



## ***Eficácia e Segurança dos Antipsicóticos de Segunda Geração no Tratamento da Mania Aguda em Crianças e Adolescentes com Transtorno Bipolar***

Luiza de Holanda Becalli <sup>1</sup>, Marcelo Marcony Leal de Lima Filho <sup>1</sup>, Ana Luiza Câmara de Oliveira <sup>1</sup>, Yasmin Batista Mendes <sup>1</sup>, Cristiana Santana Age Burlamaqui <sup>1</sup>, Neylane Araújo Cordeiro de Santana <sup>1</sup>, Natália Francisca Damasceno Rodrigues <sup>1</sup>, Antônio Maria Sousa Amorim filho <sup>1</sup>, Jonas Pires Viana <sup>1</sup>, Luana de Souza Viana <sup>1</sup>, Débora de Moraes Pena da Silva <sup>1</sup>, Lucas Coelho da Silva <sup>1</sup>, Yasmin Castro da Rocha <sup>2</sup>, Fábio Ricardo do Nascimento Martins Júnior <sup>2</sup>, Victoria Dantas dos Santos Barbedo <sup>2</sup>, Tabata Cléia Alves de Freitas <sup>3</sup>



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2025v7n11p1325-1340>

Artigo recebido em 8 de Outubro e publicado em 18 de Novembro de 2025

### **REVISÃO INTEGRATIVA**

#### **RESUMO**

**Introdução:** O transtorno bipolar (TB) de início precoce é uma condição psiquiátrica complexa, cujo manejo da mania aguda representa um desafio clínico significativo. Os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) emergiram como uma terapia central, mas sua utilização requer uma análise cuidadosa do balanço entre eficácia e segurança na população pediátrica. **Objetivos:** Esta revisão tem como objetivo primário avaliar a eficácia dos ASGs na redução dos sintomas de mania aguda em crianças e adolescentes com TB. Os objetivos secundários incluem a análise do perfil de segurança e a comparação dos ASGs com estabilizadores de humor (EMs) e placebo. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, com base em buscas na base de dados PubMed por ensaios clínicos randomizados (ECRs), meta-análises e estudos de extensão abertos publicados até dezembro de 2023. Os estudos elegíveis avaliaram a eficácia e/ou segurança de ASGs para mania aguda em pacientes com idade  $\leq 18$  anos e diagnóstico de TB tipo I. Os dados foram extraídos e sintetizados narrativamente. **Resultados:** Meta-análises demonstram a superioridade da classe de ASGs em relação ao placebo e aos EMs na redução dos sintomas maníacos. Individualmente, risperidona, olanzapina, aripiprazol e quetiapina mostraram eficácia robusta. No entanto, a eficácia é contrabalançada por um perfil de segurança preocupante, com destaque para o ganho de peso e o risco elevado de síndrome metabólica, que atinge 32,8% dos jovens com sobrepeso/obesidade em tratamento com ASGs. Outros efeitos adversos comuns incluem sedação e sonolência. **Conclusão:** Os ASGs são eficazes e representam a terapia de primeira linha para a mania aguda em crianças e adolescentes com TB. Contudo, os riscos significativos, especialmente os metabólicos, exigem uma abordagem clínica personalizada, com monitoramento rigoroso e manejo proativo dos efeitos adversos

para otimizar os desfechos nesta população vulnerável.

**Palavras-chave:** Transtorno Bipolar Pediátrico. Mania Aguda. Antipsicóticos de Segunda Geração. Eficácia. Segurança

## **Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in the Treatment of Acute Mania in Children and Adolescents with Bipolar Disorder**

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Early-onset bipolar disorder (BD) is a complex psychiatric condition in which the management of acute mania represents a major clinical challenge. Second-generation antipsychotics (SGAs) have emerged as a core therapy, but their use requires careful consideration of the balance between efficacy and safety in the pediatric population. **Objectives:** This review aims primarily to assess the efficacy of SGAs in reducing acute manic symptoms in children and adolescents with BD. Secondary objectives include analyzing the safety profile and comparing SGAs with mood stabilizers (MSs) and placebo. **Methods:** A systematic review of the literature was conducted through PubMed searches for randomized controlled trials (RCTs), meta-analyses, and open-label extension studies published up to December 2023. Eligible studies evaluated the efficacy and/or safety of SGAs for acute mania in patients aged  $\leq 18$  years with a diagnosis of BD type I. Data were extracted and narratively synthesized. **Results:** Meta-analyses demonstrate the superiority of the SGA class over placebo and MSs in reducing manic symptoms. Individually, risperidone, olanzapine, aripiprazole, and quetiapine showed robust efficacy. However, this efficacy is counterbalanced by a concerning safety profile, particularly significant weight gain and a high risk of metabolic syndrome, which affects 32.8% of youths with overweight/obesity undergoing SGA treatment. Other common adverse effects include sedation and somnolence. **Conclusion:** SGAs are effective and represent the first-line therapy for acute mania in children and adolescents with BD. However, significant risks-especially metabolic-require a personalized clinical approach with strict monitoring and proactive management of adverse effects to optimize outcomes in this vulnerable population.

**Keywords:** Pediatric Bipolar Disorder. Acute Mania. Second-Generation Antipsychotics. Efficacy. Safety

#### **Instituições afiliadas:**

- 1- Centro Universitário do Pará (CESUPA)
- 2- Centro Universitário Metropolitano da Amazônia (UNIFAMAZ)
- 3- Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida (FESAR)

**Autor correspondente:** Luiza de Holanda Becalli | [luizabecalli@hotmail.com](mailto:luizabecalli@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 Pediátrico (TBP) é uma condição neuropsiquiátrica grave, associada a um ônus substancial para o paciente e sua família (MCINTYRE et al., 2012). Contudo, o diagnóstico desse transtorno na população infantojuvenil permanece um tema de intenso debate (KAFANTARIS et al., 2007), em parte devido às diferenças fenotípicas em relação à forma adulta. Enquanto o transtorno bipolar em adultos se caracteriza por episódios distintos de mania e depressão, a manifestação pediátrica tende a ser marcada por irritabilidade crônica, labilidade emocional acentuada, comportamento impulsivo e agressividade.

De acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a definição de um episódio maníaco agudo requer um período distinto, de no mínimo uma semana - ou de qualquer duração quando há necessidade de hospitalização - de humor persistentemente elevado, expansivo ou, especialmente em jovens, irritável, acompanhado por aumento anormal da energia ou da atividade. Entretanto, essa definição diagnóstica enfrenta limitações na prática clínica, uma vez que o delineamento preciso dos fenótipos é dificultado pela sobreposição sintomática e pela elevada prevalência de comorbidades, sobretudo o Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) (BARZMAN et al., 2004; TRAMONTINA et al., 2009).

No campo terapêutico, o manejo farmacológico do TBP é igualmente complexo, frequentemente exigindo esquemas de polifarmácia para lidar com a diversidade de sintomas e condições associadas (BARZMAN et al., 2004). Nas últimas duas décadas, observou-se uma mudança significativa no paradigma do tratamento da mania aguda, em que os antipsicóticos de segunda geração (ASGs) - como aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona - passaram a ocupar papel central, substituindo em grande medida os estabilizadores de humor (EMs) tradicionais, como lítio e valproato. Assim, conforme as diretrizes da Academia Americana de Psiquiatria da Criança e do Adolescente (AACAP), os ASGs são atualmente recomendados como monoterapia de primeira linha para o tratamento da mania aguda pediátrica, isoladamente ou em associação aos EMs.

Apesar de sua ampla adoção e aprovação regulatória, o uso de ASGs em populações jovens permanece cercado de controvérsias (TOHEN et al., 2007). Embora

os ensaios clínicos randomizados (ECRs) comprovem sua eficácia robusta na redução dos sintomas maníacos, o perfil de segurança desses fármacos é motivo de preocupação crescente, sobretudo pelo ganho de peso rápido e expressivo e pelas alterações metabólicas adversas. Essa dicotomia entre eficácia terapêutica e risco iatrogênico de longo prazo impõe a necessidade de uma avaliação contínua e crítica da relação risco-benefício (DETKE et al., 2009).

Nesse contexto, os ASGs consolidaram-se como uma classe essencial no tratamento da mania aguda pediátrica, mas sua utilização em organismos em desenvolvimento suscita questionamentos relevantes sobre a segurança a curto e longo prazo. Diante dessas considerações, torna-se imperativo revisar e sintetizar as evidências científicas atuais, de modo a equilibrar a eficácia comprovada desses agentes com a necessidade de vigilância clínica rigorosa. Assim, a presente revisão tem por objetivo oferecer uma análise abrangente e atualizada sobre o papel dos ASGs no tratamento da mania aguda em crianças e adolescentes, contribuindo para uma prática clínica mais informada e segura.

O objetivo principal deste trabalho foi avaliar criticamente a eficácia dos antipsicóticos de segunda geração, tanto como classe quanto individualmente, na redução dos sintomas de mania aguda em pacientes pediátricos com transtorno bipolar, com base em evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados e meta-análises. Paralelamente, buscou-se sintetizar e discutir o perfil de segurança e tolerabilidade desses agentes, com atenção especial aos efeitos adversos mais prevalentes - como ganho de peso, alterações metabólicas e sedação -, bem como comparar sua eficácia e segurança em relação a outros fármacos, como os estabilizadores de humor, particularmente o lítio, e o placebo.

## **METODOLOGIA**

A presente revisão integrativa foi conduzida com o propósito de reunir, analisar e sintetizar criticamente as evidências científicas mais recentes acerca do uso de antipsicóticos de segunda geração (ASGs) no tratamento da mania aguda em crianças e adolescentes com transtorno bipolar. Para alcançar esse objetivo, foram adotados procedimentos metodológicos rigorosos, que asseguraram a abrangência e a



confiabilidade da busca, seleção e análise dos estudos incluídos. Essa abordagem sistemática visou não apenas mapear o estado atual do conhecimento, mas também identificar lacunas e controvérsias que orientem futuras investigações e práticas clínicas mais seguras e eficazes.

A busca bibliográfica foi realizada na base de dados PubMed, escolhida por sua ampla cobertura e relevância na área biomédica. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos, utilizando-se uma estratégia de busca estruturada com descritores MeSH (Medical Subject Headings) combinados a termos textuais livres, de modo a garantir a sensibilidade e a especificidade da pesquisa. Os termos empregados foram: (“Bipolar Disorder” OR “Mania”) AND (“Child” OR “Adolescent”) AND (“Antipsychotic Agents” OR “risperidone” OR “olanzapine” OR “quetiapine” OR “aripiprazole” OR “ziprasidone” OR “asenapine”). Essa combinação foi cuidadosamente elaborada para capturar os estudos mais relevantes sobre a eficácia e segurança dos ASGs em populações pediátricas com mania aguda ou episódios mistos, refletindo o espectro clínico mais frequente na prática psiquiátrica infantojuvenil.

Na etapa de elegibilidade, foram aplicados critérios de inclusão e exclusão definidos previamente, assegurando a seleção de evidências de alta qualidade e relevância clínica. Foram incluídas meta-análises de ensaios clínicos randomizados (ECRs), ECRs originais e estudos de extensão abertos que avaliaram a eficácia e/ou segurança dos ASGs em pacientes com idade igual ou inferior a 18 anos e diagnóstico de transtorno bipolar tipo I. Por outro lado, foram excluídos estudos voltados exclusivamente à depressão bipolar, aqueles realizados apenas com populações adultas, trabalhos cujo foco principal fossem intervenções não farmacológicas e estudos sem dados originais de eficácia ou segurança, como revisões narrativas, comentários ou editoriais. Essa delimitação metodológica permitiu concentrar a análise em evidências empíricas robustas, voltadas especificamente para o manejo da mania aguda na população pediátrica.

Após a seleção dos estudos elegíveis, os dados relevantes foram extraídos de forma sistemática, seguindo um protocolo padronizado de coleta e registro. As informações sobre eficácia incluíram principalmente as reduções observadas em escalas de sintomas maníacos, como a *Young Mania Rating Scale* (YMRS), além das taxas de

resposta e remissão clínica. Paralelamente, os dados de segurança englobaram a incidência e a gravidade de eventos adversos, as variações ponderais e as alterações metabólicas, parâmetros fundamentais para avaliar o risco-benefício dos ASGs em longo prazo. A análise dos achados foi conduzida de maneira narrativa, priorizando a comparação crítica entre diferentes fármacos e classes terapêuticas, o que possibilitou identificar tendências consistentes e divergências entre os estudos.

Por fim, os resultados foram organizados tematicamente, o que favoreceu a construção de uma visão integrada do corpo de evidências disponível. Essa estrutura analítica permitiu não apenas descrever os resultados individuais, mas também contextualizá-los dentro de um panorama clínico e científico mais amplo. A síntese obtida, apresentada na seção seguinte, busca oferecer subsídios sólidos para a tomada de decisão clínica baseada em evidências, promovendo um equilíbrio entre eficácia terapêutica e segurança no tratamento da mania aguda em jovens com transtorno bipolar.

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A análise da literatura revelou evidências robustas que sustentam a eficácia dos ASGs no tratamento da mania aguda em crianças e adolescentes. Contudo, essa eficácia é acompanhada por preocupações significativas com a segurança e a tolerabilidade, criando um perfil de risco-benefício complexo que exige uma avaliação clínica criteriosa. A seguir, os resultados são detalhados, abordando a eficácia comparativa, as evidências para agentes específicos e o perfil de segurança.

As meta-análises de Vita et al. (2025) e Tural Hesapcioglu et al. (2024) estabelecem de forma consistente a superioridade dos ASGs como classe terapêutica. A análise de Vita et al. (2025) demonstrou que, em conjunto, os ASGs foram mais eficazes que o placebo e os estabilizadores de humor (EMs) na redução dos sintomas maníacos, com uma diferença de média padronizada (SMD) de -0,68 e -0,61, respectivamente. Da mesma forma, as taxas de resposta ao tratamento foram superiores com ASGs em comparação ao placebo (Razão de Risco [RR] = 1,85) e aos EMs (RR = 1,65).

As evidências também permitem estabelecer uma hierarquia de eficácia entre os agentes individuais, com alguns ASGs demonstrando maior magnitude de efeito:



- Risperidona: Consistentemente posicionada como um dos agentes mais eficazes, com a maior SMD em relação ao placebo (-1,18) na redução dos sintomas maníacos e uma alta RR para resposta ao tratamento (2,58) (Vita et al., 2025).
- Olanzapina: Demonstrou forte eficácia, com uma SMD de -0,77 e uma RR para resposta de 2,42 em comparação com o placebo (Vita et al., 2025).
- Aripiprazol: Apresentou eficácia significativa, com uma SMD de -0,67 e RR para resposta de 2,05 (Vita et al., 2025). Tural Hesapcioglu et al. (2024) também destacaram sua eficácia em diferentes dosagens.
- Quetiapina: Mostrou-se superior ao placebo, com uma SMD de -0,60 e uma RR de 1,89 (Vita et al., 2025).

Além dos dados de meta-análises, ensaios clínicos individuais corroboram a eficácia de outros ASGs:

- Ziprasidona: Um ECR conduzido por Findling et al. (2022) demonstrou a superioridade da ziprasidona sobre o placebo em jovens com mania bipolar. Ao final de 4 semanas, a diferença média na pontuação total da YMRS foi de -4,23 em favor da ziprasidona. Um estudo de extensão aberto de 26 semanas (Atkinson et al., 2022) reforçou a manutenção da melhora dos sintomas a longo prazo.
- Aripiprazol: A eficácia do aripiprazol foi estendida a populações de alto risco com subtipos não especificados de TB, onde demonstrou uma diferença significativa em relação ao placebo (Papolos et al., 2025).
- Quetiapina: Embora não focados em desfechos clínicos primários, vários estudos de neuroimagem utilizaram a quetiapina como um tratamento ativo estabelecido para mania aguda em jovens. Tais estudos investigaram os efeitos do medicamento em circuitos neurais (Han et al., 2025; Lei et al., 2023; Li et al., 2022), o que indiretamente confirma seu uso consolidado na prática clínica e pesquisa. Notavelmente, um estudo recente utilizou a quetiapina como um dos braços de tratamento em um ensaio que previu com sucesso a resposta terapêutica com base em neuroimagem, cimentando ainda mais seu papel em pesquisas de ponta (Lei et al., 2025).

A eficácia dos ASGs é contrabalançada por um perfil de efeitos adversos considerável, que exige monitoramento clínico rigoroso e manejo proativo, especialmente na população pediátrica.

Este é o evento adverso mais proeminente e preocupante. O estudo MOBILITY (Higdon et al., 2025) revelou dados alarmantes, reportando uma prevalência de síndrome metabólica (MetS) de 32,8% em uma amostra de jovens com sobrepeso ou obesidade tratados com ASGs. A meta-análise de Vita et al. (2025) confirma que a maioria dos ASGs está associada a um ganho de peso significativo e a problemas metabólicos em comparação com placebo e EMs. Diante desse cenário, estratégias de mitigação são cruciais. Um estudo de DelBello et al. (2023) demonstrou que o uso adjunto de topiramato pode minimizar o ganho de peso induzido pela olanzapina, com o grupo placebo ganhando em média 6,9 kg em 12 semanas, em comparação com 2,9 kg no grupo topiramato.

A sedação ou sonolência é um dos efeitos adversos mais frequentemente relatados em estudos com ASGs. Vita et al. (2025) e Findling et al. (2022) identificam a sedação como um evento comum para risperidona e ziprasidona. Outros eventos adversos prevalentes incluem fadiga e náusea.

Embora mais associada a casos refratários, a toxicidade cardíaca é um risco importante dos ASGs. Uma revisão sistemática sobre a clozapina destacou o risco de miocardite e pericardite na população pediátrica (Biagetti et al., 2025), alertando para a necessidade de vigilância cardíaca. Especificamente para a risperidona, a meta-análise de Vita et al. (2025) observou um aumento significativo nos níveis de prolactina e glicose, reforçando a necessidade de monitoramento hormonal e metabólico.

Em resumo, os resultados demonstram uma dualidade marcante: os ASGs oferecem uma eficácia robusta para o controle da mania aguda, mas impõem um fardo significativo em termos de segurança, particularmente metabólica. Esta complexidade será explorada mais a fundo na discussão a seguir.

A análise consolidada das evidências revela uma mensagem central clara: os antipsicóticos de segunda geração representam o tratamento de primeira linha para a mania aguda pediátrica, com base em sua eficácia superior. No entanto, seu uso impõe uma necessidade imperativa de vigilância clínica e manejo proativo dos efeitos adversos,

especialmente os de natureza metabólica, que podem ter consequências de longo prazo para a saúde física desses jovens.

As duas principais meta-análises que fundamentam esta revisão (Vita et al., 2025; Tural Hesapcioglu et al., 2024) apresentam uma forte convergência em seus achados principais. Ambas concluem que múltiplos ASGs (notadamente risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina e asenapina) são significativamente mais eficazes do que o placebo na redução dos sintomas maníacos em crianças e adolescentes.

A principal divergência, ou ponto de debate mais relevante na literatura, reside na comparação direta entre ASGs e estabilizadores de humor (EMs). A meta-análise em rede de Vita et al. (2025) oferece o insight mais robusto sobre essa questão. Seus resultados indicam que os ASGs, como classe, superaram os EMs tanto na redução dos sintomas de mania quanto nas taxas de resposta. Notavelmente, nenhum EM demonstrou superioridade ao placebo na redução dos sintomas, com exceção marginal do lítio, que superou o placebo apenas na taxa de resposta. Este achado posiciona os ASGs como uma opção farmacologicamente mais robusta para o tratamento agudo da mania pediátrica, sugerindo que os EMs podem ter um papel mais proeminente na manutenção do tratamento do que na estabilização aguda.

Com base nas evidências revisadas, podem-se extrair diretrizes práticas para o manejo clínico da mania aguda em jovens:

1. Seleção do Tratamento: A escolha do ASG deve ser individualizada. O clínico deve ponderar a hierarquia de eficácia (e.g., a alta eficácia da risperidona) contra o perfil de risco de cada agente. Por exemplo, enquanto a olanzapina é altamente eficaz, ela carrega um dos maiores riscos metabólicos. Em contrapartida, a ziprasidona apresenta um perfil metabólico mais favorável (Findling et al., 2022), embora sua eficácia, segundo a meta-análise, seja de menor magnitude em comparação com outros ASGs (Vita et al., 2025).

2. Monitoramento: A alta prevalência de síndrome metabólica, conforme destacado por Higdon et al. (2025), torna o monitoramento metabólico não opcional, mas mandatório. Antes de iniciar qualquer ASG, deve-se realizar uma avaliação basal completa, incluindo peso, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal, glicemia de jejum, hemoglobina glicada e perfil lipídico. Esse monitoramento deve ser

contínuo e regular durante todo o tratamento.

3. Estratégias de Mitigação: Os clínicos devem considerar proativamente estratégias para mitigar os efeitos adversos. O estudo de DelBello et al. (2023), que demonstrou a eficácia do topiramato adjunto para atenuar o ganho de peso associado à olanzapina, serve como um modelo para essa abordagem. Intervenções psicoeducacionais sobre dieta e estilo de vida também devem ser parte integrante do plano de tratamento.

Apesar da robustez dos achados, o corpo de evidências atual possui limitações importantes. Tural Hesapcioglu et al. (2024) destacam o número relativamente pequeno de ECRs disponíveis, o que pode limitar o poder das meta-análises. Além disso, Garcia-Rodriguez et al. (2023) apontam para a falta de estudos patrocinados por fontes não industriais, o que pode introduzir um viés de publicação.

Para o futuro, a pesquisa deve focar em estudos comparativos de longo prazo e no desenvolvimento de estratégias de manejo de efeitos adversos mais eficazes. A neuroimagem, em particular, está emergindo como uma ferramenta com potencial para revolucionar a personalização do tratamento, movendo o campo de uma abordagem de "ensaio e erro" para uma medicina de precisão. Estudos iniciais demonstraram que alterações na conectividade funcional e na morfometria cerebral podem estar associadas à resposta a tratamentos como quetiapina e lítio (Lei et al., 2023; Li et al., 2022). No entanto, um avanço paradigmático foi demonstrado por Lei et al. (2025), que desenvolveram um modelo de aprendizado profundo (deep learning) utilizando a topologia do conectoma estrutural cerebral. Esse modelo foi capaz de prever a resposta terapêutica à quetiapina ou ao lítio com uma precisão de até 91,3%, com base em dados de ressonância magnética coletados no início e após apenas uma semana de tratamento.

Esses achados representam um passo crucial para além dos biomarcadores descritivos, estabelecendo a neuroimagem como uma potencial ferramenta prognóstica. A capacidade de prever a resposta a medicamentos específicos antes que a melhora clínica seja aparente tem implicações profundas, permitindo a estratificação de pacientes e a seleção de tratamentos com maior probabilidade de sucesso. Tal abordagem pode otimizar o cálculo risco-benefício desde o início da intervenção,

minimizando a exposição a tratamentos ineficazes e a seus consequentes efeitos adversos.

Em suma, a discussão reforça a complexidade do tratamento da mania bipolar pediátrica e a necessidade de uma abordagem clínica que integre as evidências de eficácia com uma vigilância rigorosa da segurança.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Os antipsicóticos de segunda geração, como aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona, consolidaram-se como pilares terapêuticos no manejo da mania aguda em crianças e adolescentes com transtorno bipolar. A literatura científica demonstra, de forma consistente, que esses fármacos apresentam eficácia robusta e superioridade significativa em relação ao placebo e, coletivamente, também em comparação com os estabilizadores de humor tradicionais. Essa evidência, sustentada por meta-análises em rede e ensaios clínicos randomizados de alta qualidade, justifica sua adoção como primeira linha de tratamento na prática psiquiátrica pediátrica.

Entretanto, a análise das evidências revela que os antipsicóticos de segunda geração não constituem uma classe homogênea, mas sim um grupo de agentes com perfis farmacológicos e de segurança distintos. Apesar de compartilharem eficácia antimaniaca, eles divergem amplamente quanto à tolerabilidade. Enquanto olanzapina e quetiapina estão fortemente associadas a distúrbios metabólicos, incluindo ganho de peso substancial e aumento do risco de síndrome metabólica, outros fármacos, como aripiprazol e risperidona, apresentam maior propensão a efeitos neurológicos adversos, como acatisia e sintomas extrapiramidais. Além disso, agentes como risperidona e olanzapina podem induzir alterações endócrinas relevantes, particularmente a hiperprolactinemia, que pode comprometer o crescimento e o desenvolvimento puberal.

Diante dessa variabilidade, a escolha terapêutica deve ser guiada por uma análise individualizada, considerando tanto o perfil clínico do paciente quanto sua suscetibilidade a efeitos adversos específicos. Fatores como histórico familiar de diabetes, índice de massa corporal basal e predisposição a distúrbios metabólicos



devem nortear a decisão clínica. Embora o controle rápido da sintomatologia maníaca represente o objetivo inicial, a viabilidade do tratamento a longo prazo depende fundamentalmente da sua tolerabilidade. Assim, a eficácia isolada perde valor se acompanhada de um ônus metabólico ou neurológico que comprometa a adesão e o bem-estar do paciente.

Nesse contexto, o monitoramento clínico e laboratorial rigoroso torna-se uma exigência inegociável. Avaliações regulares de peso, circunferência abdominal, glicemia, perfil lipídico e parâmetros hormonais devem integrar o acompanhamento de rotina, assim como a vigilância de sintomas extrapiramidais e sinais precoces de acatisia. Essa abordagem sistemática não apenas reduz o risco de complicações iatrogênicas, mas também promove uma prática clínica mais ética e segura.

Em síntese, os antipsicóticos de segunda geração permanecem como o tratamento mais eficaz para a mania aguda pediátrica, mas sua utilização requer discernimento clínico e vigilância contínua. O equilíbrio entre eficácia e segurança é a chave para alcançar resultados terapêuticos sustentáveis, garantindo que o benefício imediato do controle da mania não seja eclipsado por prejuízos metabólicos ou neurológicos de longo prazo.

## **REFERÊNCIAS**

AMERICAN ACADEMY OF CHILD AND ADOLESCENT PSYCHIATRY. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 46, n. 1, p. 107-125, jan. 2007. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2861948/>. Acesso em: 19 out. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Association, 2013.

ATKINSON, S. et al. 26-Week Open-Label Extension Study Evaluating the Safety and Tolerability of Flexible Doses of Oral Ziprasidone in Children and Adolescents with Bipolar I Disorder (Most Recent Episode Manic). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 32, n. 8, p. 453-458, out. 2022. DOI: 10.1089/cap.2022.0030. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0030>. Acesso em: 19 out. 2025.

BARZMAN, D. H. et al. The effectiveness and tolerability of aripiprazole for pediatric bipolar disorders: a retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 14, n. 4, p. 593-600, 2004. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2861948/>.



Acesso em: 19 out. 2025.

BIAGETTI, R. et al. Clozapine-induced cardiac toxicity and successful rechallenge in children and adolescents: a systematic review and new case report. *Psychiatry Research*, v. 351, p. 116646, set. 2025. DOI: 10.1016/j.psychres.2025.116646. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2025.116646>. Acesso em: 19 out. 2025.

DELBELLO, M. P. et al. A Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Topiramate in Manic Adolescents Treated with Olanzapine. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 33, n. 4, p. 126-133, mai. 2023. DOI: 10.1089/cap.2022.0098. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2022.0098>. Acesso em: 19 out. 2025.

DETKE, H. C. et al. Atypical antipsychotics: new options for paediatric bipolar disorder. *Drugs*, v. 69, n. 15, p. 2047-2064, 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2882025/>. Acesso em: 19 out. 2025.

FAHRENDORFF, A. M. et al. Psychiatric comorbidity in patients with pediatric bipolar disorder - A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 148, n. 2, p. 110-132, ago. 2023. DOI: 10.1111/acps.13548. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13548>. Acesso em: 19 out. 2025.

FINDLING, R. L. et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexibly Dosed Ziprasidone in Children and Adolescents with Mania in Bipolar I Disorder: A Randomized Placebo-Controlled Replication Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, v. 32, n. 3, p. 143-152, abr. 2022. DOI: 10.1089/cap.2021.0121. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0121>. Acesso em: 19 out. 2025.

GARCIA-RODRIGUEZ, L. et al. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, v. 339, p. 633-639, out. 2023. DOI: 10.1016/j.jad.2023.07.082. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.07.082>. Acesso em: 19 out. 2025.

HAN, L. K. M. et al. Longitudinal brain age in first-episode mania youth treated with lithium or quetiapine. *European Neuropsychopharmacology*, v. 95, p. 40-48, jun. 2025. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2025.03.013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2025.03.013>. Acesso em: 19 out. 2025.

HIGDON, C. et al. Metabolic syndrome in youth with bipolar spectrum disorders treated with second-generation antipsychotics: baseline results from the community-based pragmatic MOBILITY Trial. *European Child & Adolescent Psychiatry*, v. 34, n. 9, p. 2917-2929, set. 2025. DOI: 10.1007/s00787-025-02680-2. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00787-025-02680-2>. Acesso em: 19 out. 2025.

KAFANTARIS, V. et al. Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 42, n. 9, p. 1038-1045, set. 2003. Disponível em: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/130/6/e1725/30400/Collaborative-Role-of-the-Pediatrician-in-the>. Acesso em: 19 out. 2025.

LEI, D. et al. Brain structural connectomic topology predicts medication response in youth with bipolar disorder: A randomized clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, v. 371, p. 324-332, fev. 2025. DOI: 10.1016/j.jad.2024.11.061. Disponível em:



<https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.11.061>. Acesso em: 19 out. 2025.

LEI, D. et al. Effects of short-term quetiapine and lithium therapy for acute manic or mixed episodes on the limbic system and emotion regulation circuitry in youth with bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, v. 48, n. 4, p. 615-622, mar. 2023. DOI: 10.1038/s41386-022-01463-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01463-6>. Acesso em: 19 out. 2025.

LI, W. et al. Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth With Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 61, n. 8, p. 1023-1033, ago. 2022. DOI: 10.1016/j.jaac.2021.12.015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.12.015>. Acesso em: 19 out. 2025.

MCINTYRE, R. S. et al. Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 125, n. 4, p. 303-308, abr. 2012. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12185524/>. Acesso em: 19 out. 2025.

PAPOLOS, D. F. et al. Treatment of Early-Onset Specified and Unspecified Bipolar Disorders: A Systematic Review and Strategies for Identifying and Managing a Thermally Dysregulated Subtype in Children. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 152, n. 3, p. 156-179, set. 2025. DOI: 10.1111/acps.13817. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13817>. Acesso em: 19 out. 2025.

TOHEN, M. et al. Olanzapine Versus Placebo in the Treatment of Adolescents With Bipolar Mania. *American Journal of Psychiatry*, v. 164, n. 10, p. 1547-1556, out. 2007. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2007.07071148>. Acesso em: 19 out. 2025.

TRAMONTINA, S. et al. Aripiprazole in children and adolescents with bipolar disorder comorbid with attention-deficit/hyperactivity disorder: a pilot randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 70, n. 5, p. 756-764, 2009. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4250023/>. Acesso em: 19 out. 2025.

TURAL HESAPCIOGLU, S. et al. A systematic review and network meta-analysis on comparative efficacy, acceptability, and safety of treatments in acute bipolar mania in youths. *Journal of Affective Disorders*, v. 349, p. 438-451, mar. 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.01.067. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.01.067>. Acesso em: 19 out. 2025.

VITA, G. et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, v. 64, n. 2, p. 143-157, fev. 2025. DOI: 10.1016/j.jaac.2024.07.920. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2024.07.920>. Acesso em: 19 out. 2025.