



Transtorno Bipolar: Impacto da Terapia de Manutenção na Prevenção de Recaídas: Uma revisão de literatura

Bruna Moreno Brum Torres; Ruhanna Tabatinga Cardoso; Milena de Fátima Luz Pereira; Mariana Barbosa de Souza Albodelli; Nathalia Meireles Ribeiro; Antônio José Holanda da Costa; Carlos Caiaffo Costa; Ralline Malala Rodrigues Melo; Leticia Nunes Costa; Larissa Rodrigues Vieira; Isabela Araújo da Silva; Ricardo Ramsés Guedes Ribeiro; Thuane do Nascimento Bezerra; Matheus Oliveira Cardoso; Ana Vitória Braga Martins; Alan Lopes dos Santos



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n9p1922-1939>

Artigo recebido em 18 de Julho e publicado em 08 de Setembro de 2024

REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA

RESUMO

O transtorno bipolar é uma condição mental crônica caracterizada por flutuações extremas de humor, incluindo episódios maníacos e depressivos. Com uma alta prevalência global e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes, a gestão do transtorno bipolar exige terapias de manutenção eficazes para prevenir recaídas e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo. Tradicionalmente, o lítio tem sido o padrão-ouro, mas apresenta desafios relacionados a efeitos adversos e monitoramento. Outras opções, como o valproato, a carbamazepina e os antipsicóticos atípicos, também desempenham papéis importantes. Evidências recentes destacam a eficácia de psicoterapias adjuvantes, como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e a psicoeducação, na redução de recaídas. Esta revisão sistemática visa avaliar como diferentes abordagens terapêuticas impactam a prevenção de recaídas e os desfechos clínicos em pacientes com transtorno bipolar. O objetivo desta revisão sistemática é avaliar o impacto da terapia de manutenção na prevenção de recaídas em pacientes com transtorno bipolar, analisando a eficácia das intervenções terapêuticas disponíveis e seus efeitos nos desfechos clínicos a longo prazo. Foram utilizadas as seguintes bases de dados científicas: Scopus e PubMed, para a seleção dos artigos, como o uso dos unitermos em língua inglesa: “Bipolar Disorder, Maintenance Therapy, Relapse Prevention, Long-Term Outcomes.” Conclui-se que a terapia de manutenção no transtorno bipolar desempenha um papel crucial na prevenção de recaídas e na melhoria dos desfechos clínicos a longo prazo. A análise revelou que as estratégias terapêuticas variam em eficácia, com o lítio e os antipsicóticos atípicos sendo opções importantes, mas a combinação de tratamentos, como estabilizadores de humor e intervenções psicoeducacionais, oferece uma abordagem mais completa. A variabilidade nos resultados e as limitações dos estudos destacam a importância da personalização do tratamento e da necessidade de mais



pesquisas. Desse modo, a eficácia das estratégias terapêuticas deve ser continuamente avaliada para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com transtorno bipolar.

Palavras-chave: Bipolar Disorder, Maintenance Therapy, Relapse Prevention, Long-Term Outcomes.

Bipolar Disorder: Impact of Maintenance Therapy on Relapse Prevention: A Literature Review

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic mental condition characterized by extreme mood swings, including manic and depressive episodes. With high global prevalence and significant impact on patients' quality of life, effective maintenance therapies are crucial for preventing relapses and improving long-term clinical outcomes. Traditionally, lithium has been the gold standard, but it presents challenges related to adverse effects and monitoring. Other options, such as valproate, carbamazepine, and atypical antipsychotics, also play important roles. Recent evidence highlights the effectiveness of adjunctive psychotherapies, such as Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and psychoeducation, in reducing relapses. This systematic review aims to evaluate how different therapeutic approaches impact relapse prevention and clinical outcomes in patients with bipolar disorder. The objective of this systematic review is to evaluate the impact of maintenance therapy on relapse prevention in patients with bipolar disorder, analyzing the effectiveness of available therapeutic interventions and their effects on long-term clinical outcomes. The scientific databases Scopus and PubMed were used for article selection, with the following English keywords: "Bipolar Disorder, Maintenance Therapy, Relapse Prevention, Long-Term Outcomes". Therefore, maintenance therapy for bipolar disorder is crucial for preventing relapse and improving long-term clinical outcomes. The analysis revealed that therapeutic strategies vary in efficacy, with lithium and atypical antipsychotics being significant options. However, combining treatments such as mood stabilizers and psychoeducational interventions provides a more comprehensive approach. Variability in results and study limitations underscore the importance of personalized treatment and the need for further research. Ongoing evaluation of therapeutic strategies is essential for improving clinical outcomes and quality of life for patients with bipolar disorder.

Keywords: Bipolar Disorder, Maintenance Therapy, Relapse Prevention, Long-Term Outcomes.

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



INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma condição mental crônica e debilitante, caracterizada por flutuações extremas de humor que incluem episódios maníacos, hipomaníacos e depressivos (Hashimoto, Y. *et al.*, 2021). Com uma prevalência global de aproximadamente 2,4% e um impacto significativo na qualidade de vida e no funcionamento social dos indivíduos, o transtorno bipolar está entre as principais causas de anos vividos com deficiência (DALYs) (Tan, M. K. *et al.*, 2022). Este transtorno não só compromete a capacidade funcional dos pacientes, mas também apresenta uma alta taxa de suicídio, evidenciando a urgência de estratégias eficazes de tratamento para prevenir recaídas e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo (Kishi, T. *et al.*, 2021).

O tratamento do transtorno bipolar tem historicamente sido centrado no uso de estabilizadores de humor, com o lítio sendo considerado o padrão-ouro devido à sua eficácia comprovada na redução de recaídas (Hashimoto, Y. *et al.*, 2021). No entanto, o lítio apresenta desafios significativos, e inclui potenciais efeitos adversos e a necessidade de monitoramento rigoroso. Outras opções, como o valproato e a carbamazepina, têm mostrado eficácia durante as fases agudas do transtorno, entretanto, suas contribuições para a fase de manutenção são limitadas (Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022). Ademais, os antipsicóticos atípicos, como a olanzapina e a quetiapina, demonstram eficácia, mas também são associados a riscos de efeitos adversos significativos.

Além dos medicamentos, a evidência crescente sugere que as psicoterapias adjuvantes, como a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC) e a psicoeducação, podem desempenhar um papel crucial na redução das taxas de recaída e na prevenção da recorrência de episódios (Tan, M. K. *et al.*, 2022). A TCC se concentra na reestruturação de pensamentos disfuncionais e na melhoria das habilidades de enfrentamento, enquanto a psicoeducação oferece informações essenciais sobre a condição e promove a adesão ao tratamento. Estudos recentes indicam que a combinação de terapias psicoterapêuticas com tratamentos medicamentosos pode proporcionar melhores resultados na manutenção do estado estável e na redução dos episódios de humor (Kishi, T. *et al.*, 2021).

Nos últimos anos, revisões sistemáticas e meta-análises têm avaliado a eficácia

de diversas abordagens terapêuticas na manutenção do transtorno bipolar, revelando que tanto os estabilizadores de humor quanto os antipsicóticos têm papel significativo na redução das recaídas (Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022). Todavia, a variabilidade nas metodologias dos estudos e nas opções de tratamento destaca a necessidade de uma abordagem personalizada e de mais pesquisas para otimizar a terapia de manutenção. A eficácia das estratégias de tratamento deve ser continuamente reavaliada para melhorar os desfechos clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com transtorno bipolar (Tan, M. K. *et al.*, 2022).

Esta revisão sistemática tem como objetivo analisar como a terapia de manutenção impacta a prevenção de recaídas e os desfechos clínicos a longo prazo em pacientes com transtorno bipolar, de modo que considere a eficácia e segurança das diferentes abordagens terapêuticas disponíveis (Hashimoto, Y. *et al.*, 2021; Kishi, T. *et al.*, 2021; Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022; Tan, M. K. *et al.*, 2022).

METODOLOGIA

Esta revisão sistemática busca responder à pergunta norteadora: "Como a terapia de manutenção impacta a prevenção de recaídas e os desfechos clínicos a longo prazo em pacientes com transtorno bipolar?". O objetivo é fornecer evidências científicas atualizadas para otimizar o tratamento e aliviar o sofrimento mental desses pacientes bem como minimizar o prejuízo funcional. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e Scopus, com o filtro nos últimos 5 anos, utilizando os descritores em inglês: Bipolar Disorder, Maintenance Therapy, Relapse Prevention, Long-Term Outcomes, todos combinados com o operador booleano AND.

Os critérios de inclusão foram: textos completos disponíveis, artigos relevantes sobre o tema e estudos que avaliem os impactos nos desfechos clínicos. Priorizaram-se estudos originais, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos publicados em periódicos revisados por pares e diretrizes de associações médicas, escritos em inglês, espanhol ou português. Os critérios de exclusão foram: estudos não relacionados diretamente ao tema ou que não atendam o objetivo estabelecido, estudos em populações não humanas, artigos de baixa qualidade ou não revisados por pares.

RESULTADOS

Título da Publicação	Autor	Periódico (Volume, número, página)	Ano e País de publicação	Metodologia e Resultados do Trabalho
Lithium treatment of bipolar disorder in adults: a systematic review of randomized trials and meta-analyses.	FOUNToulakis, K. N. <i>et al.</i>	European Neuropsychopharmacology (v. 54, p. 100-115).	2022, Estados Unidos e Grécia.	<p>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e meta-análises.</p> <p>Os resultados desta revisão sistemática destacam a eficácia da terapia de manutenção na prevenção de recaídas em pacientes com transtorno bipolar, especialmente com o uso de lítio. O lítio demonstrou um impacto positivo na redução das recaídas e na manutenção da estabilidade a longo prazo, mostrando-se eficaz na prevenção de episódios maníacos e, em alguns casos, na prevenção de episódios depressivos. Entretanto, sua eficácia na prevenção de episódios depressivos não é tão robusta quanto na prevenção de episódios maníacos. Além disso, o lítio tem se mostrado benéfico em combinação com outros agentes, como antipsicóticos e antiepilépticos, especialmente no tratamento de mania aguda e na gestão de sintomas psicóticos associados.</p> <p>A revisão também revelou que, embora o lítio continue a ser uma opção eficaz, houve um aumento na utilização de antipsicóticos atípicos. Estes medicamentos, embora não provoquem problemas a longo prazo nos órgãos essenciais, podem induzir síndrome metabólica e diabetes. Em contraste, o lítio, apesar de seu perfil de efeitos colaterais ser mais complicado e exigir monitoramento contínuo dos níveis séricos, tem uma eficácia comprovada contra uma ampla gama de sintomas do transtorno bipolar. Os antipsicóticos atípicos são geralmente preferidos devido à sua maior margem de segurança e menor necessidade de monitoramento rigoroso.</p> <p>A análise também evidenciou que, para pacientes com características mistas e comorbidades, os antiepilépticos e antipsicóticos tendem a ser mais eficazes. No entanto, o lítio continua sendo uma escolha valiosa, especialmente quando combinado com outros tratamentos. A eficácia do lítio em casos mais graves de mania e na</p>



				<p>prevenção de episódios mistos é limitada, e há uma necessidade de mais pesquisas para confirmar sua eficácia na prevenção de episódios depressivos em monoterapia ou combinações. A revisão destaca a importância de individualizar o tratamento, considerando as características específicas de cada paciente e a combinação de terapias para otimizar os resultados a longo prazo.</p>
<p>Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder.</p>	<p>HASHIMOTO, Y. <i>et al.</i></p>	<p>Cochrane Database of Systematic Reviews (n. 9, p. CD013575).</p>	<p>2021, Japão.</p>	<p>Revisão sistemática de literatura e Meta-análise.</p> <p>A revisão incluiu 11 estudos com 2314 participantes e mostrou que a lamotrigina é mais eficaz que o placebo na prevenção de recaídas depressivas em pacientes com transtorno bipolar, após um ano de tratamento. A certeza das evidências é moderada, indicando que a lamotrigina pode reduzir significativamente a frequência dessas recaídas. Além disso, a lamotrigina teve uma taxa de descontinuação menor em comparação com o placebo, o que sugere uma melhor aceitação do tratamento. Em termos de segurança, a lamotrigina apresentou um perfil semelhante ao do placebo, com eventos adversos comparáveis, mas com uma tolerância geralmente melhor.</p> <p>Quando comparada ao lítio, a lamotrigina mostrou-se semelhante em muitos aspectos, exceto na recorrência de mania bipolar, onde a lamotrigina foi associada a um aumento na frequência de episódios maníacos. Essa diferença pode ser relevante para pacientes com sintomas maníacos predominantes. A lamotrigina teve menos eventos adversos em comparação com o lítio, o que pode fazer dela uma opção mais atraente para muitos pacientes, especialmente para aqueles que enfrentam dificuldades com o tratamento com lítio.</p> <p>Embora a lamotrigina tenha mostrado benefícios claros na prevenção de recaídas depressivas e tenha sido bem tolerada em comparação com o lítio, os estudos revisados não abordaram aspectos importantes como a qualidade de vida e a satisfação dos pacientes. Além disso, não há dados suficientes sobre o uso de lamotrigina em</p>

				populações específicas, como gestantes e lactantes. Portanto, mais pesquisas são necessárias para preencher essas lacunas e fornecer uma visão mais completa sobre a eficácia e a segurança da lamotrigina em diferentes contextos clínicos.
Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials.	KISHI, T. <i>et al.</i>	Molecular Psychiatry (v. 26, n. 8, p. 4146-4157).	2021, Japão e Estados Unidos.	<p>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e meta-análises.</p> <p>Nos estudos analisados, a combinação de estabilizadores de humor e antipsicóticos na fase de manutenção do transtorno bipolar demonstrou uma redução significativa nas taxas de recaídas e recorrências de episódios de humor. Aripiprazol combinado com valproato se destacou como a opção mais eficaz na prevenção de recaídas tanto para episódios gerais quanto para episódios depressivos. No entanto, os resultados foram menos claros após ajustes em análises de sensibilidade que levaram em consideração o design dos estudos e patrocínios. Outras combinações, como lítio com oxcarbazepina, também mostraram alta eficácia na redução de recaídas, especialmente para episódios maníacos e mistos, enquanto lamotrigina combinada com valproato obteve bons resultados para episódios depressivos, embora os dados fossem limitados devido ao pequeno número de participantes.</p> <p>Asenapina foi eficaz na redução das taxas de recaída de episódios maníacos e mistos, além de apresentar bom desempenho na redução da descontinuação devido a eventos adversos. Contudo, a eficácia da asenapina em prevenir recaídas de episódios depressivos foi limitada e baseada em um único estudo, o que pode ter introduzido vieses. Por outro lado, olanzapina e quetiapina mostraram-se superiores ao placebo em todas as métricas de eficácia, mas com riscos associados como sonolência e boca seca, e aumento de peso nas combinações com lítio e valproato. Essas combinações foram associadas a um aumento no risco de efeitos colaterais relacionados ao peso.</p> <p>Embora o lítio tenha sido</p>



				<p>amplamente recomendado como tratamento de primeira linha, a análise revelou que, apesar de superar o placebo em termos de eficácia geral, apresentou maior taxa de descontinuação devido a eventos adversos, como sintomas extrapiramidais e problemas gastrointestinais. Além disso, comparações entre os resultados da meta-análise e estudos de coorte revelaram inconsistências, sugerindo que os resultados dos ensaios clínicos controlados podem não refletir completamente as práticas clínicas do dia a dia.</p>
<p>Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>NESTSIARO VICH, A. <i>et al.</i></p>	<p>European Neuropsychopharmacology (v. 54, p. 75-89).</p>	<p>2022, Estados Unidos e Espanha.</p>	<p>Revisão sistemática e meta-análises de ensaios clínicos randomizados.</p> <p>A análise meta-analítica conduzida revela que a terapia de manutenção com psicotrópicos é eficaz na prevenção de novas crises de transtorno bipolar. Em uma análise que incluiu um grande número de pacientes, a terapia farmacológica por um período médio de 58,5 semanas mostrou-se superior ao placebo na prevenção de episódios de humor em pacientes estabilizados clinicamente. Dentre as classes de medicamentos estudadas, os antipsicóticos de segunda geração (SGAs) apresentaram a menor probabilidade de novos episódios de transtorno bipolar, seguidos pelo lítio e pelos anticonvulsivantes estabilizadores de humor (MSAs). No entanto, a variação entre os estudos e as características dos pacientes dificultaram uma conclusão definitiva sobre a superioridade de qualquer classe de tratamento.</p> <p>Os dados também revelam que a polaridade do episódio inicial influencia o tipo de episódio subsequente. Pacientes que experimentaram episódios maníacos inicialmente tiveram maior probabilidade de desenvolver novos episódios maníacos, enquanto aqueles com episódios depressivos iniciais tendem a apresentar depressão. A análise indicou que a eficácia preventiva do lítio foi particularmente destacada para episódios maníacos, enquanto os SGAs também demonstraram uma proteção</p>

				<p>significativa tanto para mania quanto para depressão. Por outro lado, os MSAs mostraram eficácia mais acentuada na prevenção de episódios depressivos.</p> <p>A heterogeneidade nos resultados pode ser atribuída a vários fatores, incluindo diferenças no tempo de estabilização dos pacientes e a duração do acompanhamento. Estudos que incluíram períodos mais curtos de estabilização antes da randomização mostraram uma correlação negativa com as taxas de novos episódios, sugerindo que uma estabilização mais prolongada pode ser benéfica. A análise de sensibilidade, que ajustou o tempo mínimo de estabilização, não conseguiu reduzir a heterogeneidade, indicando que outros fatores influenciam os resultados dos estudos. A revisão sugere que mais estudos com desenhos experimentais rigorosos são necessários para uma compreensão mais precisa da eficácia comparativa das terapias de manutenção para transtorno bipolar.</p>
<p>Relationship of free thyroxine and triiodothyronine on recurrence in maintenance therapy for bipolar depression.</p>	<p>WANG, X. <i>et al.</i></p>	<p>Asian Journal of Psychiatry (v. 71, p. 103086).</p>	<p>2022, China.</p>	<p>Ensaio Clínico randomizado.</p> <p>Esse ensaio revelou que a terapia de manutenção com estabilizadores de humor impacta significativamente a prevenção de recaídas em pacientes com transtorno bipolar. Em particular, níveis baixos de TT4 e FT4 (hormônio tireoidiano total e livre) dentro da faixa normal foram associados a um aumento na recorrência de episódios depressivos quando se utilizava apenas estabilizadores de humor. Por outro lado, níveis elevados de FT3 (triiodotironina) também dentro do intervalo normal estavam correlacionados com uma maior frequência de episódios maníacos, especialmente quando estabilizadores de humor eram combinados com antidepressivos. Esses resultados sugerem que a função da tireoide desempenha um papel relevante na eficácia da terapia de manutenção e na predisposição a recaídas.</p> <p>Os dados de estudos recentes corroboram a ideia de que a função tireoidiana influencia o curso do transtorno bipolar. Em uma pesquisa abrangente, foi identificado que o aumento nos níveis de FT4 estava</p>

				<p>associado a uma redução no risco de transtorno bipolar, indicando uma possível proteção contra novas crises. Além disso, a comparação entre diferentes grupos de pacientes revelou que níveis mais altos de FT3 estavam significativamente mais elevados nos pacientes em episódios maníacos em comparação com aqueles em episódios depressivos. Essa evidência sugere uma complexa relação entre os níveis hormonais e a manifestação dos episódios de transtorno bipolar.</p> <p>Todavia, a pesquisa também destacou limitações, como o tamanho reduzido da amostra e a variabilidade nos níveis de TT4 entre os grupos estudados. Esses fatores podem ter influenciado os resultados e indicam a necessidade de estudos adicionais com amostras maiores e períodos de acompanhamento mais prolongados. A falta de uma relação clara entre TSH (hormônio estimulante da tireoide) e episódios maníacos, bem como as discrepâncias observadas com diferentes estabilizadores de humor, sublinham a complexidade da interação entre os tratamentos e a função tireoidiana no transtorno bipolar.</p>
<p>A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy and group psychoeducation for treating symptoms and preventing relapse in people living with bipolar disorder.</p>	<p>TAN, M. K. <i>et al.</i></p>	<p>Healthcare (Basel) (v. 10, n. 11, p. 2288).</p>	<p>2022, China, Singapura, Canadá e Vietnã.</p>	<p>Meta-análise.</p> <p>Esse estudo A análise dos dados revelou que a Terapia Psicoeducacional (GPE/ TPE) mostrou-se eficaz como tratamento adjunto às terapias farmacológicas na redução das taxas de recaídas em pacientes com transtorno bipolar. A GPE apresentou vantagens significativas na adesão ao tratamento e na educação dos pacientes, o que pode ter contribuído para a diminuição das recaídas. Em contraste, a Terapia Cognitivo-Comportamental de Grupo (GCBT/ TCCG) não demonstrou diferenças substanciais em relação às taxas de recaídas ou à gravidade dos sintomas depressivos e maníacos após a intervenção, conforme comparado ao grupo controle. Este resultado é divergente de análises anteriores que indicaram benefícios na redução de</p>



				<p>sintomas com GCBT.</p> <p>A GPE se destacou pela sua capacidade de melhorar a adesão ao tratamento e a compreensão sobre a doença, sem exigir um número elevado de sessões comparado à GCBT. Além disso, a GPE tende a ser menos estigmatizante e mais inclusiva, o que pode facilitar a participação dos pacientes. Em comparação, a GCBT, por precisar ser adaptada aos diferentes estilos cognitivos dos participantes, pode apresentar desafios para a adesão completa às estratégias ensinadas, o que pode limitar sua eficácia em termos de prevenção de recaídas.</p> <p>Entretanto, a análise também revelou limitações nos estudos incluídos, como tamanhos reduzidos de amostra e variações nos períodos de acompanhamento, que podem ter influenciado a detecção de diferenças significativas entre as intervenções. Além disso, a definição de recaídas variou entre os estudos, o que pode ter afetado a precisão dos resultados. A necessidade de mais pesquisas com amostras maiores e metodologias mais uniformes é evidente para aprimorar a compreensão do impacto das diferentes abordagens terapêuticas na prevenção de recaídas no transtorno bipolar.</p>
--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Dados da Pesquisa (2024).

O filtro de 5 anos foi aplicado em ambas as bases de dados. Na PubMed, foram inicialmente encontrados 76 artigos. Após uma análise dos títulos, 31 artigos foram selecionados para a revisão. A leitura dos resumos resultou na retenção de 13 artigos, dos quais 3 foram escolhidos após a leitura dos textos completos. Na Scopus, foram encontrados 37 artigos. Após a análise dos títulos, 19 artigos foram selecionados. A leitura dos resumos reduziu o número para 8, e a leitura dos textos completos resultou na seleção de 3 artigos. Assim, um total de 6 estudos foram selecionados para a revisão.

A terapia de manutenção desempenha um papel crucial na gestão do transtorno bipolar, especialmente na prevenção de recaídas e na melhoria dos desfechos clínicos a longo prazo. A análise dos dados disponíveis revela que diferentes estratégias terapêuticas têm impactos variados sobre os resultados a longo prazo, o que sublinha a

necessidade de uma abordagem personalizada para otimizar os tratamentos.

O lítio tem sido amplamente reconhecido como um padrão de ouro no tratamento do transtorno bipolar, particularmente na prevenção de episódios maníacos. A eficácia do lítio em reduzir recaídas maníacas é bem documentada, mas sua eficácia na prevenção de episódios depressivos é menos consistente (Fountoulakis, K. N. *et al.*, 2022). A revisão destaca que, embora o lítio continue a ser uma escolha sólida, a sua eficácia na prevenção de episódios depressivos pode ser aprimorada quando combinado com outros agentes, como antipsicóticos e anticonvulsivantes. A utilização combinada de lítio com antipsicóticos pode fornecer uma gestão mais eficaz da mania aguda e prevenir episódios mistos, o que sugere que a combinação terapêutica pode oferecer benefícios adicionais (Fountoulakis, K. N. *et al.*, 2022).

Por outro lado, a crescente utilização de antipsicóticos atípicos oferece uma alternativa valiosa ao lítio, especialmente devido à sua segurança a longo prazo. No entanto, esses medicamentos estão associados a efeitos adversos como síndrome metabólica e diabetes, o que implica a necessidade de monitoramento contínuo (Fountoulakis, K. N. *et al.*, 2022). A escolha entre lítio e antipsicóticos atípicos deve considerar o perfil individual dos pacientes e o risco de efeitos adversos. A personalização do tratamento é crucial para equilibrar eficácia e segurança a longo prazo.

Já a lamotrigina surgiu como uma opção eficaz na prevenção de recaídas depressivas, mostrando-se superior ao placebo, o que a torna uma alternativa interessante ao lítio (Hashimoto, Y. *et al.*, 2021). Entretanto, a lamotrigina pode apresentar um aumento na incidência de sintomas maníacos, o que limita sua aplicabilidade em pacientes com episódios maníacos predominantes. Essa limitação destaca a necessidade de uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos ao considerar a lamotrigina para manutenção. Ademais, a falta de dados sobre a qualidade de vida e a satisfação dos pacientes representa uma lacuna importante que deve ser abordada em futuras pesquisas (Hashimoto, Y. *et al.*, 2021).

Estudos que comparam a eficácia de diferentes combinações terapêuticas indicam que a combinação de aripiprazole e valproato, apesar de inicialmente promissora, mostrou-se menos robusta sob condições de sensibilidade, evidenciando a

complexidade da terapia de manutenção no transtorno bipolar (Kishi, T. *et al.*, 2021). Alternativas como a combinação de lítio com oxcarbazepina e lamotrigina com valproato mostraram eficácia significativa, e sugere que a personalização do tratamento é crucial para manter a estabilidade do humor a longo prazo. Além disso, a análise de antipsicóticos como asenapina, olanzapina e quetiapina oferece novas perspectivas, embora os riscos associados aos efeitos adversos e ao ganho de peso devam ser cuidadosamente considerados (Kishi, T. *et al.*, 2021).

A análise de dados sugere que os estabilizadores de humor e os antipsicóticos têm um impacto significativo na redução das taxas de recaídas e na melhoria dos desfechos clínicos a longo prazo. Todavia, a discrepância entre os resultados de meta-análises e estudos de coorte pode ser atribuída às diferenças nos desenhos dos estudos e nas características das populações envolvidas. Os ensaios clínicos controlados geralmente apresentam critérios mais rigorosos, o que pode levar a uma percepção otimista dos benefícios da terapia em comparação com os dados do mundo real (Kishi, T. *et al.*, 2021).

A relação entre a função tireoidiana e o transtorno bipolar é outro aspecto importante a considerar. Estudos recentes mostram que baixos níveis de TT4 e FT4 estão associados a um aumento na recorrência de episódios depressivos, enquanto níveis elevados de FT3 estão correlacionados com episódios maníacos (Wang, X. *et al.*, 2022). A interação entre função tireoidiana e terapia de manutenção sugere que a monitorização da função tireoidiana pode ser fundamental para a eficácia do tratamento e para a prevenção de recaídas. Esta relação complexa reforça a necessidade de uma abordagem personalizada na escolha dos estabilizadores de humor e na gestão da função tireoidiana durante o tratamento.

A meta-análise sobre a eficácia das terapias de manutenção também revelou que antipsicóticos de segunda geração (SGAs) apresentam uma redução significativa na probabilidade de novos episódios, embora não tenha sido identificada uma superioridade clara entre as classes de medicamentos (Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022). A combinação de SGAs com estabilizadores de humor mostrou-se eficaz, especialmente na prevenção de episódios maníacos. A análise sugere que a escolha do tratamento deve considerar a polaridade do episódio inicial e a forma como a doença se apresenta, o que



pode influenciar a resposta ao tratamento e a probabilidade de recaída (Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022).

A falta de padronização nas definições de recaídas e nos instrumentos de medição utilizados nos estudos é uma limitação significativa que pode ter contribuído para a variabilidade nos resultados (Tan, M. K. *et al.*, 2022). A Terapia Psicoeducacional (GPE/TPE) tem mostrado eficácia na redução de recaídas e na melhoria da adesão ao tratamento, superando a Terapia Cognitivo-Comportamental de Grupo (GCBT/TCCG) em alguns aspectos (Tan, M. K. *et al.*, 2022). Porém, a GCBT pode ainda ser útil, especialmente quando adaptada para atender às necessidades específicas dos pacientes, embora sua eficácia possa ser restrita pela necessidade de um número maior de sessões para alcançar resultados semelhantes.

Adicionalmente, as limitações dos estudos, como tamanhos de amostra reduzidos e períodos variados de acompanhamento, ressaltam a necessidade de pesquisas futuras com amostras maiores e desenhos experimentais mais robustos (Tan, M. K. *et al.*, 2022). A variabilidade nos resultados indica que a atualização das práticas baseadas em evidências e a realização de mais investigações são essenciais para melhorar os desfechos clínicos a longo prazo no tratamento do transtorno bipolar.

A combinação de diferentes estratégias terapêuticas, incluindo estabilizadores de humor, antipsicóticos, e intervenções psicoeducacionais, pode oferecer uma abordagem mais completa para a manutenção do transtorno bipolar. Cada modalidade de tratamento apresenta suas próprias vantagens e limitações, e a eficácia pode variar dependendo do perfil individual do paciente e da fase do tratamento. A personalização das estratégias terapêuticas é fundamental para a prevenção de recaídas e para a melhoria dos desfechos clínicos a longo prazo (Fountoulakis, K. N. *et al.*, 2022; Hashimoto, Y. *et al.*, 2021; Kishi, T. *et al.*, 2021; Nestsiarovich, A. *et al.*, 2022; Wang, X. *et al.*, 2022; Tan, M. K. *et al.*, 2022).

A revisão dos dados disponíveis destaca a importância de uma abordagem integrada e personalizada para o tratamento do transtorno bipolar, que considere tanto a eficácia dos medicamentos quanto os fatores individuais dos pacientes. A combinação de tratamento farmacológico com intervenções psicoeducacionais pode ser uma estratégia eficaz para melhorar a adesão ao tratamento e reduzir a taxa de recaídas. No



entanto, a variabilidade nos resultados e as limitações dos estudos enfatizam a necessidade de mais pesquisas para refinar as práticas de tratamento e otimizar os desfechos clínicos a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, a terapia de manutenção no transtorno bipolar é crucial para prevenir recaídas e melhorar os desfechos clínicos a longo prazo. A eficácia das estratégias terapêuticas, como o lítio, antipsicóticos atípicos e lamotrigina, varia conforme a fase do tratamento e as características individuais dos pacientes. A combinação de diferentes abordagens terapêuticas, incluindo medicamentos e intervenções psicoeducacionais, mostra-se promissora para a gestão do transtorno bipolar. No entanto, a variabilidade nos resultados e as limitações dos estudos ressaltam a necessidade de uma abordagem personalizada e de mais pesquisas para otimizar os tratamentos e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. A personalização do tratamento, considerando os aspectos específicos do transtorno bipolar e as necessidades individuais, é essencial para maximizar a eficácia da terapia de manutenção e prevenir recaídas.

REFERÊNCIAS

1. FOUNToulakis, K. N.; TOHEN, M.; ZARATE JR., C. A. Lithium treatment of bipolar disorder in adults: a systematic review of randomized trials and meta-analyses. **European Neuropsychopharmacology**, v. 54, p. 100-115, jan. 2022. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003. PMID: 34980362; PMCID: PMC8808297. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8808297/>. Acesso em: 6 set. 2024.



2. HASHIMOTO, Y.; KOTAKE, K.; WATANABE, N.; FUJIWARA, T.; SAKAMOTO, S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, p. CD013575, 15 set. 2021. doi: 10.1002/14651858.CD013575.pub2. PMID: 34523118; PMCID: PMC8440301. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8440301/>. Acesso em: 6 set. 2024.
3. KISHI, T.; IKUTA, T.; MATSUDA, Y.; SAKUMA, K.; OKUYA, M.; MISHIMA, K.; IWATA, N. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Molecular Psychiatry**, v. 26, n. 8, p. 4146-4157, ago. 2021. doi: 10.1038/s41380-020-00946-6. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33177610; PMCID: PMC8550938. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8550938/>. Acesso em: 6 set. 2024.
4. NESTSIAROVICH, A.; GAUDIOT, C. E. S.; BALDESSARINI, R. J.; VIETA, E.; ZHU, Y.; TOHEN, M. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **European Neuropsychopharmacology**, v. 54, p. 75-89, jan. 2022. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.08.264. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34489127. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X21007392?via%3Dihub>. Acesso em: 6 set. 2024.
5. WANG, X.; LUO, J.; YUAN, X. F.; CHEN, X.; YU, H. Y.; ZHU, X. Q.; WANG, G. Relationship of free thyroxine and triiodothyronine on recurrence in maintenance therapy for bipolar depression. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 71, p. 103086, mai. 2022. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103086. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35316669. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876201822000843?via%3Dihub>. Acesso em: 6 set. 2024.
6. TAN, M. K.; CHIA, E. C.; TAM, W. W.; MCINTYRE, R. S.; ZHANG, Z.; DAM, V. A.; NGUYEN, T. T.; DO, H. T.; HO, R. C.; HO, C. S. H. A meta-analysis of group cognitive behavioral therapy and group psychoeducation for treating symptoms and preventing relapse in people living with bipolar disorder. **Healthcare (Basel)**, v. 10, n. 11, p. 2288, 15 nov. 2022. doi: 10.3390/healthcare10112288. PMID: 36421612; PMCID: PMC9691241. Disponível em:



***Transtorno Bipolar: Impacto da Terapia de Manutenção na Prevenção de Recaídas: Uma
revisão de literatura***

Torres *et. al.*

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmid/36421612/>. Acesso em: 6 set. 2024.