

Um Caso de Mania Refractária ao Tratamento

Guida da Ponte*, António Paiva**, Margarida Lobo***

RESUMO:

A mania disfórica é um estado que ocorre mais frequentemente em mulheres e é caracterizada por enorme irritabilidade. O tratamento de primeira linha da mania aguda é feito com lítio; já nos quadros de mania atípica ou refractária, está indicada a clozapina. A resposta à terapêutica farmacológica varia mediante certas particularidades do paciente, nomeadamente se se trata de um metabolizador rápido ou lento. Na ausência de resposta à medicação, está indicado o uso de electroconvulsoterapia.

É descrito um caso de uma mulher de 30 anos, com mania refractária ao tratamento farmacológico convencional e electroconvulsoterapia. A remissão foi conseguida mediante a administração de 1400 mg de clozapina diários.

Palavras-Chave: Mania Refractária; Clozapina; Metabolizadores Rápidos.

A CASE OF MANIA REFRACTORY TO TREATMENT

Abstract:

Dysphoric mania takes place more frequently in women and is characterized by severe irritability. The first line treatment of acute mania is lithium; when mania is

atypical or refractory, clozapine is the most indicated drug. The response to psychotropic drugs varies with certain particularities of the patient, namely if he/she is an extensive metabolizer. In the absence of response to the medication, electroconvulsive therapy should be considered.

The authors describe a case of a 30-year-old woman with mania refractory to the conventional pharmacologic and electroconvulsive treatments. In this case remission was reached by the administration of 1400 mg/day of clozapine.

Key- Words: Refractory Mania; Clozapine; Extensive Metabolizers.

INTRODUÇÃO

Dunner et al, em 1976, distinguiu a doença bipolar em tipos 1 e 2¹. A doença bipolar tipo 1 caracteriza-se por um estado de mania plena, ou seja uma síndrome maníaca clássica com sintomas psicóticos; em alguns casos, o início do quadro pode apresentar uma mistura de depressão e mania, chamada de mania disfórica ou estado misto². A mania disfórica tem algumas peculiaridades: é mais frequente em mulheres, está mais associada à repetição dos quadros e é caracterizada por uma enorme irritabilidade².

A doença bipolar tem sido tratada com lítio nos últimos 50 anos. O lítio é um fármaco bem estabelecido no tratamento das fases agudas de mania, em monoterapia ou em associação a antipsicóticos de alta potência, especialmente se estão presentes as seguintes características clínicas: humor eufórico, delírio congruente com o humor, e ideias de grandeza³. O lítio será menos eficaz na mania caracterizada por importante agitação psicomotora, irritabilidade pronunciada, agressividade, e delírio incongruente com o humor³. Neste caso estão indicados outros estabilizadores do humor e/ou antipsicóticos de alta potência⁴.

A clozapina é um antipsicótico de alta potência, que possui uma propriedade antimaníaca intrínseca, ao lado de um rápido início de acção⁵. Os estudos sugerem eficácia em pacientes resistentes ou intolerantes ao lítio, carbamazepina, valproato, e antipsicóticos clássicos⁵⁻⁷. Também foi demonstrada a sua eficácia como terapêutica de manutenção^{6,7}. Deste modo, a clozapina é considerada uma estratégia útil no tratamento da mania aguda, especialmente nos quadros atípicos e refractários, onde tem uma eficácia na ordem dos 65%⁵. Os efeitos colaterais mais frequentes são ao aumento de peso, sedação, vertigem ou tontura, sialorreia, taquicardia e obstipação⁵. Se houver história anterior de epilepsia, a probabilidade de ocorrer crises convulsivas é maior; se tal acontecer, será conveniente diminuir a dose de clozapina e

associar um anticonvulsivante⁸. A única indicação para a interrupção imediata obrigatória é a ocorrência de agranulocitose (risco de 1-3%), mais especificamente uma contagem de leucócitos menor que $3,0 \times 10^9$ /litro⁵. As doses utilizadas têm ficado, em média, entre 300 e 400 mg/dia, com um máximo de 900 mg diárias. A clozapina tem a vantagem de não estar associada, e pode até mesmo melhorar, a discinesia tardia, que é uma ameaça frequente em doentes bipolares graves, por dois motivos principais: frequentemente recebem antipsicóticos típicos por longo prazo, e possuem uma perturbação do humor⁵⁻⁷. O mecanismo de acção responsável pela eficácia da clozapina ainda precisa de ser elucidado, havendo muitas hipóteses que envolvem principalmente o antagonismo de vários receptores serotoninérgicos e dopaminérgico D4⁵. A maior afinidade pelas estruturas mesolímbicas e pré-frontais pode estar relacionada às suas propriedades estabilizadoras de humor⁵.

Em relação à terapia farmacológica é necessário ter em atenção a existência de uma variabilidade individual no que concerne à resposta clínica. Deste modo, há diferenças nas enzimas metabolizadores de fármacos, e as mais estudadas são aquelas pertencentes ao grupo do citocromo P450 (CYP450)⁹. Dentre os mais de 50 genes do CYP450, somente alguns têm importância para a psiquiatria. É o que acontece com o CYP3A4,

que produz uma enzima que metaboliza aproximadamente 50% de todos os psicotrópicos; já o gene CYP2D6 é o mais investigado na área⁹. Foram identificadas mais de 70 variações neste gene, mas apenas algumas possuem relevância clínica, como os alelos CYP2D6*3^a, CYP2D6*4B e CYP2D6*5, relacionados com o fenótipo de metabolizadores lentos, e o alelo CYP2D6*2, relacionado com o fenótipo de metabolizadores rápidos⁹. A frequência com que estes fenótipos ocorrem é bastante variável dentro de diferentes etnias, podendo variar de 1% da população asiática até 8% em africanos, para metabolizadores lentos, e de 1% na suecos para 29% em africanos, para os metabolizadores rápidos⁹. A importância clínica do polimorfismo CYP2D6 está relacionado à maior probabilidade de reacções adversas entre os indivíduos metabolizadores lentos, enquanto que nos metabolizadores rápidos, as posologias habituais são ineficazes⁹.

Em casos de mania resistente ao tratamento farmacológico, está indicada a electroconvulsoterapia (ECT)¹⁰. O número de sessões necessário para atingir a melhoria clínica é variável, mas geralmente rondam as 8-12 sessões; no entanto pode haver necessidade de 20 sessões¹¹. Os tratamentos são administrados no início da manhã, em dias alternados, duas ou três vezes por semana¹¹. A dosagem eléctrica utilizada deve ser a necessária para desencadear uma crise tónico-clónica

que dure, no mínimo, 25 a 30 segundos¹¹. O limiar convulsivo do paciente aumenta substancialmente ao longo da fase aguda da ECT e atinge um plateau na fase de continuação e de manutenção. A melhoria do paciente parece estar relacionada com a dosagem eléctrica utilizada e o valor do limiar convulsivo, e não apenas com o valor absoluto da dosagem¹¹. Quando não há melhoria clínica e os efeitos adversos são toleráveis, o aumento da dosagem eléctrica pode ser feito através de uma forma relativamente arbitrária, tendo sempre em consideração os déficits cognitivos, como principais efeitos adversos^{11,12}.

DESCRIÇÃO DE CASO

AG é uma paciente do sexo feminino, de descendência africana; tem 30 anos e neste momento está desempregada. Reside com a mãe e o padrasto, e tem uma meia-irmã. AG vive num bairro degradado com sérios problemas sócio-económicos.

Por altura da sua gravidez, os pais, de naturalidade angolana e lá residentes, separaram-se. A mãe decidiu vir para Portugal, deixando AG aos cuidados dos avós maternos, e iniciou um relacionamento amoroso. Aos 3 anos de idade, AG veio para Portugal, passando a viver com a sua mãe e o padrasto. Anos depois nasce a sua meia-irmã, com a qual tem um bom relacionamento. Em relação ao pai, este sempre se manteve em Angola, nunca tendo estabelecido relacionamento

íntimo com AG. Apesar de uma gravidez não planeada nem desejada, não são descritas intercorrências e o parto foi eutócico. A mãe não amamentou e AG desconhece problemas quanto ao desenvolvimento psico-motor. A sua infância foi marcada por enurese noturna e AG refere que “mentia muito...inventava histórias e as pessoas acreditavam... hoje ainda é um bocado assim...”. Já na adolescência conta que “tinha problemas na escola...não estava interessada...explodia... não me podiam dizer nada”, o que criava problemas com os professores e colegas “mas eu tinha as minhas amigas com quem andava sempre”. Reprovou na escola primária e no ciclo e acabou por abandonar o percurso académico aos 17 anos, deixando o 8.º ano por completar. Em relação ao ambiente em casa, enquanto jovem, refere: “não era muito bom...o meu padrasto batia-me...eu mentia muito...mas a minha mãe é boa...”.

AG descreve-se como uma pessoa alegre: “gosto de me divertir, sair, dançar...estou sempre a rir...tenho muitos amigos”. Em relação ao futuro ambiciona casar e tirar um curso profissional de pastelaria: “porque já trabalhei na área e tenho jeito”.

Nega patologia do foro orgânico e desconhece a existência de doenças mentais e físicas na família.

O acompanhamento psiquiátrico iniciou-se aos 17 anos: “na altura lembro-me que ain-

da andava na escola...as pessoas dizem que eu falava muito...mas eu sou assim!... Cantava nas aulas e os professores punham-me na rua...a minha mãe diz que eu andava muito alegre...depois fui internada!”. Desde esta idade, AG contou com mais 11 internamentos: “umas vezes deixava de fazer a medicação, das outras não sei...”. Até dado momento, a sintomatologia era caracterizada por agitação psico-motora, insónia, elacção de humor e delírios de grandiosidade. Depois e progressivamente, AG foi-se tornando mais impulsiva, irritável e desinibida sexualmente. Os seus internamentos tornaram-se cada vez mais prolongados, sendo que um deles teve a duração de um ano, pela sua dificuldade em responder à medicação, e pelas particularidades que a paciente foi progressivamente apresentando: intoxicação com lítio em doses terapêuticas, intolerância ao ácido valpróico, e ineficácia da carbamazepina. Apesar disto, as remissões entre os episódios eram completas, e a sua adesão às consultas, assim como à medicação, foi melhorando.

Em Dezembro de 2008, foi conduzida ao hospital da sua área de residência por um polícia, pois prostituía-se diante de uma esquadra. À entrada, AG apresentava-se agitada, desinibida, o seu humor era disfórico, apresentava pressão do discurso, que era saltuário, e delírio de grandiosidade. Ficou internada.

AG sempre foi uma paciente “difícil” e este internamento não fugiu à regra: corria pe-

los corredores, gritava, dirigia-se a pessoas desconhecidas dizendo que as conhecia, roubava os pertences dos outros, mas quando confrontada com os objectos no seu quarto, negava. Quando os técnicos não atendiam às suas solicitações, aproximava-se de forma violenta, gritando, chegando à agressão física. O seu comportamento marcava-se por uma grande desinibição sexual: despia-se e fazia investidas sexuais tanto para com os outros pacientes do sexo masculino como para os técnicos. AG acreditava que era a namorada de um engenheiro que trabalhava no hospital; todos os dias insistia para o ir ver. Dizia que tinha um Porsche, que vivia numa grande casa com piscina; quando lia revistas, mostrava como aquelas casas eram todas dela. Apesar da medicação, dormia cerca de 3-4 horas; acordava todo o internamento com seus gritos e as suas correrias. Quando se encontrava agitada e muito agressiva, era dada medicação suplementar e era contida; mesmo assim, não se abalava e gritava com raiva; ouvia-se a cama a bater na parede, tal era a agitação.

Passados três meses e apesar do aumento progressivo da medicação, AG ainda se mantinha bastante disfórica e agressiva. Por esta altura, e mediante a subida progressiva, a paciente estava medicada com: diazepam 30 mg, olanzapina 40 mg e clozapina 400 mg.

Perante a não responsividade do quadro, a paciente iniciou ECT em hospital externo,

numa frequência de duas vezes por semana. Isto obrigava à deslocação, e AG recusava-se a entrar na ambulância, só o fazendo mediante a oferta de cigarros; depois, e ao chegar ao local, recusava-se em fazer a preparação para os tratamentos, e eventualmente aceitava se fossem os enfermeiros do seu hospital a efectuar a preparação, caso contrário gritava, com ofensas verbais e corria nua pelo serviço. AG submeteu-se a 8 sessões de ECT, e perante uma melhoria clínica apenas ligeira, foi decidido suspender o tratamento.

Retomou-se o tratamento farmacológico, com a subida gradual da clozapina, de acordo com a tolerância da paciente, atingindo-se um total de 1400 mg diários. AG ficava mais sonolenta, mas mantinha ainda a disforia; pedia alta contra parecer médico pois “estava farta de estar presa e tinha o seu namorado lá fora à sua espera”. Apesar destes períodos de maior labilidade emocional, que eram mais exacerbados quando a sua mãe não comparecia à visita diária, AG cedia mais facilmente à argumentação. Pelo avançar do seu tempo de internamento, que já ia em 3 meses, foi permitida a sua frequência diária ao jardim do hospital, em local externo e público, mediante acompanhamento de técnicos do serviço. Isto foi fundamental para a melhoria da sua inquietação.

Em relação a exames complementares de diagnóstico, foram realizados hemogramas

semanalmente, sendo que os leucogramas não demonstraram quaisquer alterações; foi solicitada Tomografia Axial Crânio-Encefálica, que também não demonstrou qualquer tipo de anormalidade indicadora de organicidade; e finalmente um Electroencefalograma, na sequência de uma crise convulsiva tónico-clónica, única, que não demonstrou actividade patológica, e que motivou a medicação da paciente com fenitoína 200 mg/dia.

Nos finais de Março, a paciente teve alta apresentando comportamento adequado, humor eutímico e crítica para a sua situação. No decorrer do acompanhamento da paciente, primeiro com periodicidade mensal e depois trimestral, a medicação foi progressivamente diminuída, de modo que a doente está actualmente, e passados 2 anos, com: clozapina 100 mg ao deitar e ciamemazina 100 mg em caso de insónia. A paciente está a trabalhar como pasteleira e mantém-se a viver com a mãe, padrasto e meia-irmã.

DISCUSSÃO

A história da paciente tem um início muito precoce, com uma gravidez não desejada e não planeada e um período pós-parto marcado pela ausência da mãe. A isto acresce a enurese nocturna e mitomania manifestadas durante a infância, e posteriormente, um insucesso escolar com dificuldades de socialização. Tudo

isto surge sobre um pano de fundo marcado por um ambiente familiar disfuncional. Nesta base psicopatológica irrompe, de forma brusca e aos 17 anos de idade, sintomatologia compatível com doença bipolar tipo 1, que se manifesta por acessos maníacos, de duração prolongada, que ao longo dos anos apresentaram peculiaridades em relação à medicação e que limitaram a utilização de estabilizadores de humor^{1-4,7}. Os seus acessos foram progressivamente aumentando de intensidade, condicionando maior tempo de internamento e aumento das doses dos antipsicóticos, que passaram a constituir o tratamento de eleição⁷. Assim e perante um caso de mania refractária ao tratamento convencional, foi aplicada ECT, mas com resultados infrutíferos, o que está em desacordo com a literatura^{5,10-12}. Fica a consideração que a ausência de benefício esperado tenha mais a ver com a agitação provocada pela exposição da paciente a um ambiente estranho.

De acordo com o risco-benefício, optou-se por aumentar gradualmente a dose de clozapina, o psicofármaco mais indicado para os casos refractários, segundo a tolerância da doente e a sua resposta clínica. A resposta foi gradual mas visível e vai de encontro ao que a literatura aponta como tratamento da mania refractária^{3,5,7}. A elevada dose de clozapina atingida foi tolerada pela paciente, o que leva à suposição de que AG se trata de uma metabolizadora rápida, condição que surge mais frequentemente na etnia africa-

na, numa prevalência de 29%, valor ainda considerável⁹.

A intercorrência de crise convulsiva tónico-clónica é melhor explicada pela diminuição do limiar convulsivo causado pela clozapina, pois tratou-se de uma crise isolada, em paciente sem história pessoal ou familiar de epilepsia⁸.

BIBLIOGRAFIA:

1. Dunner, D.L.; Fliess, J.L.; Fieve, R.R.; The Course of Development of Mania in Patients with Recurrent Depression; *Am J Psychiatry*; 2000; 133: 905-908.
2. Alcântara, I.; Schmitt, R.; Schwarzthau, A.; Chachamovich, E.; Sulzbach, M.; Padilha, R.; Candiago, R.; Lucas; Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar; *R. Psiquiatr.*; 2003; 25 (suplemento 1):22-32.
3. Porto, J.; Versian, M.; Transtorno bipolar: tratando o episódio agudo e planeando a manutenção; *J Bras Psiquiatr*; 2005; 54 (2):84-88.
4. Moreno, R.; Moreno, D.; Britto, M.; Soares, M.; Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar; *Ver Bras Psiquiatr*; 2004; 26 (III):37-43.
5. Almeida, A.; Demétrio, E.; Clozapina no transtorno bipolar refractário; *Rev Psiq Clin*; 2000; 27-2.
6. Taramminga, C.; Davis, J.; The neuropharmacology of psychosis; *Schizophrenia Bulletin*; 2007; 33(4); 937-946.
7. Lacerda, A.; Soares, J.; Tohen, M.; O papel dos antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar: revisão da literatura; *Ver Bras Psiquiatr*; 2002; 24(1):34-43.
8. Guarnieri, R.; Hallak, J.; Walz, C.; Velasco, T.; Pharmacological treatment of psychosis in epilepsy; *rev Bras Psiquiatr*; 2004; 26(1):56-60.
9. Filho, H.; Psicofarmacogenética: uma nova abordagem terapêutica; 1999; *Ver Bras Psiquiatr*; 21; 23-26.
10. Abou, M.; Papake, I.; Electroconvulsoterapia: critérios e recomendações da associação mundial de psiquiatria; *Ver Psiquiatr Clin*; 2008; 30(3); 175-181.
11. Perizzolo, J.; Berlim, M.; Szobot, C.; Lima, A.; Schestatsky, S.; Fleck, M.; Aspectos da prática da electroconvulsoterapia: uma revisão sistemática; *R Psiquiatr*; 2003; 25(2):327-334.
12. Moreno, R.; Soares, M.; Moreno, D.; Lafer, B.; Pricoli, V.; Electroconvulsoterapia em pacientes bipolares resistentes; *Ver Psiquitr Cli*; 1998; 25(1), 50-3.