

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

LUCIANA ANGÉLICA SILVA SILVEIRA

**A LAMOTRIGINA NA DEPRESSÃO BIPOLAR:
TRATAMENTO ADJUVANTE DA FASE AGUDA**

RIO DE JANEIRO

2015

Luciana Angélica Silva Silveira

**A LAMOTRIGINA NA DEPRESSÃO BIPOLAR:
TRATAMENTO ADJUVANTE DA FASE AGUDA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM) do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Psiquiatria.

Orientador: Prof. Dr. Elie Cheniaux

RIO DE JANEIRO

Outubro de 2015

Luciana Angélica Silva Silveira

Silveira, Luciana Angélica Silva.

A lamotrigina na depressão bipolar: tratamento adjuvante da fase aguda / Luciana Angélica Silva Silveira – Rio de Janeiro: UFRJ, 2015.

x, 215f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio de Janeiro/Instituto de Psiquiatria/Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental, 2015.

Orientador: Elie Cheniaux

1. Lamotrigina. 2. Depressão bipolar. I. Título. II. Cheniaux, Elie. III. Universidade

Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Psiquiatria, Programa de Pós-Graduação em

Psiquiatria e Saúde Mental

A LAMOTRIGINA NA DEPRESSÃO BIPOLAR: TRATAMENTO ADJUVANTE DA FASE AGUDA

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde Mental (PROPSAM) do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), como parte dos requisitos necessários à obtenção do Título de Mestre em Psiquiatria.

Examinada por:

Presidente, Prof. Dr. Elie Cheniaux

Prof. Dra. Silvana Araújo Tavares Ferreira – UERJ

Prof. Dr. Antonio Egidio Nardi – UFRJ

Rio de Janeiro

2015

Dedico este trabalho a meu pai, Luiz Domingos da Silveira, cujos dons literário e jurídico motivaram-me a produzir e a defender uma contribuição à ciência.

Cujas tonalidades do humor, magicamente, atravessam minha história e a carreira que elegi.

AGRADECIMENTOS

A Deus, enquanto força íntima, que me impele à realização existencial.

A meus pais e à minha irmã, cujo amor sustentou-me nesse desafiante percurso.

Ao professor Elie Cheniaux, pelo incentivo, pelas supervisões que aliaram humor, amizade e respeito, pelo legado da escrita objetiva e lapidada à exaustão.

Ao mestre Luis Carlos Calil, *in memoriam*, por inspirar-me a seguir a carreira acadêmica, imprimindo arte às aulas e astúcia aos atendimentos.

Aos amigos, pelo crédito em minha capacidade nos momentos de incerteza.

Aos colegas pesquisadores do laboratório de transtorno bipolar do IPUB-UFRJ, pela colaboração na fase embrionária desse trabalho.

*“tudo tão mal tão sem beleza
doce de sal lágrima presa”*

(Sérgio Sampaio, “CRUEL”)

RESUMO

A lamotrigina, há duas décadas estudada para o tratamento do transtorno bipolar, tem demonstrado eficácia na prevenção de episódios depressivos, mas seu uso na fase aguda da depressão bipolar é controvertido. Em quatro ensaios clínicos randomizados duplo-cegos com pacientes bipolares deprimidos, a lamotrigina não superou o placebo. Cumpre destacar que nesses ensaios ela foi utilizada em monoterapia, regime raramente adotado na prática clínica. Guidelines recentes ainda a recomendam como agente de primeira linha na terapêutica da depressão bipolar. Experimentos apontam efeitos bioquímicos e neurofisiológicos positivos da lamotrigina em modelos de depressão. O objetivo do presente estudo é aprofundar o conhecimento sobre o papel da lamotrigina como adjuvante no tratamento da depressão bipolar aguda. Realizou-se um estudo naturalístico e está sendo redigida uma revisão sistemática sobre esse tema. A amostra do estudo clínico foi composta por pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar, na fase depressiva, que fazem acompanhamento clínico no ambulatório de pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Produziu-se um artigo e um manuscrito: (1) “Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study”; (2) “Lamotrigine combination therapy in acute bipolar depression: a systematic review”. Os estudos possibilitaram concluir que a lamotrigina, quando utilizada em combinação com outros psicofármacos, é uma opção bem tolerada e pode mostrar efeitos positivos no tratamento da depressão bipolar aguda.

ABSTRACT

Lamotrigine, for two decades studied for the treatment of bipolar disorder, has demonstrated efficacy in preventing depressive episodes, but its use in acute bipolar depression is controversial. In four clinical trials, double-blind randomized with depressed bipolar patients, lamotrigine was not superior to placebo. It should be noted that, in these trials it was used as monotherapy, regime rarely adopted in clinical practice. Current guidelines still recommend it as first-line agent in the treatment of bipolar depression. Experiments indicate positive neurophysiological and biochemical effects of lamotrigine in depression models. The aim of this study is to deepen the knowledge about the role of lamotrigine as an adjuvant in the treatment of acute bipolar depression. We conducted a naturalistic study and wrote a systematic review on this subject. The sample of the clinical trial consisted of patients diagnosed with bipolar disorder, in the depressive phase, who are in clinical follow-up in a research clinic of the Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro. It was produced an article and a manuscript : (1) "Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study"; (2) "Lamotrigine combination therapy in acute bipolar depression: systematic review". The study allowed to conclude that lamotrigine, when used in combination with other psychotropic drugs, is an well tolerated option and can show positive effects in the treatment of acute bipolar depression.

LISTA DE SIGLAS

AD	antidepressivo(s)
AP	antipsicótico(s)
BZD	benzodiazepínico(s)
CGI-BP	do inglês, <i>Clinical Global Impressions Scale for use in bipolar illness</i>
DB	depressão bipolar
DSM	do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual</i>
EH	estabilizador(es) do humor
GAF	do inglês, <i>Global Assessment of Functioning</i>
HAM-D	do inglês, <i>Hamilton Depression Scale</i>
HDRS	do inglês, <i>Hamilton Depression Rating Scale</i>
LMG	lamotrigina
MDRS	do inglês, <i>Montgomery Depression Rating Scale</i>
SCID	do inglês, <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders</i>
TB	transtorno bipolar do humor
WHO	do inglês, <i>World Health Organization</i> ,
YMRS	do inglês, <i>Young Mania Rating Scale</i>

SUMÁRIO

1. Introdução	13
2. Objetivos	16
3. A depressão no curso do transtorno bipolar.....	17
3.1 Desafios diagnósticos.....	17
3.2 Prevalência.....	20
3.3 Impacto socioeconômico e no funcionamento individual.....	21
3.4 Desafios terapêuticos.....	22
4. Lamotrigina: uma breve história.....	23
5. Lamotrigina: aspectos farmacológicos.....	24
6. Lamotrigina: tratamento dos transtornos de humor.....	28
6.1 Depressão unipolar.....	29
6.2 Prevenção de episódios afetivos.....	30
6.3 Ciclagem rápida.....	31
6.4 Mania e episódios mistos.....	32
6.5 Depressão bipolar: uso monoterápico.....	32
7. Lamotrigina: controvérsias nos consensos internacionais	34
8. Estudos realizados neste trabalho	35

8.1 Estudo Clínico	35
8.1.1 Local do estudo clínico	35
8.1.2 Amostra	36
8.1.3 Instrumentos	36
8.1.4 Método do estudo clínico e análise estatística	37
8.2 Manuscrito (revisão sistemática)	38
8.2.1 Método do manuscrito	38
9. Resultados	40
9.1 Artigo 1: Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study	41
9.2 Manuscrito: Lamotrigine combination therapy in acute bipolar depression: systematic review	60
10. Conclusões	85
11. Referências bibliográficas	87
12. Anexos	95
12.1 Anexo I	95
12.2 Anexo II	96
12.3 Anexo III	101
12.4 Anexo IV	109

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica grave considerada a terceira maior causa mundial de incapacidade entre as mulheres e a sexta entre os homens (WHO, 2012). Estudo abrangendo 11 países estima prevalência ao longo da vida de 2,4% considerando-se também as formas não clássicas (Merikangas et al, 2011). Esse transtorno mental se caracteriza por uma ampla oscilação do humor e dos níveis de energia e atividade, elevados na mania e hipomania e reduzidos na depressão (DSM-5). Os episódios depressivos costumam ser os primeiros no curso do transtorno bipolar, frequentemente confundidos com depressão unipolar, mais comuns e duradouros (Lloyd et al, 2011), provocam maior prejuízo funcional e impacto socioeconômico se comparados à mania e hipomania (Miller et al, 2014) e a incidência de tentativas suicidas é dezoito vezes maior na fase depressiva que em outras (Valtonen et al, 2008).

O tratamento da depressão bipolar permanece um desafio. É subestudado e a resposta terapêutica é muitas vezes lenta e incompleta (Goodwin & Jamison, 2007). Em contraste com as várias opções para tratar a mania, apenas três agentes são aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration, 2013) para a depressão bipolar aguda: a quetiapina, a combinação olanzapina-fluoxetina e a lurasidona. Outras intervenções aparecem nos recentes guidelines: estabilizadores de humor e associações com antidepressivos, agentes adjuvantes como pramipexol, N-acetilcisteína e triiodotironina, eletroconvulsoterapia para formas graves (Yatham et al, 2013). Entre os estabilizadores de humor, a lamotrigina merece especial destaque.

A lamotrigina foi aprovada pelo FDA como anticonvulsivante há 21 anos. Tem ação inibidora da liberação de glutamato e bloqueadora dos canais de sódio (Fitton et al, 1995). Durante seu desenvolvimento, observou-se melhora do humor, estado de alerta e

interações sociais em alguns pacientes epiléticos, o que impulsionou os estudos com pacientes bipolares (Calabrese et al, 1998). É geralmente bem tolerada, havendo baixas taxas de abandono devido a efeitos adversos. Os mais comuns seriam cefaleia, náuseas e rash cutâneo (Goldsmith et al, 2003; Seo et al, 2011). Cerca de 0,1% dos pacientes tratados com lamotrigina desenvolvem reações cutâneas graves, como síndrome de Stevens Johnson e necrólise epidérmica tóxica. Por conseguinte, recomenda-se aumento gradual da dose (Seo et al, 2011). A dose da lamotrigina que tem sido considerada mais efetiva como estabilizadora de humor é de 200mg (Parker & McCraw, 2015). Não se encontra distinção das doses quando administrada em monoterapia ou como adjuvante.

A eficácia da lamotrigina para a prevenção de episódios depressivos no transtorno bipolar está bem estabelecida, graças a dois ensaios clínicos randomizados controlados em que ela mostrou superioridade ao lítio e ao placebo (Bowden et al, 2003; Calabrese et al, 2003). Porém, seu uso para o tratamento da depressão bipolar aguda é controverso. A lamotrigina não superou o placebo em quatro de cinco ensaios clínicos randomizados controlados, com pacientes bipolares deprimidos (Calabrese et al, 2008). No entanto, duas metanálises desses estudos demonstraram melhora modesta, mas estatisticamente significativa nos sintomas depressivos (Vieta et al, 2010) sobretudo nos casos graves (Geddes et al, 2009). É importante destacar que esses cinco estudos avaliaram a lamotrigina em monoterapia, regime raramente adotado na prática clínica. Dois consensos atuais (CANMAT: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* e ISDB: *International Society for Bipolar Disorder*) recomendam-na como primeira linha para tratar depressão bipolar aguda tipo I (que se alterna com episódios maníacos e hipomaníacos) e segunda linha para tratar depressão aguda em pacientes bipolares tipo II (que apresentam hipomania e depressão) (Yatham et al, 2013). Nesses algoritmos, o uso monoterápico é indicado. Experimentos neurofisiológicos e

bioquímicos em modelos animais indicam efeitos antidepressivos da lamotrigina (Bourin et al, 2009; Prica et al, 2008; Consoni et al, 2006). A combinação da lamotrigina a outros psicofármacos para o tratamento da fase aguda da depressão bipolar é apoiada por revisão crítica recente, que a considera uma opção até mesmo nos casos refratários (Tränkner et al, 2013), apresentando dados de quatro estudos (Van der Loos et al, 2011; Van der Loos et al, 2009; Chang et al, 2010; Nieremberg et al, 2006). Tal revisão, entretanto, aborda o uso da lamotrigina no transtorno bipolar e parece não contemplar todos os estudos relevantes sobre a lamotrigina na depressão bipolar. No Brasil, não encontramos estudos clínicos ou revisões específicas sobre esse tema, além dos que foram desenvolvidos no presente trabalho.

2. OBJETIVOS

O objetivo geral do presente trabalho é estudar o uso da lamotrigina combinada a outros psicofármacos no tratamento da depressão bipolar aguda.

Os objetivos específicos são:

1. Caracterizar a depressão no curso do transtorno bipolar, sob os aspectos diagnóstico, epidemiológico e terapêutico.
2. Apresentar dados farmacológicos sobre a lamotrigina, para familiarizar o leitor com o medicamento estudado.
3. Levantar a história da lamotrigina, mostrando evidências neurobiológicas que apóiam seu uso na depressão.
4. Descrever os principais estudos que avaliaram a lamotrigina nos transtornos de humor, para tratamento das fases aguda e de manutenção.
5. Expor as controvérsias sobre a utilização da lamotrigina na depressão bipolar aguda.
6. Estudar, em indivíduos com depressão bipolar assistidos num ambulatório de pesquisa sobre transtorno bipolar, quais são os efeitos quando a lamotrigina é incluída no regime politerápico e se há associações entre resposta positiva e dados retrospectivos, como idade de início do transtorno bipolar, tempo de doença, número de hospitalizações, número de tentativas suicidas e ciclagem ultradiana.
7. Realizar uma revisão sistemática dos estudos sobre o uso da lamotrigina associada a outros agentes na terapêutica da depressão bipolar aguda, considerando não apenas estudos controlados duplo-cegos, mas também estudos abertos, de modo a conciliar resultados de estudos ideais a dados que refletem o mundo real.

3. A DEPRESSÃO NO CURSO DO TRANSTORNO BIPOLAR

3.1 DESAFIOS DIAGNÓSTICOS

Os atuais critérios utilizados para o diagnóstico e classificação dos estados depressivos segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais, em sua quinta edição (DSM-5, lançado em maio de 2013) são:

A. Cinco ou mais dos sintomas seguintes presentes por pelo menos duas semanas e que representam mudanças no funcionamento prévio do indivíduo; pelo menos um dos sintomas é: 1) humor deprimido ou 2) perda de interesse ou prazer (Nota: não incluir sintoma nitidamente devido a outra condição clínica):

1. Humor deprimido na maioria dos dias, quase todos os dias (p. ex.: sente-se triste, vazio ou sem esperança) por observação subjetiva ou realizada por terceiros (Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável);
2. Acentuada diminuição do prazer ou interesse em todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por terceiros);
3. Perda ou ganho de peso acentuado sem estar em dieta (p.ex. alteração de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou aumento ou diminuição de apetite quase todos os dias (Nota: em crianças, considerar incapacidade de apresentar os ganhos de peso esperado);
4. Insônia ou hipersônia quase todos os dias;
5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outros, não apenas sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento);
6. Fadiga e perda de energia quase todos os dias;
7. Sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente autorreprovação ou culpa por estar doente);

8. Capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros);

9. Pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, ou tentativa de suicídio ou plano específico de cometer suicídio;

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

C. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (p. ex.: droga) ou outra condição médica (Notas: 1. Os critérios de A-C representam um episódio depressivo maior; 2. Respostas a uma perda significativa (luto, perda financeira, perda por um desastre natural, uma grave doença médica ou invalidez) podem incluir sentimentos de tristeza intensa, reflexão excessiva sobre a perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observado no critério A, que pode assemelhar-se a um episódio depressivo. Embora estes sintomas possam ser compreensíveis ou considerados apropriados para a perda, a presença de um episódio depressivo maior em adição a uma resposta normal a uma perda significativa, deve também ser considerado cuidadosamente. Esta decisão, inevitavelmente, requer o exercício de julgamento clínico baseado na história do indivíduo e as normas culturais para a expressão de angústia no contexto de perda);

D. A ocorrência de episódio depressivo maior não é melhor explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno delirante ou outro transtorno especificado ou não do espectro esquizofrênico e outros transtornos psicóticos;

E. Não houve nenhum episódio de mania ou hipomania anterior (Nota: esta exclusão não se aplica se todos os episódios tipo maníaco ou hipomaníaco forem induzidos por substância ou atribuíveis aos efeitos fisiológicos de outra condição médica).

A depressão bipolar constitui um grande desafio clínico, afinal, sua semelhança à depressão unipolar tende a produzir um falso diagnóstico. O paciente costuma estar mais preocupado com a sintomatologia depressiva corrente e seu alívio, esquecendo, ignorando ou minimizando sintomas de mania ou hipomania no passado. Análises retrospectivas mostraram que até 50% daqueles com depressão bipolar foram inicialmente diagnosticados com uma doença unipolar e a doença depressiva apareceu como a primeira mais provável apresentação do transtorno bipolar (Lloyd et al, 2011). Ghaemi et al (1999) identificaram um intervalo médio de 7,5 anos para corrigir o diagnóstico, enquanto que Hirschfeld et al. (2003) e Lish et al. (1994) indicaram que pacientes com depressão bipolar eram tipicamente sintomáticos durante mais de 10 anos antes do diagnóstico correto ser feito. Atrasos em se reconhecer e diagnosticar a depressão bipolar podem ter graves implicações, incluindo prejuízo no desenvolvimento social, efeitos nocivos do tratamento inadequado (Ghaemi et al., 2004) e, possivelmente, um maior risco de suicídio (Baldessarini et al., 2006). Embora a depressão bipolar tenha muitas semelhanças com a unipolar, fatores na história e na apresentação podem ser mais indicativos de depressão bipolar. Aqueles com depressão bipolar são mais propensos a ter uma idade mais precoce de início, um maior número de episódios de doença, história familiar de transtorno bipolar e sintomatologia mais refratária ao tratamento (Lloyd et al, 2011). Pacientes bipolares deprimidos podem mostrar mais sintomas atípicos que indivíduos com depressão unipolar. Uma maior incidência de hipersonia, retardo psicomotor, labilidade afetiva, ganho de peso e sintomas psicóticos é descrita na depressão bipolar (Goodwin & Jamison, 2007).

3.2 PREVALÊNCIA

Indivíduos com depressão bipolar têm mostrado passar maior proporção de tempo com sintomas depressivos do que com elevação do humor ou sintomas mistos (Judd et al., 2003; Judd et al., 2002). A depressão pode se manifestar na forma sindrômica, quando se preenchem os critérios diagnósticos do DSM-IV/DSM-5 para episódio depressivo maior, ou na forma subsindrômica, quando não se satisfaz a quantidade mínima dos critérios. A depressão bipolar classifica-se em tipo I, quando faz parte do transtorno bipolar I, no qual ocorre pelo menos um episódio maníaco (de elevação do humor) e em tipo II, quando faz parte do transtorno bipolar II, o qual cursa com hipomania (forma mais leve de mania) e depressão. A depressão bipolar II costuma cursar com mais episódios está mais associada a comorbidades psiquiátricas como transtornos de ansiedade e uso de substâncias e associa-se a um maior risco suicida (Goodwin & Jamison, 2007).

Num estudo prospectivo, pacientes com transtorno bipolar tipo I passaram 31,9% de semanas com sintomas depressivos (22,9% subsindrômicos e 8,9% sindrômicos), em comparação com 9,3% de semanas com humor elevado (2,4% subsindrômicos, 4,6% hipomania, e 2,3% mania), 5,9% de semanas com ciclagem ou sintomas mistos, e 52,7% de semanas com eutímia (Judd et al., 2002). Em outro estudo, pacientes com transtorno bipolar tipo II passaram a maior parte do tempo deprimidos: 50,3% do total de semanas com sintomas depressivos (37,4% e 12,9% sintomas subsindrômicos e sindrômicos), 1,3% de semanas com hipomania (0,4% e 0,9% subsindrômica e sindrômica), 2,3% de semanas com ciclagem ultradiana ou sintomas mistos, e 46,1% de semanas com eutímia (Judd et al., 2003). Subseqüentes estudos prospectivos produziram resultados semelhantes, mostrando que pacientes bipolares têm mais frequentemente sintomas depressivos do que de elevação ou sintomas mistos de

humor (De Dios et al, 2010; Joffe et al, 2004; Kupka et al., 2007). Efeitos do sexo e da idade sobre a prevalência de depressão bipolar também foram investigados. Em um estudo com pacientes bipolares, as mulheres estavam deprimidas em 35,6% do tempo, em comparação com 28,7% do tempo em que os homens manifestavam depressão; ademais, os homens passaram maior proporção de tempo eutímicos (56,9%, contra 50,4% de tempo em eutímia pelas mulheres) (Altshuler et al., 2010). Marsh et al (2009) avaliaram mulheres e homens em duas faixas etárias: 45 a 55 anos; 30 a 40 anos. Na primeira faixa, que representa a transição para a menopausa, mulheres passaram maior proporção do tempo deprimidas e menor proporção em eutímia.

3.3 IMPACTO SOCIOECONÔMICO E NO FUNCIONAMENTO INDIVIDUAL

Os sintomas depressivos são responsáveis por maior ônus socioeconômico que a sintomatologia maníaca ou mista, seja pela menor produtividade, pelas faltas mais frequentes ao trabalho e pelo maior índice de desemprego (Miller et al, 2014). Segundo estudo conduzido por Goldberg et al (2009), os pacientes com pelo menos seis episódios depressivos ao longo da vida e aqueles com história de tentativa de suicídio estavam em risco aumentado para receber regime complexo de farmacoterapia, o que eleva os custos do tratamento.

Fatores indiretos também explicariam o maior impacto socioeconômico da depressão bipolar: os gastos com cuidadores (mais frequentemente deprimidos, com pior saúde geral e com mais doenças crônicas) (Perlick et al., 2007); as hospitalizações por tentativas suicidas e a perda de força de trabalho por suicídios os quais se revelaram setenta vezes mais frequentes entre indivíduos com transtorno bipolar que na população geral, segundo estudo de Baldessarini et al (2006); o fato de os pacientes bipolares passarem mais tempo deprimidos que em outras fases (Miller et al, 2014).

Vários domínios do funcionamento individual estão mais comprometidos na depressão bipolar, comparada à fase maníaca e hipomaníaca: autonomia, funcionamento cognitivo (pior desempenho em medidas de memória, velocidade de processamento, função executiva, aprendizagem verbal), relações interpessoais, tempo de lazer, funcionamentos laborativo, social e global e qualidade de vida (Miller et al, 2014).

3.4 DESAFIOS TERAPÊUTICOS

O componente depressivo do transtorno bipolar não é bem controlado pelos tratamentos correntes (Forte et al, 2015). Estudos apontam que, mesmo tratados, portadores de depressão bipolar têm baixa probabilidade de experimentar remissão completa (Goodwin & Jamison, 2007).

Apesar de os antidepressivos serem a classe de medicação mais comumente prescrita para a depressão bipolar, há controvérsias sobre sua eficácia e risco de ciclagem rápida e viradas maníacas (Vásquez et al, 2015). Antipsicóticos atípicos (quetiapina, lurasidona) e a combinação olanzapina/fluoxetina têm sido alternativas para o tratamento dos pacientes bipolares deprimidos (FDA, 2013). Estabilizadores de humor (lítio e lamotrigina) são recomendados para a fase de manutenção (FDA, 2013) e para a fase aguda, em alguns consensos (Yatham et al, 2013). Estratégias de potencialização com triiodotironina, pramipexol e N-acetilcisteína também são consideradas, bem como eletroconvulsoterapia, em casos graves ou resistentes (Yatham et al, 2013).

Vásquez et al (2015) estudaram a eficácia e tolerabilidade dos tratamentos para depressão bipolar, avaliando 22 ensaios clínicos randomizados controlados. Desses, 11 tinham mais de um agente farmacológico sendo comparados. Os antidepressivos exibiram maior relação risco/benefício, seguidos dos anticonvulsivantes, lítio e antipsicóticos (aripiprazol, lurasidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona).

Antidepressivos (8 estudos) se mostraram efetivos e bem tolerados, mas sua indicação permanece incerta e controversa. Lítio (1 estudo) pareceu pobremente efetivo e bem tolerado, mas necessita de mais pesquisas. Carbamazepina (1 estudo) e ácido valproico (4) se mostraram fracamente efetivos e mal tolerados. Os antipsicóticos (14) foram menos tolerados principalmente devido a sedação, ganho de peso e acatisia, à exceção da lurasidona (2 estudos), que exibiu melhor perfil de efeitos adversos; lurasidona e quetiapina demonstraram efetividade na depressão bipolar. A lamotrigina (5) apresentou um maior tamanho de efeito que os demais anticonvulsivantes mas, em virtude da lenta titulação, não foi indicada para a fase aguda.

4. LAMOTRIGINA: BREVE HISTÓRIA

A lamotrigina foi sintetizada na década de 70 (Yacubian et al, 2014) e inicialmente estudada para tratar a epilepsia, em 1986 (Amann et al, 2011). A princípio, atribuía-se sua efetividade ao antagonismo da síntese de folato (Kemp et al, 2009) e depois se identificaram múltiplos mecanismos de ação: bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes; bloqueio seletivo dos canais de cálcio tipo N e P, em regiões focais do cérebro; inibição da liberação de aminoácidos excitatórios, como aspartato e glutamato; pode ter algum efeito agonista no sistema GABAérgico; ação na recaptação de serotonina, que contribuiria para seus efeitos antidepressivos (Hahn et al, 2004; Ketter et al, 2003). Consoni et al (2006) apontaram efeitos de modulação dual no sistema monoaminérgico. Bourin et al (2009) caracterizaram um duplo perfil de atividade da lamotrigina: bloqueio dos canais de sódio e aumento da neurotransmissão monoaminérgica. A lamotrigina também produziria efeitos na neuroplasticidade através de sua ação antiglutamatérgica, o que, num plano especulativo, explicaria suas

propriedades antidepressivas serem mais dificilmente detectadas na depressão aguda e mais pronunciadas no tratamento de longo prazo (Amann et al, 2011).

Em 1993, observações de melhora do humor em pacientes epiléticos tratados com lamotrigina num estudo controlado (Smith et al, 1993) impulsionaram pesquisas sobre sua potencial efetividade na mania, nos episódios mistos, na depressão bipolar e unipolar e na prevenção de episódios afetivos (Amann et al, 2011). Smith et al (1993) avaliaram domínios como felicidade, auto-estima, grandiosidade, ansiedade, depressão e apetite e os efeitos benéficos da lamotrigina não foram melhor explicados pelo controle das crises convulsivas. Em 1994, o FDA aprovou-a para o tratamento da epilepsia. Somente em junho de 2003 ela foi aprovada pelo FDA para o tratamento de manutenção do transtorno bipolar, tendo sido o primeiro fármaco antiepilético com esta indicação e o segundo desde o lítio (aprovado em 1974). Atualmente, ela mantém esse perfil de recomendação pelo FDA, sendo preferencial para pacientes bipolares com polaridade depressiva predominante. Houve também estudos sobre o uso de lamotrigina na esquizofrenia, no transtorno de personalidade borderline e nos transtornos ansiosos, mas as evidências são limitadas (Reid et al, 2013). A maior parte dos ensaios clínicos sobre o uso psiquiátrico da lamotrigina enfocou os transtornos de humor.

5. LAMOTRIGINA: ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

A lamotrigina é um derivado feniltiazínico (Ng et al, 2007), que se diferencia dos anticonvulsivantes GABAérgicos (carbamazepina e do ácido valproico) por modular o sistema glutaminérgico, o que parece contribuir para seu perfil ativador (Goodwin & Jamison, 2007).

É administrada oralmente e possui rápida absorção, que não é prejudicada pela ingesta alimentar. Sofre mínimo metabolismo de primeira passagem e sua biodisponibilidade é de 98% (Yuen & Peck, 1988). O pico de concentração plasmática é atingido em 1 e 3 horas e provavelmente atinge um segundo pico após 4 a 6 horas (Mikati et al, 1989). Liga-se em 55% a proteínas plasmáticas, o que lhe confere um bom perfil de interação com drogas de alta ligação plasmática (Hahn et al, 2004). A lamotrigina sofre essencialmente metabolização hepática através de glucuronidação, produzindo metabólitos inativos (lamotrigina 2N-glucuronídeo, e em menor medida a 5N-glucuronídeo, N-óxido e metabólitos N-metil), todos excretados por via renal (Hachad et al 2002). Não há, portanto, envolvimento da via do citocromo P450, sendo esse um dos motivos de sua extrema segurança no uso combinado com outros fármacos (Soeiro-de-Souza et al, 2013). Sua meia-vida de eliminação média é de aproximadamente um dia em voluntários saudáveis (Peck, 1991). Em pacientes com insuficiência renal leve não altera a farmacocinética, apesar de a meia-vida estar mais longa nos portadores de insuficiência renal grave (Wootton et al., 1997). A meia-vida e a depuração estão aumentadas na insuficiência hepática moderada a grave (GlaxoSmithKline, 2012).

As interações medicamentosas são geralmente menos pronunciadas com anticonvulsivantes mais modernos em comparação com os mais antigos, mas significativas interações podem ocorrer entre lamotrigina e outras drogas, principalmente através de interferência com as enzimas UDP-glicuronosiltransferases (UGT), que são responsáveis pela glucuronidação microsomal hepática da lamotrigina e outras drogas. Quando medicamentos indutores enzimáticos tais como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital e primidona são coadministrados com lamotrigina, sua depuração pode ser aumentada (Hachad et al 2002; Perucca 2006). Por

outro lado, o valproato é um inibidor da UGT e pode duplicar as concentrações séricas de lamotrigina (Hachad et al 2002). Os ajustes de dose são necessários em ambas as situações. Risco de toxicidade com sertralina (Kaufman e Gerner, 1998) já foi documentado. Também existem fortes evidências de que o uso de anticoncepcionais orais diminui a concentração de lamotrigina em até 64% (Sabers et al, 2001). Assim, deve-se atentar para a possibilidade de aumento significativo da concentração quando se suspende um anticoncepcional, inclusive nos dias de intervalo entre um ciclo menstrual e outro. Registou-se também evidência de uma redução modesta nos níveis de contraceptivos hormonais orais devido à lamotrigina, embora a eficácia contraceptiva possa não ser afetada (Sidhu et al 2006). Uma ressalva é de que este efeito é mais pronunciado nas pílulas contendo estrogênio, sendo que as contendo exclusivamente progesterona parecem não ser influenciadas (Reimers et al, 2005). Ainda assim, as mulheres em uso simultâneo de pílulas anticoncepcionais orais e lamotrigina podem se beneficiar de advertências sobre ajustes de dose anticoncepcional ou sobre métodos contraceptivos alternativos (Perucca, 2006). As diretrizes americanas para prescrição de lamotrigina indicam que o metabolismo in vitro não é significativamente afetado por clozapina, fluoxetina, fenelzina, risperidona, sertralina ou trazodona. Entretanto, é afetado em pequeno grau por amitriptilina, bupropiona, clonazepam, haloperidol e lorazepam (GlaxoSmithKlein, 2012). A lamotrigina não afeta a farmacocinética do lítio, sendo esta uma associação de primeira escolha em algumas diretrizes (Soeiro-de-Souza et al, 2013).

A dose da lamotrigina deve ser titulada gradativamente, visando a evitar o aparecimento de erupções cutâneas. Sem uso de carbamazepina ou valproato, a dose inicial recomendada é de 25mg/dia (1ª e 2ª semanas), 50mg/dia (3ª e 4ª semanas), 100mg (5ª semana) podendo-se aumentar para 200mg (6ª semana). Doses acima de

200mg não são recomendadas em monoterapia por não haver eficácia adicional no transtorno bipolar. Para pacientes tomando valproato, a dose inicial deve ser de 25mg em dias alternados (1ª e 2ª semanas), 25mg ao dia (3ª e 4ª semanas), 50mg (5ª semana) e 100mg (6ª semana). Para pacientes em uso de carbamazepina a dose inicial é de 50mg (1ª e 2ª semanas), 50mg duas vezes ao dia (3ª e 4ª semanas), 100mg duas vezes ao dia (5ª semana), 150mg duas vezes ao dia (6ª semana) e 200mg duas vezes ao dia a partir da 7ª semana (Schatzberg & Nemeroff, 2009). O monitoramento dos níveis séricos da lamotrigina é útil devido às frequentes interações farmacológicas, mas não está estabelecida a faixa de dosagem em que ela seria mais eficaz ou provocaria menos efeitos adversos. A faixa de referência é de 2 a 20 mg/ml (Yacubian et al, 2014).

A incidência de *rash* cutâneo em pacientes tratados com lamotrigina é comum, podendo chegar a 10% (Murru et al, 2015), sendo maior em três situações: crianças abaixo de doze anos, na associação com valproato e na elevação da dose mais rapidamente que o recomendado. É mais freqüente nas primeiras oito semanas. Normalmente, *rash* aparecendo nos cinco primeiros dias não se deve à medicação. A apresentação mais comum é a benigna, que pode aparecer na forma exantemática maculopapular ou com erupções morbiliformes. *Rash* benigno geralmente é macular, não confluyente e não é doloroso, não tem características sistêmicas e os exames geralmente são normais (creatinina, ureia, urina 1, linfócitos e função hepática). Entretanto, um *rash* com características de púrpura, doloroso, com envolvimento de pescoço ou tronco superior, lábios, olhos ou boca, associado a febre, faringite, linfadenopatia e alterações laboratoriais é grave e o paciente deve ser hospitalizado. As variantes de *rash* grave, que ocorre em 0,08% dos adultos usando monoterapia e em 0,13% dos adultos usando lamotrigina como adjuvante, são síndrome de hipersensibilidade, de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica (Seo et al, 2011).

Todos os pacientes que desenvolvam *rash* durante os primeiros meses de tratamento devem ser instruídos a suspender a dose seguinte e buscar avaliação médica. Em caso de *rash* benigno a dose pode ser reiniciada, titulando-se mais lentamente. Pacientes com qualquer sinal sugestivo de *rash* grave devem suspender o uso da lamotrigina, submeter-se a monitoramento da função hepática, renal e hematológica e não deverão reiniciar esse medicamento. Em caso de interrupção da medicação por mais de uma semana o paciente deve ser instruído a reiniciar titulando a dose novamente do início (Calabrese et al, 2002).

Os efeitos adversos mais comuns da lamotrigina, segundo um estudo avaliando sua eficácia e tolerabilidade a partir de doze ensaios clínicos, são cefaléia (24,4%), náuseas (12,8%), tonturas (10%) e insônia (10%). As taxas de *rash* cutâneo foram similares às do grupo usando placebo (8,2%) (Calabrese et al, 2002). A lamotrigina possui um melhor perfil de efeitos neurocognitivos e metabólicos, comparada a outros anticonvulsivantes. Com relação à indução de ganho de peso, é considerada neutra. A incidência de efeitos teratogênicos é estimada em 1,9% e o risco de malformações é apontado em doses superiores a 200mg/dia (Murru et al, 2015).

6. LAMOTRIGINA: TRATAMENTO DOS TRANSTORNOS DE HUMOR

Conforme relatado anteriormente, a melhora do humor em pacientes epiléticos despertou o interesse do fabricante (GlaxoSmithKline) pela busca de indicações para a lamotrigina, passando a patrocinar uma série de estudos. Outros estudos foram independentes.

6.1 DEPRESSÃO UNIPOLAR

Três estudos duplo-cegos, controlados com placebo não publicados sobre lamotrigina na depressão unipolar foram financiados pelo fabricante (GlaxoSmithKline) entre 1998 e 2000 (SCA20022; SCA20025; SCAA2011). No primeiro estudo (SCA20022), 152 pacientes com depressão unipolar foram randomizados para usar lamotrigina (200 mg/dia) ou placebo durante sete semanas. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre lamotrigina e placebo. Os resultados foram semelhantes em outro estudo (SCA20025) com o mesmo projeto: avaliaram-se 151 pacientes com depressão unipolar no “grupo lamotrigina” e 150 no “grupo placebo”, durante sete semanas. Mais uma vez não foram encontradas diferenças significativas entre os dois braços. É válido notar que em ambos os estudos as taxas de resposta foram numericamente, embora não significativamente, menores nos grupos usando lamotrigina (Amann et al, 2011).

O terceiro estudo (SCAA2011) comparou a lamotrigina (200 mg/dia) com desipramina (200 mg / dia) ou placebo em 453 pacientes com depressão unipolar, durante 8 semanas. Não houve diferenças significativas entre lamotrigina, desipramina e placebo, seja no desfecho primário (redução de pontuações em HDRS-17) ou em parâmetros secundários tais como o item 1 da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) e a Escala de Avaliação de Depressão Montgomery Asberg (MADRS).

Em contraste com esses resultados, Zavodnick et al (2012) revisaram ensaios clínicos controlados e abertos sobre o uso da lamotrigina na depressão unipolar e encontraram potenciais benefícios, sobretudo em casos de depressão resistente e com transtornos ansiosos e transtorno de personalidade borderline comórbidos. Tais autores

criticaram a curta duração dos estudos controlados, a dose diferente de lamotrigina em cada estudo e o emprego de instrumentos de avaliação possivelmente menos sensíveis.

6.2 PREVENÇÃO DE EPISÓDIOS AFETIVOS

Dois estudos duplo-cegos, controlados com placebo avaliaram a lamotrigina no tratamento de manutenção do transtorno bipolar, ambos comparando-a ao lítio e ao placebo (Bowden et al, 2003; Calabrese et al, 2003). No primeiro estudo (Bowden et al., 2003), 349 pacientes com transtorno bipolar foram tratados com lamotrigina (100-200 mg / dia) como agente único ou adjuvante na fase aberta, durante 8 a 16 semanas. Um total de 175 pacientes estabilizaram e foram randomizados para 18 meses de monoterapia com lamotrigina (100-400 mg /dia), lítio (0,8-1,1 mEq / L), ou placebo. Ambos, lamotrigina e lítio foram considerados significativamente superiores ao placebo na prevenção de episódios de humor de qualquer tipo. A análise separada de recaídas maníacas e depressivas revelou que o lítio, mas não lamotrigina, foi significativamente superior ao placebo na prevenção de episódios maníacos, enquanto a lamotrigina foi significativamente melhor que o placebo na prevenção de novos episódios depressivos. No segundo estudo (Calabrese et al., 2003), 404 pacientes com transtorno bipolar I foram randomizados para receber lítio (níveis séricos entre 0,8 e 1,1 mEq/L), lamotrigina (200 ou 400mg de dose diária) ou placebo. Nesse estudo, os pacientes foram estabilizados com lamotrigina durante a recuperação da depressão bipolar I enquanto a medicação concomitante foi interrompida ao longo de um período de 8-16 semanas. Eles foram então randomizados para receber lamotrigina, lítio, ou placebo e foram seguidos durante 18 meses. Mais uma vez, verificou-se que lítio e lamotrigina foram significativamente superiores ao placebo. Aqui também, em análise separada de

episódios maníacos e depressivos, mostrou-se que a lamotrigina foi significativamente superior ao placebo na prevenção de episódios depressivos, enquanto que o lítio foi superior para prevenir episódios maníacos. Goodwin et al. (2004) efetuou uma análise dos resultados dos dois ensaios clínicos, confirmando os achados já relatados e verificou que tanto o lítio como a lamotrigina foram superiores ao placebo para atrasar o tempo de intervenção para mania.

6.3 CICLAGEM RÁPIDA

Ao estudarmos a lamotrigina como terapia de manutenção em cicladores rápidos, encontramos dados conflitantes. Calabrese et al. (2000) realizaram um estudo randomizado, controlado por placebo, duplo-cego, de 26 semanas, utilizando amostra de pacientes com ciclagem rápida e diagnóstico de transtorno bipolar tipo I e II. Após uma fase aberta de estabilização com lamotrigina (100 a 300/mg por dia), que foi introduzida enquanto a corrente medicação foi gradualmente reduzida, 182 indivíduos foram randomizados para receber lamotrigina (100-500 mg /dia) ou placebo. A diferença entre os grupos de tratamento quanto ao tempo de farmacoterapia adicional não atingiu significância. No entanto, quando a “sobrevivência” no estudo foi avaliada (saída do estudo por qualquer descontinuação prematura), a diferença entre os grupos de tratamento foi significativa para os pacientes com transtorno bipolar II, mas não para pacientes com transtorno bipolar I. Em um segundo estudo multicêntrico, duplo-cego, não-publicado (SCAB2005), 137 pacientes bipolares tipo I e II com ciclagem rápida foram randomizados para receber lamotrigina (50-400mg ao dia) ou placebo em monoterapia ou como adjuvante, durante 32 semanas. Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos em relação ao desfecho primário, tempo desde a randomização até a primeira alteração da farmacoterapia ou episódio de humor.

6.4 MANIA E EPISÓDIOS MISTOS

Dois estudos não publicados sobre mania e episódios mistos tratados com lamotrigina foram realizados pela GlaxoSmithKline (SCAA2008; SCAA2009). No primeiro (SCAA2008), 216 pacientes em mania ou episódio misto agudo receberam lamotrigina (titulada para 50 mg /dia), lítio (níveis entre 0,8 e 1,1 mEq / L) ou placebo. Após 3 semanas, lamotrigina e lítio se mostraram equivalentes, ambas não demonstrando superioridade ao placebo em medidas de desfecho primário. No segundo estudo (SCAA2009), 229 pacientes maníacos foram incluídos em um estudo controlado duplo-cego de 6 semanas. Comparou-se placebo, lamotrigina (titulada a 200 mg /dia) e lítio (0,7-1,3 mEq/L). O estudo não conseguiu demonstrar uma diferença significativa na eficácia entre lamotrigina e placebo, mas o lítio foi significativamente mais eficaz que o placebo.

6.5 DEPRESSÃO BIPOLAR: USO MONOTERÁPICO

Conforme mencionamos na introdução, foram feitos cinco ensaios clínicos duplo-cegos controlados com placebo, avaliando a lamotrigina como tratamento da depressão bipolar aguda. Tais estudos estão na gênese da polêmica sobre a eficácia da lamotrigina na depressão aguda. Todos foram patrocinados pelo fabricante (GlaxoSmithKlin) e tiveram semelhantes concepções, embora o número de pacientes incluídos tivesse variado (195 a 259), bem como o período de estudo (entre 7 e 10 semanas). O primeiro estudo incluiu 195 pacientes bipolares deprimidos que foram randomizados para receber placebo, lamotrigina na dose de 50 mg /dia, ou lamotrigina na dose de 200 mg /dia durante 7 semanas (Calabrese et al.,1999). Todos os pacientes estavam em vigência de episódio depressivo maior (moderado a grave), e uma

pontuação mínima de 18 no HAM-D foi necessária no início do estudo. A lamotrigina não superou o placebo na medida de desfecho primária (redução na pontuação da HAM-D). O grupo usando 200mg /dia de lamotrigina apresentou significativa vantagem em medidas de desfecho secundárias (item 1 da HAM-D, MADRS, CGI-Gravidade, e CGI-Melhora comparado com o grupo utilizando placebo. A lamotrigina na dose de 50 mg /dia foi também superior ao placebo em algumas dessas medidas. Os quatro estudos subsequentes não publicados (GW603/SCAA2010=estudo2; SCA40910=estudo3; SCA100223=estudo4; SCA30924=estudo5) sobre a lamotrigina na depressão bipolar foram resumidos por Calabrese et al. (2008). Todos eles foram randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo, usando lamotrigina em monoterapia. Os números de participantes foram 206, 257, 221, e 259, respectivamente, e a dose de lamotrigina variou entre 200 a 400 mg /dia. Os estudos 1, 3 e 5 incluíram apenas pacientes com depressão bipolar I, o estudo 4 selecionou apenas pacientes com depressão bipolar II e o estudo 2 incluiu pacientes com depressão bipolar I e II. Mudanças de pontuação nos itens 17 e 31 da HAM-D foram usadas como medidas de desfecho primárias nos estudos 1 e 2; nessas medidas, não se identificou diferença significativa entre lamotrigina e placebo. Os estudos 2 e 5 não encontraram mudança significativa na média de pontuação na MADRS (medida de desfecho primária). Também não houve diferenças na maioria das medidas de desfecho secundárias. Contudo, a porcentagem de pacientes que responderam avaliados pela CGI-I foi significativamente maior com lamotrigina, comparada ao placebo no estudo 4, mas não nos outros três estudos. Geddes et al. (2009) realizaram uma metanálise com os 1072 pacientes que participaram desses cinco ensaios clínicos. Foram reunidos os dados categóricos e contínuos. Encontrou-se um efeito pequeno, mas significativo para a medida de redução dos escores na HAM-D e na MADRS. Houve também um efeito significativo da

lamotrigina sobre as taxas de remissão da depressão, conforme medido pela MADRS, mas não pela HAM-D. A média de diferenças nas pontuações ajustadas no final do estudo não diferiu significativamente entre os grupos pela HAM-D, mas teve significância limítrofe na MADRS. Por fim, os autores encontraram evidências de uma interação entre a gravidade e resposta, com a lamotrigina superando o placebo em casos de depressão grave, mas não nos de depressão moderada; isso ficou evidente tanto na HAM-D, como na MADRS.

Brown et al (2006) realizaram um estudo randomizado duplo-cego de sete semanas de duração comparando lamotrigina com uma combinação de olanzapina e fluoxetina (OFC) em 410 pacientes com depressão bipolar. Os doentes tratados com OFC mostraram melhora significativamente maior do que os pacientes tratados com lamotrigina, na medida de desfecho primária (mudança de pontuação na CGI-I); eles também mostraram vantagens significativas na pontuação total pela MADRS e pela YMRS. As taxas de resposta indicaram uma vantagem significativa para o grupo OFC, mas não houve diferença nas taxas de remissão.

7. LAMOTRIGINA: CONTROVÉRSIAS NOS CONSENSOS INTERNACIONAIS

A lamotrigina é considerada um agente de primeira linha no tratamento agudo e na profilaxia da depressão bipolar de acordo com as diretrizes da *British Association of Psychopharmacology* e da *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments and the International Society for Bipolar Disorder* (Yatham et al, 2013). Em contraste, os *guidelines* de Nice (2010) sugerem a lamotrigina como um segundo estabilizador de humor quando a combinação de um antidepressivo e estabilizador do humor falhou.

Grunze et al (2010) discutiram o papel da lamotrigina em suas recomendações no *World Federation of Societies of Biological Psychiatry guideline* para episódios depressivos, classificando-a como categoria de evidência "B" (evidência positiva limitada de estudos controlados) ou grau de recomendação "3" (com base na categoria de evidência "B"); Pfennig et al (2012) classificaram a lamotrigina no tratamento agudo e prevenção de depressão bipolar como "0", com recomendação definida como "aberta". Mok et al (2011) indicam que a lamotrigina seja usada como um adjuvante para pacientes já se tratando com lítio, mas não como monoterapia na depressão bipolar; conferiram-lhe a recomendação de grau "A".

8. ESTUDOS REALIZADOS NESTE TRABALHO

Realizou-se um estudo clínico e uma revisão sistemática..

8.1 Estudo Clínico

8.1.1 Local do estudo clínico:

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Transtorno Bipolar do Humor do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O ambulatório é coordenado pelo professor Elie Cheniaux. Atualmente, atende cerca de 170 pacientes com o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II e transtorno esquizoafetivo do tipo bipolar. Os pacientes são tratados com as medicações disponíveis na farmácia da Universidade.

8.1.2 Amostra:

Foram os seguintes os critérios de inclusão: idade igual ou superior a 18 anos; adequação aos critérios do DSM IV (American Psychiatric Association, 2000) para o

diagnóstico de transtorno bipolar tipo I ou tipo II; e, na linha de base, escore total na Ham-D-17 (Anexo II) superior a 8, escore superior a 2 na CGI-BP para depressão, escore total na YMRS de no máximo 12 e escore inferior a 3 na CBI-BP (Anexo IV) para mania.

Os critérios de exclusão adotados foram: a recusa em cooperar na aplicação dos instrumentos de avaliação; a presença de doença não psiquiátrica grave; e o uso de antidepressivos durante o período de avaliação ou nas quatro semanas anteriores à introdução da lamotrigina. Não foram excluídos pacientes que fizeram uso concomitante de outros psicofármacos, desde que não fossem antidepressivos, nem aqueles que apresentavam alguma comorbidade psiquiátrica.

8.1.3 Instrumentos:

O diagnóstico foi formulado através do Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID) (Anexo I) (Del-Ben et al., 2010). Foram registrados os dados sociodemográficos de cada paciente, assim como um histórico de dados clínicos, que incluíam idade de início da doença, além de número de internações, de episódios afetivos e de tentativas de suicídio anteriores etc. Na linha de base, na quarta e na oitava semana de tratamento, foram utilizadas três escalas de avaliação clínica: a Young Mania Rating Scale (YMRS) (Anexo IV) (Young et al., 1978), a Hamilton Rating Scale for Depression de 17 itens (Ham-D-17) (Anexo II) (Hamilton et al., 1960), e a Clinical Global Impressions – Bipolar Disorder version (CGI-BD) (Anexo III) (Spearing et al, 1997).

8.1.4 Método:

Os pacientes que se adequaram aos critérios de seleção receberam uma dose inicial de lamotrigina de 25mg, aumentada em 25mg a cada duas semanas, a fim de evitar *rash* cutâneo, com risco de evolução para síndrome de Stevens-Johnson. Em caso de uso concomitante de ácido valproico, a dose foi elevada mais lentamente, a cada quatro semanas.

A Ham-D-17 foi escolhida como a medida de desfecho primário. Foram comparados os escores totais da linha de base com os obtidos na oitava semana de tratamento com a lamotrigina. Utilizaram-se ainda algumas medidas de desfecho secundário. Foi realizada uma comparação dos escores iniciais e finais dos itens 1, 3, 7 e 17 da Ham-D-17. Estudou-se ainda o número de pacientes que obtiveram uma resposta positiva ao tratamento, definida como a redução de pelo menos 50% no escore total na Ham-D-17. Foram investigadas também as taxas de remissão, definida de duas formas: na oitava semana, um escore igual ou inferior a oito na Ham-D-17 ou, alternativamente, um escore igual ou inferior a dois na CGI-BP para depressão. Por fim, foram registradas as taxas de virada para mania ou hipomania, definida também de duas formas: em qualquer momento da avaliação, um escore superior a 12 na YMRS ou, alternativamente, um escore superior a dois na CGI-BP para mania.

Análise estatística

Para as comparações entre os escores na linha-de-base e na oitava semana após a introdução da lamotrigina, utilizamos o teste de Wilcoxon para duas amostras pareadas. Para as análises de associação entre a resposta positiva à lamotrigina e variáveis binárias (tentativa prévia de suicídio, ciclagem diária e uso de outros medicamentos), utilizamos o teste de Fisher. Para as variáveis contínuas (idade de início, tempo de transtorno

bipolar, número de hospitalizações prévias, número de episódios depressivos e número de episódios de mania), utilizamos modelos de regressão logística. Todas as análises foram realizadas com o software R. O script utilizado está disponível através do autor para correspondência.

8.2 Revisão sistemática

8.2.1 Método

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura científica sobre o tratamento da depressão bipolar aguda com lamotrigina combinada a outros psicotrópicos. Estudos clínicos originais sobre o tema foram buscados nas bases de dados PubMed e Lilacs. Não houve restrição quanto ao período da publicação. Os termos de busca utilizados como “palavras do texto” foram: “bipolar” AND “depression” OR “depressed” OR “depressive” AND “lamotrigine”.

Os critérios de seleção dos artigos foram:

1. Estudos originais e empíricos.
2. Estudos publicados nas línguas inglesa, francesa, espanhola ou portuguesa.
3. Amostras de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar segundo os critérios do DSM-IV.
4. As amostras deveriam ser constituídas somente por indivíduos adultos e ter no mínimo dez pacientes.
5. Os estudos deveriam avaliar pacientes em tratamento da depressão bipolar aguda.

6. Amostras de pacientes com comorbidades psiquiátricas como uso de substâncias, transtornos de ansiedade e de personalidade também poderiam ser consideradas.
7. Os estudos sobre o tratamento de manutenção do transtorno bipolar seriam incluídos se apresentassem resultados específicos para a depressão bipolar aguda.
8. Os estudos contendo amostras heterogêneas de pacientes em depressão unipolar, depressão subsindrômica, estado misto e em depressão bipolar só seriam considerados se apresentassem resultados específicos para o último grupo.
9. Os estudos selecionados deveriam utilizar a lamotrigina combinada a outros psicotrópicos. A lamotrigina poderia ser o agente adjuvante, introduzido depois, ou a medicação principal, iniciada antes. O início do uso também poderia ser simultâneo.

Os critérios de exclusão adotados foram:

1. Artigos de revisão, pôsteres de congresso, cartas ao editor e capítulos de livro
2. Estudos clínicos com animais.
3. Estudos sobre a lamotrigina usada em monoterapia e como adjuvante, sem resultados específicos para o segundo grupo.
4. Estudos contendo amostras de pacientes com sintomas mistos de depressão e mania ou depressão subsindrômica.

Somente um juiz realizou o julgamento dos artigos a serem incluídos/excluídos.

9. RESULTADOS

O presente estudo resultou em um artigo e um manuscrito. Os resultados poderão ser vistos no conteúdo de ambos.

O artigo “Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study”, foi publicado na revista *Psychology & Neuroscience*, volume 6, número 1, nas páginas 109 a 113, no ano de 2013.

O manuscrito, “Lamotrigine combination therapy in acute bipolar depression: a systematic review”, será submetido a revista indexada, no ano de 2015.

O artigo e o manuscrito são apresentados a seguir:

**LAMOTRIGINE AS AN ADJUVANT TREATMENT IN ACUTE BIPOLAR
DEPRESSION: A BRAZILIAN NATURALISTIC STUDY**

**Luciana Angélica Silva Silveira¹, Fernanda Novis¹, Rafaela Oliveira da Silva¹, Ana
Letícia Santos Nunes¹, Pedro Guimarães Coscarelli², Elie Cheniaux^{1,2}.**

1-Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro

2-Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Corresponding author:

Luciana Angélica Silva Silveira

Rua Lauro Müller, 46 / 310 - Botafogo -

Rio de Janeiro - RJ – Brazil - 22290-160

Tel.: (55 21) 9466- 1516

lucianangelica@hotmail.com

Abstract

Lamotrigine is pointed by several recent treatment guidelines as a first-line medication in the treatment of bipolar depression. However, its efficacy in acute bipolar depression has not been well established to date. In this naturalistic study, bipolar depressed patients (n=20), predominantly bipolar type I, were treated with an addition of lamotrigine to the prior treatment during 8 weeks. At baseline, week 4 and week 8, the Young Mania Rating Scale (YMRS), the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) and the Clinical Global Impressions – Bipolar Disorder version (CGI-BD) were applied. With regard to the primary measure of efficacy, the mean total HAM-17 scores significantly decreased ($p < 0.01$) at the end of the treatment. Eight patients (40%) exhibited a positive response, i.e., a reduction of at least 50% in the baseline scores. Additionally, eight (40%) and 11 (55%) patients exhibited complete remission on the HAM-17 and CGI-BP scores, respectively. Episodes of switch to mania or hypomania occurred with five patients (25%). No skin rash was reported, nor any other significant adverse events. Our results indicate that the addition of lamotrigine to a mood stabilizer can be useful in the treatment of an acute depressive episode in bipolar I disorder.

Keywords: “lamotrigine”, “bipolar disorder”, “depression”, “naturalistic study.”

1- Introduction

Lamotrigine is indicated by at least four recent treatment guidelines as a first-line medication in the treatment of bipolar depression (Nivoli et al., 2011). However, its efficacy in acute bipolar depression has not been well established to date. In five randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, lamotrigine did not differ from placebo (Calabrese et al., 2008). On the other hand, in a meta-analysis of those same studies, considering only the most severe cases, lamotrigine was demonstrated to be effective (Geddes, Calabrese & Goodwin, 2009).

Modern, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials that investigate treatments for bipolar disorder have important methodological limitations such as highly selected samples and high dropout rates (Cheniaux, 2011). Moreover, in contrast with the usual practice in the treatment of individuals with bipolar disorder, the test compound in these studies is used as monotherapy. In view of that, a direct extrapolation of their results and conclusions to everyday clinical practice becomes questionable (Beutler, 1998). Therefore, naturalistic studies could add to the current knowledge regarding the treatment of bipolar disorder.

A few naturalistic studies have addressed the use of lamotrigine in bipolar depression. They were consistent in terms of their results, with lamotrigine showing to be effective across studies. Nevertheless, these studies diverged with regard to the sample composition: bipolar disorder not otherwise specified with refractory depression (Kusumakar & Yatham, 1997) and bipolar II resistant to treatment (Sharma, Khan & Corpse, 2008) in Canadian studies; a mixture of bipolar I and II with schizoaffective patients in the American study (Ketter et al., 2008); bipolar I and II disorder (Joe et al.,

2009) and only bipolar II with partial response to other mood stabilizers (Chang, Moon, Cha & Ha, 2010) in Korean studies.

We present a naturalistic study on the use of lamotrigine as adjuvant treatment for adult Brazilian patients with bipolar disorder — predominantly bipolar I — during an acute depressive episode.

2- Methods

2.1- Subjects

The present study was conducted at a research outpatient clinic on bipolar disorder at the Institute of Psychiatry of the Federal University of Rio de Janeiro (UFRJ), Brazil. The project was approved by the local ethics committee and the patients or their legal guardians provided written informed consent.

The study comprised all the patients diagnosed with bipolar disorder who had a depressive episode and were treated with lamotrigine at a minimum dose of 25 mg/day for at least eight weeks. The clinical assessment was performed prospectively.

2.2- Clinical instruments

The diagnoses of both bipolar disorder and comorbidities were established using the Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders (SCID) (Del-Ben et al., 2010). The sociodemographic data of each patient were recorded, as well as the clinical history including age of disease onset and number of previous hospitalizations, affective episodes and suicide attempts. At baseline, week 4 and week 8 of treatment, three scales of clinical evaluation were administered: the Young Mania Rating Scale (YMRS) (Young, Biggs, Ziegler, & Meyer, 1978), the 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17) (Hamilton, 1960), and the Clinical Global Impressions – Bipolar Disorder version (CGI-BD) (Spearing, Post, Leverich, Brandt & Nolen, 1997).

2.3- Procedure

The inclusion criteria were the following: 18 years of age or older; conformity to the DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000) criteria for the diagnosis of bipolar I or II disorder; and a total baseline score of >8 on HAM-D-17, score of >2 on CGI-BP

for depression, total YMRS score of ≤ 12 , and score of < 3 on CBI-BP for mania.

The exclusion criteria were: refusal to cooperate in completing the assessment instruments; the presence of a severe non-psychiatric disease, and the use of antidepressants during the evaluation period or in the four weeks preceding the introduction of lamotrigine. Patients who used other psychotropics concomitantly, except for antidepressants, were not excluded, nor were those who had a psychiatric comorbidity.

The patients who met the aforementioned inclusion criteria received an initial dose of 25 mg lamotrigine, which was escalated by 25 mg every two weeks in order to prevent skin rashes, a potential risk of progressing to Stevens-Johnson syndrome. In case of concomitant use of valproic acid, the dose was escalated at a slower pace, that is, every four weeks. The maximum doses of lamotrigine for each patient were individually chosen according to clinical criteria.

HAM-D-17 was chosen as the primary outcome measure. The total scores at baseline were compared with those obtained at week 8 of lamotrigine treatment. The following secondary outcome measures were also used. The baseline and final scores of HAM-D-17 items 1, 3, 7 and 17 were compared. These items evaluate, respectively, depressed mood, suicidal ideation, functional capacity and awareness of illness, aspects we believe to be particularly relevant in the context of depression. Item 1 was evaluated individually in five double-blind studies, while item 17 was assessed in three of those studies (Calabrese et al, 2008.). Further, the number of patients who responded positively to treatment, defined as a reduction of at least 50% on the HAM-D-17 total score, was also studied. Additionally, the rates of remission, defined as either a score of ≤ 8 on HAM-D-17 at week 8 or a score of ≤ 2 on CGI-BP for depression, were investigated. Lastly, the rates of switching to mania or hypomania were recorded,

defined as either a score of >12 on YMRS or a score of >2 on CGI-BP for mania at any point of the evaluation.

2.4- Statistical analysis

In order to compare the scores at baseline and week 8 after lamotrigine was initiated, we used Wilcoxon test for two paired samples. For the analysis of associations between a positive response to lamotrigine and binary variables (previous suicide attempt, ultradian cycling and use of other medications), Fisher's test was used. For the continuous variables (age of onset, time of bipolar disorder, number of previous hospitalizations, number of depressive episodes, and number of manic episodes), logistic regression models were applied. All analyses were conducted using the R software. The respective script is available from the corresponding author.

3- Results

3.1- Sample description

Twenty bipolar patients in a current depressed mood fulfilled the inclusion criteria and were treated with lamotrigine in association with their previous medication. Table 1 presents main demographic and clinical aspects. Of the 20 patients, 17 were bipolar I, and three patients were bipolar II. Patient ages ranged between 21 and 70 years, with a mean of 45.1 years (SD = 12.2). Only two patients were male.

The minimum dose of lamotrigine was 25 mg daily, while the maximum was 200 mg (mean, 75,96 mg). Three patients used 25 mg; seven took 50 mg; one, 75 mg; eight, 100 mg; and one, 200 mg. The following drugs were used in association with lamotrigine: lithium (18 patients), carbamazepine (six), valproic acid (one), antipsychotics (thioridazine, sulpiride, risperidone and olanzapine; seven),

benzodiazepines (clonazepam, diazepam and lorazepam; 14) and levothyroxine (two).

----- INSERT HERE TABLE 1 -----

3.2- Efficacy and tolerability of lamotrigine

Table 2 presents main results. With regard to the primary measure of efficacy, the mean total HAM-17 scores significantly decreased ($p < 0.01$) from 15.15 ($SD= 5.42$) at baseline to 9.1 ($SD= 4.78$) at week 8 of lamotrigine. According to HAM-17, eight of the 20 patients showed a positive response, i.e., a reduction of at least 50% in the total scores at the endpoint of the study. Six of these patients as well as two others were considered to have achieved complete remission of the depressive symptoms. Regarding specific HAM-17 items, a statistically significant reduction was found in the mean scores for item 1, from 2.55 ($SD=0.99$) to 1.2 ($SD=1.15$) ($p < 0.01$); item 3, from 1.2 ($SD=1.19$) to 0.3 ($SD=0.73$) ($p < 0.05$); item 7, from 2.25 ($SD=1.02$) to 0.85 ($SD=1.04$) ($p < 0.01$). However, for item 17 of HAM-17, the mean score reduction from 0.15 ($SD=0.49$) to 0.0 ($SD=0$) was not significant ($p=0.37$).

The mean for the CGI-BP scores for depression was 4.05 ($SD=0.76$) at baseline and 2.3 ($SD=1.38$) at week 8, which represented a statistically significant reduction ($p < 0.001$). Based on the CGI-BP, 11 of the 20 patients had complete remission of the depressive symptoms.

Episodes of switch to mania or hypomania after the introduction of lamotrigine occurred with five of the 20 patients, both on YMRS and CGI-BP. No association was found between a positive response with lamotrigine and any retrospective clinical data, such as age of bipolar disorder onset, time of disease, number of hospitalizations,

suicide attempts, previous affective episodes, or a history of ultradian cycling. Likewise, no association was found between a positive response and the concomitant use of any medication with lamotrigine.

----- INSERT HERE TABLE 2 -----

No skin rash was reported, nor any other significant adverse events. All patients completed the study.

4- Discussion

Our study evaluating lamotrigine as an adjuvant treatment in bipolar depression identified, in a sample of 20 patients, a statistically significant overall reduction in depressive symptoms after eight weeks. Eight patients (40%) exhibited a positive response, i.e., a reduction of at least 50% in the baseline scores. Additionally, eight (40%) and 11 (55%) patients exhibited complete remission on the HAM-17 and CGI-BP scores, respectively. No retrospective clinical data or concomitant medication was related to a positive response with lamotrigine.

The treatment of bipolar depression has been much less often studied than that of unipolar depression or mania (Goodwin & Jamison, 2007). To date, the FDA (Food and Drug Administration) has only approved two agents for the treatment of bipolar depression: quetiapine and the combination fluoxetine-olanzapine. Although lamotrigine has been approved solely for the prevention of new affective episodes in the therapy of bipolar disorder, some treatment guidelines (Yatham et al., 2009) place lamotrigine as a first-line option in treating acute bipolar depression.

In the first large placebo-controlled study on the use of lamotrigine in bipolar

depression, this compound was superior to placebo only in secondary measures of efficacy (Calabrese et al., 1999). In four other similar studies, the results of which were published together, lamotrigine was no different from placebo in any of the efficacy measures utilized (Calabrese et al., 2008). However, a meta-analysis of those five studies (Geddes et al., 2009) indicated that a significantly greater number of patients responded to lamotrigine than they did to placebo, and that lamotrigine was more effective in a subgroup of patients with higher scores on the scales of depressive symptoms.

In line with our study, five other naturalistic studies had already pointed to the value of lamotrigine as an adjuvant in the treatment of bipolar depression. In the first, 22 subjects with bipolar disorder (the type was not specified) participated; these patients had depression that was refractory to the combination of sodium divalproate and another stabilizer or an antidepressant. The patients were treated for six weeks with lamotrigine as an add-on to the previous medication and were evaluated on a weekly basis through HAM-D. At the end of week 6, 63% achieved remission (Kusumakar & Yatham., 1997). In a retrospective naturalistic study, the sample was constituted by 31 patients with bipolar II disorder who had depression that was resistant to the association of two stabilizers or a mood stabilizer and an antidepressant. Lamotrigine was used alone or in association with other psychotropics for six months. On completion of follow-up, the use of lamotrigine was found to be associated with a “quite significant improvement” in 52% of the cases. In addition, after the six-month period, 45% of the patients no longer fulfilled the DSM-IV diagnostic criteria for a major depressive episode (Sharma et al., 2008).

In another naturalistic study, the sample was markedly heterogeneous, as it included patients with bipolar I disorder, bipolar II disorder and bipolar disorder not otherwise

specified, as well as patients with schizoaffective disorder. Considering exclusively the 53 patients who were initially depressed, the addition of lamotrigine in association with the previous medication led to complete remission for 16 patients (30.2%). Moreover, 25 patients (47.16%) were rid of depression according to the DSM-IV-TR criteria (Ketter et al., 2008).

Two other naturalistic studies were undertaken in South Korea. The first, in truth, focused on the dose titration of lamotrigine in bipolar depression. A total of 259 patients were allocated into two groups—one of them would follow the standard dose escalation for lamotrigine, and the other, a slower schedule. A statistically significant reduction in the CGI-BP scores was noted over the course of 12 weeks for both groups, which is suggestive of the clinical efficacy of the lamotrigine treatment (Joe et al., 2009). The second South Korean study assembled a sample of 109 patients diagnosed with bipolar II disorder with no Axis I comorbidities, who were in a current depressive episode and had not responded adequately to other mood stabilizers. These patients were given lamotrigine as an adjuvant treatment and were followed for 52 weeks. A significant reduction in the CGI-BP depression scores was observed as early as week 4, which was sustained throughout the follow-up period. The response rate at the end of week 12 was 64.2%. (Chang et al., 2010).

There were also open-label studies of lamotrigine in the treatment of bipolar depression for specific populations. The samples were of variable sizes: five geriatric patients (Robillard & Conn, 2002), 20 adolescents (Chang, Saxena & Howe, 2006), and 57 elderly patients (Sajatovic et al., 2011). The first failed to specify the type of bipolar disorder, and the other two included bipolar I and II patients. All three studies demonstrated a statistically significant reduction in the depression scores of their assessment scales.

One alternative to monotherapy lamotrigine in bipolar depression is to use it as adjuvant treatment. In a randomized double-blind study, the combination of lithium with lamotrigine was superior to lithium associated with placebo, considering both the global reduction in MADRS scores and the number of cases having a positive response (Van der Loos et al., 2009).

In our study, several patients showed a good response to very low doses of lamotrigine, under 100 mg/day. This may have occurred, in some cases, due to a placebo effect, which cannot ever be dismissed in a naturalistic study. However, it could be hypothesized that, as an adjuvant treatment, lamotrigine could be administered at lower doses than those prescribed for monotherapy in the treatment of acute bipolar depression. To our knowledge, there is a lack of studies to determine at which doses lamotrigine should be prescribed when associated with other medications, such as other mood stabilizers or atypical antipsychotics.

In our study, the rate of manic or hypomanic switch was high, corresponding to 25% of the patients. In fact, some case reports described an association between the use of lamotrigine and a switch to mania or hypomania (Cheniaux, Dias, Lessa & Versiani., 2005). However, in contrast with our results, a naturalistic study on the treatment of bipolar depression with lamotrigine (Kusumakar & Yatham., 1997) found no manic or hypomanic switching, while a third noted a rate of only 3.8% (Ketter et al., 2009). Besides, in a one-year, open-label study, lamotrigine as maintenance treatment after an episode of bipolar depression was associated with a lower rate of switching compared with the preceding year (McElroy et al., 2004). Lastly, in a randomized, double-blind study, only 5.4% of the patients taking lamotrigine had a manic or hypomanic switch vs. 4.6% of those taking placebo; the difference was not statistically significant (Calabrese et al., 1999).

Synergistic or additive effects between lamotrigine and other stabilizers or atypical antipsychotics are believed to occur through serotonergic regulation, monoaminergic activation or modulation of sodium channels, which would account for the action of lamotrigine as an adjuvant treatment in bipolar depression (Consoni, Vital & Andreatini., 2006; Prica, Hascoet & Bourin., 2008; Bourin, Chenu & Hascoet., 2009; Van der Loos et al., 2009).

Although our results point to efficacy of lamotrigine in acute bipolar depression, limitations should be explicated; they are basically inherent to naturalistic studies. The sample is quite small and heterogeneous, and there is a high rate of psychiatric comorbidities. In addition, most of our patients come from a teaching hospital service and, for that reason, may present with a greater severity level than the average bipolar disorder patient. Also, no comparisons were established with placebo. Several concomitant medications were used—especially mood stabilizers, but several antipsychotics as well, which hampers the formulation of conclusions with respect to the effects of lamotrigine, specifically. The doses of these associated medications were changed over the eight weeks of evaluation, and some of them were discontinued, which possibly influenced the final response. Finally, since nearly all patients in our sample were bipolar I, our results cannot be extrapolated to bipolar II disorder.

Therefore, further studies, controlled and with larger samples, should be undertaken in order to elucidate the efficacy of lamotrigine in managing the acute phase of bipolar depression, not only as monotherapy, but also as an adjuvant treatment.

The efficacy of monotherapy lamotrigine in the treatment of bipolar depression has not been well established as yet. However, our results indicate that the addition of lamotrigine to a mood stabilizer can be useful in the treatment of an acute depressive episode in bipolar I disorder.

References

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (2000). 4th ed, Text Revision. Washington, DC.
- Beutler, L.E. (1998). Identifying empirically supported treatments: what if we didn't? *J. Consult. Clin. Psychol.*, 66, 113–120.
- Bourin, M., Chenu, F., Hascoet, M. (2009). The role of sodium channels in the mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. *Curr. Drug Targets*, 10, 1052–1060.
- Calabrese, J.R., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Ascher, J.A., Monaghan, E., Rudd, G.D. (1999). A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. *J. Clin. Psychiatry*, 60(2), 79-88.
- Calabrese, J.R., Huffman, R.F., White, R.L., Edwards, S., Thompson, T.R., Ascher, J.A., et al. (2008). Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five doubleblind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.*, 10, 323–33.
- Chang, K., Saxena, K., Howe, M. (2006). An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.*, 45(3), 298-304.
- Chang, J.S., Moon, E., Cha, B., Ha, K. (2010). Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 34(7), 1322-1326.

- Cheniaux, E., Dias, A., Lessa, J.L.M., Versiani, M. (2005). Can lamotrigine induce a switch into mania? *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 27(2), 206-209.
- Cheniaux, E. (2011). The pharmacological treatment of bipolar disorder: a systematic and critical review of the methodological aspects of modern clinical trials. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 33(1), 72-80.
- Consoni, F.T., Vital, M.A., Andreatini, R.(2006). Dual monoamine modulation for the antidepressant-like effect of lamotrigine in the modified forced swimming test. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16, 451–458.
- Del-Ben, C.M., Vilela, J.A.A., de S.Crippa, J.A., Hallak, J.E.C., Labate, C.M. & Zuardi, A.W. (2010). Confiabilidade de "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV--Versão Clínica" traduzida para o português. / Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV- Clinical Version translated into Portuguese. *Rev. Bras. Psiquiatr*, 23(3), 156-159.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B. (1997). Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders – Clinician Version (SCID-CV). Washington DC: American Psychiatric Press.
- Geddes, J.R., Calabrese, J.R., Goodwin, G.M. (2009). Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br. J. Psychiatry*, 194, 4–9.
- Goodwin F.K. & Jamison K.R. (2007). *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression.*(p.841), 2nd Edition., New York: Oxford University Press.

- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 23, 56-62.
- Joe, S.H., Chang, J.S., Won, S., Rim, H.D., Ha, T.H., Ha, K. (2009). Feasibility of a slower lamotrigine titration schedule for bipolar depression: a naturalistic study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 24(2), 105–110.
- Ketter, T.A., Brooks, J.O., Hoblyn, J.C., Champion, L.M., Nam, J.Y., Culver , J.L, et al. (2008). Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. *J. Psychiatr. Res.*, 43, 13–23.
- Kusumakar, V., Yatham, L.N.(1997). An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res.*, 72(2), 145-148.
- McElroy, S.L., Zarate, C.A., Cookson, J., Suppes, T., Huffman, R.F., Greene, P., et al. (2004). A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry.*, 65, 204-210.
- Nivoli, A.M., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., Fountoulakis, K.N., Vieta, E. (2011). New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. *J. Affect. Disord.*, 129(1-3), 14-26
- Prica, C., Hascoet, M., Bourin, M. (2008). Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression. *Behav. Brain Res.* 191, 49–54.
- Robillard, M., Conn, D.K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. *Can. J. Psychiatry*, 47(8), 767-770.
- Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R.K., Gyulai, L., Cassidy, K.A., Greenberg, R.L., Bruce, M.L., Mulsant, B.H., Ten Have, T., Young, R.C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for

geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord.*, 13(3), 294-302.

Sharma, V., Khan, M., Corpse, C. Role of lamotrigine in the management of treatment resistant bipolar II depression: a chart review. *J. Affect. Disord.* , 111, 100–105.

Spearing, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res.*, 73(3), 159-171.

Van der Loos, M.L., Mulder, P.G., Hartong, E.G., Blom, M.B., Vergouwen, A.C., de Keyzer, H.J., et al. (2009). Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry*, 70 , 223–231.

Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., et al.(2009).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 2009. *Bipolar Disord.*, 11, 225–55.

Young ,R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br.J.Psychiatry*, 133, 429-435.

Table 1 - Demographic and clinical variables

Age in years (median)	45,1 (SD=12.2)
Gender F/M	17/3
Bipolar disorder type I/ type II	17/3
Mild/Moderate/Markedly Depression	5/9/6
Age of illness onset in years (median)	22,35 (SD=12,46)
Number of previous hospitalizations)	
None	9
One	4
Two	3
Three	3
Four	1
DSM-IV Axis I comorbidity:	
None	8
Panic disorder	5
Social phobia	5
Specific phobia	5
Obsessive-compulsive disorder	4
Alcohol-related disorders	3
Anorexia nervosa	2
Postrumatic Stress Disorders	1
Lamotrigine dosage in mg (median)	75,96 (SD=42,28)
Medications concomitant with lamotrigine:	
None	0
Lithium	18
Carbamazepine	6
Valproic Acid	1
Antipsychotics	7
Benzodiazepines	14
Levothyroxine	2

Table 2 – Main results related to treatment with lamotrigine (n=20)

Baseline HAM total score (median)	15,15 (SD=5,42)
Final HAM total score (median)	9,1 (SD=4,78)
Positive response (50% reduction in HAM) (number of patients)	8
Remission in HAM (number of patients)	8
Remission in CGI-BP (number of patients)	11
Switching in YMRS (number of patients)	5
Switching in CGI-BP (number of patients)	5

**LAMOTRIGINE COMBINATION THERAPY IN ACUTE BIPOLAR
DEPRESSION: A SYSTEMATIC REVIEW**

Luciana Angélica Silva Silveira¹, Alberto Filgueiras², Elie Cheniaux^{1,2}.

1-Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

2-Universidade do Estado do Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ).
Laboratório de transtorno bipolar do humor. Avenida Venceslau Brás, 71, Fundos, CEP
22290-140, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ.

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão sistemática para compreender o papel da lamotrigina (LMG) combinada a outros psicotrópicos no tratamento da depressão bipolar (DB) aguda.

Método: Foram buscados estudos clínicos originais sobre o tema na PubMed e Lilacs, empregando-se os termos “bipolar” AND “depression” OR “depressed” OR “depressive” AND “lamotrigine”.

Resultados: A busca inicial encontrou 555 citações e 15 artigos foram selecionados. A LMG foi associada a: miscelânea de medicações (4estudos);estabilizadores de humor(EH)+antidepressivos(AD)(1);lítio+ácidovalproico/divalproato(4);lítio(1);divalproato(2);quetiapina(1);memantina(MMT)(2).Doze estudos mostraram efeitos benéficos da associação com LMG. No grupo miscelânea, 3 estudos apontaram redução significativa nos escores de depressão. No grupo EH+AD, a LMG superou a risperidona e o inusitol em medida de desfecho 2ária. No grupo EH, apenas 2 estudos com cicladores rápidos e 1 estudo com tranilcipromina mostraram resultados desfavoráveis com LMG. No grupo quetiapina, houve redução na taxa de depressão. No grupo memantina, encontrou-se aumento na velocidade de resposta com LMG+MMT. Treze estudos avaliaram amostras mistas de pacientes com DB tipo I e II. DB resistente em 12 estudos. Duração dos estudos de 6 a 16 semanas. Doses de LMG mínima e máxima: 25 e 400mg. Não houve relato de rash cutâneo grave. Efeitos adversos mais comuns leves a moderados. As taxas de virada maníaca variaram entre 0 e 25%.

Conclusão: A LMG pode ser uma opção bem tolerada no tratamento da DB aguda, quando combinada a outras medicações. Os cicladores rápidos com DB resistente parecem não responder ao acréscimo de LMG.

Palavras-chave: lamotrigina, transtorno bipolar, depressão aguda.

Introdução

O transtorno bipolar (TB) cursa com amplas variações do humor e da energia e atividade, elevados na mania (ou numa forma mais leve, hipomania) e diminuídos na depressão (DSM-5). O episódio maníaco é definidor do TB tipo I(TBI) e os episódios hipomaníaco(s) e depressivo(s) caracterizam o TB tipo II(TBII). A prevalência é 0,6% para o TBI e 0,4% para o TBII (Merikangas et al, 2011). Um estudo prospectivo mostrou que pacientes com TBII apresentam sintomas depressivos em 50,3% das semanas e hipomania em apenas 1,3% (Judd et al, 2003).

A depressão bipolar (DB) é responsável por maior prejuízo funcional e impacto socioeconômico quando comparada à mania/hipomania (Miller et al, 2014) e a incidência de tentativas suicidas na fase depressiva é dezoito vezes maior que nas outras (Valtonen et al, 2008). Apesar disso, o tratamento da DB é subestudado (Goodwin, 2010). Em contraste com as dez opções para tratar a mania, o FDA aprovou apenas três agentes para a DB: a combinação olanzapina-fluoxetina, a quetiapina e a lurasidona (FDA, 2013). A lamotrigina (LMG) é indicada para o tratamento profilático da DB (FDA, 2013), mas sua eficácia antidepressiva durante a fase aguda é controversa.

A LMG não superou o placebo em quatro de cinco ensaios clínicos randomizados controlados com pacientes bipolares deprimidos (Calabrese et al, 2008). Porém, duas metanálises desses estudos apontaram melhora modesta nos sintomas depressivos (Vieta et al, 2010) sobretudo nos casos graves (Geddes et al, 2009). Cumpre notar que esses cinco estudos avaliaram a LMG em monoterapia, regime raramente adotado na prática clínica. Dois consensos atuais (CANMAT: *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* e ISDB: *International Society for Bipolar Disorder*) recomendam-na como primeira linha para tratar depressão no TBI e segunda linha no

TBII (Yatham, 2013). Revisão recente sobre o uso da LMG no TB considera-a uma opção para o tratamento adjuvante da DB até mesmo nos casos refratários (Tränkner et al, 2013), apresentando dados de quatro estudos (Van der Loos et al, 2011; Van der Loos et al, 2009; Chang et al, 2010; Nieremberg et al, 2006). Na literatura, não encontramos revisões específicas sobre o uso da LMG combinada a outras medicações na DB aguda e esse será o tema da presente revisão sistemática. O objetivo é compreender o papel da LMG na abordagem politerápica da DB .

Método

Realizou-se uma revisão sistemática da literatura científica sobre o tratamento da depressão bipolar aguda com lamotrigina combinada a outros psicotrópicos. Estudos clínicos originais sobre o tema foram buscados nas bases de dados PubMed e Lilacs. Não houve restrição quanto ao período da publicação. Os termos de busca utilizados como “palavras do texto” foram: “bipolar” AND “depression” OR “depressed” OR “depressive” AND “lamotrigine”.

Os critérios de seleção dos artigos foram:

10. Estudos originais e empíricos.
11. Estudos publicados nas línguas inglesa, francesa, espanhola ou portuguesa.
12. Amostras de pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar segundo os critérios do DSM-IV.
13. As amostras deveriam ser constituídas somente por indivíduos adultos e ter no mínimo dez pacientes.
14. Os estudos deveriam avaliar pacientes em tratamento da depressão bipolar aguda.
15. Amostras de pacientes com comorbidades psiquiátricas como uso de substâncias, transtornos de ansiedade e de personalidade também poderiam ser consideradas.
16. Os estudos sobre o tratamento de manutenção do transtorno bipolar seriam incluídos se apresentassem resultados específicos para a depressão bipolar aguda.
17. Os estudos contendo amostras heterogêneas de pacientes em depressão unipolar, depressão subsindrômica, estado misto e em depressão bipolar

só seriam considerados se apresentassem resultados específicos para o último grupo.

18. Os estudos selecionados deveriam utilizar a lamotrigina combinada a outros psicotrópicos. A lamotrigina poderia ser o agente adjuvante, introduzido depois, ou a medicação principal, iniciada antes. O início do uso também poderia ser simultâneo.

Os critérios de exclusão adotados foram:

1. Artigos de revisão, pôsteres de congresso, cartas ao editor e capítulos de livro
2. Estudos clínicos com animais.
5. Estudos sobre a lamotrigina usada em monoterapia e como adjuvante, sem resultados específicos para o segundo grupo.
6. Estudos contendo amostras de pacientes com sintomas mistos de depressão e mania ou depressão subsindrômica.

Somente um juiz realizou o julgamento dos artigos a serem incluídos/excluídos.

Resultados

A busca inicial encontrou um total de 555 referências: 547 no PubMed e 8 citações no Lilacs, sem superposições.

No PubMed, a maioria dos artigos excluídos foram os de revisão (277), incluindo-se as metanálises (11). Relatos e séries de casos também foram numerosos, predominando a temática dos efeitos adversos raros (56). Vários artigos estavam relacionados a mecanismos bioquímicos e neurofisiológicos da LMG, sendo as amostras constituídas de animais (29) ou humanos (9). Localizaram-se cartas ao editor, publicações em congressos e revistas (21), além de artigos em língua alemã, húngara, polonesa e romena (4) e um estudo na Turquia sem resumo (1). Alguns ensaios clínicos avaliaram a LMG na epilepsia (10), dor neuropática (1), na cognição (2), demência de Alzheimer (1), depressão unipolar (9), esquizofrenia e transtorno esquizoafetivo (2). Outras publicações consistiam em algoritmos de tratamento do TB e DB (9). Dos estudos restantes, parte abordava o tratamento de manutenção do TB com LMG, sem resultados específicos para a fase aguda da depressão (22). Alguns estudos referentes à DB avaliaram a LMG em monoterapia (15). Outros estudos sobre o uso da LMG combinada a diferentes psicotrópicos continham amostras heterogêneas de bipolares deprimidos, em estado misto e deprimidos unipolares, sem resultados separados para os subgrupos (4). O tratamento monoterápico e adjuvante da DB com LMG também foi estudado indistintamente, em amostra única (11). Pequena parcela dos ensaios clínicos sobre a DB aguda tratada com LMG usou amostras de tamanho inferior a dez sujeitos (5). As demais publicações excluídas não puderam ser separadas em agrupamentos (48).

No Lilacs, a maior parte dos estudos excluídos também foram os de revisão (5). Encontrou-se uma carta ao editor e um artigo sobre a quetiapina associada à LMG para tratamento da insônia na DB.

Um total de 13 artigos preencheram nossos critérios de inclusão no PubMed. O mais antigo data de 1997, e o mais recente, de 2014. Duas publicações correspondiam a um único estudo e diferenciavam-se pelo enfoque dado aos resultados.

No Lilacs, 1 artigo foi selecionado.

Numa busca complementar, encontrou-se 1 artigo não indexado ao Pubmed, nem ao Lilacs.

Ao final, foram selecionados 15 artigos. O fluxograma de busca e seleção dos artigos aparece na figura 1.

----- **INSERIR AQUI FIGURA 1** -----

Instrumentos

Os estudos foram heterogêneos quanto aos instrumentos utilizados para avaliação da depressão e mania. As principais escalas utilizadas foram: a Hamilton Rating Scale for Depression de 17 itens (Ham-D-17)(Hamilton et al., 1960), Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)(Montgomery & Asberg, 1979), a Clinical Global Impressions – Bipolar Disorder version (CGI-BD)(Spearing et al, 1997) e a Young Mania Rating Scale (YMRS)(Young et al., 1978).

Características gerais dos estudos selecionados

Seis estudos eram controlados randomizados duplo-cegos, dois estudos controlados com outras medicações e sete estudos eram abertos. Treze estudos continham amostras heterogêneas de pacientes com TBI e II. Um estudo não especificou os subtipos de TB e outro utilizou amostra apenas de sujeitos com TBII. A maioria das amostras eram constituídas de adultos (quatorze estudos). Havia também

amostras de idosos (um estudo), usuários de substâncias (um) e cicladores rápidos (dois). Um estudo não especificou a idade dos participantes. Doze estudos avaliaram somente indivíduos com depressão bipolar resistente ou refratária. A duração dos estudos variou entre 6 e 16 semanas. O tamanho das amostras de pacientes com DB usando LMG variou entre 10 e 164. As doses de LMG mínima e máxima utilizadas foram de 25 e 400mg. Não houve relato de rash cutâneo grave. As taxas de virada maníaca foram variáveis. A LMG foi associada a: miscelânea de medicações; estabilizadores de humor (EH) e antidepressivos (AD); EH - lítio e ácido valproico(AV)/divalproato(DVP), lítio, divalproato -; quetiapina; memantina.

1-Miscelânea

Quatro estudos avaliaram a LMG combinada a um ou mais dos seguintes agentes: EH, AP, AD, BZD. Todos se tratavam de ensaios clínicos abertos.

Três estudos apontaram redução estatisticamente significativa nas médias dos escores de depressão. Chang et al(2010) usaram amostra consideravelmente maior (109) de bipolares tipo II com depressão resistente e encontraram taxa de resposta de 64,2% na 12ª semana (através da CGI-BP). Sajatovic et al (2011) avaliaram 57 idosos com DB e encontraram taxa de resposta de 64,8% e taxa de remissão de 57,4% na 12ª semana (ambas pela MADRS). Silveira et al.(2013) avaliaram 20 adultos com DB, encontrando na 8ª semana taxa de resposta de 40% (a partir da HAM-D) e taxas de remissão de 40% (HAM-D) e de 55% (CGI-BP). Kagawa et al (2014) avaliaram 22 pacientes com DB resistente e relataram que metade deles foi respondedora (através da MADRS) na 8ª semana. Na realidade esse estudo tinha por objetivo investigar a concentração plasmática em que a LMG produziria resposta terapêutica mais precoce. Foi usada uma amostra mista de indivíduos com depressão unipolar (12) e DB (22). A concentração

igual ou maior a 12,7mmol/l foi correlacionada a redução estatisticamente significativa nos escores da MADRS.

2-Estabilizadores de humor e Antidepressivos

Um estudo utilizando amostra de 66 adultos com DB resistente comparou dois a dois, três grupos que usaram EH, AD e os seguintes adjuvantes cada: LMG, inositol(istl) e risperidona(risp) (Nieremberg et al, 2006).

Embora a LMG não tivesse se diferido estatisticamente do inositol e da risperidona na medida de desfecho primária (critérios do DSM-IV), as taxas de recuperação na 8ª semana foram numericamente superiores com LMG: 23,8%(lmg)x17,4%(istl)4,6%(risp). Análises “post hoc” sugeriram superioridade da LMG: pacientes recebendo-a tiveram menores taxas de depressão, menores escores na CGI-BP-S e maiores escores na GAF. Além disso, usaram-na durante maior tempo.

3-Estabilizadores de Humor

3.1- Lítio e Ácido Valproico/Divalproato

Quatro estudos avaliaram a LMG associada à combinação lítio e ácido valproico/divalproato.

Dois deles foram semelhantes entre si, usando amostras de 36 (Wang et al, 2010) e 49 pacientes (Kemp et al, 2012). Ambos avaliaram cicladores rápidos e com DB resistente em 12 semanas. A principal diferença é que Wang et al (2010) estudaram indivíduos com uso de substâncias. Trata-se de estudos duplo-cegos controlados com placebo, em que o efeito adjuvante da LMG não superou o do placebo em medidas de desfecho primárias (MADRS) e secundárias (variáveis nos dois estudos). Wang et al (2010) encontraram taxas de resposta de 39% com LMG e 33% com placebo (pela

MADRS); as mesmas taxas de remissão (28%) com LMG e com placebo (MADRS); idênticas taxas de resposta bimodal (pela MADRS, YMRS e GAS) (44%) com LMG e com placebo. Em contrapartida, o tamanho do efeito para a redução nos escores da MADRS foi favorável no braço com LMG. Kemp et al (2012) encontraram taxas de resposta bimodal (MADRS, YMRS e GAS) de 30% com LMG e 31% com placebo; taxas de remissão de 13% com LMG e 31% com placebo (MADRS); a média de mudança nos escores de depressão pela CGI-BP mostrou tendência favorável ao placebo.

Os outros dois estudos compararam o uso adjuvante da LMG ao de um AD em pacientes com DB resistente. No primeiro estudo (Shaffer et al, 2006), avaliaram-se 20 adultos durante 12 semanas. Foram comparados dois braços: EH, LMG e EH, citalopram. Os escores da MADRS reduziram-se significativamente nos dois grupos, de modo que a LMG não se diferiu do citalopram. No segundo, Nolen et al (2007) avaliaram 19 adultos em 10 semanas, comparando EH, LMG e EH, tranilcipromina. Numericamente, mais pacientes responderam ao acréscimo de tranilcipromina que ao acréscimo de LMG, mas não houve diferença estatisticamente significativa (pela IDS-C e CGI-BP). Menos pacientes usando tranilcipromina abandonaram o tratamento.

3.2 Divalproato

Dois estudos abertos avaliaram a associação entre LMG e divalproato. No primeiro (Kusumakar et al ,1997), 22 adultos com DB resistente foram acompanhados durante 6 semanas. Houve redução estatisticamente significativa nos escores da HAM-D (medida de desfecho primária). A taxa de resposta na 4ª semana foi de 72% e a taxa de remissão na 6ª semana foi de 63% (HAM-D). No segundo estudo, Bowden et al

(2012) acompanharam 164 adultos com DB, ao longo de 8 semanas (fase aberta). Encontrou-se uma taxa de resposta de 52,44% (através da MADRS, MRS e GAS).

3.3 Lítio

Um estudo duplo-cego comparou a combinação “lítio e LMG” com “lítio e placebo” em 64 pacientes com TBI e II e depressão resistente (Van der Loos et al, 2009). Houve redução significativa dos escores da MADRS (medida de desfecho primária) no grupo com LMG, superando o grupo com placebo (-15,38 vs -11,03, $p=0,024$). A taxa de resposta com LMG foi 51,6% e com placebo, 31,7% ($p=0,03$) (MADRS). Pela CGI-BP, os grupos não se diferenciaram.

4-Quetiapina

Um estudo avaliou as combinações: “quetiapina, outras medicações e LMG adjuvante” e “LMG, outras medicações e quetiapina adjuvante” (Ahn et al, 2011). No primeiro braço, a LMG foi o agente introduzido depois e no segundo braço, a quetiapina foi a medicação acrescentada por último. A amostra era heterogênea, contida de 39 pacientes com DB resistente sintomática e subsintomática (que não satisfaz todos os critérios para depressão maior pelo DSM-IV) . Considerando-se apenas a subamostra de 31 pacientes com DB sintomática, os resultados separados para os dois braços do estudo não foram relatados; encontrou-se significativa redução da taxa de depressão sintomática (79.5% para 30.8%) (DSM-IV-TR e STEP-BD).

5-Memantina

Um estudo duplo-cego teve os resultados publicados em dois artigos (Anand et al, 2012; Stevens et al, 2012). A amostra era constituída de 29 adultos com DB

resistente, acompanhados durante 8 semanas. Memantina(MMT) ou placebo(PLB) foram adicionados a combinações de LMG, AP, EH ou AD e dois braços foram comparados. Em contraste com a maioria dos estudos descritos anteriormente, este avaliou a LMG como agente principal, iniciado antes. A MMT foi o psicotrópico adjuvante comparado com o placebo. Anand et al (2012) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre MMT e PLB na 8ª semana. As medidas de desfecho primárias adotadas foram as mudanças nas médias dos escores na HDRS e na YMRS. Na 4ª semana, a taxa de resposta foi de 53% para a MMT e 20% para o PLB; a taxa de remissão foi de 57% para a MMT e 27% para o PLB. Na 6ª semana, a taxa de remissão foi de 64% para a MMT e 27% para o PLB. Stevens et al (2012) relataram significativo aumento da velocidade de resposta (HDRS) no grupo com MMT, comparada ao grupo com PLB.

Efetividade

Os eventos adversos, sobretudo rash cutâneo, bem como as taxas de viradas maníacas e as taxas de abandono foram consideravelmente variáveis nos 15 estudos selecionados. (figuras 2 e 3)

----- **INSERIR AQUI FIGURA 2** -----

----- **INSERIR AQUI FIGURA 3** -----

Discussão

Revisando-se quinze artigos sobre a LMG combinada a outros psicotrópicos no tratamento da DB aguda, foram encontrados resultados favoráveis em doze: quatro estudos abertos com miscelânea de medicações (Kagawa et al, 2014; Silveira et al, 2013; Sajatovic et al, 2011; Chang et al, 2010), um estudo comparativo com risperidona e inusitol (Nieremberg et al, 2006), dois estudos controlados duplo-cegos (ECDCs) com citalopram (Shaffer et al, 2006) e com lítio (Van der Loos et al, 2009), dois estudos abertos com divalproato (Bowden et al, 2012; Kusumakar et al, 1997), um estudo aberto com quetiapina (Ahn et al, 2011) e um ECDC com memantina que se desdobrou em dois artigos (Anand et al, 2012; Stevens et al, 2012). Em dois ECDCs com amostras de cicladores rápidos (Kemp et al, 2012; Wang et al, 2010) e num estudo comparativo com tranilcipromina (Nolen et al, 2007) a LMG não demonstrou superioridade. Esses três estudos avaliaram pacientes com DB resistente e tiveram como limitação o uso de amostras pequenas. Wang et al (2010), particularmente, selecionaram indivíduos com uso de substâncias comórbido. Tolliver & Anton (2015) sugerem que o abuso de substâncias seja um marcador de gravidade para o transtorno bipolar, o que poderia ser associado a resistência ao tratamento. Além disso, Goodwin & Jaminson (2007) pontuam que a maioria dos indivíduos com ciclagem rápida parece refratária.

A presente revisão constitui uma interface entre a eficácia quantificada em estudos randomizados controlados (ERC) e a efetividade observada no “mundo real” da prática clínica. A desconexão entre dados de eficácia e efetividade da LMG no manejo do TB é um fenômeno criticado por Parker & McCraw (2014). Ao incluirmos desenhos abertos e naturalísticos, nosso estudo se contrasta com a maioria das revisões sistemáticas, que consideram apenas ERCs. Os ERCs, embora nomeados “padrão-

ouro”, apresentam importantes limitações metodológicas, como amostras superseleccionadas e altas taxas de perda de seguimento (Cheniaux, 2011). Cinco ERCs usando LMG para tratar pacientes com DB aguda mostraram resultados negativos nas medidas de desfecho primário (Calabrese et al, 2008). Tais ECRs foram patrocinados pelo fabricante (GlaxoSmithKline) e quatro deles não foram publicados. Parker & McCraw (2014) identificaram algumas falhas nesses ERCs: amostras de indivíduos com TBI em 3 estudos e com TBII em 1 estudo apenas, sendo que a LMG é preferencialmente superior para TBII; duração insuficiente (7 a 10 semanas), quando o tempo usualmente necessário para se otimizar a dose seria de 12 semanas; doses variáveis (de 50 a 400mg); alvos terapêuticos inadequados. Geddes et al (2009) metanalisou esses cinco ERCs, demonstrando que pacientes com DB grave foram responsivos à LMG.

Outro aspecto diferencial desta revisão é o enfoque dado ao uso combinado da LMG, que corresponde ao regime terapêutico mais comumente adotado na prática psiquiátrica. Efeitos sinérgicos e aditivos poderiam resultar dessa estratégia (Silveira et al, 2013; Van der Loos et al, 2009). Bourin et al (2009) chamaram a atenção para possíveis interações benéficas entre LMG e ADs. Anand et al (2012) e Stevens et al (2012) avaliaram a associação entre LMG e memantina (inibidor da liberação pré-sináptica de glutamato e antagonista dos receptores pós-sinápticos de glutamato, respectivamente), demonstrando aumento da velocidade de resposta nos indivíduos com DB resistente. Ahn et al (2011) encontraram menores taxas de sedação e ausência de alterações de peso ao compararem a combinação de LMT e quetiapina com esses agentes em monoterapia. Xerostomia foi o único efeito colateral que aumentou com tal associação. Embora seja descrito maior risco de rash cutâneo maligno quando se associa LMG a ácido valproico ou divalproato (Calabrese et al, 2002), nos dois estudos abertos

usando tal combinação não houve relato de efeitos cutâneos (Bowden et al, 2012; Kusumakar et al, 1997). Nos dois ECRDCs em que se utilizou lítio, ácido valproico e LMG a incidência de rash cutâneo foi de 4,3% (Kemp et al, 2012) e 11,1% (Wang et al, 2010) contra 0% nos grupos usando placebo, em ambos os estudos. Na literatura, estima-se incidência de rash cutâneo induzido por lamotrigina em até 10% (Murru et al, 2015). Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica não foram descritas em nenhum dos quinze estudos revisados. Outro ponto relevante relacionado ao perfil de segurança e tolerabilidade é que a alta prevalência de obesidade, síndrome metabólica e disfunção cognitiva em pacientes bipolares tornam a lamotrigina uma opção vantajosa, dada a aparente ausência de efeitos sobre o peso e sobre a cognição (Ng et al, 2015). Os estudos revisados, por serem de curta duração, não são adequados para avaliar esses aspectos.

Com relação às taxas de virada maníaca, essas foram mais elevadas no estudo naturalístico de Silveira et al (2013), utilizando miscelânea de medicações (25%), no estudo de Nieremberg et al (2006), em que se associou lamotrigina à combinação de estabilizadores de humor e antidepressivos (19%), no estudo de Noten et al (2007), combinando lamotrigina a estabilizadores de humor (18,2%), e no estudo de Anand et al (2012) e Stevens et al (2012), acrescentando memantina ou placebo à associação de lamotrigina e antidepressivo (17%). Cumpre assinalar que em nenhum desses cinco estudos a LMG foi comparada ao placebo, não sendo possível estabelecer uma correlação causal entre uso de LMG e rash cutâneo. Kemp et al (2012) identificaram maior ocorrência de viradas maníacas no grupo que usou placebo (8%), comparado ao grupo utilizando lamotrigina (0%). Goodwin & Jamison (2007) pontuaram que há poucos relatos de caso de virada maníaca com LMG e que em ERCs maiores, as taxas de virada maníaca com LMG não diferiram do placebo.

É importante lembrar que a dose antidepressiva da lamotrigina como agente adjuvante ainda não está bem estabelecida. Especulamos que ela poderia ser mais baixa que a dose recomendada para monoterapia, em virtude das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A principal exceção seria quando a LMG é associada a carbamazepina, que reduziria o nível sérico da lamotrigina (Murru et al, 2015). Embora a dose antiepiléptica máxima seja considerada 700mg (GlaxoSmithKline, 2012), os estudos com pacientes bipolares em depressão não usaram doses superiores a 400mg. Silveira et al (2013) encontraram resultados positivos utilizando dose média de 75,96mg/dia de lamotrigina combinada a miscelânea de medicações. Apenas um estudo revisado tratou especificamente desse tema, indicando que níveis séricos de LMG superiores a 12,7 mmol/l estariam associados a melhor resposta terapêutica de pacientes com DB (Kagawa et al, 2014). Yacubian et al (2014) relataram uma faixa de referência de concentração plasmática de 2 a 20 mg/ml, mas essa não estaria correlacionada com eficácia antidepressiva. Ng et al (2015) realizaram uma revisão sobre o papel da LMG no manejo do TB, concluindo que a dose terapêutica diária ficaria entre 200 e 400mg, sendo que a maioria dos estudos já identificaram resposta positiva com a menor dosagem.

A partir desta revisão sistemática, inferimos que a lamotrigina representa uma opção bem tolerada e geralmente segura na polifarmacoterapia da depressão bipolar aguda. Os benefícios predominam nos estudos revisados e aparecem até mesmo nos casos refratários a estabilizadores de humor e a outras combinações de psicotrópicos. É provável que a duração da maioria dos estudos avaliados tenha sido insuficiente para detectar os efeitos antidepressivos da lamotrigina. Pacientes bipolares deprimidos apresentando ciclagem rápida ou comorbidade com transtorno por uso de substâncias parecem mais resistentes ao tratamento combinado com lamotrigina.

Referências Bibliográficas

- Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Ann Clin Psychiatry* 2011; 23: 17–24.
- Amann B, Born C, Crespo JM, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. *J Psychopharmacol.* 2011; 25(10):1289–129.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. (2000). 4th ed, Text Revision. Washington, DC.
- Anand A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ, Ghosh, S. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disorders* 2012; 14: 64–70.
- Bourin, M., Chenu, F., Hascoet, M. (2009). The role of sodium channels in the mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. *Curr. Drug Targets*, 10, 1052–1060.
- Bowden CL, Calabrese JR, Sachs G, et al; Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(4):392–400.

Calabrese JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Bipolar Disord.* 2008;10(2):323–333.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs G, et al; Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(9):1013–1024.

Calabrese J. R., Sullivan JR, Bowden CL, et al: (2002). Rash in Multicenter Trials of Lamotrigine in Mood disorders: Clinical Relevance and Management. *The Journal of Clinical Psychiatry* 63(7):1012-1019.

Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(2):79–88.

Calabrese et al, 1998 Calabrese JR, Fatemi SH, Woyshville MJ. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder (letter). *Am J Psychiatry* 1996;153:1236.

Chang et al, 2010; Chang JS, Moon E, Cha B, Ha K. Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010;34(7): 1322–1326.

- Cheniaux, E. (2011). The pharmacological treatment of bipolar disorder: a systematic and critical review of the methodological aspects of modern clinical trials. *Rev. Bras. Psiquiatr.*, 33(1), 72-80.
- Consoni, F.T., Vital, M.A., Andreatini, R.(2006). Dual monoamine modulation for the antidepressant-like effect of lamotrigine in the modified forced swimming test. *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 16, 451–458.
- Fitton A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs*. 1995;50(4):691–713.
- Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. *Br J Psychiatry*. 2009;194(1):4–9.
- GlaxoSmithKline. (2012). Prescribing information: Lamictal (lamotrigine) [online] available from URL: http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal.pdf [accessed 2013 Jan 18], 1-64.
- Goodwin F.K. & Jamison K.R. (2007). Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression.,(p.841), 2nd Edition., New York: Oxford University Press.
- Joe, S.H., Chang, J.S., Won, S., Rim, H.D., Ha, T.H., Ha, K. (2009). Feasibility of a slower lamotrigine titration schedule for bipolar depression: a naturalistic study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 24(2), 105–110.

- Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. 2003. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 60:261–9.
- Kagawa S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T. Relationship Between Plasma Concentrations of Lamotrigine and Its Early Therapeutic Effect of Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. *Ther Drug Monit* 2014;36:730–733.
- Kemp DE, Keming G, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S, Ganocy SJ, Calabrese JR, Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2012 November ; 14(7): 780–789.
- Ketter, T.A., Brooks, J.O., Hoblyn, J.C., Champion, L.M., Nam, J.Y., Culver, J.L, et al.(2008). Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. *J. Psychiatr. Res.*, 43, 13–23.
- Kusumakar, V., Yatham, L.N.(1997). An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. *Psychiatry Res.*, 72(2), 145-148.
- Lloyd LC, Giaroli G, Taylor D, Tracy DK. Bipolar depression: clinically missed, pharmacologically mismanaged. *Ther Adv Psychopharmacol*(2011), 1(5), 153-162.
- Merikangas KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241–251.

- .Miller S, Dell’Osso B, Ketter TA, The prevalence and burden of bipolar depression. *Journal of Affective Disorders* 169, S1. (2014). S3–S11.
- Murru,A., Popovic,D., Pacchiarotti, I., Hidalgo, D., León-Caballero, J.,Vieta, Management of Adverse Effects of Mood Stabilizers. *E Curr Psychiatry Rep* (2015) 17: 66.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. NICE Clinical Guideline 38*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006 [updated March 30, 2010]. Available from: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10990/30193/30193.pdf>. Accessed September 10, 2012.
- Ng F, Hallam K, Lucas N, Berk M. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3(4) 463–474.
- Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. *Am J Psychiatry*. 2006;163(2):210–216.
- Nolen WA, Kupka RW, Helleman G, et al. Tranylcypromine vs lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;115(5):360–365.

Parker G, McCraw S. The 'disconnect' between initial judgments of lamotrigine vs. its real-world effectiveness in managing bipolar disorder. A tale with wider ramifications. *Acta Psychiatr Scand* 2015: 1–10.

Prica C, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression. *Behav Brain Res*. 2008;191(1):49–54.

Sajatovic, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R.K., Gyulai, L., Cassidy, K.A., Greenberg, R.L., Bruce, M.L., Mulsant, B.H., Ten Have, T., Young, R.C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. *Bipolar Disord.*, 13(3), 294-302.

Schaffer A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. *J Affect Disord*. 2006;96(1–2):95–99.

Seo HJ, Chiesa A, Lee SJ, et al. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(1):39–47.

Silveira LAS, Novis FD, Silva RO, Nunes ALS, Coscarelli PG, Cheniaux E. Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study. *Psychology & Neuroscience*, 2013, 6, 1, 109-113.

Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 34(2):312–322, 1993

Stevens J, Bies RR, Shekhar A, Anand A. Bayesian model of Hamilton Depression Rating Score (HDRS) with memantine augmentation in bipolar depression. *Br J Clin Pharmacol* / **75**:3 / 791–798.

Tolliver BK, Anton RF. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. *Dialogues in Clinical Neuroscience* - Vol 17 . No. 2 . 2015

Tränkner A, Sander C, Schönknecht P. A critical review of the recent literature and selected therapy guidelines since 2006 on the use of lamotrigine in bipolar disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 101–111.

Valtonen HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. *Bipolar Disord.* 2008 Jul;10(5):588-96.

Van der Loos ML, Mulder PG, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2009;70(2):223–231.

Vieta E , Locklear J , Günther O et al. Treatment options for bipolar depression: systematic review of randomized, controlled trials . *J Clin Psychopharmacol* 2010 ; 30 : 579 – 590.

Wang Z, Gao K, Kemp DE, Chan PK, Serrano MB, Conroy C, Fang Y, Ganocy SJ, Findling RL, Calabrese JR. Lamotrigine Adjunctive Therapy to Lithium

and Divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study. *Psychopharmacol Bull.* 2010 ; 43(4): 5–21.

Yacubian, EM. Lamotrigina em transtornos psiquiátricos. **RBM** Jan 2014 V 71 Especial Neuropsiquiatria 1, 28-31.

Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, 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 2009. *Bipolar Disord.* 2009;11(3):225–255.

10.CONCLUSÕES

A depressão bipolar destaca-se como a condição predominante no curso do transtorno bipolar, gerando grande impacto devido à alta morbidade, mortalidade, dificuldades diagnósticas e terapêuticas. Entre as poucas opções para seu tratamento, a lamotrigina emerge como um polêmico agente farmacológico.

Os resultados de nossos estudos sobre a lamotrigina como tratamento adjuvante na depressão bipolar aguda indicaram que ela pode ser uma opção bem tolerada e eficaz, mesmo em casos refratários a outros psicotrópicos ou a combinações desses. O estudo naturalístico utilizou uma amostra pequena de bipolares deprimidos com comorbidades psiquiátricas e apontou possíveis benefícios. Na revisão sistemática, resultados negativos apareceram num pequeno estudo comparativo com tranilcipromina e em dois ensaios clínicos com cicladores rápidos considerados resistentes a quase todas as intervenções medicamentosas. Também pacientes bipolares deprimidos com comorbidade de uso de substâncias pareceram refratários ao uso combinado de lamotrigina, entretanto, mais estudos com amostras maiores necessitam ser conduzidos para elucidar essa possível associação.

Os dados na literatura mostraram que a lamotrigina tem um papel bem consolidado na terapêutica de manutenção do transtorno bipolar, porém, sua utilização na fase depressiva aguda é objeto de debate. Apesar de estudos usando a lamotrigina monoterapicamente terem indicado insuficientes benefícios para pacientes bipolares deprimidos, o uso adjuvante tem demonstrado resultados estatisticamente favoráveis. Evidências de eficácia de estudos controlados duplo-cegos randomizados somam-se a achados sugestivos de efetividade de estudos abertos, ancorando a indicação da lamotrigina associada a outros agentes farmacológicos para o tratamento da depressão bipolar aguda.

A conclusão deste trabalho indicou que o tratamento da depressão bipolar aguda com lamotrigina combinada a outras medicações representa uma estratégia cientificamente embasada, mas faltam estudos comparativos com amostras maiores, que demonstrem qual seria a associação de psicotrópicos preferencial.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHN YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. **Ann Clin Psychiatry** 2011; 23: 17–24.

ALTSHULER, L.L., Kupka, R.W., Helleman, G., Frye, M.A., Sugar, C.A., McElroy, S.L., Nolen, W.A., Grunze, H., Leverich, G.S., Keck, P.E., Zermeno, M., Post, R.M., Suppes, T., 2010. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation bipolar treatment outcome network. **Am. J. Psychiatry** 167 (6), 708–715.

AMANN B, Born C, Crespo JM, Pomarol-Clotet E, McKenna P. Lamotrigine: when and where does it act in affective disorders? A systematic review. **J Psychopharmacol.** 2011; 25(10):1289–129.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** (2013). 5th ed, Text Revision. Washington, DC.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.** (2000). 4th ed, Text Revision. Washington, DC.

ANAND A, Gunn AD, Barkay G, Karne HS, Nurnberger JI, Mathew SJ, Ghosh, S. Early antidepressant effect of memantine during augmentation of lamotrigine inadequate response in bipolar depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Bipolar Disorders** 2012; 14: 64–70.

BALDESSARINI, R.J., Pompili, M., Tondo, L., 2006. Suicide in bipolar disorder: Risks and management. **CNS Spectr.** 11 (6), 465–471.

BEUTLER, L.E. (1998). Identifying empirically supported treatments: what if we didn't? **J. Consult. Clin. Psychol.**,66, 113–120.

BOURIN, M., Chenu, F., Hascoet, M. (2009). The role of sodium channels in the mechanism of action of antidepressants and mood stabilizers. **Curr. Drug Targets**, 10, 1052–1060.

BOWDEN CL, Calabrese JR, Sachs G, et al; Lamictal 606 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. **Arch Gen Psychiatry.** 2003;60(4):392–400.

BROWN EB, McElroy SL, Keck PE Jr, et al. A 7-week, randomized, double-blind trial of olanzapine/fluoxetine combination versus lamotrigine in the treatment of bipolar I depression. **J Clin Psychiatry.** 2006;67(7):1025–1033.

CALABRESE JR, Bowden CL, Sachs G, et al; Lamictal 605 Study Group. A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. **J Clin Psychiatry.** 2003;64(9):1013–1024.

CALABRESE JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD. A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression. Lamictal 602 Study Group. **J Clin Psychiatry**. 1999;60(2):79–88.

CALABRESE JR, Fatemi SH, Woysville MJ. Antidepressant effects of lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder (letter). **Am J Psychiatry** 1996;153:1236.

CALABRESE JR, Huffman RF, White RL, et al. Lamotrigine in the acute treatment of bipolar depression: results of five double-blind, placebo-controlled clinical trials. **Bipolar Disord**. 2008;10(2):323–333.

CALABRESE JR, Rapport DJ, Youngstrom EA et al. New data on the use of lithium, divalproate, and lamotrigine in rapid cycling bipolar disorder. **Eur Psychiatry** 2005;20:92–95.

CALABRESE J. R., Sullivan JR, Bowden CL, et al: (2002). Rash in Multicenter Trials of Lamotrigine in Mood disorders: Clinical Relevance and Management. **The Journal of Clinical Psychiatry** 63(7):1012-1019.

CALABRESE JR, Suppes T, Bowden CL et al. A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. **J Clin Psychiatry** 2000;61:841–850.

CHANG JS, Moon E, Cha B, Ha K. Adjunctive lamotrigine therapy for patients with bipolar II depression partially responsive to mood stabilizers. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**. 2010;34(7): 1322–1326.

CHANG K., Saxena, K., Howe, M. (2006). An open-label study of lamotrigine adjunct or monotherapy for the treatment of adolescents with bipolar depression. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.**, 45(3), 298-304.

CHENIAUX, E. (2011). The pharmacological treatment of bipolar disorder: a systematic and critical review of the methodological aspects of modern clinical trials. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, 33(1), 72-80.

CHENIAUX, E., Dias, A., Lessa, J.L.M., Versiani, M. (2005). Can lamotrigine induce a switch into mania? **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, 27(2), 206-209.

CONSONI, F.T., Vital, M.A., Andreatini, R.(2006). Dual monoamine modulation for the antidepressant-like effect of lamotrigine in the modified forced swimming test. **Eur. Neuropsychopharmacol.**, 16, 451–458.

DE DIOS, C., Ezquiaga, E., Garcia, A., Soler, B., Vieta, E., 2010. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study. **J. Affect. Disord**. 125 (1-3), 74-81.

DEL-BEN, C.M., Vilela, J.A.A., de S.Crippa, J.A., Hallak, J.E.C., Labate, C.M. & Zuardi, A.W. (2010). Confiabilidade de "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV--Versão Clínica" traduzida para o português. / Reliability of the Structured Clinical Interview for DSM-IV- Clinical Version translated into Portuguese. **Rev. Bras. Psiquiatr**, 23(3), 156-159.

FIRST, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B. (1997). **Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I disorders – Clinician Version (SCID-CV)**. Washington DC: American Psychiatric Press.

FITTON A, Goa KL. Lamotrigine. An update of its pharmacology and therapeutic use in epilepsy. **Drugs**. 1995;50(4):691–713.

FORTE, A., Baldessarini, R.J., Tondo, L., Vázquez, G.H., Pompili, M., Girardi, P., Long term morbidity in bipolar I, bipolar II, and unipolar major depressive disorders. **J. Affect. Disord.**183(2015) 258-262.

GEDDES JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomized trials. **Br J Psychiatry**. 2009;194(1):4–9.

GHAEMI, S.N., Rosenquist, K.J., Ko, J.Y., Baldassano,C.F., Kontos, N.J. and Baldessarini, R.J. (2004) Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. **Am J Psychiatry** 161: 163_165.

GHAEMI, S.N., Sachs, G.S., Chiou, A.M., Pandurangi, A.K. and Goodwin, F.K. (1999) Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?**J Affect Disord** 52: 35_144.

GLAXOSMITHKLINE. (2012). Prescribing information: Lamictal (lamotrigine) [online] available from URL: http://us.gsk.com/products/assets/us_lamictal.pdf [accessed 2013 Jan 18], 1-64.

GOLDBERG, J.F., Brooks, J.O., III, Kurita, K., Hoblyn, J.C., Ghaemi, S.N., Perlis, R.H., Miklowitz, D.J., Ketter, T.A., Sachs, G.S., Thase, M.E., 2009. Depressive illness burden associated with complex polypharmacy in patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD. **J. Clin. Psychiatry** 70 (2), 155-162.

GOLDSMITH DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T, Perry CM. Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder. **Drugs**, 2003;63(19):2029–2050.

GOODWIN GM; for 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(4):346–388.

GOODWIN F.K. & **JAMISON** K.R. (2007).**Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression.**(p.841), 2nd Edition., New York: Oxford University Press.

GRUNZE H, Vieta E, Goodwin GM, et al; WFSBP 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 2010 on the treatment of acute bipolar depression. **World J Biol Psychiatry**. 2010;11(2):81–109.

HACHAD H, Ragueneau-Majlessi I, Levy RH. 2002. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. **Ther Drug Monit**, 24:91–103.

HAHN, C. G., Gyulai, L., & Baldassano, C. F. (2004). The current understanding of lamotrigine as a mood stabilizer. **J Clin Psychiatry**, 65(6), 791-804.

HAMILTON, M. (1960). A rating scale for depression. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry**, 23, 56-62.

HIRSCHFELD, R.M., Lewis, L. and Vornik, L.A. (2003) Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. **J Clin Psychiatry** 64: 161_174.

JOFFE, R.T., MacQueen, G.M., Marriott, M., Trevor, Y.L., 2004. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. **Bipolar Disord.** 6 (1), 62-66.

JOE, S.H., Chang, J.S., Won, S., Rim, H.D., Ha, T.H., Ha, K. (2009). Feasibility of a slower lamotrigine titration schedule for bipolar depression: a naturalistic study. **Int. Clin. Psychopharmacol.**, 24(2), 105–110.

JUDD LL, Akiskal HS, Schettler PJ, et al. 2003. A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder. **Arch Gen Psychiatry**, 60:261–9.

KAGAWA S, Mihara K, Nakamura A, Nemoto K, Suzuki T, Nagai G, Kondo T. Relationship Between Plasma Concentrations of Lamotrigine and Its Early Therapeutic Effect of Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. **Ther Drug Monit** 2014;36:730–733.

KAUFMAN KR, Gerner R. 1998. Lamotrigine toxicity secondary to sertraline. **Seizure**, 7:163–5.

KEMP DE, Keming G, Fein EB, Chan PK, Conroy C, Obral S, Ganocy SJ, Calabrese JR, Lamotrigine as add-on treatment to lithium and divalproex: lessons learned from a double-blind, placebo-controlled trial in rapid-cycling bipolar disorder. **Bipolar Disord.** 2012 November ; 14(7): 780–789.

KEMP DE, Muzina DJ, Gao K, Calabrese JR, Lamotrigine. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB (Eds). **The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology**. Arlington, American Psychiatric, 2009.

KETTER, T.A., Brooks, J.O., Hoblyn, J.C., Champion, L.M., Nam, J.Y., Culver, J.L., et al. (2008). Effectiveness of lamotrigine in bipolar disorder in a clinical setting. **J. Psychiatr. Res.**, 43, 13–23.

KETTER TA, Manji HK, Post RM. 2003. Potential mechanisms of action of lamotrigine in the treatment of bipolar disorders. **J Clin Psychopharmacol**, 23:484–95.

KUSUMAKAR, V., Yatham, L.N.(1997). An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression. **Psychiatry Res.**, 72(2), 145-148.

KUPKA, R.W., Altshuler, L.L., Nolen, W.A., Suppes, T., Luckenbaugh, D.A., Leverich, G.S., Frye, M.A., Keck, P.E., Jr., McElroy, S.L., Grunze, H., Post, R.M., 2007. Three times more days depressed than manic or hypomanic in both bipolar I and bipolar II disorder. **Bipolar Disord.** 9 (5), 531-535.

LISH, J.D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P.C., Price, R.A. and Hirschfeld, R.M. (1994) The National Depressive and Manic-depressive Association(DMDA)survey of bipolar members. **J Affect Disord** 31: 281_294.

LLOYD LC, Giaroli G, Taylor D, Tracy DK. Bipolar depression: clinically missed, pharmacologically mismanaged. **Ther Adv Psychopharmacol**(2011), 1(5), 153-162.

MARSH, W.K., Ketter, T.A., Rasgon, N.L., 2009. Increased depressive symptoms in menopausal age women with bipolar disorder: age and gender comparison. **J. Psychiatr. Res.** 43 (8), 798-802.

MCELROY, S.L., Zarate, C.A., Cookson, J., Suppes, T., Huffman, R.F., Greene, P., et al. (2004). A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression. **J. Clin. Psychiatry.**, 65, 204-210.

MERIKANGAS KR, Jin R, He JP, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Arch Gen Psychiatry.** 2011;68(3):241–251.

MIKATI, M. A., Schachter, S. C., Schomer, D. L., Keally, M., Osborne-Shafer, P., Seaman, C. A., et al. (1989). Long-term tolerability, pharmacokinetic and preliminary efficacy study of lamotrigine in patients with resistant partial seizures. **Clinical Neuropharmacology,** 12(4), 312-321.

MILLER S, Dell’Osso B, Ketter TA, The prevalence and burden of bipolar depression. **Journal of Affective Disorders** 169, S1. (2014). S3–S11.

MOK YM, Chan HN, Chee KS, et al; Ministry of Health. **Ministry of Health clinical practice guidelines: bipolar disorder.** Singapore Med J. 2011;52(12):914–918; quiz 919.

MURRU, A., Popovic, D., Pacchiarotti, I., Hidalgo, D., León-Caballero, J.,Vieta, Management of Adverse Effects of Mood Stabilizers. **E Curr Psychiatry Rep** (2015) 17: 66.

NG F, Hallam K, Lucas N, Berk M. The role of lamotrigine in the management of bipolar disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment** 2007;3(4) 463–474.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. Bipolar Disorder: The Management of Bipolar Disorder in Adults, Children and Adolescents, in Primary and Secondary Care. **NICE Clinical Guideline 38.** London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2006 [updated March 30, 2010].

NIERENBERG AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipoise randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone. **Am J Psychiatry.** 2006;163(2):210–216.

NIVOLI, A.M., Colom, F., Murru, A., Pacchiarotti, I., Castro-Loli, P., González-Pinto, A., Fountoulakis, K.N., Vieta, E. (2011). New treatment guidelines for acute bipolar depression: a systematic review. **J. Affect. Disord.**, 129(1-3), 14-26.

NOLEN WA, Kupka RW, Helleman G, et al. Tranylcypromine vs lamotrigine in the treatment of refractory bipolar depression: a failed but clinically useful study. **Acta Psychiatr Scand.** 2007;115(5):360–365.

PARKER G, McCraw S. The ‘disconnect’ between initial judgments of lamotrigine vs. its real-world effectiveness in managing bipolar disorder. A tale with wider ramifications. **Acta Psychiatr Scand** 2015: 1–10.

PECK AW. 1991. Clinical pharmacology of lamotrigine. **Epilepsia**, 32(Suppl 2):S9–12

PERLICK, D.A., Rosenheck, R.A., Miklowitz, D.J., Chessick, C., Wolff, N., Kaczynski, R., Ostacher, M., Patel, J., Desai, R., 2007. Prevalence and correlates of burden among caregivers of patients with bipolar disorder enrolled in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder. **Bipolar Disord.** 9 (3), 262-273.

PERUCCA E. 2006. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **Br J Clin Pharmacol**, 61:246–55.

PFENNIG A, Bschor T, Baghai T, et al. S3 guidelines on diagnostics and therapy of bipolar disorders: development process and essential recommendations. **Nervenarzt.** 2012;83(5):568–586. German.

PRICA C, Hascoet M, Bourin M. Antidepressant-like effect of lamotrigine is reversed by veratrine: a possible role of sodium channels in bipolar depression. **Behav Brain Res.** 2008;191(1):49–54.

REID JG, Gitlin MJ, Altshuler LL. Lamotrigine in psychiatric disorders. **J Clin Psychiatry** 2013; 74(7):675-84.

REIMERS, A., Helde, G., & Brodtkorb, E. (2005). Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. **Epilepsia**, 46(9), 1414-1417.

ROBILLARD, M., Conn, D.K. (2002). Lamotrigine use in geriatric patients with bipolar depression. **Can. J. Psychiatry**, 47(8), 767-770.

SABERS, A., Buchholt, J. M., Uldall, P., & Hansen, E. L. (2001). Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. **Epilepsy Research**, 47(1-2), 151-154.

SAJATOVIC, M., Gildengers, A., Al Jurdi, R.K., Gyulai, L., Cassidy, K.A., Greenberg, R.L., Bruce, M.L., Mulsant, B.H., Ten Have, T., Young, R.C. (2011). Multisite, open-label, prospective trial of lamotrigine for geriatric bipolar depression: a preliminary report. **Bipolar Disord.**, 13(3), 294-302.

SCHAFFER A, Zuker P, Levitt A. Randomized, double-blind pilot trial comparing lamotrigine versus citalopram for the treatment of bipolar depression. **J Affect Disord.** 2006;96(1-2):95-99.

SCHATZBERG, A.F., & Nemeroff, C.B. (2009). *The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Pub.

SEO HJ, Chiesa A, Lee SJ, et al. Safety and tolerability of lamotrigine: results from 12 placebo-controlled clinical trials and clinical implications. **Clin Neuropharmacol.** 2011;34(1):39-47.

SHARMA, V., Khan, M., Corpse, C. Role of lamotrigine in the management of treatment resistant bipolar II depression: a chart review. **J. Affect. Disord.** , 111, 100-105.

SIDHU J, Job S, Singh S, et al. 2006. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. **Br J Clin Pharmacol**, 61:191-9.

SILVEIRA LAS, Novis FD, Silva RO, Nunes ALS, Coscarelli PG, Cheniaux E. Lamotrigine as an adjuvant treatment for acute bipolar depression: a Brazilian naturalistic study. **Psychology & Neuroscience**, 2013, 6, 1, 109-113.

SMITH D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick DW. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. **Epilepsia** 34(2):312-322, 1993

SOEIRO-DE-SOUZA, MG, Missio G. Uso da Lamotrigina na Depressão do Transtorno Afetivo Bipolar. **RBM** Mar/Abr 13 V 70 Neuropsiquiatria 2 págs.: 4-9.

SPEARING, M.K., Post, R.M., Leverich, G.S., Brandt, D., Nolen, W. (1997). Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. **Psychiatry Res.**, 73(3), 159-171.

STEVENS J, Bies RR, Shekhar A, Anand A. Bayesian model of Hamilton Depression Rating Score (HDRS) with memantine augmentation in bipolar depression. **Br J Clin Pharmacol** / 75:3 / 791-798.

Tolliver BK, Anton RF. Assessment and treatment of mood disorders in the context of substance abuse. **Dialogues in Clinical Neuroscience** - Vol 17 . No. 2 . 2015

TRÄNKNER A, Sander C, Schönknecht P. A critical review of the recent literature and selected therapy guidelines since 2006 on the use of lamotrigine in bipolar disorder. **Neuropsychiatric Disease and Treatment** 2013;9 101-111.

VALTONEN HM, Suominen K, Haukka J, Mantere O, Leppämäki S, Arvilommi P, Isometsä ET. Differences in incidence of suicide attempts during phases of bipolar I and II disorders. **Bipolar Disord.** 2008 Jul;10(5):588-96.

VAN DER LOOS ML, Mulder P, Hartong EG, et al; for LamLit Study Group. Long-term outcome of bipolar depressed patients receiving lamotrigine as add-on to lithium with the possibility of the addition of paroxetine in nonresponders: a randomized, placebo-controlled trial with a novel design. **Bipolar Disord.** 2011;13(1):111–117.

VAN DER LOOS ML, Mulder PG, Hartong EG, et al. Efficacy and safety of lamotrigine as add-on treatment to lithium in bipolar depression: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. **J Clin Psychiatry.** 2009;70(2):223–231.

VÁZQUEZ GH, Holtzman JN, Tondo L, Baldassarini RJ. Efficacy and tolerability of treatments for bipolar depression. **Journal of Affective Disorders** 183(2015) 258–262.

VIETA E , Locklear J , Günther O et al. Treatment options for bipolar depression: systematic review of randomized, controlled trials . **J Clin Psychopharmacol** 2010 ; 30 : 579 – 590.

WANG Z, Gao K, Kemp DE, Chan PK, Serrano MB, Conroy C, Fang Y, Ganocy SJ Findling RL, Calabrese JR. Lamotrigine Adjunctive Therapy to Lithium and Divalproex in depressed patients with rapid cycling bipolar disorder and a recent substance use disorder: a 12-week, double-blind placebo-controlled pilot study. **Psychopharmacol Bull.** 2010 ; 43(4): 5–21.

WORLD.HEALTH.ORGANIZATION(WHO),2012.GlobalBurdenofDisease:Depression.<<http://www.who.int/healthinfo/statistics/en/>>and<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>> (accessed 15.01.15).

WOOTTON R., Soul-Lawton J, Rolan PE, Sheung, CT, Cooper,JD, & Posner J (1997). Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthyvolunteers. **British Journal of Clinical Pharmacology**, 43(1), 23-27.

YACUBIAN, EM. Lamotrigina em transtornos psiquiátricos. **RBM** Jan 2014 V 71 Especial Neuropsiquiatria 1, 28-31.

YATHAM LN, Kennedy SH, Schaffer A, 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 2009. **Bipolar Disord.** 2009;11(3):225–255.

YOUNG ,R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. **Br.J.Psychiatry**, 133, 429-435.

YUEN, W. C., & Peck, A. W. (1988). Lamotrigine pharmacokinetics: oral and i.v. infusion in man. Proceedings of the Brithish Pharmacological Society; **Br J Clin Pharmacol** 26(2):242P.

ZAVODNICK AD, Ali R. Lamotrigine in the Treatment of Unipolar Depression with and Without Comorbidities: A Literature Review. **Psychiatr Q** (2012) 83:371–383.

12.1 Anexo I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O sr.(a) está sendo assistido num setor de pesquisa do ambulatório do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro. O laboratório de transtorno bipolar é coordenado pelo dr. Elie Cheniaux. As consultas médicas e psicológicas realizadas aqui, assim como as prescrições terapêuticas, são idênticas às que acontecem no ambulatório geral desta instituição. Todavia, durante as consultas aqui o sr.(a) é submetido a uma avaliação mais detalhada, através do uso de instrumentos de pesquisa (avaliação de dados demográficos, CGI-BP, *Positive And Negative Syndrome Scale* (PANSS-p), a *Global Assessment of Functioning* (GAF), insight scale for affective disorders (ISAD) e a Escala Visual Analógica de Humor). Estes têm como o objetivo a ampliação do conhecimento médico e científico sobre o transtorno bipolar.

Esclarecemos que os dados de todos os pacientes são analisados em conjunto, sendo mantido um total sigilo em relação às informações específicas do seu caso. Ao longo de todo o acompanhamento, sr.(a) não será submetido a nenhuma forma não usual de tratamento para o transtorno bipolar. A qualquer momento, o sr.(a) poderá desistir de sua participação na pesquisa, sendo então encaminhado para o ambulatório geral desta instituição.

Eu, _____, identidade nº _____, declaro que li e compreendi o que me foi explicado e, dessa forma, concordo em participar do estudo.

Rio de Janeiro, ____ de _____ de _____.

12.2 Anexo II

Escala de Hamilton – Depressão

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0. Ausente.

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

- 0. Sem dificuldades para conciliar o sono.
- 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.
- 2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
- 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2(exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
- 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

- 0. Sem dificuldades.
- 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
- 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
- 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
- 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve retardo à entrevista.

2. Retardo óbvio à entrevista.

3. Entrevista difícil.

4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

1. Inquietude.

2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.

3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.

4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.

2. Preocupação com trivialidades.

3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.

4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Freqüência urinária; Sudorese

- 0. Ausente :
- 1. Leve
- 2. Moderada
- 3. Grave
- 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

- 0. Nenhum
- 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdomen
- 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

- 0. Nenhum
- 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.
- 2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

- 0. Ausentes
- 1. Leves
- 2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

- 0. Ausente
- 1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
- 2. Preocupação com a saúde
- 3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

- 0. Sem perda de peso.
- 1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
- 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
- 3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
- 1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
- 2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
- 3. Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

- 0. Reconhece que está deprimido e doente.
- 1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
- 2. Nega estar doente.

12.3 Anexo III

Escala de avaliação de mania de Young

Item - definição

01. Humor e afeto elevados

Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada à intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.

- (0) Ausência de elevação do humor ou afeto
- (1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado.
- (2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.
- (3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso.
- (4) Eufórico; risos inadequados, cantando.
- (X) Não avaliado

02. Atividade motora - energia aumentada

Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não

influenciada por estímulos externos. O item compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.

- (0) Ausente
- (1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora
- (2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados
- (3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado).
- (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado).
- (X) Não avaliado

03. Interesse sexual

Este item compreende idéias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.

- (0) Normal; sem aumento.
- (1) Discreta ou possivelmente aumentado
- (2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado.
- (3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; auto-relato de hipersexualidade.
- (4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas.
- (X) Não avaliado

04. Sono

Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.

(0) Não relata diminuição do sono

(1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual.

(2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual.

(3) Relata diminuição da necessidade de sono

(4) Nega necessidade de sono

(X) Não avaliado

05. Irritabilidade

Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.

(0) Ausente

(2) Subjetivamente aumentada

(4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria

(6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo.

(8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível.

(X) Não avaliado

06. Fala (velocidade e quantidade)

Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.

(0) Sem aumento

(2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual

(4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborréico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala).

(6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador).

(8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador).

(X) Não avaliado

07. Linguagem - Distúrbio do pensamento

Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:

Circunstancialidade: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;

Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do

ponto inicial ao objetivo final desejado;

Fuga de idéias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma idéia para outra; as idéias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo

ouvinte;

Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;

Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.

(0) Sem alterações

(1) Circunstancial; pensamentos rápidos.

(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos freqüentemente; pensamentos muito acelerados

(3) Fuga de idéias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante

(4) Incoerência; comunicação impossível.

(X) Não avaliado

08. Conteúdo

Este item compreende idéias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de idéias novas e/ou incomuns ao paciente, ideação supervalorizada

(ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém susceptível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco, incluem:

Idéias místicas: de conteúdo religioso;

Idéias paranóides: crença de estar sendo molestado ou perseguido;

Idéias de grandeza: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;

Idéias de referência: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.

(0) Normal

(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sócio-cultural do paciente, mas questionáveis.

(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição sócio-econômica do paciente; hiper-religioso.

(6) Idéias supervalorizadas

(8) Delírios

(X) Não avaliado

09. Comportamento disruptivo agressivo

Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.

- (0) Ausente, cooperativo.
- (2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado.
- (4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada.
- (6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível.
- (X) Não avaliado

10. Aparência

Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e modo de vestir-se.

- (0) Arrumado e vestido apropriadamente
- (1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados.
- (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero.
- (3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante.
- (4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras.
- (X) Não avaliado

11. Insight (discernimento)

Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento.

(0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento

(1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento.

(2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento.

(3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento.

(4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento.

(X) Não avaliado

12.4. Anexo IV

ESCALA DE IMPRESSÃO CLÍNICA GLOBAL – VERSÃO BIPOLAR (CGI-BP)

Item I – Gravidade da doença

Considerando sua experiência clínica total com pacientes bipolares, quão gravemente doente tem estado o paciente durante a última semana?

MANIA: _____

DEPRESSÃO: _____

TR. BIPOLAR GLOBAL: _____

Escores:

1 – Normal, não doente (sem sintomas)

2 – Minimamente doente (sintomas mínimos, manteve funcionamento eficiente)

3 – Levemente doente (baixo nível de sintomas, sofrimento subjetivo, pouco ou nenhum prejuízo funcional)

4 – Moderadamente doente (alguns sintomas proeminentes, prejuízo funcional moderado)

5 – Acentuadamente doente (sintomas significativos, prejuízo funcional muito substancial)

6 – Gravemente doente (sintomas muito evidentes, incapaz de funcionar na maioria das áreas)

7 – Muito gravemente doente (sintomas extremos, completamente incapacitado, requerendo cuidados extra)