COMBINAÇÃO COM OUTROS FÁRMACOS

Embora na prática clínica menos de 10% dos pacientes façam uso de apenas um fármaco (em média são utilizados três fármacos)<sup>3</sup>, as diferentes diretrizes de tratamento para os pacientes com mania aguda recomendam que se adote apenas um fármaco como estratégia inicial, reservando a combinação de um estabilizador do humor com um antipsicótico para os casos graves ou para aqueles que não respondem ou apresentem remissão parcial dos sintomas com a monoterapia<sup>13</sup>. Embora não esteja claro quanto tempo se deve esperar para adicionar uma segunda medicação, as diretrizes da WFSBP recomendam aguardar duas semanas para adicionar um segundo fármaco nos pacientes não respondedores<sup>3</sup>.

O divalproato apresenta bons resultados quando utilizado em combinação com um antipsicótico, como a olanzapina e o haloperidol, e também quando administrado com outro estabilizador do humor, como o lítio<sup>6</sup>.

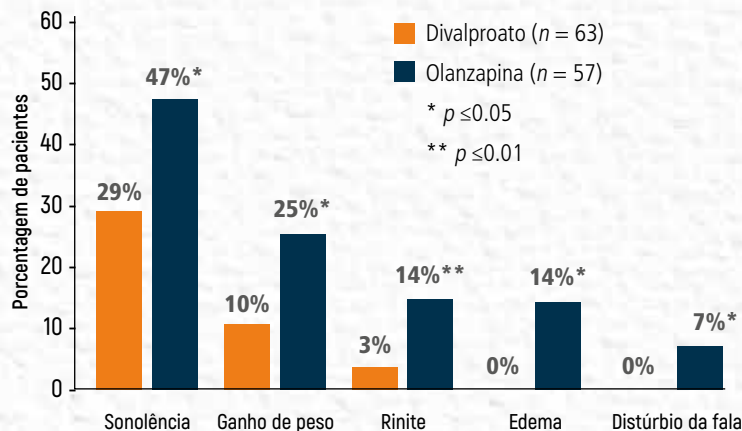
Em estudo randomizado e duplo-cego, o divalproato foi administrado em associação ao haloperidol por 21 dias em pacientes com mania aguda, sendo observada uma redução significativa dos sintomas naqueles que receberam o tratamento combinado, em comparação com os que receberam apenas haloperidol; além disso, a associação de valproato possibilitou a redução da dose do haloperidol<sup>6</sup>. De forma semelhante, nos pacientes que receberam um antipsicótico adicional – como a olanzapina – após o tratamento com divalproato, houve melhora significativa, em comparação com os submetidos à monoterapia ( $p = 0,003$ )<sup>6</sup>.

Por último, diversos estudos demonstraram que a combinação de fármacos estabilizadores do humor também pode ser eficaz<sup>6</sup>. Em um estudo com adolescentes que não tiveram resultados positivos com o uso de lítio por quatro semanas, a associação de divalproato foi responsável por melhora em 83% dos pacientes, tanto nos que apresentavam mania como naqueles com quadros mistos<sup>6</sup>.



Adaptado de Bowden C. J of Affect Disord 2004<sup>6</sup>

**Figura 1.** Eficácia conforme o número de episódios depressivos prévios: placebo vs. lítio vs. divalproato



Adaptado de Zajecka J e cols. J Clin Psychiatry 2006<sup>5</sup>

**Figura 2.** Efeitos adversos: diferenças estatisticamente significativas entre os grupos

### CONCLUSÃO

Em diversos estudos controlados, o divalproato de sódio se mostrou eficaz, versátil e com bom perfil de segurança no tratamento do transtorno bipolar, com ampla faixa terapêutica e altas taxas de resposta no tratamento da fase aguda da doença.

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bipolar affective disorder. A national clinical guideline 2005. Disponível em: www.sign.ac.uk
2. Hirschfeld RMA, Bowden C, Gitlin MJ, y cols. American Psychiatric Association Practice Guideline For The Treatment of Patients With Bipolar Disorder. Second Edition. Disponível em: www. appi.org
3. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, y cols.; Task Force on treatment guidelines for bipolar disorders. The world federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Update 2009 on the Treatment of Acute Mania. The World Journal of Biological Psychiatry 2009;10(2):85-116.
4. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. Disponível em: www. healthquality.va.gov.
5. Zajecka J, Weisler R, Sachs G, e cols. Comparison of the Efficacy, Safety, and Tolerability of Divalproex Sodium and Olanzapine in the Treatment of Bipolar Disorder. J Clin. Psychiatry 2002;63:1148-1155.
6. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the Broader bipolar spectrum: many questions, few answers. J of Affect Disord 2004;79:S9-S14.
7. Longo L. Extended-Release Divalproex Sodium for Patients With Side Effects From Delayed-Release Divalproex Sodium. Am J Psychiatry 2005;162:8.
8. Swann A, Bowden C, Calabrese JR, y cols. Mania: Differential effects of previous depressive and manic episodes on response to treatment. Acta Psychiatr Scand 2000;101:444-451.

# TRANSTORNO BIPOLAR: EFICÁCIA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO E NO TRATAMENTO DE PACIENTES JOVENS

Muitos fármacos administrados no tratamento da mania aguda não produzem resposta quando utilizados por períodos extensos, e a alta taxa de abandono do tratamento ou o perfil inaceitável de efeitos indesejados comprometem a aderência terapêutica a longo prazo. O divalproato de sódio é eficaz e versátil no controle dos sintomas agudos e na prevenção de recidivas em adultos e jovens com transtorno bipolar. Sua evolução imprevisível a longo prazo e as dificuldades para o diagnóstico correto fazem do TB uma condição de difícil manejo, que também está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade<sup>1</sup>. A mortalidade por todas as causas em portadores do TB chega a ser de duas a três vezes maior do que na população geral; entre 10% e 20% dos pacientes podem se suicidar durante os episódios de depressão ou de quadros mistos, e aproximadamente um terço dos indivíduos com TB realiza pelo menos uma tentativa de suicídio durante a vida<sup>1</sup>. Embora até o presente momento não exista cura para esse transtorno, há muitos anos estão disponíveis tratamentos eficazes, mas que necessitam de manejo cuidadoso e proximidade no acompanhamento, já que, como ocorre com outras doenças crônicas, os pacientes abandonam o tratamento em metade dos casos<sup>1</sup>.

## DIVALPROATO COMO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

As altas taxas de abandono do tratamento<sup>1</sup>, a recidiva alternada de episódios de mania ou depressão e a elevada frequência de efeitos adversos que levam à interrupção do tratamento tornam difícil a terapia de longo prazo e a prevenção de novos episódios nos indivíduos que já apresentaram uma alteração aguda do estado de humor<sup>6</sup>. Um estudo com um ano de duração comparou os efeitos do divalproato de liberação prolongada com os do lítio e do placebo. O divalproato se associou ao melhor perfil de eficácia e tolerabilidade<sup>2</sup>. A taxa de abandono do tratamento por episódio agudo foi significativamente menor no grupo divalproato do que no grupo placebo (24% vs. 38%;  $p < 0,02$ ), sem diferenças estatisticamente relevantes entre os grupos em relação à quantidade de efeitos adversos<sup>2</sup>. Por outro lado, os pacientes que receberam lítio apresentaram taxa de abandono do tratamento três vezes maior do que os do grupo placebo (**Figura 1**).

Os pacientes tratados com divalproato continuaram a terapia por tempo maior que os integrantes do grupo placebo; o uso de divalproato foi associado ao dobro do tempo de tratamento até o aparecimento de um novo episódio de mania<sup>2</sup>.

## DEPRESSÃO NO TRANSTORNO BIPOLAR: UMA SITUAÇÃO COMPLEXA

Episódios depressivos prolongados são frequentes no transtorno bipolar dos tipos I e II, de forma que alguns pacientes em tratamento podem permanecer durante um terço da vida ou até metade dela com sintomas depressivos; os pacientes afetados por esses episódios apresentam pior capacidade funcional do que aqueles que não os manifestam, mesmo que exibam a mesma gravidade dos quadros de mania<sup>3</sup>. Embora existam opções de tratamento para os quadros de mania, são poucos os fármacos que se mostraram eficazes para os quadros depressivos relacionados ao transtorno bipolar<sup>3</sup>. Muitos episódios são classificados erroneamente como transtorno depressivo maior e tratados com antidepressivos convencionais, o que aumenta o risco de desenvolvimento de mania ou hipomania. Esses fármacos não mostraram eficácia sustentada em estudos controlados de longa duração<sup>4</sup>.

Alguns deles, como a lamotrigina, mostraram-se eficientes na prevenção de episódios recorrentes de depressão quando utilizados a longo prazo, porém promoveram benefícios discretos no período agudo; outros fármacos, como a quetiapina, apresentaram evidências de eficácia mais consistentes nos episódios agudos, mas foram menos efetivos no tratamento do TB tipo II, além de se associarem a complicações metabólicas como ganho de peso, hipercolesterolemia e hiperglicemia, entre outras<sup>3</sup>.

## TRANSTORNO BIPOLAR EM PACIENTES JOVENS

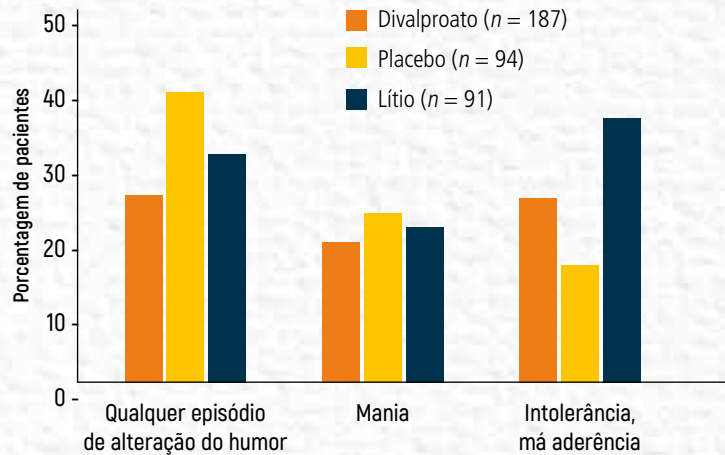
O TB em crianças e adolescentes é uma situação grave que pode afetar o desenvolvimento e o funcionamento normais nessa etapa da vida<sup>5</sup>. Muitos pacientes apresentam problemas de comportamento ou depressão recorrente antes do desenvolvimento do transtorno bipolar definido<sup>1</sup> e, embora o TB seja mais comum no meio da segunda década de vida<sup>1</sup>, é frequente que esses pacientes não recebam tratamento adequado antes de dez anos do início dos sintomas<sup>1</sup>. Os pacientes jovens com períodos de mania relacionados ao TB podem apresentar episódios de longa duração e baixas taxas de recuperação. Até metade dos pacientes pode reportar ciclos rápidos, episódios mistos ou comorbidades associadas, como déficit de atenção ou hiperatividade<sup>5</sup>.

Frequentemente, os pacientes jovens com TB revelam altas taxas de recidiva e de risco de suicídio<sup>5</sup>, além de risco aumentado para o abuso de substâncias<sup>6</sup>. Por sua vez, o abuso de substâncias complica a evolução e o tratamento do TB<sup>6</sup>. Contudo, apesar do reconhecimento crescente dos efeitos devastadores do TB em pacientes jovens, ainda existem poucos estudos sobre o uso dos estabilizadores de humor nesses pacientes<sup>5</sup>. Embora haja uma larga tradição no uso do lítio em jovens com TB, relatam-se a respeito disso falta de resposta dos pacientes com epi-

sódios mistos, início precoce de sintomas de déficit de concentração e quadros de psicose<sup>4</sup>. Como o divalproato se mostrou eficaz em adultos com quadros mistos ou ciclos rápidos, ele pode ser eficaz também em pacientes jovens; foi observada melhora pelo menos discreta quando o divalproato foi adicionado ao tratamento de pacientes que não apresentaram resposta ao lítio ou a antipsicóticos<sup>5</sup>. Em um estudo foi descrita uma melhora de 50% dos sintomas de mania em oito de cada dez pacientes tratados com o divalproato<sup>5</sup>.

## CONCLUSÃO

O divalproato de sódio é um fármaco eficaz, versátil e com bom perfil de segurança no tratamento em longo prazo do transtorno bipolar. Essas características o posicionam como uma opção adequada em diferentes apresentações do transtorno. A baixa incidência de efeitos adversos garante reduzidas taxas de abandono do tratamento.



Adaptado de Bowden C. J of Affect Disord 2004<sup>2</sup>

**Figura 1.** Porcentagem de abandono em um ano de tratamento: divalproato vs. lítio vs. placebo

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Bipolar affective disorder. A national clinical guideline 2005. Disponível em: [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk) 2. Bowden C. The effectiveness of divalproate in all forms of mania and the broader bipolar spectrum: many questions, few answers. J of Affect Disord 2004;79:S9-S14. 3. Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders 2010;124:228-234. 4. Wang W, Nowakowska C, Chandler RA, et cols. Divalproex extended-release in acute bipolar II depression. Journal of Affective Disorders 2010;124:170-173. 5. Wagner K, Weller EB, Carlson GA, et cols. An Open-Label Trial of Divalproex in Children and Adolescents With Bipolar disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1224-1230. 6. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. Disponível em: [www.healthquality.va.gov](http://www.healthquality.va.gov)