



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Avanços Terapêuticos no Transtorno Afetivo Bipolar: Aplicações Clínicas da Cariprazina e da Cetamina/Escetamina

Rafaela Cristine Guimarães¹, Giovanna Pereira Bortoli², Désirée Carvalho Lima³, Andreza da Cruz Silva Reis⁴, Marianna Carolina Tomaz da Silveira⁵, Luiz Jose de Arruda Viegas Neto⁶, Bruna Rossi⁷, Roberta Carneiro de Freitas⁸, Matheus Silva Queiroz⁹, Juliane Araújo de Oliveira¹⁰, Alexandre Lopes e Silva¹¹, Alan Reis de Menezes¹², Olívia Naves de Andrade¹³, Álvaro Schiavini Gonçalves¹⁴



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n7p1181-1196>

Artigo recebido em 31 de Junho e publicado em 31 de Julho de 2026

REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: O transtorno afetivo bipolar é uma condição psiquiátrica crônica caracterizada pela alternância entre episódios de mania, hipomania e depressão, ocasionando importante impacto funcional, cognitivo e social. Apesar da disponibilidade de estabilizadores de humor e antipsicóticos, parcela significativa dos pacientes apresenta resposta insuficiente ou recorrência dos episódios. Nesse contexto, novas abordagens farmacológicas têm ampliado as possibilidades terapêuticas. A cariprazina, antipsicótico de terceira geração com atividade preferencial sobre receptores dopaminérgicos D3, e a cetamina/escetamina, moduladoras da neurotransmissão glutamatérgica, destacam-se como alternativas promissoras para o manejo de diferentes fases da doença. **Objetivo:** Revisar as evidências atuais sobre a eficácia, segurança e aplicações clínicas da cariprazina e da cetamina/escetamina no tratamento do transtorno afetivo bipolar. **Metodologia:** Realizou-se revisão narrativa da literatura por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Foram selecionados artigos científicos, revisões sistemáticas e diretrizes de sociedades médicas reconhecidas na área de psiquiatria, priorizando estudos sobre eficácia, perfil de segurança, indicações clínicas e limitações terapêuticas desses medicamentos. **Discussão/Resultados:** A cariprazina demonstrou eficácia no tratamento dos episódios maníacos, mistos e depressivos do transtorno bipolar, promovendo melhora dos sintomas com perfil de tolerabilidade favorável. Seus efeitos adversos mais frequentes incluem acatisia, insônia e sintomas extrapiramidais leves. A cetamina intravenosa e a escetamina, administrada por via intranasal em contextos específicos, apresentam início de ação rápido, especialmente em pacientes com depressão bipolar resistente e ideação suicida, proporcionando redução significativa dos sintomas depressivos nas primeiras horas ou dias após a administração. Entretanto, seu uso requer monitorização devido ao potencial para efeitos dissociativos,

aumento transitório da pressão arterial e necessidade de acompanhamento especializado. Ambas as estratégias representam avanços importantes, principalmente para pacientes com resposta insuficiente aos tratamentos convencionais. Conclusão: A cariprazina e a cetamina/escetamina ampliam as opções terapêuticas no transtorno afetivo bipolar, oferecendo benefícios relevantes em pacientes selecionados. A escolha do tratamento deve ser individualizada, considerando eficácia, perfil de segurança e acompanhamento clínico contínuo.

Palavras-chave: Transtorno afetivo bipolar; Cariprazina; Cetamina; Escetamina; Depressão bipolar; Psiquiatria.

Therapeutic Advances in Bipolar Disorder: Clinical Applications of Cariprazine and Ketamine/Esketamine

ABSTRACT

Introduction: Bipolar disorder is a chronic psychiatric condition characterized by alternating episodes of mania, hypomania, and depression, leading to significant functional, cognitive, and social impairment. Despite the availability of mood stabilizers and antipsychotics, a substantial proportion of patients experience inadequate response or recurrent mood episodes. In this context, novel pharmacological approaches have expanded therapeutic possibilities. Cariprazine, a third-generation antipsychotic with preferential activity at dopamine D3 receptors, and ketamine/esketamine, modulators of glutamatergic neurotransmission, have emerged as promising options for managing different phases of the disorder. **Objective:** To review current evidence regarding the efficacy, safety, and clinical applications of cariprazine and ketamine/esketamine in the treatment of bipolar disorder. **Methodology:** A narrative literature review was conducted using the PubMed, SciELO, and Virtual Health Library (VHL) databases. Scientific articles, systematic reviews, and guidelines from recognized psychiatric societies were selected, prioritizing studies addressing the efficacy, safety profile, clinical indications, and therapeutic limitations of these medications. **Discussion/Results:** Cariprazine has demonstrated efficacy in the treatment of manic, mixed, and depressive episodes of bipolar disorder, providing symptom improvement with a favorable tolerability profile. The most common adverse effects include akathisia, insomnia, and mild extrapyramidal symptoms. Intravenous ketamine and intranasal esketamine have shown rapid onset of action, particularly in patients with treatment-resistant bipolar depression and suicidal ideation, producing significant reductions in depressive symptoms within hours to days after administration. However, their use requires careful monitoring because of the potential for dissociative effects, transient increases in blood pressure, and the need for specialized clinical supervision. Both therapies represent important advances, especially for patients with inadequate response to conventional treatments. **Conclusion:** Cariprazine and ketamine/esketamine have expanded therapeutic options for bipolar disorder, offering meaningful benefits for selected patients. Treatment decisions should be individualized, taking into account efficacy, safety profile, and continuous clinical follow-up.

Keywords: Bipolar disorder; Cariprazine; Ketamine; Esketamine; Bipolar depression;



Psychiatry.

Instituição afiliada – 1- Universidade de Marília, 2- Universidade Anhembi Morumbi, 3- Faculdade Sao Leopoldo Mandic, 4- Centro Universitário Max Planck, 5- Centro Universitário Autônomo do Brasil, 6- Centro Universitário de Várzea Grande, 7- Universidade Estácio de Sá, 8- Centro Universitário Facisa, 9- Universidade Nove de Julho, 10- Faculdade de Medicina Nova Esperança, 11- Universidade Federal do Piauí, 12- Faculdade Ciências Médicas Afya, 13- Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 14- Universidade Católica de Pelotas

Autor correspondente: *Rafaela Cristine Guimarães* rnmguimaraes@gmail.com

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



INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica crônica, recorrente e de elevada complexidade clínica, caracterizada pela ocorrência de episódios de mania, hipomania, depressão e estados mistos, intercalados por períodos de remissão parcial ou completa. Sua relevância em saúde pública decorre não apenas da elevada prevalência, estimada entre 1% e 2% da população para os subtipos clássicos, mas também do expressivo impacto sobre a funcionalidade, relações interpessoais, desempenho ocupacional e qualidade de vida. Além disso, o TAB está associado a aumento da morbimortalidade, maior incidência de doenças cardiovasculares e metabólicas, abuso de substâncias e um dos maiores riscos de suicídio entre os transtornos psiquiátricos, tornando imprescindível o desenvolvimento de estratégias terapêuticas capazes de promover estabilização clínica duradoura e redução das recaídas (YATHAM et al., 2023).

Nas últimas décadas, importantes avanços ocorreram na compreensão da fisiopatologia do transtorno bipolar. Atualmente, reconhece-se que sua origem envolve a interação entre fatores genéticos, ambientais e neurobiológicos, resultando em alterações na neurotransmissão dopaminérgica, serotoninérgica, glutamatérgica e gabaérgica, além de disfunções relacionadas à neuroplasticidade, processos inflamatórios, estresse oxidativo e funcionamento mitocondrial. Essa visão ampliada permitiu compreender que o TAB não se limita a alterações do humor, mas representa uma doença sistêmica e progressiva, na qual episódios recorrentes podem contribuir para prejuízo cognitivo e funcional cumulativo. Consequentemente, o tratamento moderno passou a priorizar não apenas o controle dos episódios agudos, mas também a prevenção de recorrências e a preservação da funcionalidade em longo prazo (GRANDE et al., 2016).

Embora o lítio permaneça como referência entre os estabilizadores do humor e medicamentos como valproato, lamotrigina, quetiapina e olanzapina apresentem eficácia comprovada em diferentes fases da doença, uma parcela significativa dos

pacientes permanece sintomática mesmo após o tratamento adequado. A depressão bipolar representa o maior desafio terapêutico, por corresponder ao período de maior duração ao longo da evolução da doença e estar diretamente relacionada à incapacidade funcional, perda da qualidade de vida e maior risco de comportamento suicida. Diferentemente da mania, para a qual existem diversas opções farmacológicas eficazes, o tratamento da depressão bipolar ainda apresenta limitações importantes, principalmente devido ao risco de indução de mania pelos antidepressivos convencionais e à resposta insatisfatória observada em muitos pacientes. As recomendações atualizadas da Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) e da International Society for Bipolar Disorders (ISBD) reforçam a necessidade de individualização terapêutica e da incorporação de novas evidências científicas ao manejo clínico desses pacientes (YATHAM *et al.*, 2023).

Nesse cenário, a cariprazina desponta como um dos principais avanços farmacológicos recentes. Trata-se de um antipsicótico de terceira geração caracterizado por agonismo parcial sobre receptores dopaminérgicos D2 e, principalmente, D3, apresentando afinidade significativamente maior por este último subtipo. Essa característica farmacodinâmica diferencia a cariprazina de outros antipsicóticos atípicos, uma vez que os receptores D3 estão relacionados a mecanismos envolvidos na cognição, motivação e processamento emocional. Além disso, o fármaco exerce atividade parcial sobre receptores serotoninérgicos 5-HT1A e antagonismo sobre receptores 5-HT2B, contribuindo para um perfil clínico favorável. Ensaios clínicos randomizados demonstraram eficácia consistente tanto no tratamento da mania aguda quanto da depressão bipolar tipo I, com perfil de segurança aceitável, destacando-se acatisia, insônia e sintomas extrapiramidais leves como os eventos adversos mais frequentemente observados (CALABRESE *et al.*, 2020).

Paralelamente, o desenvolvimento da cetamina e da escetamina inaugurou uma nova perspectiva terapêutica ao introduzir a modulação glutamatérgica como alvo farmacológico. Diferentemente dos antidepressivos tradicionais, cuja ação depende predominantemente da neurotransmissão monoaminérgica e pode demandar semanas

para produzir resposta clínica, a cetamina atua como antagonista dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), promovendo aumento da neurotransmissão mediada por receptores AMPA, ativação da via mTOR e estímulo à neuroplasticidade sináptica. Esses mecanismos justificam o rápido efeito antidepressivo observado em pacientes com depressão resistente, frequentemente nas primeiras horas após a administração. A escetamina, enantiômero S da cetamina, desenvolvida para administração intranasal, apresentou resultados semelhantes em populações selecionadas, consolidando-se como alternativa promissora para indivíduos com depressão bipolar resistente e elevado risco de suicídio, embora seu uso ainda exija monitorização especializada devido aos efeitos dissociativos transitórios e às alterações pressóricas observadas durante a administração (MCDONALD *et al.*, 2021; BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021).

Apesar dos resultados encorajadores, persistem desafios relacionados à definição dos pacientes que mais se beneficiam dessas terapias, ao estabelecimento da duração ideal do tratamento e à avaliação da segurança em longo prazo. Diretrizes recentes da World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) e da CANMAT/ISBD ressaltam que a utilização desses fármacos deve ocorrer de maneira individualizada, considerando características clínicas, histórico terapêutico, comorbidades, risco de efeitos adversos e preferências do paciente. Dessa forma, a incorporação da cariprazina e da cetamina/escetamina representa uma importante evolução no tratamento do transtorno afetivo bipolar, especialmente diante da necessidade de ampliar as opções para pacientes com resposta insuficiente às estratégias convencionais. Nesse contexto, torna-se fundamental revisar criticamente as evidências mais recentes acerca da eficácia, segurança e aplicações clínicas desses medicamentos, contribuindo para uma prática psiquiátrica cada vez mais fundamentada em evidências científicas e orientada para melhores desfechos clínicos.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, delineamento metodológico escolhido por possibilitar a integração crítica e contextualizada das evidências científicas disponíveis acerca dos avanços terapêuticos

no tratamento do transtorno afetivo bipolar, com enfoque específico na utilização da cariprazina e da cetamina/escetamina. Diferentemente das revisões sistemáticas, a revisão narrativa permite a análise abrangente da produção científica, favorecendo a discussão dos aspectos farmacológicos, clínicos e terapêuticos relacionados ao tema, bem como a comparação entre diferentes tipos de estudos e diretrizes clínicas publicadas por sociedades científicas reconhecidas. Esse tipo de revisão é amplamente empregado para sintetizar conhecimentos atualizados sobre temas de relevância clínica e subsidiar a prática baseada em evidências.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), por concentrarem publicações nacionais e internacionais de elevada qualidade metodológica na área das ciências da saúde. Foram utilizados descritores indexados nos vocabulários Medical Subject Headings (MeSH) e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR, com o objetivo de ampliar a sensibilidade e a especificidade das estratégias de busca. Entre os principais termos empregados destacam-se: Bipolar Disorder, Cariprazine, Ketamine, Esketamine, Treatment, Bipolar Depression, Mania, Mood Stabilizers, Transtorno Afetivo Bipolar, Cariprazina, Cetamina e Escetamina.

Foram incluídos artigos publicados entre janeiro de 2016 e junho de 2026, período selecionado por contemplar os estudos mais recentes sobre a utilização clínica da cariprazina e da cetamina/escetamina no transtorno afetivo bipolar, incluindo ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, revisões narrativas, revisões sistemáticas, metanálises, consensos e diretrizes elaboradas por sociedades médicas de reconhecida relevância científica, como a Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), a International Society for Bipolar Disorders (ISBD), a World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) e a American Psychiatric Association (APA). Também foram priorizados estudos publicados em periódicos de elevado impacto na área da psiquiatria, incluindo The Lancet, American Journal of Psychiatry, Bipolar Disorders, Journal of Affective Disorders, Molecular Psychiatry e

World Journal of Biological Psychiatry.

Os critérios de inclusão compreenderam publicações disponíveis na íntegra, redigidas em português ou inglês, que abordassem a eficácia clínica, o perfil de segurança, os mecanismos farmacológicos, as indicações terapêuticas e as limitações do uso da cariprazina e da cetamina/escetamina em pacientes adultos diagnosticados com transtorno afetivo bipolar. Foram excluídos estudos duplicados, relatos de caso isolados, cartas ao editor, resumos de congressos sem texto completo, publicações com dados insuficientes para análise, estudos experimentais exclusivamente pré-clínicos e artigos cujo foco principal não estivesse relacionado ao tratamento farmacológico do transtorno bipolar.

Após a identificação das publicações, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos para avaliação inicial da pertinência ao objetivo proposto. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram analisados integralmente, sendo extraídas informações referentes ao delineamento metodológico, população estudada, intervenções empregadas, principais desfechos clínicos, perfil de segurança, limitações e conclusões dos autores. Posteriormente, realizou-se uma síntese narrativa das evidências, buscando identificar convergências, divergências e lacunas existentes na literatura contemporânea. A organização dos resultados priorizou a discussão da eficácia da cariprazina nas diferentes fases do transtorno bipolar, bem como das aplicações clínicas da cetamina e da escetamina na depressão bipolar resistente e na redução da ideação suicida, proporcionando uma análise crítica fundamentada nas evidências científicas mais atuais disponíveis.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise dos estudos publicados na última década demonstra que a incorporação da cariprazina e da cetamina/escetamina representa uma das principais evoluções farmacológicas recentes no tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB), sobretudo diante da limitação terapêutica observada em pacientes com resposta insuficiente aos estabilizadores de humor e antipsicóticos tradicionalmente utilizados.

Os resultados disponíveis evidenciam que essas estratégias atuam em mecanismos neurobiológicos distintos, possibilitando abordagens mais individualizadas de acordo com a fase clínica da doença e o perfil do paciente. As evidências também reforçam que a escolha do tratamento deve considerar eficácia, tolerabilidade, risco de recorrência e presença de sintomas predominantes, especialmente durante episódios depressivos, reconhecidamente associados à maior incapacidade funcional e ao maior risco de suicídio (NIERENBERG *et al.*, 2023).

Em relação à cariprazina, os ensaios clínicos e metanálises demonstram benefício consistente na redução da sintomatologia maníaca aguda e dos episódios mistos, além de eficácia significativa na depressão bipolar tipo I. Seu mecanismo de agonismo parcial sobre receptores dopaminérgicos D3 e D2 favorece maior controle dos sintomas afetivos com menor comprometimento metabólico quando comparado a alguns antipsicóticos de segunda geração. A elevada afinidade pelos receptores D3 parece contribuir para melhora de sintomas relacionados à motivação, cognição e funcionamento psicossocial, aspectos frequentemente persistentes mesmo após a estabilização clínica. Esses achados reforçam que a cariprazina não atua apenas sobre os sintomas agudos, mas pode favorecer recuperação funcional mais ampla em pacientes selecionados (PINTO *et al.*, 2020; RAGGUETT; MCINTYRE, 2019).

Outro aspecto relevante observado nos estudos refere-se ao perfil de segurança da cariprazina. Embora acatisia, insônia, inquietação motora e sintomas extrapiramidais leves constituam os eventos adversos mais frequentemente relatados, a incidência de ganho ponderal importante, alterações glicêmicas e dislipidemias mostrou-se inferior à observada com alguns antipsicóticos amplamente utilizados na prática clínica. Essa característica assume importância especial em pacientes bipolares, considerando a elevada prevalência de síndrome metabólica, obesidade e doenças cardiovasculares nessa população. Entretanto, a monitorização clínica permanece necessária, principalmente durante o período inicial de titulação da dose, quando os efeitos extrapiramidais tendem a ocorrer com maior frequência (PINTO *et al.*, 2020; YATHAM *et al.*, 2020).

No que diz respeito à cetamina e à escetamina, os resultados encontrados confirmam sua relevância principalmente no tratamento da depressão bipolar resistente. Diferentemente dos antidepressivos convencionais, cuja resposta clínica costuma ocorrer após várias semanas, esses medicamentos apresentam início de ação rápido, frequentemente observado nas primeiras 24 horas após a administração. Esse efeito representa importante avanço terapêutico para pacientes com intenso sofrimento psíquico ou elevado risco de suicídio, nos quais a demora para obtenção de resposta pode comprometer significativamente o prognóstico clínico. A modulação do sistema glutamatérgico, associada ao aumento da plasticidade sináptica e ao fortalecimento das conexões neuronais, constitui atualmente uma das principais hipóteses para explicar essa resposta antidepressiva precoce (BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021).

Os estudos também demonstram que a redução da ideação suicida após o uso da cetamina ocorre independentemente da remissão completa dos sintomas depressivos em parte dos pacientes, sugerindo mecanismo terapêutico próprio sobre circuitos neurais relacionados ao comportamento suicida. Essa característica diferencia a cetamina dos tratamentos tradicionais e justifica seu emprego em situações clínicas específicas, desde que realizado em ambiente especializado e com monitorização adequada. Apesar da eficácia observada, os benefícios tendem a apresentar duração limitada, tornando frequente a necessidade de aplicações seriadas associadas à manutenção do tratamento farmacológico convencional (BAHJI; VAZQUEZ; ZARATE, 2021; MCDONALD et al., 2021).

Em relação à segurança, tanto a cetamina intravenosa quanto a escetamina intranasal apresentaram perfil aceitável quando administradas conforme protocolos clínicos estabelecidos. Os efeitos adversos mais frequentes incluem dissociação transitória, tontura, náuseas, sonolência e elevação temporária da pressão arterial, geralmente resolvidos poucas horas após a administração. A literatura disponível não demonstra aumento consistente da ocorrência de episódios maníacos quando os

pacientes são adequadamente selecionados e permanecem em uso concomitante de estabilizadores do humor, embora essa possibilidade continue sendo motivo de vigilância durante o acompanhamento clínico. Consequentemente, sociedades científicas recomendam que esses medicamentos sejam utilizados preferencialmente em centros especializados e por profissionais experientes no manejo do transtorno bipolar (YATHAM *et al.*, 2018; WFSBP, 2023).

Outro aspecto observado foi a crescente valorização do tratamento individualizado. As diretrizes internacionais ressaltam que nenhuma estratégia farmacológica deve ser considerada universalmente superior, sendo indispensável avaliar fatores como histórico de resposta terapêutica, presença de sintomas psicóticos, comorbidades clínicas, risco metabólico, adesão ao tratamento e preferências do paciente. Nesse contexto, a cariprazina surge como alternativa particularmente útil para episódios maníacos, mistos e depressivos do transtorno bipolar tipo I, enquanto a cetamina e a escetamina assumem papel mais específico em pacientes com depressão bipolar resistente ou com necessidade de rápida redução da ideação suicida. Dessa forma, ambas as abordagens complementam, e não substituem, os estabilizadores do humor já consolidados na prática clínica (YATHAM *et al.*, 2018; RAGGUETT; MCINTYRE, 2019).

Por fim, embora os resultados disponíveis sejam favoráveis, ainda existem lacunas relacionadas à efetividade em longo prazo, ao impacto sobre prevenção de recorrências e ao estabelecimento dos esquemas ideais de manutenção terapêutica. Novos ensaios clínicos com maior tempo de seguimento e populações mais heterogêneas poderão esclarecer essas questões e ampliar a aplicabilidade dessas terapias. Ainda assim, o conjunto das evidências atuais demonstra que a cariprazina e a cetamina/escetamina representam avanços relevantes no manejo do transtorno afetivo bipolar, especialmente quando empregadas de forma individualizada, fundamentada em evidências e integrada ao acompanhamento multiprofissional contínuo (ROZA; SANTOS LOPES; PASSOS, 2020; PINTO *et al.*, 2020)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O transtorno afetivo bipolar permanece como uma condição psiquiátrica de elevada complexidade clínica, caracterizada por recorrência, importante impacto funcional e necessidade de estratégias terapêuticas capazes de promover estabilização dos sintomas e melhora da qualidade de vida. A análise da literatura evidencia que a cariprazina e a cetamina/escetamina ampliaram as possibilidades de tratamento ao oferecerem mecanismos de ação distintos dos fármacos tradicionalmente empregados. Enquanto a cariprazina demonstrou eficácia consistente no manejo dos episódios maníacos, mistos e depressivos do transtorno bipolar tipo I, a cetamina e a escetamina destacaram-se pela rápida ação antidepressiva e pelo potencial de redução da ideação suicida em pacientes com depressão bipolar resistente, representando alternativas promissoras em situações clínicas específicas.

Apesar dos resultados favoráveis, a utilização dessas terapias deve ocorrer de forma criteriosa, considerando o perfil clínico do paciente, a presença de comorbidades, o histórico de resposta aos tratamentos prévios e a possibilidade de eventos adversos. As evidências atuais reforçam que essas intervenções não substituem os estabilizadores do humor consagrados, mas complementam o arsenal terapêutico disponível, favorecendo uma abordagem mais individualizada e alinhada aos princípios da medicina baseada em evidências. Nesse contexto, a integração entre tratamento farmacológico, acompanhamento psiquiátrico contínuo e intervenções psicossociais permanece fundamental para reduzir recaídas, melhorar a adesão terapêutica e promover recuperação funcional duradoura.

Por fim, observa-se que, embora os avanços recentes sejam significativos, ainda são necessários estudos com maior tempo de seguimento para esclarecer aspectos relacionados à segurança em longo prazo, à manutenção da resposta clínica e ao impacto dessas terapias na prevenção de recorrências. A continuidade das pesquisas contribuirá para aperfeiçoar os protocolos de tratamento e ampliar a compreensão sobre o papel da cariprazina e da cetamina/escetamina no manejo do transtorno afetivo bipolar. Dessa forma, a incorporação dessas estratégias, quando fundamentada em

evidências científicas e aplicada de maneira individualizada, representa um importante avanço na assistência aos pacientes acometidos por essa condição.

REFERÊNCIAS

BAHJI, Anees; VÁZQUEZ, Gustavo H.; ZARATE JUNIOR, Carlos A. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 278, p. 542-555, 2021.

BAHJI, Anees; VÁZQUEZ, Gustavo H.; ZARATE JUNIOR, Carlos A. Ketamine for bipolar depression: systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, Oxford, v. 24, n. 7, p. 535-541, 2021.

CALABRESE, Joseph R. et al. Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: a double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *American Journal of Psychiatry*, Washington, DC, v. 177, n. 5, p. 439-448, 2020.

EARLEY, Willie et al. Cariprazine treatment of bipolar depression: a randomized double-blind placebo-controlled phase 3 study. *American Journal of Psychiatry*, Washington, DC, v. 176, n. 6, p. 439-448, 2019. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.18070824.

GRANDE, Iria et al. Bipolar disorder. *The Lancet*, London, v. 387, n. 10027, p. 1561-1572, 2016. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00241-X.

KERAMATIAN, Kamyar; CHITHRA, Nellai K.; YATHAM, Lakshmi N. The CANMAT and ISBD guidelines for the treatment of bipolar disorder: summary and a 2023 update of evidence. *Focus*, Washington, DC, v. 21, n. 4, p. 344-353, 2023. DOI: 10.1176/appi.focus.20230009.

MARTINS-CORREIA, João et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 362, p. 297-307, 2024. DOI: 10.1016/j.jad.2024.06.099.

MCDONALD, William M. et al. Ketamine and esketamine for bipolar depression: a review of clinical evidence. *Current Psychiatry Reports*, New York, v. 23, n. 11, 2021.

MCINTYRE, Roger S. et al. Cariprazine for the treatment of bipolar mania with mixed features: a post hoc pooled analysis of 3 trials. *Journal of Affective Disorders*, Amsterdam, v. 257, p. 600-606, 2019. DOI: 10.1016/j.jad.2019.07.020.

NIERENBERG, Andrew A. et al. Diagnosis and treatment of bipolar disorder: a review. *JAMA*, Chicago, v. 330, n. 14, p. 1370-1380, 2023. DOI: 10.1001/jama.2023.18588.

PINTO, Jairo Vinícius et al. Cariprazine in the treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders*, Hoboken, v. 22, n. 4, p. 360-371, 2020. DOI: 10.1111/bdi.12850.

RAGGUETT, Renee-Marie; MCINTYRE, Roger S. Cariprazine for the treatment of bipolar depression: a review. *Expert Review of Neurotherapeutics*, London, v. 19, n. 4, p. 317-323, 2019. DOI: 10.1080/14737175.2019.1580571.

ROZA, Thiago H.; SANTOS LOPES, Sarah L.; PASSOS, Ives C. Cariprazine for acute mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Hoboken, v. 22, n. 7, p. 759-760, 2020. DOI: 10.1111/bdi.12979.

TARCHI, Livio et al. Efficacy of cariprazine in the psychosis spectrum: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials in schizophrenia and bipolar disorder. *CNS Drugs*, Auckland, v. 38, n. 12, p. 961-971, 2024. DOI: 10.1007/s40263-024-01125-9.

WORLD FEDERATION OF SOCIETIES OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY (WFSBP). Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2023. *The World Journal of Biological Psychiatry*, London, 2023.

YATHAM, Lakshmi N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, Hoboken, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018. DOI: 10.1111/bdi.12609.



YATHAM, Lakshmi N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disorders*, Hoboken, v. 23, n. 8, p. 767-788, 2021. DOI: 10.1111/bdi.13135.