

PERTURBAÇÃO PSICÓTICA AGUDA ASSOCIADA À VIGABATRINA

MIGUEL XAVIER, MARIANA SANTOS BENTO, DAVID PAYNE PEREIRA,[†] J.M. CALDAS DE ALMEIDA
Clínica Universitária da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa. Lisboa.

RESUMO

A vigabatrina é um fármaco antiepiléptico, utilizado preferencialmente nas situações refractárias à terapêutica clássica, com um perfil de reacções adversas do qual se destaca, ainda que raramente, o desenvolvimento de perturbações psicóticas agudas. Os autores apresentam o caso clínico de um doente de 44 anos, com epilepsia do lobo temporal, sem antecedentes psiquiátricos significativos, que desencadeou um quadro psicótico agudo três semanas após a introdução de vigabatrina, implicando o internamento hospitalar. O quadro teve uma evolução benigna, remetendo rapidamente após a suspensão da vigabatrina e a terapêutica com antipsicóticos. Neste artigo, são ainda discutidos alguns aspectos relativos à problemática do diagnóstico, enquadramento fisiopatológico/etiopatogénico e implicações terapêuticas deste tipo de perturbações, que constituem um exemplo paradigmático da interface entre a psiquiatria e a neurologia.

([†] Falecido)

SUMMARY

Acute Psychotic Disorder Associated to Vigabatin

Vigabatin, a drug mainly used in the treatment of therapy-resistant epilepsy, has been associated to a large range of adverse effects, including acute psychotic disorders. The authors report the case of a 44-year-old patient with drug-resistant temporal lobe epilepsy that developed an acute psychotic episode about three weeks after initiating medication with vigabatin. After the withdrawal of vigabatin and the addition of an antipsychotic drug, the clinical picture improved promptly and the patient was discharged within a short period of time. The authors discuss the patient's diagnosis, the possible mechanisms of vigabatin-associated psychosis and the therapeutic approach, stressing the questions that concern vigabatin prescription and withdrawal.

INTRODUÇÃO

A vigabatrina é um fármaco utilizado no tratamento medicamentoso da epilepsia com resposta insatisfatória a outras drogas, estando a sua eficácia terapêutica amplamente demonstrada em diversos ensaios clínicos controlados¹⁻³.

Do ponto de vista farmacológico, o seu mecanismo de acção anti-epiléptico está provavelmente relacionado com o aumento das concentrações centrais do ácido gama aminobutírico (GABA), decorrente do bloqueio irreversível do enzima GABA-transaminase (GABA-T), principal agente de catabolização daquele neurotrans-

missor^{4,5}.

O perfil de reacções adversas da vigabatrina é semelhante ao de outros fármacos anti-epilépticos, encontrando-se assinalada na literatura a ocorrência ocasional de fadiga, irritabilidade, sonolência, cefaleias, aumento de peso, e mais raramente, de perturbações mnésicas e visuais (diplopia)⁶.

Adicionalmente, tem sido também referido o aparecimento de perturbações psiquiátricas em doentes com epilepsia medicados com a vigabatrina, num espectro que se estende desde alterações inespecíficas do comportamento^{7,8} (agitação, agressividade) até quadros

clínicos de características bem definidas, quer de tipo depressivo⁹, quer psicótico^{1,10,11}.

Embora pouco frequentes, estas perturbações podem ser suficientemente graves para implicar a interrupção do fármaco, com todos os inconvenientes que tal acarreta para os doentes portadores de epilepsia refractária à terapêutica com outros medicamentos.

No caso clínico que se segue, os autores descrevem a ocorrência de um quadro psicótico agudo num indivíduo com história de epilepsia, medicado com vigabatrina, sem antecedentes psiquiátricos significativos.

CASO CLÍNICO

JMS, sexo masculino, 44 anos de idade, raça caucasiana, natural de Angola (Bié), casado, funcionário público (cantoneiro municipal), observado inicialmente no Serviço de Urgência do Hospital Condes Castro Guimarães (Cascais), em 23/2/99, por alterações do comportamento de início agudo, transferido no próprio dia para o Serviço de Urgência do Hospital S. Francisco Xavier (Lisboa) com o diagnóstico provisório de *estado alucinatório*.

Na admissão, o doente encontrava-se consciente, agitado, pouco colaborante, hipoproséxico, desorientado no espaço e no tempo (mantendo orientação autopsíquica), com discurso incoerente e aparente actividade alucinatória de tipo auditivo-verbal.

O exame neurológico não evidenciou défices focais, tendo sido efectuados exames laboratoriais de rotina e TAC crâneo-encefálica, que também não revelaram quaisquer alterações.

Apurou-se junto da família a existência de antecedentes de epilepsia desde os 13 anos de idade, com crises caracterizadas por alteração da consciência precedidas de mal estar epigástrico, por vezes com generalização secundária. Tinha electroencefalograma (EEG) prévio que evidenciava actividade paroxística temporal esquerda.

A restante história médica não apresentava antecedentes significativos, nomeadamente a nível psiquiátrico.

Habitualmente medicado com carbamazepina (400 mg/dia), constatou-se que o doente interrompera este fármaco por indicação médica e que começara a tomar vigabatrina (1500 mg) três semanas antes do início do quadro actual.

Quatro dias antes do internamento o doente teve três episódios convulsivos, com crises tónico-clónicas, após o que começou a ficar progressivamente mais agitado, deambulando incessantemente pela casa, com discurso

desconexo e insónia quase total, acabando por ser levado à urgência pelos familiares.

Uma vez afastada a presença de patologia orgânica significativa, nomeadamente lesões ocupando espaço, o doente foi transferido para o Departamento de Psiquiatria do HSFIX em 24/2/99, ficando internado na Unidade de Agudos, com indicação para suspensão da vigabatrina e introdução de hidantina.

À entrada, estava consciente, pouco colaborante, com semblante fechado, olhar fugidio, bem orientado, atenção captável mas fatigável; o discurso era provocado, de frases curtas, sem alterações sintáticas, apresentando frequentes parrespostas; pensamento com alterações formais (afrouxamento de associações) e de conteúdo (idéias delirantes de temática persecutória e de capacidade grandiosa, mal estruturadas); perturbação dos limites do Eu, com vivências de passividade; alucinações auditivo-verbais, na segunda pessoa, com predomínio de temática persecutória, vivenciadas com angústia; perplexidade e ausência de crítica para o patológico; exame neurológico sem alterações.

Foi instituída medicação composta por haloperidol (15 mg/dia) e diazepam (20 mg/dia), mantendo-se a hidantina (300 mg/dia), já previamente prescrita no serviço de urgência.

A evolução clínica na enfermaria foi boa, com remissão completa da sintomatologia psicótica ao fim de sete dias, não tendo ocorrido qualquer episódio convulsivo durante todo o período de duração do internamento.

Três meses após a alta mantém-se em regime ambulatorio, sem qualquer sintomatologia psiquiátrica significativa, tendo retomado a sua actividade profissional sem restrições.

DISCUSSÃO

A emergência de perturbações psicóticas agudas em indivíduos com epilepsia, nomeadamente epilepsia do lobo temporal, continua a ser matéria fértil de discussão no âmbito das neurociências básicas e aplicadas¹²⁻¹⁴, tanto no que se relaciona com os modelos etiopatogénicos explicativos (e.g., afinidade, antagonismo, *normalização forçada*, papel dos fármacos anti-convulsivantes), como no que se refere às estratégias de abordagem terapêutica, constituindo desse modo um dos exemplos mais paradigmáticos da interface entre a neurologia e a psiquiatria.

O caso descrito reporta a ocorrência de uma perturbação psicótica aguda num doente com epilepsia do lobo temporal, sem antecedentes psiquiátricos, que iniciou medicação com vigabatrina (1500 mg/dia) três semanas

antes do desenvolvimento do quadro clínico: na sequência do internamento hospitalar, foi excluída uma lesão estrutural através de TAC e interrompida a administração de vigabatrina, verificando-se uma remissão psicopatológica completa uma semana após a introdução de medicação antipsicótica.

Dadas as circunstâncias específicas de aparecimento, evolução e resolução do episódio psicótico agudo, assumem particular relevância na discussão clínica deste caso os aspectos relativos ao seu diagnóstico, enquadramento fisiopatológico/etiopatogénico e implicações terapêuticas.

Relativamente ao primeiro tópico, estão descritas na literatura perturbações psicóticas associadas à introdução^{1,10,11} (e também à retirada¹⁵) de medicação com vigabatrina: são habitualmente complicações pouco frequentes (incidência situada entre 0,7% e 3,4%, consoante o espectro e amplitude dos critérios de diagnóstico utilizados¹¹), aparecendo em média cinco semanas após o início da terapêutica, aparentando estar correlacionadas com a magnitude da dose inicial e com a rapidez de incremento de regime posológico.

Na ausência de antecedentes psiquiátricos significativos, como é o caso, o aparecimento de um quadro psicótico agudo nas três semanas seguintes à introdução da vigabatrina deverá sempre levantar a hipótese de uma relação de causalidade, ainda que indirecta.

A reserva metodológica é no entanto obrigatória, já que a simples associação temporal, mesmo quando reforçada por dados de natureza epidemiológica, não é condição suficiente para garantir em absoluto a existência daquela relação^{11,14,16}.

Por outro lado, não é simples definir com segurança a relação deste episódio psicótico com a epilepsia temporal que afecta o doente.

Embora a heterogeneidade clínica que caracteriza tanto os quadros epilépticos como os psicóticos dificulte significativamente a categorização diagnóstica, o que aliás se encontra bem reflectido pela não referência nas classificações internacionais de doenças (DSM-IV e ICD-10), é habitual discriminar as perturbações psicóticas associadas à epilepsia de acordo com a sua relação temporal com as crises convulsivas (críticas, pós-críticas, intercríticas breves e intercríticas crónicas)¹⁴.

No caso clínico que descrevemos, o quadro psicótico instalou-se pouco tempo após a ocorrência de uma sucessão rápida de crises tónico-clónicas generalizadas, aparentando assumir um padrão de tipo pós-crítico, muito semelhante ao que encontramos em grande parte dos casos reportados na literatura, relativos à vigabatri-

na^{1,11}.

No entanto, tal como referem vários autores^{11,14}, o diagnóstico diferencial com um padrão de tipo intercrítico breve é sempre muito difícil nestas condições, nomeadamente se o intervalo livre for muito curto, pelo que mais uma vez assinalamos as precauções que devem ser colocadas na caracterização diagnóstica destas perturbações em geral, e do caso apresentado em particular.

Relativamente ao segundo tópico, parece-nos evidente que a clarificação clínica deste tipo de perturbações estará em última análise dependente do aprofundamento científico dos modelos etiopatogénicos formulados pelos investigadores.

Neste sentido, têm sido colocadas várias hipóteses para a associação entre o aparecimento de quadros psicóticos e a ingestão de vigabatrina, sendo frequentemente apontado como explicação mais provável o risco acrescido de desenvolvimento destes quadros nos indivíduos com epilepsia temporal, tanto por vulnerabilidades de natureza neuropatológica/neuroquímica¹⁷⁻²¹ (e.g, esclerose temporal média, disfunção dos neuroreceptores de dopamina e/ou glutamato), como pelo facto de neste tipo de epilepsia existir um número significativo de casos refractários, que podem implicar uma prescrição mais comum de vigabatrina²².

Uma hipótese alternativa prende-se com a eficácia da própria vigabatrina como fármaco anti-epiléptico: com base na constatação de que a maioria dos casos de psicose associados à vigabatrina surge num contexto de melhoria significativa das crises epilépticas, vários autores postulam a existência de um mecanismo de antagonismo induzido pelo fármaco, que se traduz pelo aparecimento um fenómeno de *normalização forçada* do EEG^{11,23}.

Apesar destes aportes, continua a não existir um modelo explicativo global, confirmado experimentalmente, mantendo-se assim sem resposta um número importante de questões relativas à fisiopatologia desta associação.

Por último, no que respeita às implicações terapêuticas, não encontramos na literatura qualquer referência a estudos controlados de terapêutica dos quadros psicóticos associados à vigabatrina, estando no entanto descritas várias abordagens baseadas na interrupção do fármaco, redução da dose e administração de antipsicóticos^{1,3,11,25}, maioritariamente com bons resultados.

Como conclusão principal deste caso, destaca-se a necessidade de a prescrição de vigabatrina ser sistematicamente precedida de uma cuidadosa ponderação entre os riscos e os benefícios para o doente, nomeadamente nos casos de politerapia e/ou quando existam

antecedentes psiquiátricos significativos, que parecem constituir factor de risco para o desenvolvimento de sintomatologia psicótica²⁴.

A precaução na retirada do fármaco encontra-se igualmente relevada na literatura, dada a possibilidade de ocorrência de quadros psicóticos agudos caso a interrupção da vigabatrina seja efectuada de uma forma abrupta^{1,15}.

BIBLIOGRAFIA

1. SANDER JW, HART YM, TRIMBLE MR, SHORVON SD: Vigabatrin and psychosis. *J Neurol Neurosurg Psych* 1991; 54:435-439.
2. RIMMER EM, RICHENS A: Double-blind study of gama-vinyl-GABA in patients with refractory epilepsy. *Lancet* 1984; i:189-190.
3. REYNOLDS EH, RING HA, FARR IN, HELLER AJ et al: Open, double-blind and long term study of vigabatrin in chronic epilepsy. *Epilepsia* 1991; 32:530-538.
4. SCHECHTER PJ, HANKEN F, GROVE J, HUEBERT N, SJOERDSMA A: Biochemical and clinical effects of gama-vinyl-GABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984; 34:182-186.
5. GRAM L, LARSSON OM, JOHNSEN A, SCHOUSBOE A: Experimental studies of the influence of vigabatrin on the GABA system. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27:13-17.
6. BRITISH MEDICAL ASSOCIATION: Antiepileptics. In: BMA (Ed.), *British National Formulary*. BMA, 1992. 178-184.
7. ROBINSON MK, RICHENS A, OXLEY R: Vigabatrin and behaviour disturbances. *Lancet* 1990; 335: 504.
8. DAM M: Vigabatrin and behaviour disturbances. *Lancet* 1990; 335: 605.
9. RING HA, CRELLIN R, KIRKER S, REYNOLDS E: Vigabatrin and depression. *J Neurol Neurosurg Psych* 1993; 56:925-928.
10. BRODIE MJ, McKEE PJ: Vigabatrin and psychosis. *Lancet* 1990; 335: 1279
11. FERRIE CD, ROBINSON RO, PANAYIOTOPOULOS CP: Psychotic and severe behavioural reactions with vigabatrin: a review. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 1-8.
12. MACE CJ: Epilepsy and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993; 163: 439-445.
13. MENDEZ MF, GRAU R, DOSS RC, TAYLOR JL: Schizophrenia in epilepsy: seizures and psychosis variables. *Neurology* 1993; 43: 1073-1077.
14. SACHDEV P: Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psych* 1998; 155: 325-336.
15. STAPLES CI, KING MA, BOYLE RS: Acute psychosis after withdrawal of vigabatrin. *Med J Aust* 1992; 156: 291.
16. VEGGIOTTI P, DE AGOSTINI G, BALDI PL, MUZIO C, LANZI G: Vigabatrin and psychosis: is there a true correlation? *Acta Neurol Scand* 1997; 95(3):189-190.
17. ROBERTS GW, DONE DJ, BRUTON C, CROW T: A "mock-up" of schizophrenia - temporal lobe epilepsy and schizophrenia-like psychosis. *Biol Psych* 1990; 28: 127-143.
18. BABB TL, BROWN WJ: Neuronal, dendritic, and vascular profiles of human temporal lobe epilepsy correlated with cellular physiology in vivo. *Adv Neurol* 1986; 949-966.
19. WEINBERGER DR, LIPSKA BK: Cortical maldevelopment, antipsychotic drugs, and schizophrenia - a search for common ground. *Schizophr Res* 1995; 16: 87-110.
20. RING HA, TRIMBLE MR, COSTA DC, GEORGE MS et al: Effect of vigabatrin on striatal dopamine receptors - evidence in humans for interactions of GABA and dopamine systems. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 758-761.
21. BENES FM: Altered glutamatergic and GABAergic mechanisms in the cingulate cortex of schizophrenic patients. *Arc Gen Psych* 1995; 52: 1015-1018.
22. BUCHANAN N: Vigabatrin in drug resistant epilepsy. *Med J Aust* 1993; 135-159.
23. THOMAS L, TRIMBLE M, SCHMITZ B, RING H: Vigabatrin and behaviour disorders: a retrospective survey. *Epilepsy Res* 1996; 25(1): 21-27.
24. TARTARA A, MANNI E, GALIMBERTI C et al: Six-year follow-up study on the efficacy and safety of vigabatrin in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 247-251.
25. BETTS T: Management of psychotic reactions related to use of vigabatrin. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl 2): 118.