

O PAPEL DA LAMOTRIGINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO BIPOLAR: UMA REVISÃO DA LITERATURA

JAEGER, Gustavo Pêgas; SCHMACHTENBERG, Daiane
Universidade Federal de Pelotas

MOTA NETO, Joaquim Ignácio Silveira da
Universidade Federal de Pelotas

1 INTRODUÇÃO

O transtorno de humor bipolar caracteriza-se, de modo geral, por episódios depressivos e maníacos. Normalmente, são episódios distintos, exceção feita aos episódios mistos, podendo durar de semanas a meses.

O objetivo primário do tratamento desse transtorno é a prevenção da ocorrência desses episódios com o uso de estabilizadores do humor como o lítio, valproato, carbamazepina, lamotrigina e alguns antipsicóticos atípicos como a olanzapina.

Além do tratamento de prevenção-manutenção, há, evidentemente, o tratamento de episódios de mania aguda, depressão aguda e dos estados mistos.

A mania aguda representa uma emergência médica, e, como tal necessita de tratamento imediato. Está bem documentado o uso, para essa finalidade, de lítio, valproato, carbamazepina, antipsicóticos típicos e atípicos.

A depressão bipolar, que consiste em um episódio depressivo em um paciente com transtorno de humor bipolar, tem em seu tratamento um dos grandes desafios da psiquiatria clínica. Alguns estudos demonstram uma eficácia limitada de estabilizadores de humor tradicionais no tratamento da depressão bipolar. Antidepressivos são efetivos, porém carregam consigo o risco de ocasionar uma virada para mania. Muitos estudos têm apontado para a eficácia da lamotrigina, quetiapina e da combinação olanzapina-fluoxetina.

No transtorno bipolar, de acordo com o DSM IV-TR, há, com frequência, episódios depressivos maiores. As características clínicas, bem como os critérios diagnósticos encontrados nesse manual, são as mesmas para um episódio depressivo unipolar ou bipolar. Há, no entanto, na literatura, tentativas de encontrar características específicas da depressão bipolar. Apesar de fugir do escopo desse trabalho, cabe citar algumas características clínicas relacionadas à depressão bipolar, citada por alguns autores, como início mais precoce, instalação abrupta, maior número de episódios, maior frequência de sintomas psicóticos, entre outros.

A lamotrigina é o anticonvulsivante que apresenta maior número de evidências de eficácia antidepressiva, inclusive em monoterapia de episódios depressivos em bipolares tipo I e II; tem se mostrado, em estudos controlados, eficaz na prevenção de recorrências no transtorno bipolar. Parece ser mais efetiva para o tratamento e prevenção de episódios depressivos do que maníacos.

O mecanismo de ação da lamotrigina no transtorno bipolar não é bem conhecido. Em nível celular, lamotrigina inibe a liberação do aminoácido excitatório glutamato, dessa maneira diminuindo a excitação do sistema nervoso central, e, in vitro, inibe os canais de sódio de baixa voltagem. Efeitos nos canais

de cálcio não estão bem estabelecidos; não parece ter efeitos no sistema de condução cardíaco humano. Além disso, parece modular a recaptação de serotonina e dopamina, embora não esteja claro se essa propriedade confere benefícios antidepressivos.

Esse trabalho tem como objetivo esclarecer o papel da lamotrigina no tratamento e prevenção de episódios depressivos em pacientes com transtorno de humor bipolar.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Foi realizada uma revisão da literatura usando como fonte de pesquisa as bases de dados LILACS, IBECs, MEDLINE, Biblioteca Cochrane e SciELO, utilizando as palavras-chave “lamotrigine and bipolar depression”, “lamotrigine and bipolar treatment” e “lamotrigine and bipolar disorder”. Além disso, foram revisados livros específicos do assunto.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A partir da década de 90, com estudos de menor nível de evidência, a lamotrigina começou a ser demonstrada como uma medicação eficaz no tratamento da depressão bipolar. Tal eficácia abrangia seu uso em monoterapia ou adicionada a outros moduladores do humor.

Dois estudos controlados (Calabrese et al 1999; Frye et al 2000) demonstraram efeitos antidepressivos da lamotrigina. No de Calabrese, foram comparados os efeitos de 50mg/dia e 200mg/dia de lamotrigina, com placebo (n=192) com duração de sete semanas. Observaram-se 41%, 51% e 26%, respectivamente, de resposta em cada grupo. No estudo de Frye, também um estudo controlado, comparou-se a eficácia antidepressiva da lamotrigina, gabapentina e placebo, por seis semanas (n=195); descreveram que a lamotrigina foi superior ao placebo.

Em 2003, Calabrese et al, demonstraram em um estudo de 18 meses, placebo-controlado, comparando lítio, lamotrigina e placebo em monoterapia, em pacientes “currently or recently depressed”, TB I, que tanto o lítio quanto a lamotrigina foram superiores ao placebo na prevenção de episódios de humor, sendo a lamotrigina mais efetiva para prevenção de depressão e o lítio de mania.

Em 2009, em um estudo duplo-cego, randomizado, de 7 semanas comparando a combinação olanzapina-fluoxetina com lamotrigina no tratamento da depressão bipolar (tipo I) demonstrou-se que os pacientes randomizados para combinação tiveram melhoras estatisticamente significativas em relação a sintomas depressivos e maníacos quando comparados aos do grupo da lamotrigina; entretanto, apresentaram mais efeitos adversos.

Em um estudo publicado em 2008, no Journal of affective disorders, comparando a eficácia do lítio e da lamotrigina no tratamento da depressão em paciente com TB tipo II, demonstrou-se resultados semelhantes em ambos os grupos, embora a ausência de um grupo controle possa ter limitado a validade desse estudo.

Em um estudo multicêntrico, randomizado e controlado, publicado em fevereiro de 2009 no The journal of clinical psychiatry, os autores verificaram a

eficácia e segurança da lamotrigina no tratamento da depressão bipolar, quando administrada a pacientes que já estavam em uso de lítio, e com níveis séricos de 0.6 – 1,2 mmol/l.

Schaffer et al, em um estudo de 2006, em que comparou a eficácia de lamotrigina e citalopram para o tratamento de pacientes com depressão bipolar, já em uso de estabilizadores do humor, demonstraram que ambos são boas escolhas para esse fim, com taxas semelhantes de melhora e de risco de virada maníaca.

Geddes et al, em 2009, através de meta-análise e meta-regressão individual, de um conjunto de cinco estudos, concluíram que a lamotrigina tem evidências consistentes de benefícios na depressão bipolar.

4 CONCLUSÕES

A lamotrigina, de acordo com evidências atuais, tem sua eficácia comprovada no tratamento da depressão bipolar. Seu uso é sustentado pela literatura tanto em monoterapia quanto em associação a outros moduladores do humor.

A lamotrigina pode ser utilizada, em monoterapia, em pacientes que apresentem episódios depressivos leves e moderados. Alguns autores sugerem que em episódios depressivos mais graves, o tratamento seja feito associando-se um antidepressivo a um modulador do humor.

Mesmo em pacientes que apresentem níveis séricos terapêuticos de um modulador do humor, quando acometidos por um episódio depressivo, a adição de lamotrigina é recomendada para o tratamento.

Por fim, é importante salientar que em pacientes que não estejam em uso de um modulador do humor e que apresentem um episódio de depressão bipolar, a lamotrigina é uma das medicações de primeira escolha, juntamente com o lítio, a quetiapina e a combinação olanzapina-fluoxetina.

5 REFERÊNCIAS

- 1) Jerrold F. Rosenbaum, et al. Handbook of Psychiatric Drug therapy. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, 2010.
- 2) Hale, Robert. E; Yudofsky, Stuart.C. Tratado de psiquiatria clínica, 4^a edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 3) Cordioli, Aristides Volpato. Psicofarmacos: Consulta rápida, 3^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005.
- 4) American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 4^a edição, texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2002
- 5) Kaplan & Sadock; Manual Conciso de psiquiatria, 2^a edição. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- 6) Suppes T; Marangell LB; Bernstein IH; Kelly DI; Fischer EG; Zboyan HA; Snow DE; Martinez M; Al Jurdi R; Shivakumar G; Sureddi S; Gonzalez R. A single blind comparison of lithium and lamotrigine for the treatment of bipolar II depression. J Affect Disord; 111(2-3): 334-43, 2008 Dec.

- 7) Brown E; Dunner DL; McElroy SL; Keck PE; Adams DH; Degenhardt E; Tohen M; Olanzapine/fluoxetine combination vs. lamotrigine in the 6-month treatment of bipolar I depression. Houston JP Fonte: Int J Neuropsychopharmacol; 12(6): 773-82, 2009 Jul.
- 8) Geddes JR; Calabrese JR; Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. Br J Psychiatry; 194(1): 4-9, 2009 Jan.
- 9) Brown EB; McElroy SL; Keck PE; Deldar A; Adams DH; Tohen M. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. Williamson DJ Fonte: J Clin Psychiatry; 67(7): 1025-33, 2006 Jul.
- 10) Schaffer A; Zuker P. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. Levitt AF Fonte: J Affect Disord; 96(1-2): 95-9, 2006 Nov.
- 11) Calabrese JR; Bowden CL; Sachs GS; Ascher JA; Monaghan E; A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. Rudd GD Fonte: J Clin Psychiatry; 60(2): 79-88, 1999 Feb.
- 12) Van der Loos ML; Mulder PG; Hartong EG; Blom MB; Vergouwen AC; de Keyser HJ; Notten PJ; Luteijn ML; Timmermans MA; Vieta E. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Nolen WA+ LamLit Study Group Fonte: J Clin Psychiatry; 70(2): 223-31, 2009 Feb.
- 13) Calabrese JR; Bowden CL; Sachs G; Yatham LN; Behnke K; Mehtonen OP; Montgomery P; Ascher J; Paska W; Earl N. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. DeVeugh-Geiss J+ Lamictal 605 Study Group Fonte. J Clin Psychiatry; 64(9): 1013-24, 2003 Sep.
- 14) Suppes T; Brown ES; McElroy SL; Keck PE; Nolen W; Kupka R; Frye M; Denicoff KD; Altshuler L; Leverich GS Lamotrigine for the treatment of bipolar disorder: a clinical case series. J Affect Disord; 53(1): 95-8, 1999 Apr.
- 15) L. Trevor Young. What is the best treatment for bipolar depression? Journal Psychiatry Neurosci; 33(6): 487-8, 2008.
- 16) Kapczinski, F; Gazalle, F.K; Frey, B; Kauer –Sant’Anna; Tramontina, J. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados. Revista Psiquiatr 34-38. 2005
- 17) Lafer, B; Soares, M.B.M. Tratamento da depressão bipolar. Rev. Psiquiatr. Clin supl 1; 49-55, 2005
- 18) R.H Belmaker. Bipolar Disorder. New England Journal of Medicine; 351: 476-86. July 29, 2004.
- 19) Calabrese JR; Shelton MD; Rapport DJ; Kimmel SE; Elhaj O Fonte. Long-term treatment of bipolar disorder with lamotrigine.: J Clin Psychiatry; 63 Suppl 10: 18-22, 2002.