

---

---

## O TRANSTORNO BIPOLAR (MANIA E HIPOMANIA) E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

### BIPOLAR DISORDER (MANIA AND HYPOMANIA) AND PHARMACOLOGICAL TREATMENT

SANTANA, Jeferson S<sup>1</sup>; COMARELLA, Larissa<sup>2</sup>

1 - Químico (UNIFIEO), Especialista em Engenharia de Produção (UNINTER) e Mestre em Ciências (Produtos Naturais) (UNIFESP)

2 -Farmacêutica (UFPR), Especialista em Gestão da Assistência Farmacêutica (UFSC) e Mestre em Ciências (Bioquímica) (UFPR)

Autor para correspondência: jeffquimico@gmail.com

#### RESUMO:

O objetivo deste artigo é apresentar o transtorno bipolar (TB) e suas opções farmacológicas de tratamento. O TB é um dos quadros nosológicos mais consistentes ao longo da história da medicina e as formas típicas (euforia – mania, depressão) da doença, são bem caracterizadas e reconhecíveis, permitindo o diagnóstico precoce e confiável. É uma das principais causas de morte em áreas urbanas e o seu tratamento é de origem complexa, pois os mecanismos de ação dos fármacos para atuação correta e específica, ainda estão em estudo. Dentre os fármacos utilizados no tratamento do TB estão, principalmente o lítio, a carbamazepina, o ácido valpróico e a lamotrigina. Este artigo apresenta os fatores mais comuns de caracterização do TB, seus tipos e classificações, formas de tratamento convencionais, mecanismo de ação dos fármacos com suas ligações aos receptores e principais interações medicamentosas devido sua administração, muitas vezes em conjunto com antidepressivos ou antipsicóticos.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar; Mecanismo farmacológico; Tratamento farmacológico.

#### ABSTRACT:

This paper aimed to present Bipolar Disorder (BD) and its pharmacological treatment option. DB is the one of the most consistent nosological condition over the medical history and the typical disease forms (euphoria – mania, depression) are well characterized and recognizable, allowing an early and reliable diagnosis. It is a major cause of deaths in urban areas and its treatment is complex mainly because the specific and correct drug's mechanisms of action are still being researched. The drugs used on BD treatment are mainly: lithium, carbamazepine, valproic acid and lamotrigine. This paper shows the most common factors that characterize BD, its types and classifications, conventional treatments forms, drugs mechanisms of action with their receptor's binds and mainly drug interactions due administration with antidepressants or antipsychotics.

**Keywords:** Bipolar disorder; Pharmacological mechanism; Pharmacological treatment

## 1 INTRODUÇÃO

Transtorno bipolar (TB), formalmente conhecido como psicose maníaco-depressiva é uma das maiores desordens psiquiátricas de ordem comum do mundo. De acordo com a Associação Brasileira de Transtorno Bipolar (ABTB) estima-se que cerca de

1,8 a 15 milhões de brasileiros sejam portadores de TB, nas suas diferentes formas de apresentação e, de acordo com dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), na década de 90 foi a sexta maior causa de incapacitação do mundo.

O TB é caracterizado por distúrbios recorrentes de humor que acompanham períodos de depressão (humor depressivo, perda do interesse ou prazeres em atividades comuns, com aumento da fadigabilidade), mania (marcada por humor elevado, aumento da energia, entre outros), hipomania (humor elevado, aumento da energia e da atividade durante no mínimo 4 dias) e a mistura de estados entre eles, inclusive a ausência de episódios depressivos ou maníacos é chamado eutímia (humor normal), que idealmente, seria o período no qual o paciente não apenas estaria sem sintomas, mas (re-) integrado funcionalmente em suas atividades de rotina (SOUZA, 2005).

O TB é categorizado em 2 subtipos que são Bipolar I (um ou mais episódios de mania com ou sem maiores episódios depressivos) e Bipolar II (um ou mais episódios de hipomania incluindo, no mínimo, um episódio maior de depressão) (SUSSULINI, 2009).

Presente a relevância do TB, cada vez mais diagnosticado em pacientes, o objetivo deste estudo é apresentar os conceitos e tipos de TB mais comuns, suas características e apresentar uma correlação químio-farmacológica dos fármacos mais comuns ao tratamento atuando-se como base de futuros estudos acadêmicos.

## **2. METODOLOGIA**

Trata-se de um levantamento bibliográfico, tipo revisão de literatura, por meio de consulta eletrônica, utilizando a base de dados ACS *Publications*, Scielo Brasil, periódicos CAPES e *Pubmed* e as ferramentas de busca Google® e Google Acadêmico®, por meio dos descritores contemplados na Biblioteca Virtual em Saúde: transtorno bipolar, mecanismo farmacológico, tratamento farmacológico. Os critérios de inclusão determinados foram: artigos que retratam o tema TB possuindo uma dos aspectos farmacológicos ou apresentação da molécula química interligando sua estrutura à atividade exercida.

## **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **3.1 Aspectos importantes**

Segundo Moreno em (2005), os transtornos de controle de impulsos, como cleptomania, piromania e transtorno explosivo intermitente devem ser diferenciados da hipomania e da mania. Em geral, estes são caracterizados apenas pelo descontrole da

impulsividade, sem queixas de aumento de energia, agitação psicomotora ou diminuição da necessidade do sono e o descontrole da impulsividade também costuma ser maior no TB. Outro diagnóstico diferencial importante é com a intoxicação ou abstinência de substâncias, já que frequentemente o TB apresenta comorbidade com o abuso ou a dependência de álcool ou outras substâncias. Muitas vezes, o diagnóstico diferencial só é possível por meio de uma pesquisa toxicológica de sangue ou urina.

O TB leva a forma de períodos repetitivos de mania, hipomania ou depressão com intervalos de recuperação entre os episódios. Na prática, um terço dos pacientes sofre de sintomas crônicos e dificuldades psicossociais persistentes. Entre as doenças mentais, o TB é a segunda maior causa de incapacidade no mundo perdendo somente para a depressão. Ela não está ligada ao sexo, mas é altamente encontrada em áreas urbanas (FERRIER, 2001).

A mania pode ser evidenciada em três tipos de estágios de acordo com os fatores caracterizam-no no paciente. Estes estágios e suas características podem ser visualizados no Quadro 1.

**QUADRO 1** – Estágios da mania e os fatores que os norteiam.

	<b>Estágio I</b>	<b>Estágio II</b>	<b>Estágio III</b>
Humor	Lábil; eufórico; irritável se contrariado	Disforia e depressão; hostil e irado	Claramente disfórico; em pânico; desesperado
Pensamento e cognição	Expansivo; grandioso; hiperconfiante; pensamento acelerado; coerente ou tangencial; preocupações religiosas e sexuais	Fuga de idéias; desorganização; idéias deliróides	Incoerente; associações frouxas; bizarro; idiossincrásico; alucinações, desorientação;; idéias deliróides
Comportamento	Aceleração psicomotora; maior iniciativa de discurso; gestos, tabagismos e telefonemas excessivos	Hiperatividade; maior pressão do discurso; agressões físicas	Atividade frenética e bizarra
Sinonímia	Hipomania	Mania franca	Mania delirante (Psicose indiferenciada)

Fonte: (CARLSON, 1973).

A hipomania, forma mais leve do TB, foi diversas vezes confundida com anormalidade ou transtornos de personalidade incerta, histriônica, narcisista ou anti-social. Ela é um estado semelhante à mania, porém mais leve durando menos de uma semana. Há uma mudança no humor habitual do paciente para euforia ou irritabilidade, reconhecida por outros, além de hiperatividade, tagarelice, diminuição da necessidade

---

---

de sono, aumento da sociabilidade, atividade física, iniciativa, atividades prazerosas, libido e sexo e impaciência. O prejuízo ao paciente não é tão intenso quanto o da mania, pois não apresenta sintomas psicóticos, nem requer hospitalização (MORENO, 2005).

Episódios depressivos são manifestados em baixo humor, menos interesse pelas coisas e por diversão, diminuição da energia, baixa concentração, distúrbios do sono e de apetite, redução da auto-estima e idéias de culpa, falta de esperança e suicídio podem ocorrer (FERRIER, 2001).

A mania é o mais característico dos episódios e, apesar de frequente e incapacitante (é o que mais resulta em internações agudas em virtude das graves mudanças de comportamento e conduta que provoca), ela afeta o humor e as funções vegetativas, como sono, cognição, psicomotricidade e nível de energia, o pensamento torna-se mais rápido, podendo evoluir para a fuga de idéias, o discurso é caracterizado por prolixidade, pressão para falar e tangencialidade. As idéias costumam ser de grandeza, podendo ser delirantes. Geralmente a crítica está prejudicada e os ajuizamentos emitidos se afastam da realidade do paciente (MELO, 2013). Pode ser também, caracterizada pelo humor eufórico acompanhado por superatividade, expressões incomuns e distúrbios de sono, podendo ocorrer um aumento na velocidade dos pensamentos e das atividades acompanhadas por baixa concentração juntamente com ocorrências de alucinações e delírios de humor-congruente e irritabilidade. Desinibição, planos extravagantes e não usuais e idéias grandiosas devem resultar em graves conseqüências para a vida profissional e pessoal do indivíduo (FERRIER, 2001).

### 3.2 Tratamento do TB

Nos últimos anos, o tratamento do TB tem avançado consideravelmente com o uso de anticonvulsivantes e de antipsicóticos. De acordo com Moreno (2005, p.43):

“O tratamento medicamentoso visa restaurar o comportamento, controlar sintomas agudos e prevenir a ocorrência de novos episódios. Não se limita apenas à administração de medicamentos e sim ao gerenciamento de uma doença complexa, que abarca fatores biológicos, psicológicos e sociais, devendo ser implementado pelo médico psiquiatra.”

Segundo Souza (2005), o tratamento do transtorno bipolar é dividido em três fases: aguda, continuação e manutenção. Onde seus objetivos:

- Fase aguda – tratar mania sem causar depressão e/ou consistentemente melhorar depressão sem causar mania;
- Fase de continuação – tem como meta: estabilizar os benefícios, reduzir os efeitos colaterais, tratar até a remissão, reduzir a possibilidade de recaída e aumentar o funcionamento global;

- Fase de manutenção – É prevenir mania e/ou depressão e maximizar recuperação funcional, ou seja, que o paciente continue em remissão.

De acordo com a Associação de apoio aos doentes depressivos e bipolares (ADEB) os medicamentos mais importantes no tratamento do TB são os estabilizadores de humor e antidepressivos, o qual devem ser eficazes na mania e em estados mistos, tratar depressão aguda bipolar, reduzir a frequência e/ou gravidade de recorrências maníacas e/ou depressivas, não piorar mania ou depressão ou induzir mudança ou ciclagem rápida. Em relação às substâncias associadas à mania e hipomania o quadro 2 apresenta as principais classes envolvidas nesse processo.

#### QUADRO 2 – Substâncias associadas à hipomania e à mania

Álcool	Bloqueadores beta-adrenérgicos
Antagonistas histamínicos (H <sub>2</sub> )	Corticosteróides
Anticonvulsivantes	Esteróides anabólicos
Antiparkinsonianos	Hormônios tireóideos
Baclofeno	Narcóticos
Barbitúricos	Sulfonamidas
Benzodiazepínicos	

Fonte: (MORENO, 2005)

Desde sua introdução em 1949, o lítio tem permanecido a droga de escolha para os estados de mania aguda. A monoterapia com lítio é geralmente efetiva na mania de média ou moderada severidade, e é mais efetiva na mania eufórica, com taxas de eficácia variando de 59-91%. Durante a fase de mania aguda, o lítio deveria ser iniciado em doses mais altas do que no tratamento profilático, para alcançar concentrações séricas de 0,8 a 1,2 mmol/L (VIEIRA, 2003).

O quadro 3 apresenta as principais escolhas de estabilizadores de humor de acordo com o tipo de apresentação clínica.

#### QUADRO 3 - Escolha do estabilizador de humor em monoterapia na ciclagem rápida

Apresentação clínica	Primeira opção	Segunda opção	Outras opções
<b>Bipolar I, depressão</b>	Valproato, Lamotrigina	Carbamazepina	-
<b>Bipolar I, mania eufórica</b>	Valproato, Carbamazepina, Lítio	Antipsicóticos atípicos	Lamotrigina
<b>Bipolar I, mania disfórica</b>	Valproato, Carbamazepina, Lítio	Lítio	Antipsicóticos atípicos, Lamotrigina
<b>Bipolar II, hipomania</b>	Valproato	Carbamazepina	Lamotrigina

Fonte: (VIEIRA, 2003)

### 3.2.1 Terapia da Combinação

Todos os estabilizadores de humor melhoram sintomas de mania e alguns possuem até propriedades antidepressivas. Mais importante é que diminuem episódios recorrentes (fase profilaxia) e o lítio (desde 1970) diminui o risco de suicídio. Mas, somente o tratamento com lítio é insuficiente para uma grande parte dos pacientes, que conseqüentemente, requerem combinações múltiplas de terapia, incluindo anticonvulsivantes, antipsicóticos entre outros tipos de classes medicamentosas. Porém, devido às diversas combinações alguns pacientes não suportam os efeitos colaterais (como mudanças de peso, tremores, tonturas, entre outros), ocasionando uma busca para combinações com maior eficácia e tolerabilidade dos pacientes (SCHLOESSER, 2012).

Estabilizadores como lítio e ácido valpróico são usados como terapia de primeira linha para o tratamento da mania aguda, e, levantamentos sugerem que acima de 90% são tratados com combinações de estabilizadores de humor e antipsicóticos. A vantagem nesta combinação inclui o fato de que eles promovem propriedades antimaníacas e são disponibilizados sob a forma de injeções intramusculares para serem utilizados em caso emergenciais de surtos. Os antipsicóticos típicos tem seus efeitos indesejáveis, como a indução dos sintomas depressivos, efeitos colaterais extrapiramidais e a longo prazo risco de discinésia tardia devendo ser considerada no tratamento da mania quando estudos sugerem que a sua prevalência é mais alta em pacientes com TB do que comparados com pacientes esquizofrênicos (MILLER, 2001)

De acordo com Souza (2005, p.67):

Racional do tratamento com várias drogas para manter os pacientes eutímicos é que somente 50% dos pacientes respondem a uma droga apenas e que pacientes bipolares frequentemente apresentam comorbidades. Assim, múltiplos mecanismos de ação proporcionam melhor controle do quadro clínico e são consistentes com outros enfoques usados para tratar outras patologias como hipertensão, câncer e HIV. Foi demonstrado que o paciente bipolar usa em média 4,2 medicações. Assim, a monoterapia no transtorno bipolar é exceção ao invés de regra.

Drogas combinadas podem permitir doses menores e, portanto, melhor tolerância a ambos os medicamentos. Entretanto, os perfis podem ser complementares (lítio ou valproato mais lamotrigina). Algumas drogas podem ter efeitos colaterais aditivos como, por exemplo, olanzapina e valproato (ganho de peso). Algumas combinações podem ser visualizadas no Quadro 4.

**QUADRO 4** - Algumas combinações entre medicamentos utilizados para o tratamento do transtorno bipolar

Associação	Justificativa
Lítio + Antipsicótico	O lítio tem sido usado juntamente com antipsicótico em terapia de manutenção
Lítio + Carbamazepina	Esta combinação é usada intensamente e parece segura e eficaz, especialmente no ciclo rápido
Lítio + Fluoxetina	Esta combinação parece prevenir a depressão em pacientes bipolares
Lítio + Lamotrigina	Relatos de caso indicam que esta pode ser uma combinação útil pela sua eficácia terapêutica.
Valproato + Carbamazepina	Houve diversos relatos da eficácia, por exemplo, quando o valproato foi adicionado a pacientes que não respondiam à carbamazepina

FONTE: (SOUZA, 2005)

### 3.2.2 Tratamento da mania aguda

Pacientes com os denominados estados mistos (sintomas depressivos concomitantes) ou estados maníacos disfóricos parecem se beneficiar com o tratamento principalmente do ácido valpróico. O uso de antipsicóticos típicos em pacientes com transtornos afetivos está associado a uma alta frequência de efeitos colaterais neurológicos e mentais, e, portanto, eles só devem ser dados em combinação com estabilizadores do humor. Antipsicóticos atípicos, tais como a risperidona, clozapina ou olanzapina, apresentam propriedades antimaníacas em adição à suas propriedades antipsicóticas, com menos risco de efeito colateral extrapiramidal que as drogas típicas. O uso concomitante de benzodiazepínicos pode ser utilizado no controle da hiperatividade na mania aguda, reduzindo a necessidade de antipsicóticos. O clonazepam e o lorazepam são especialmente efetivos quando administrados antes do início da atividade antimaníaca associada aos estabilizadores do Humor (VIEIRA, 2003).

## 3.3 PRINCIPAIS DROGAS

### 3.3.1 Lítio (Li)

É um cátion simples e monovalente, cuja formulação tem sido utilizada tratamento de transtorno bipolar por mais de 65 anos. O lítio é frequentemente associado com efeitos colaterais de acordo com o grau terapêutico. Tremores podem

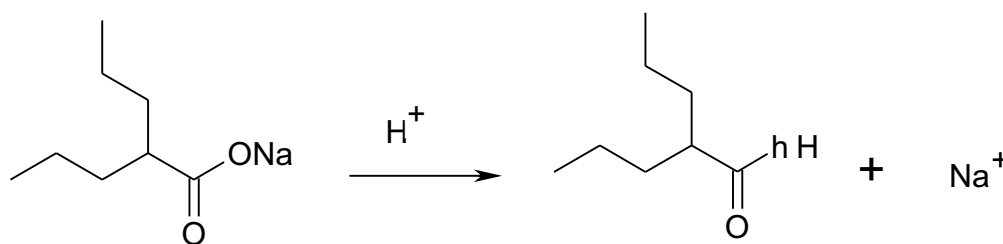
ser um problema de difícil controle, pois reduções da dose são ineficientes e a utilização de  $\beta$ -bloqueadores somente tem efeito parcial. Apesar das controvérsias, parece claro que o uso crônico do lítio até seus níveis de controle adequados podem estar associados com perda da função renal glomerular (FERRIER, 2001)

O lítio não se liga a proteínas, sendo transferido diretamente do sangue para os tecidos. O equilíbrio dinâmico entre os níveis de lítio nos tecidos e no soro fazem com que o doseamento sérico deste elemento seja uma boa forma de monitorar a sua quantidade no organismo. O lítio atravessa as membranas celulares rapidamente, mas não é bombeado tão eficientemente como o sódio. Distribui-se pelos fluidos corporais, intra e extracelulares. Em relação à sua excreção, 80% do lítio filtrado é reabsorvido, sendo a *clearance* do lítio cerca de 20% da creatinina. A excreção varia ligeiramente consoante o indivíduo. No caso de pacientes com função renal diminuída, a *clearance* é reduzida e o período de meia-vida prolongado (LEAL, 2012).

Possui um baixo índice terapêutico e a toxicidade é proporcional a concentrações só acima da faixa terapêutica, embora alguns pacientes apresentam sinais de toxicidade para limites acima da faixa terapêutica. É recomendado um concentração plasmática na faixa de 0,8 a 1,5 mmol/L para crises agudas de mania e de 0,6 a 1,2 mmol/L para terapia de manutenção. A superdosagem de lítio pode ser fatal, e em casos de intoxicação indica-se hemodiálise, lavagem gástrica, correção dos desbalanços de fluidos e eletrólitos e regulação da função hepática são intervenções importantes (KECK, 2002)

### 3.3.2 Ácido Valpróico

O valproato de sódio é a substância ativa que é convertida a ácido valpróico (Figura 1) e este se dissocia em íon valproato no trato gastrointestinal. O mecanismo de ação do valproato de sódio ainda não é conhecido, mas sua atividade parece estar relacionada com o aumento dos níveis do ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro. (ANVISA, 2014).



**FIGURA 1** – Equilíbrio de hidrólise do valproato de sódio a ácido valpróico.

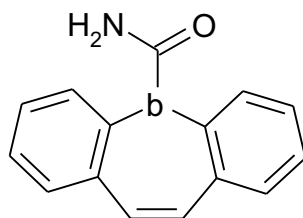
É indicado para o tratamento de crises agudas de mania em pacientes com transtorno bipolar, como terapia única ou adjunta no tratamento de pacientes com ataques parciais ou múltiplos de convulsão, e para profilaxia de enxaquecas. Valproato tem propriedades anti-inflamatórias e efeitos neuro-protetivos similares aos do lítio. Estas propriedades devem ser mais relevantes do que as atividades anti-maniacas e estabilizadoras de humor do valproato (KECK, 2002).

A meia-vida determinada para o valproato situa-se entre 8 a 15 horas, apesar dos estudos onde se encontraram valores de meia-vida entre 15 a 17 horas. Não obstante, a farmacocinética da primeira fase de eliminação é dose-dependente. A meia-vida desta fase é mais curta para doses altas de valproato do que para doses mais baixas. As observações indicam que o valproato liga-se em cerca de 90% a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, principalmente a dois sítios de saturação em proteínas, um de alta afinidade e outro de baixa afinidade. Devido essa ligação às proteínas acarreta-se na retenção do medicamento por mais tempo e sua inatividade temporária. Somente o valproato livre tem atividade farmacológica, posto que apenas a forma livre pode difundir-se para o cérebro (MISODOR, 2014).

Valproato é geralmente bem tolerado o efeito colateral mais comum é a irritação gástrica, náusea, ataxia e tremores. Apetite elevado e aumento de peso podem ser um problema. Ele compete com alguns anticonvulsivantes como a carbamazepina e lamotrigina pelas enzimas metabolizadoras da drogas aumentando sua concentração plasmática, inclusive pode realçar efeitos anticoagulantes da varfarina (FERRIER, 2001).

### 3.3.3 Carbamazepina

A carbamazepina (Figura 2) é uma das principais drogas utilizadas no tratamento da epilepsia.



**FIGURA 2** – Estrutura da carbamazepina (FONTE: Infoescola, 2014)

Embora a carbamazepina tenha sua eficácia no tratamento da mania, as evidências para sua eficácia profilática e antidepressiva não são fortes. Ensaios comparativos contra lítio produziram resultados conflitantes. Os efeitos colaterais da

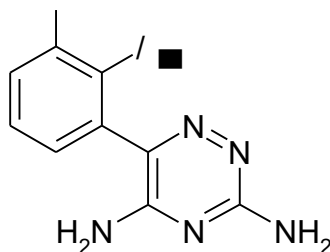
carbamazepina incluem visão turva, tonturas, ataxia e distúrbios gastrointestinais. Estes efeitos são reversíveis e relacionados com a dose, mas frequentemente ocorrem com as doses estipuladas para tratamento dos transtornos bipolares. A carbamazepina pode antecipar síndrome de Stevens-Johnson e causar necrose epidérmica tóxica, e sua terapia deve ser parada imediatamente se o paciente desenvolver bolhas mucocutâneas ou erosões epidérmicas com febre sem explicação (FERRIER, 2001).

A carbamazepina é metabolizada por enzimas hepáticas pertencentes ao grupo citocromo P450, onde induz a isoforma 3A4 destas enzimas, para reforçar seu metabolismo. Seu uso reduz a eficácia de outras drogas metabolizadas por este sistema como anticonvulsivantes, contraceptivos hormonais e neurolépticos (MARTIN, 2001).

Vários efeitos bioquímicos e neurofisiológicos têm sido descritos para a carbamazepina, incluindo estabilização dos canais de sódio e potássio, reduzindo o fluxo de cálcio, antagonizando os receptores benzodiazepínicos periféricos GABA<sub>B</sub> (up-regulation) e agindo como antagonista ou agonista da adenosina, sendo o seu mecanismo exato de ação como estabilizador do humor ainda desconhecido (VIEIRA, 2003).

### 3.3.4 Lamotrigina

A lamotrigina (Figura 3) é um anticonvulsivante que vem sendo utilizado no tratamento do transtorno bipolar (TBP). Vários estudos clínicos indicam que, embora ela não seja útil na mania aguda nem na prevenção de episódios maníacos, é eficaz na fase aguda da DBP e na profilaxia de novos episódios depressivo. Uma grande vantagem do uso da lamotrigina na DBP é que, apesar de sua atividade antidepressiva, ela está associada a uma taxa baixa de virada para a mania ou hipomania, mesmo em monoterapia (CHENIAUX, 2005).



**FIGURA 3** – Estrutura da Lamotrigina (FONTE: Infoescola, 2014)

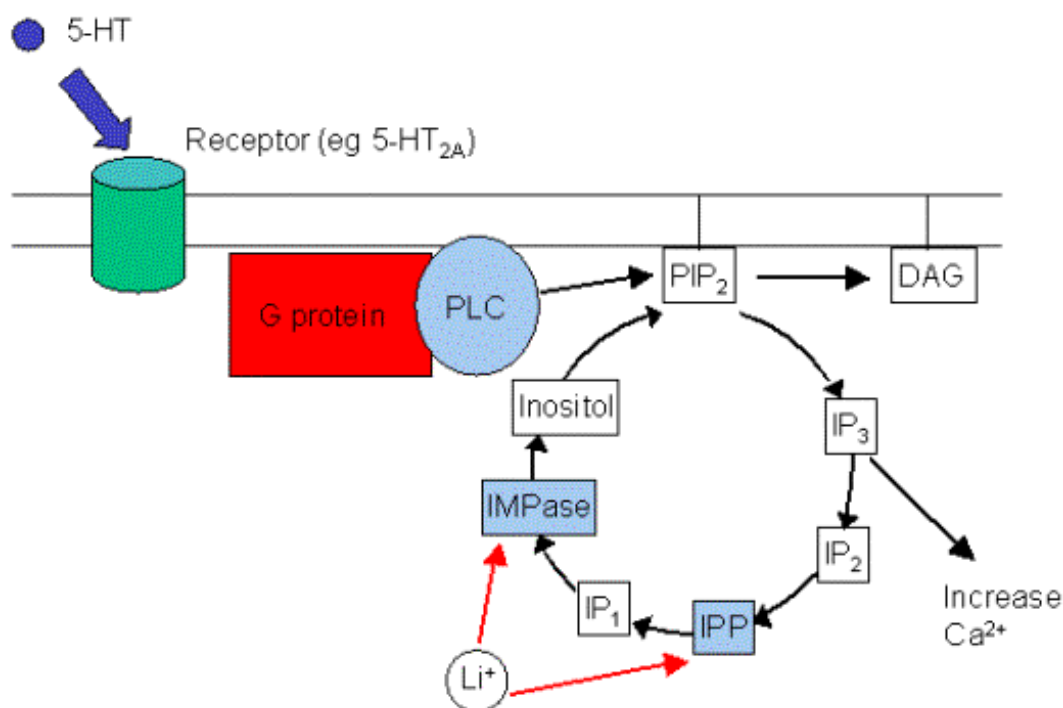
É utilizada principalmente para diversos tipos de convulsões. Recentemente ensaios controlados guiaram seu uso para casos de manias, depressão bipolar e desordens de intervalos curtos. Os efeitos colaterais associados com o uso de

lamotrigina é a dor de cabeça, náusea, tontura e ataxia. A lamotrigina não induz enzimas do complexo citocromo P450 e não tem efeitos com outras medicações psicotrópicas. A carbamazepina induz o metabolismo da lamotrigina e esta combinação tem efeitos neurotóxicos através de interações farmacodinâmicas (FERRIER, 2001)

### 3.4 Propostas para os mecanismos de ação dos estabilizadores de humor

Os mecanismos que regem os mecanismos dos estabilizantes de humor e algumas drogas anticonvulsivantes são pouco conhecidos.

Em relação ao lítio, como todo íon pequeno, ele penetra livremente nos neurônios e interage com múltiplas moléculas intracelulares. O mecanismo de ação terapêutica da maioria dos estabilizadores de humor parecem ser elusivos, mas o candidato alvo aparentam ser enzimas como inositol monofosfatases e glicogênio sintase quinase-3 (GSK3), conforme demonstrado na proposta esquemática da Figura 4, tendo o lítio como representante dos estabilizadores de humor (LI, 2012).



**FIGURA 4** – Proposta mecânica de ação do lítio (FONTE: LI, 2012)

Um neurotransmissor age no receptor metabotrópico, tal como a serotonina age no receptor 5-HT<sub>2A</sub>, ativando a proteína G que estimula a fosfolipase C (PLC). PLC cliva-se de fosfoinositol difosfato (PIP<sub>2</sub>) a inositol 1,4,5-trifosfato (IP<sub>3</sub>) e diacilglicerol (DAG). O segundo mensageiro, IP<sub>3</sub> libera Ca<sup>2+</sup> do retículo endoplasmático para o citoplasma que desencadeia novas reações bioquímicas. IP<sub>3</sub> é reciclado via duas enzimas, polifosfato-1-fosfatase (IPP) e

inositol monofosfatase (IMPase). O lítio é proposto como supressor da sinalização do inositol inibindo essas enzimas e reduzindo o inositol livre (HARWOOD, 2003). Tanto o lítio, o valproato de sódio e a carbamazepina tem efeitos comuns de depleção do fosfoinositideo precursor do inositol (LI, 2012).

Uma das propostas de ação psicofarmacológica do Valproato de sódio é referente à sua capacidade de potencializar a função do GABA. Uma das hipóteses para explicar sua eficácia seria a possível relação entre alterações centrais ou periféricas do GABA e a fisiopatologia dos transtornos de humor. Essas alterações teriam como via final uma diminuição do *turnover* do GABA (VIEIRA, 2003).

O mecanismo de ação do valproato de sódio consiste no aumento da neurotransmissão GABAérgica, através da intensificação da síntese e liberação do GABA ao atuar nos receptores GABA<sub>A</sub>, por meio da ativação da enzima glutâmica descarboxilase e da inibição das enzimas que degradam o GABA (por exemplo, GABA-transaminase (GABA-T) e succinato semi-aldeído desidrogenase (SSADH)). Esse mecanismo é capaz de reduzir a neurotransmissão glutamatérgica por meio do bloqueio dos receptores NMDA, ao inibir a proteína quinase C. Esse efeito correlaciona-se com a atividade anticonvulsivante do valproato de sódio.

Dois estágios de transtorno bipolar são reconhecidos: Estágio inicial que talvez explique os sintomas atuais, envolvendo um desbalanço de neurotransmissores consistindo na excessiva transmissão dopaminérgica e glutamatérgica, e redução da transmissão colinérgica muscarínica, com transmissão serotoninérgica perturbada. E o estágio final que aparece um biótipo adicional que inclui declínio cognitivo, atropia cerebral, e piora dos sintomas com tendência a esquizofrenia e depressão.

Os efeitos inibitórios mediados por GABA da carbamazepina e do valproato devem tocar um ponto central do seu efeito terapêutico. Lamotrigina deve agir através da redução do processo excitatório estimulado por glutamato e a modulação das transduções de sinais através do seu efeito na membrana por condutância dos cátions. Efeitos clínicos devem ser mediados por um efeito direto nas monoaminas centrais e através do sistema de segundos mensageiros ligados às ações centrais das catecolaminas (CASTRO, 2006).

A rota bioquímica do GABA pode ser conferida na Figura 5.



**FIGURA 5** – Rota bioquímica do GABA (FONTE: CASTRO, 2006)

---

---

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há mais de 50 anos os estabilizadores de humor são investigados frente ao seu comportamento farmacológico, farmacocinético e mecanismo de ação. O TB apresenta-se como uma patologia crescente na população urbana mundial devido ao novo tipo de vidas, atividades e preocupações das pessoas, onde há uma dificuldade dos profissionais em classificar o nível do TB para utilização de um tratamento mais eficaz.

Em relação ao tratamento, a terapia de combinação tem se mostrado extremamente eficaz no processo de controle dos surtos bipolares e sua futura confusão com características psicóticas que podem levar os pacientes a óbito. Apesar de não aprovados os mecanismos propostos há diversas evidências na literatura sobre sua eficácia e comprovação servindo como base para futuros estudos e testes para modelagem juntamente com apresentação do mecanismo real dos fármacos de acordo com o perfil majoritário da população.

#### 5. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agencia nacional de vigilância sanitária. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>>. Acesso em 15.dez.2014

CARLSON, Gabrielle A.; GOODWIN, Frederick K.. The stages of mania – a longitudinal analysis of the mania episode. **Arch Gen Psychiatry**. v. 28, n. 02, p. 221-228, 1973.

CASTRO, Luis A.; COUZI, Carla. Uso potencial dos anticonvulsivantes no tratamento ambulatorial da dependência do álcool. **J Bras Psiquiatr**, v. 55, n. 03, p. 212-217, 2006.

CHINEAUX, Elie; DIAS, Allan; LESSA, José L. M.; ET. AL.. A lamotrigina pode induzir virada maníaca?. **Rev Psiquiatr RS**, v. 27, n. 02, p. 206-209, mai/ago, 2005.

FERRIER, N. I.. Developments in mood stabilizers. **British Medical Bulletin**, v. 57, p. 179-192, 2001.

HARWOOD, A. J.; AGAM, G.. **Biochem Pharmacol**, v. 66, n. 02, p. 179-189, 15.jul.2003.

KECK, P. E.; McELROY, S. L.. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimaniac and mood-stabilizing medications. **J Clin Psychiatry**, v. 63, n. (suppl 4), p. 3-11, 2002.

---

---

LEAL, A. C.M.; FERNANDES, A.S.G.. Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maniaco-depressiva. Disponível em: < <http://www.ordembilogos/Biologias/N4.html>>. Acesso em 20.dez.2014

LI, Xiaohua; FRYE, Mark A.; SHELTON, Richard C.. Review of pharmacological treatment in mood disorders and future directions for drug development. **Neuropsychopharmacology Reviews**. v. 37, p. 77-101, 2012.

MARTIN, Jennifer; FAY, Michael. Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant?. **Australian Prescriber**. v 24. n. 1. p 10 – 12.

MELO, Amanda L. P.; SILVA, Maury, C. da.; MENDES, Daniella R, G.. O transtorno bipolar e o uso de medicamentos anticonvulsivantes. Revista de divulgação científica SenaAires. vol. 2, p. 157 – 163, 2013.

MILLER, D. S.; YATHAM, L. N.; LAM, R. W.. Comparative efficacy of typical and atypical antipsychotics as add-on therapy to mood stabilizers in the treatment of acute mania. **J Clin Psychiatry**, v. 62, n. 12, dez, 2001.

MISODOR. Bula. Disponível em: < <http://misodor.com/FARMACON/ACIDO%20VALPROICO.html>>. Acesso em 27.dez.2014

MORENO, Ricardo A.; MORENO, Doris H.; Ratzke, Roberto. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Rev. Psiq. Clín.** v. 32, n. (supl 1). p. 39 – 48, 2005.

PHARMGKB. Acid valproic pathway, pharmacodynamics. Disponível em: <<https://www.pharmgkb.org/pathway/PA165959313>>. Acesso em 30.dez.2014

SCHLOESSER, R. J.; MARTINOWICH, K.; MANJI, HK. Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action. **Trends Neurosci**, v. 35, n. 01, p. 36-46, jan, 2012.

SOUZA, Fabio G. M. e. Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 32, n. (supl 1), p. 63-70, 2005.

SUSSULINI, Alessandra.; ET AL.. Metabolic Profiling of human blood serum from treated patients with bipolar disorder employing <sup>1</sup>H NMR spectroscopy and chemometrics. **Analytical Chemistry**, v. 81, n. 23, p. 9755-9763, 1.dez.2009.

VIEIRA, Rodrigo M.; ET. AL.. Neurobiologia do transtorno de humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica. **R. Psiquiatr. RS**, v. 25. n. (supl 1), p. 88-105, abr. 2003