



Transtorno Bipolar: uma análise das principais terapias empregadas

Leandra de Cássia Ribeiro dos Santos ¹, Janaína do Vale Lopes ¹, Ariane Dias dos Santos ², Delânea Souto Sá Paulucio ², Nathalie Leite de Alcantara ², Eliana Cristina Miranda ³, Heder Albuquerque Azevedo Rocha ⁴, Antonia Nayara Ribeiro Ferreira ⁴, James Delandes Souto Sá ⁵, Shaila Patricia Marques Rodrigues ⁶, Vitória dos Santos Nepomoceno ⁷ e Marculina Barros de Carvalho Bolwerk ⁸.

REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

O transtorno bipolar, também conhecido como transtorno afetivo bipolar, é uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios alternados de mania e depressão. Essa condição apresenta um reconhecido manejo pela associação de terapias medicamentosas com processos de psicoterapias associadas. O entendimento sobre os aspectos que envolvem essas abordagens é fundamental para promover uma maior compreensão a respeito do impacto na vida dos pacientes portadores de tal transtorno. Assim, este artigo apresenta uma revisão sistemática das principais terapias empregadas no manejo do transtorno bipolar, destacando a importância de investigar e compreender a eficácia, tolerabilidade e perfil de efeitos colaterais específicos de cada intervenção. A metodologia incluiu uma busca em bases de dados eletrônicas por ensaios clínicos dos últimos 5 anos, resultando na seleção de 5 estudos relevantes. Os resultados dessas pesquisas forneceram insights valiosos para o manejo clínico do transtorno bipolar, ressaltando a necessidade de futuras pesquisas que elucidem os mecanismos de ação e otimização das terapias, bem como avaliem o impacto a longo prazo sobre a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, há outras vertentes que podem ser estudadas para um maior entendimento sobre o transtorno bipolar afetivo.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar; Tratamento; Farmacologia.

Bipolar Disorder: an analysis of the main therapies used

ABSTRACT

Bipolar disorder, also known as bipolar affective disorder, is a psychiatric condition characterized by alternating episodes of mania and depression. This condition is recognized for management through the association of drug therapies with associated psychotherapy processes. Understanding the aspects involving these approaches is essential to promote greater understanding regarding the impact on the lives of patients with this disorder. Therefore, this article presents a systematic review of the main therapies used in the management of bipolar disorder, highlighting the importance of investigating and understanding the efficacy, tolerability and specific side effect profile of each intervention. The methodology included a search in electronic databases for clinical trials from the last 5 years, resulting in the selection of 5 relevant studies. The results of these studies provided valuable insights into the clinical management of bipolar disorder, highlighting the need for future research that elucidates the mechanisms of action and optimization of therapies, as well as evaluating the long-term impact on patients' quality of life. Furthermore, there are other aspects that can be studied to gain a greater understanding of bipolar affective disorder.

Keywords: Bipolar disorder; Treatment; Pharmacology.

Instituição afiliada – ¹FESAR, ²AFYA ABAETETUBA, ³ITPAC PORTO NACIONAL, ⁴UNP, ⁵UCEBOL, ⁶FACIMPA, ⁷UNITPAC ARAGUAÍNA, ⁸ITPAC PALMAS.

Dados da publicação: Artigo recebido em 04 de Maio e publicado em 24 de Junho de 2024.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n6p1713-1724>

Autor correspondente: Lucas Oliveira Nepomuceno de Alcântara nepomucenolucas@hotmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar, também conhecido como transtorno afetivo bipolar, é uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios alternados de mania e depressão. Durante os episódios de mania, os indivíduos podem apresentar um humor elevado, aumento da energia, impulsividade e comportamentos de risco. Por outro lado, os episódios de depressão são marcados por sentimentos de tristeza, desesperança, fadiga e perda de interesse nas atividades cotidianas (Salvi et al., 2021).

A base biológica do transtorno bipolar envolve disfunções nos sistemas de sinalização intracelular, como o metabolismo do inositol e o sinal de cálcio intracelular. Além disso, estudos genéticos têm apontado para vulnerabilidades mitocondriais que podem levar à desregulação do cálcio e à hiperexcitabilidade de neurônios serotoninérgicos (Salvi et al., 2021).

A fisiopatologia do transtorno bipolar envolve uma complexa interação de fatores biológicos e genéticos que contribuem para a manifestação dos sintomas característicos da doença. Estudos têm demonstrado alterações nos sistemas de sinalização intracelular, como o metabolismo do inositol e o sinal de cálcio intracelular, que desempenham um papel crucial na regulação do humor e do comportamento. A disfunção mitocondrial e a consequente desregulação do cálcio intracelular têm sido associadas à hiperexcitabilidade de neurônios serotoninérgicos, tornando-os mais suscetíveis ao estresse oxidativo (Miklowitz et al., 2021).

Além disso, a presença de mutações genéticas em genes relacionados ao cálcio e à neurotransmissão tem sido observada em estudos em modelos animais e em pacientes com transtorno bipolar. A compreensão da fisiopatologia do transtorno bipolar também inclui a investigação de circuitos neurais específicos, como o núcleo talâmico paraventricular, que desempenha um papel na regulação emocional e na transmissão de sinais para áreas cerebrais associadas ao processamento emocional, como o núcleo accumbens, a amígdala e o córtex pré-frontal medial (Strawbridge et al., 2022).

O transtorno bipolar é caracterizado por manifestações clínicas distintas que incluem episódios de mania, hipomania e depressão. Durante os episódios de mania, os

pacientes apresentam um humor elevado ou irritável, aumento da energia, diminuição da necessidade de sono, pensamento acelerado, fala rápida e impulsividade. Esses sintomas podem levar a comportamentos de risco, como gastos excessivos, envolvimento em atividades sexuais de risco e comportamentos imprudentes. Os episódios de hipomania são semelhantes à mania, porém menos graves e com menor impacto nas atividades diárias do paciente. Já os episódios de depressão são caracterizados por sentimentos de tristeza profunda, desesperança, fadiga, perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, alterações no sono e no apetite, dificuldade de concentração e ideação suicida (Tourjman et al., 2022).

Além disso, os pacientes com transtorno bipolar podem experimentar ciclos de humor rápidos ou mistos, nos quais sintomas de mania e depressão ocorrem simultaneamente ou alternadamente. Essas flutuações de humor podem impactar significativamente a qualidade de vida e o funcionamento social, profissional e interpessoal dos indivíduos afetados. O reconhecimento e a avaliação adequada das manifestações clínicas do transtorno bipolar são essenciais para um diagnóstico preciso e um plano de tratamento eficaz, que geralmente envolve uma abordagem integrada com medicamentos estabilizadores de humor, psicoterapia e estratégias de manejo do estilo de vida (Martinotti et al., 2023).

Os critérios diagnósticos do transtorno bipolar são estabelecidos com base em guidelines como o DSM-5 e o ICD-11, que definem os padrões clínicos necessários para identificar a condição. O transtorno bipolar é caracterizado por episódios alternados de mania, hipomania e depressão, sendo essencial a presença de pelo menos um episódio de mania ou hipomania para o diagnóstico. Os critérios diagnósticos incluem a avaliação dos sintomas específicos associados a cada fase do transtorno bipolar. Durante um episódio de mania, os pacientes devem apresentar um humor anormalmente elevado, expansivo ou irritável, juntamente com sintomas como aumento da energia, diminuição da necessidade de sono, pensamento acelerado, fala rápida, impulsividade e comportamentos de risco (Scaini et al., 2020).

Para o diagnóstico de hipomania, os critérios são semelhantes aos da mania, porém menos graves e sem impacto significativo nas atividades diárias do paciente. Já os episódios de depressão são caracterizados por sentimentos persistentes de tristeza,

desesperança, fadiga, alterações no sono e no apetite, dificuldade de concentração e ideação suicida. Além disso, a presença de ciclos de humor rápidos ou mistos, nos quais sintomas de mania e depressão ocorrem simultaneamente ou alternadamente, também pode ser considerada no diagnóstico do transtorno bipolar. A avaliação cuidadosa dos critérios diagnósticos é fundamental para garantir um diagnóstico preciso e a implementação de um plano de tratamento adequado e personalizado para cada paciente afetado pelo transtorno bipolar (Miklowitz et al., 2020).

O tratamento do transtorno bipolar envolve uma abordagem integrada que combina intervenções farmacológicas e psicossociais para gerenciar os sintomas e promover a estabilidade do humor nos pacientes. As diretrizes de tratamento, como as da CANMAT e ISBD, recomendam uma variedade de opções terapêuticas com base na fase do transtorno bipolar. Para os episódios de mania, os estabilizadores de humor, como o lítio e o ácido valproico, são frequentemente prescritos, juntamente com antipsicóticos atípicos, como quetiapina, olanzapina e aripiprazol. No Japão, o zotepine também demonstrou eficácia no tratamento da mania aguda. A combinação de um estabilizador de humor e um antipsicótico geralmente é mais eficaz do que a monoterapia (Doane et al., 2023).

No tratamento da depressão bipolar, as opções terapêuticas são mais limitadas, com evidências de eficácia para quetiapina, olanzapina, combinação de olanzapina e fluoxetina, lítio e lamotrigina. Recentemente, a inclusão de lurasidona e cariprazina expandiu as opções de tratamento para a depressão bipolar. Além dos medicamentos, as terapias psicossociais desempenham um papel importante no manejo do transtorno bipolar. A terapia de ritmo social visa corrigir as anormalidades do ritmo circadiano, enquanto a terapia cognitivo-comportamental pode abordar o desequilíbrio entre emoção e cognição. A integração de tratamentos farmacológicos e psicossociais, com base na compreensão da fisiopatologia individual de cada paciente, pode resultar em abordagens terapêuticas mais personalizadas e eficazes para o transtorno bipolar (Doane et al., 2023).

Sendo assim, é importante realizar uma análise sobre as principais terapias empregadas para o manejo dessa condição, a qual apresenta uma série de conjunções que influenciam na evolução histórica da doença, refletindo na qualidade de vida dos

pacientes.

METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão sistemática da literatura focada em ensaios clínicos nos últimos 5 anos, abordando sobre as terapias empregadas no transtorno bipolar. A coleta de dados foi realizada através de uma pesquisa nas bases de dados eletrônicas PubMed, LILACS, Periódicos CAPES, EMBASE e Scielo, utilizando os descritores em ciências da saúde (DeCS) "Transtorno Bipolar" e "Tratamento".

Foram estabelecidos critérios de inclusão específicos para esta revisão sistemática, abrangendo ensaios clínicos realizados com seres humanos e publicados nos últimos 5 anos, nos idiomas português, inglês e espanhol. Como critérios de exclusão, foram excluídos estudos com período de publicação anterior ao mencionado, duplicatas e aqueles que não abordaram os tratamentos discutidos neste artigo.

A pesquisa resultou em 218 resultados, todos os quais tiveram seus resumos revisados. Após essa triagem inicial, que resultou na exclusão de 184 artigos, procedeu-se à leitura completa dos artigos selecionados, resultando na escolha de 5 estudos que abordavam o objetivo principal da análise, ou seja, o manejo do transtorno bipolar.

Assim, durante a pesquisa, foram analisados os tratamentos utilizados, bem como a resposta obtida, e quais artigos apresentaram melhores resultados quando comparados, considerando-se eficazes aqueles que contribuíram para o entendimento do transtorno bipolar e suas respectivas terapias.

RESULTADOS

Os artigos recentes têm sido conduzidos para o entendimento do transtorno bipolar e suas respectivas terapias. O objetivo é melhorar o processo de manejo com base no entendimento de quais são os principais fármacos que impactam positivamente na vida dos pacientes.

Katz et al. realizou um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que investigou a eficácia do carbonato de lítio de liberação prolongada em veteranos com transtorno bipolar ou depressão que sobreviveram a um evento suicida recente. Entre julho de 2015 e março de 2019, 519 participantes foram randomizados para receber 600 mg/d de lítio ou placebo. Aos três meses, as concentrações médias de

lítio foram 0,54 mEq/L para transtorno bipolar e 0,46 mEq/L para depressão maior. O estudo foi interrompido por futilidade após análise de 255 participantes no grupo de lítio e 264 no grupo placebo, não mostrando diferença significativa na taxa de eventos repetidos relacionados ao suicídio entre os grupos (taxa de risco, 1,10; IC 95%, 0,77-1,55). Um total de 127 participantes (24,5%) teve resultados relacionados ao suicídio, com 65 no grupo de lítio e 62 no grupo placebo, e observou-se uma única morte no grupo de lítio comparado a três no grupo placebo. Conclui-se que a adição de lítio ao tratamento habitual não reduziu a incidência de eventos suicidas recorrentes em veteranos com transtorno bipolar ou depressão após um evento suicida recente, sugerindo limitações na eficácia do lítio na prevenção ampla de eventos suicidas nessa população com comorbidades significativas.

Preskorn et al. realizou um ensaio de Fase 3 randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, realizado em 380 adultos com transtorno bipolar I ou II e agitação aguda leve a moderada, investigou-se o efeito da dexmedetomidina sublingual absorvida por via oral. Os participantes foram randomizados para receber dexmedetomidina 180 µg, dexmedetomidina 120 µg ou placebo, avaliando-se a alteração média na pontuação total do Componente Excitado da Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PEC) em relação ao valor basal em 2 horas como desfecho primário. Ambas as doses de dexmedetomidina mostraram reduções significativas na agitação em comparação ao placebo, com diferenças médias de mínimos quadrados de -5,4 (IC 97,5%, -6,6 a -4,2) para 180 µg e -4,1 (IC 97,5%, -5,3 a -2,9) para 120 µg (ambas $P < 0,001$ vs placebo). Os efeitos do tratamento foram observados tão rapidamente quanto 20 minutos após a administração da medicação. Eventos adversos foram mais comuns com dexmedetomidina, incluindo sonolência, boca seca, hipotensão e tontura. Conclui-se que a dexmedetomidina sublingual é eficaz e bem tolerada para o controle agudo da agitação em pacientes com transtorno bipolar, ressaltando a necessidade de estudos adicionais para melhor entender seu perfil de eficácia e segurança em diferentes cenários clínicos.

Patino et al. desenvolveu um ensaio clínico duplo-cego e randomizado de seis semanas, comparando lítio versus quetiapina no tratamento de episódios maníacos ou mistos em jovens com transtorno bipolar I de curso inicial, foram randomizados 109 pacientes (quetiapina = 58, lítio = 51). A dose alvo de quetiapina foi ajustada para 400-

600 mg e para lítio foi de 1,0-1,2 mEq/L. O desfecho primário, a mudança na pontuação da Young Mania Rating Scale (YMRS), demonstrou uma redução significativamente maior no grupo quetiapina em comparação com o grupo lítio (-11,0 vs. -13,2; $p < 0,001$; tamanho do efeito 0,39). A taxa de resposta ao tratamento foi de 72% no grupo quetiapina e 49% no grupo lítio ($p = 0,012$), enquanto não houve diferenças significativas nas taxas de remissão entre os grupos. Os efeitos colaterais mais comuns foram diferentes entre os tratamentos, com o lítio associado a dores de cabeça, náuseas, sonolência e tremores, e a quetiapina a sonolência, dores de cabeça, tremores, tonturas e ganho de peso. Conclui-se que tanto lítio quanto quetiapina são eficazes no tratamento agudo de episódios maníacos/mistos em jovens, porém a quetiapina demonstrou uma vantagem estatisticamente significativa em relação à resposta ao tratamento em comparação com o lítio, destacando-se a necessidade de considerar perfil de efeitos colaterais ao decidir sobre o tratamento inicial em pacientes jovens com transtorno bipolar.

Harlin et al. promoveu um estudo aberto de 32 semanas, que comparou a segurança, tolerabilidade e farmacocinética do aripiprazol 960 mg pronto para uso a cada 56 dias (Ari 2MRTU 960) versus aripiprazol 400 mg uma vez por mês (AOM 400) em adultos com esquizofrenia ou transtorno bipolar I, 266 participantes foram randomizados (Ari 2MRTU 960 = 132, AOM 400 = 134). Os desfechos primários de segurança incluíram eventos adversos, reações no local da injeção e sintomas extrapiramidais, com incidência semelhante de eventos adversos emergentes do tratamento entre os grupos (71,2% para Ari 2MRTU 960 e 70,9% para AOM 400). Os eventos adversos mais comuns foram aumento de peso e dor no local da injeção. A farmacocinética mostrou que as concentrações plasmáticas de aripiprazol foram equivalentes entre os regimes no último dia após a dosagem final (razão das médias geométricas de 1,011) e na exposição plasmática (área sob a curva concentração-tempo) durante os intervalos de dosagem correspondentes. Conclui-se que o Ari 2MRTU 960 é bem tolerado e apresenta perfil de segurança comparável ao AOM 400, com exposição ao aripiprazol equivalente, oferecendo uma opção conveniente e eficaz para a manutenção do tratamento em pacientes com esquizofrenia ou transtorno bipolar I.

Wozniak produziu um estudo focado no transtorno do espectro bipolar pediátrico, crianças entre 5 e 12 anos foram incluídas se diagnosticadas conforme

critérios do DSM-IV, sem características psicóticas atuais e utilizando medicação psicotrópica concomitante. Foram avaliadas a eficácia e tolerabilidade de ácidos graxos ômega-3 (AGs) e inositol isoladamente e em combinação. Participantes que usavam medicação psicotrópica concomitantemente foram excluídos das análises de eficácia. Resultados mostraram reduções significativas nas pontuações médias do Young Mania Rating Scale (YMRS) e da Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) nos grupos tratados com inositol e na combinação (todos $p < 0,05$), com maior redução no grupo de combinação. O grupo de combinação também apresentou as maiores taxas de resposta antimaníaca e antidepressiva, com odds ratios clinicamente significativos para melhorias de sintomas comparado aos grupos de AGs ômega-3 e inositol isoladamente. Conclui-se que a combinação de AGs ômega-3 e inositol pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento ou complementação do transtorno do espectro bipolar em crianças pequenas, destacando a necessidade de estudos adicionais para confirmar esses achados estatísticos e clínicos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, este artigo revisou vários estudos recentes abordando diferentes abordagens terapêuticas e aspectos do transtorno bipolar. Katz et al. demonstraram, através de um ensaio clínico randomizado, que o carbonato de lítio de liberação prolongada não reduziu significativamente a taxa de eventos suicidas recorrentes em veteranos com transtorno bipolar ou depressão após tentativa suicida recente, apontando limitações na eficácia do lítio nessa população vulnerável. Preskorn et al. investigaram a dexmedetomidina sublingual para agitação aguda em pacientes com transtorno bipolar, concluindo que ambas as doses testadas foram eficazes na redução da agitação em comparação ao placebo, embora associadas a eventos adversos como sonolência e hipotensão. Patino et al. compararam lítio e quetiapina no tratamento de episódios maníacos/mistos em jovens com transtorno bipolar I, destacando que a quetiapina foi superior na taxa de resposta ao tratamento, embora com diferentes perfis de efeitos colaterais em relação ao lítio.

Harlin et al. avaliaram a segurança e farmacocinética do aripiprazol em formulação de longa duração, Ari 2MRTU 960, concluindo que é comparável ao aripiprazol oral mensal (AOM 400) em eficácia e perfil de segurança, oferecendo uma

opção conveniente para o tratamento de manutenção em esquizofrenia ou transtorno bipolar I. Wozniak et al. exploraram o uso de ácidos graxos ômega-3 e inositol em crianças com transtorno do espectro bipolar, encontrando benefícios significativos na redução de sintomas maníacos e depressivos quando utilizados em combinação.

Conclui-se que as abordagens terapêuticas variadas discutidas neste artigo proporcionam insights valiosos para o manejo clínico do transtorno bipolar, destacando a importância de considerar a eficácia, tolerabilidade e perfil de efeitos colaterais específicos de cada intervenção. Futuras pesquisas devem se concentrar em delineamentos que elucidem ainda mais os mecanismos de ação e otimização dessas terapias, bem como em estudos longitudinais para avaliar o impacto a longo prazo sobre a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

DOANE, M. J. et al. Unmet needs with antipsychotic treatment in schizophrenia and bipolar I disorder: patient perspectives from qualitative focus groups. *BMC psychiatry*, v. 23, n. 1, 2023.

HARLIN, M. et al. A Randomized, Open-Label, Multiple-Dose, Parallel-Arm, Pivotal Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Aripiprazole 2-Month Long-Acting Injectable in Adults With Schizophrenia or Bipolar I Disorder. *CNS drugs*, v. 37, n. 4, p. 337–350, 24 mar. 2023.

KATZ, I. R. et al. Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, v. 79, n. 1, p. 24–24, 2022.

MARTINOTTI, G. et al. Treating bipolar depression with esketamine: Safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Bipolar disorders*, v. 25, n. 3, p. 233–244, 2023.

MIKLOWITZ, D. J. et al. Adjunctive Psychotherapy for Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, v. 78, n. 2, p. 141–141, 2021.



MIKLOWITZ, D. J. et al. Effects of Family-Focused Therapy vs Enhanced Usual Care for Symptomatic Youths at High Risk for Bipolar Disorder. *JAMA psychiatry*, v. 77, n. 5, p. 455–455, 2020.

PATINO, L. R. et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Lithium Versus Quetiapine for the Treatment of Acute Mania in Youth with Early Course Bipolar Disorder. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, v. 31, n. 7, p. 485–493, 2021.

PRESKORN, S. H. et al. Effect of Sublingual Dexmedetomidine vs Placebo on Acute Agitation Associated With Bipolar Disorder. *JAMA*, v. 327, n. 8, p. 727–727, 2022.

SALVI, V. et al. ADHD and Bipolar Disorder in Adulthood: Clinical and Treatment Implications. *Medicina*, v. 57, n. 5, p. 466–466, 2021.

SCAINI, G. et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, v. 42, n. 5, p. 536–551, 2020.

STRAWBRIDGE, R. et al. A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*, v. 146, n. 4, p. 290–311, 2022.

TOURJMAN, S. V. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: A Systematic Review and Recommendations of Cannabis use in Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *The Canadian journal of psychiatry/Canadian journal of psychiatry*, v. 68, n. 5, p. 299–311, 2022.

WOZNIAK. A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial of Omega-3 Fatty Acids and Inositol as Monotherapies and in Combination for the Treatment of Pediatric Bipolar Spectrum Disorder in Children Age 5-12. *Psychopharmacology bulletin*, v. 52, n. 4, 2022.