

TRANSTORNO BIPOLAR: UMA AVALIAÇÃO DAS TERAPÊUTICAS EMPREGADAS

BIPOLAR DISORDER: AN EVALUATION OF THE THERAPEUTICS USED

Ivana Caroline Silva Bergamin^{1*}, Rodrigo Dourado², Douglas J. Angel³, Eufrasia Santos Cadornin⁴

1. Acadêmico de Medicina. Centro Universitário Uninorte, AC, Brasil

2. Docente do Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, AC, Brasil.

3. Docente do Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, AC, Brasil.

4. Docente do Centro Universitário Uninorte, Rio Branco, AC, Brasil. ORCID:

<https://orcid.org/0000-0003-0438-1982>

*Autor correspondente: ivana_bergamim@hotmail.com.

RESUMO

Objetivo: O presente estudo visa descrever as diferentes abordagens terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas utilizadas no tratamento do Transtorno Bipolar, encontradas na literatura.

Método: Trata-se de pesquisa que envolve uma revisão da literatura científica, que se baseia na exploração de diversas fontes bibliográficas utilizando as bases de dados Medline, Scielo, PsychoINFO, Lilacs e Cochrane Data Bank, em que foram procurados artigos originais e revisões acerca das abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento do transtorno bipolar.

Resultados: constata-se que a terapia farmacológica de escolha para os episódios maníacos agudos é o estabilizador de humor lítio, o anticonvulsivante divalproato e antipsicóticos atípicos, como olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona e paliperidona. Já como uma segunda opção de tratamento, o mais indicado seria a carbamazepina, um anticonvulsivante, e o haloperidol, um antipsicótico de primeira geração.

Conclusão: Estudos adicionais são necessários para ampliar a discussão a respeito desse espectro. O investimento em novas pesquisas pode favorecer a identificação dos marcadores biológicos para o TB com o objetivo de aprimorar as definições diagnósticas atuais e proporcionar tratamentos cada vez mais particularizados e mais eficazes.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar – TB. Depressão. Aspectos Clínicos. Terapêutica.

ABSTRACT

Objective: The present study aims to describe the different therapeutic, pharmacological and non-pharmacological approaches used in the treatment of bipolar disorder, found in the literature.

Method: This is research that involves a review of scientific literature, which is based on the exploration of various bibliographic sources using the Medline, Scielo, PsychoINFO, Lilacs and Cochrane Data Bank databases, in which original articles and reviews about of therapeutic approaches used in the treatment of bipolar disorder.

Results: it appears that the pharmacological therapy of choice for acute manic episodes is the mood stabilizer lithium, the anticonvulsant divalproex and atypical antipsychotics, such

as olanzapine, risperidone, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone and paliperidone. As a second treatment option, the most recommended would be carbamazepine, an anticonvulsant, and haloperidol, a first generation antipsychotic.

Conclusion: Additional studies are necessary to expand the discussion regarding this spectrum. Investment in new research can favor the identification of biological markers for TB with the aim of improving current diagnostic definitions and providing increasingly individualized and more effective treatments.

Keywords: Bipolar Disorder – BD. Depression. Clinical Aspects. Therapy.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar - TB é uma doença crônica com altos índices de morbidade e mortalidade no mundo; também conhecido como Transtorno Afetivo Bipolar - TAB, é uma doença mental classificada em transtornos bipolares tipo I (um ou mais episódios maníacos ou episódios mistos), tipo II (um ou mais episódios depressivos maiores acompanhados por, pelo menos, um episódio hipomaníaco), ciclotímicos (perturbação crônica e flutuante do humor) e aqueles sem outra especificação, também encontrado nas literaturas com o termo de especificador “com ciclagem rápida”¹

O curso clínico do TB é bastante variável, podendo começar ao longo do ciclo de vida, ou seja, em diversas fases, estudos apontam que os sintomas da doença surgem mais cedo do que no Transtorno Depressivo Maior. A idade média do primeiro episódio do TB-I é na adolescência em torno dos 18 anos, enquanto o TB-II tem o início dos sintomas em torno dos 25 anos de idade. O

aparecimento dos primeiros indícios de sintomas maníacos (TB-I) ao final da idade adulta ou na terceira idade pode indicar a existência de outras condições médicas, tais quadros de demência fronto-temporal, ou de abstinência de substâncias, e devem ser investigados².

Basicamente os sintomas apresentados por esses pacientes cursam entre dois polos, a mania ou a hipomania em um polo, e a depressão em outro polo. O paciente com a condição supracitada transita nos dois polos, de diferentes formas, ou seja, o mesmo paciente tem períodos sintomáticos de depressão, apatia, tristeza e períodos de mania, onde o sentimento é o contrário do depressivo, é euforia³.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TB é a sexta causa de incapacidade e a terceira entre as doenças mentais, após depressão unipolar e esquizofrenia, que cursam com maior carga⁴, como na maioria dos transtornos mentais, não apenas o paciente está adoecido, e sim toda a rede de apoio, composta por familiares e

amigos, que também sofrem as consequências de um tratamento ineficaz⁵. Vale ressaltar que intervenções psicoeducativas que envolvem não só os pacientes, mas também suas famílias, desempenham um papel de grande importância no manejo do TB, melhorando o enfrentamento do diagnóstico em si e a adesão ao tratamento⁶.

O tratamento do TB envolve tanto intervenções farmacológicas, quanto intervenções psicossociais. Terapias farmacológicas, com estabilizadores de humor, anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos, são fundamentais para o controle dos episódios agudos e a longo prazo. A psicoterapia, principalmente a cognitivo-comportamental, é indicada como terapia adjuvante visando à melhora da adesão ao tratamento, a prevenção de recaídas e o manejo dos sintomas residuais⁷.

Como em qualquer tratamento de outras patologias crônicas, a adesão dos pacientes é essencial para o sucesso da terapia, no entanto, para que isso ocorra é necessário que os fármacos sejam idealmente estudados e que seus efeitos sejam observados, além da avaliação de tolerabilidade dessas drogas e descrição dos seus possíveis efeitos adversos de forma mais completa e clara⁸.

Acerca do tratamento farmacológico, os estabilizadores de humor (carbonato de lítio e ácido valproico) e os antipsicóticos

atípicos (quetiapina e a olanzapina) se encontram entre as opções farmacológicas de primeira linha.⁹ Embora a eficácia apresentada por esses fármacos seja extremamente significativa no controle da sintomatologia do transtorno, a grande maioria dos pacientes tende a conviver com vários efeitos colaterais, onde-se pode citar: sedação, aumento de peso, boca seca, tontura, letargia, déficits cognitivos e até mesmo o risco de intoxicação, se não for monitorado o nível de sua concentração no organismo, como é o caso do Lítio¹⁰.

Portanto, o presente estudo visa descrever as diferentes abordagens terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas utilizadas no tratamento do Transtorno Bipolar, encontradas na literatura.

MÉTODO

Refere-se a um estudo descritivo a partir de revisão integrativa de literatura, com base na exploração de diversas fontes bibliográficas, utilizando as bases de dados Medline, Scielo, PsychoINFO, Lilacs e Cochrane Data Bank, em que foram procurados artigos originais e revisões acerca das abordagens terapêuticas utilizadas no tratamento do transtorno bipolar, buscando-se os seguintes termos: “bipolar disorder”, “tratamento do transtorno bipolar” e

“psychotherapy”. Também foram revisadas as referências bibliográficas dos principais artigos pesquisados com o objetivo de localizar artigos que não foram encontrados por meio da busca eletrônica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir das bibliografias selecionadas, podemos dividir as terapias em dois grandes grupos: as que são de abordagens farmacológicas, ou seja, os medicamentos em si, abordagens não farmacológicas, que se trata das técnicas e abordagens psicoterapêuticas, que visam à redução dos sintomas e atuam como complemento às abordagens farmacológicas, além disso, atuam como ferramentas de extrema importância para a melhora e adesão ao tratamento.

No transtorno bipolar, existem períodos de quase ausência de sintomas (remissão) e outros com sintomas bem exacerbados. Os episódios podem durar semanas ou cerca de 3 a 6 meses. Chama-se de ciclo o tempo desde o início de um episódio até o seguinte. Algumas pessoas possuem menos ciclos/episódios, ocorrendo apenas algumas vezes em suas vidas, no entanto outras podem apresentar quatro ou mais episódios por ano, o que é denominado ciclagem rápida¹¹.

Apesar do TB ser essencialmente caracterizado pelos sintomas clássicos de

mania ou hipomania, a depressão costuma ser o quadro mais frequente e persistente nos pacientes, fato preocupante, pois é uma das principais causas de incapacitação. É comum os pacientes apresentarem múltiplos episódios de Depressão Maior antes da instalação do primeiro quadro de hipomania. Essas situações deixam evidente a dificuldade existente para o diagnóstico do transtorno. Cerca de 12% dos pacientes diagnosticados inicialmente com Transtorno Depressivo Maior - TDM, são rediagnosticados com TB, principalmente o do tipo II após a identificação de episódio hipomaniaco¹².

O tratamento do transtorno bipolar é bastante complexo devido a essa ciclagem entre episódios maníacos e episódios depressivos. Diante disso, a estabilização do humor se torna o principal objetivo terapêutico. Os fármacos estabilizadores de humor, como o lítio, valproato e carbamazepina, são frequentemente prescritos para prevenir episódios maníacos. Eles ajudam a estabilizar as flutuações de humor e reduzir a recorrência de episódios¹³.

O tratamento farmacológico tem como objetivo aliviar os sintomas agudos e prevenir novas crises. A primeira farmacoterapia a mostrar eficácia no tratamento da TB foi o lítio, que continua sendo bem utilizado em alguns casos¹⁴.

Hoje diante dos fatos expostos, outras classes de medicamentos estão sendo utilizadas para o tratamento, como os anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos.

O lítio é o agente que possui mais evidências como tratamento de manutenção no transtorno bipolar, vem sendo utilizado há mais de 50 anos no tratamento dessa patologia, sendo o primeiro fármaco aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) prevenindo principalmente recaídas de episódios maníacos¹⁵, ou seja, sugere a utilização do fármaco como um estabilizador de episódios maníacos. Entretanto, pode-se observar outros estudos em que o lítio é utilizado, principalmente como um antidepressivo que possui impacto positivo na redução do risco de suicídio¹⁶, destinando o objetivo do fármaco para prevenção dos episódios depressivos; e não maníacos.

Um estudo revelou que o Valproato possui um efeito profilático, principalmente contra episódios maníacos do que contra os episódios depressivos¹⁷. Outros estudos demonstram que o Valproato sozinho ou em combinação tem eficácia equivalente ao lítio e possivelmente maior que a carbamazepina¹⁸, sendo destinado apenas para os episódios depressivos, e não sendo a primeira escolha, uma que o

carbonato de Lítio possui muito mais tempo no mercado farmacêutico e mais estudos comprovando a sua eficiência no tratamento da TB.

As diretrizes da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry – WFSBP) optaram por não incluir o Valproato como uma escolha de primeira linha e consideraram o lítio como o fármaco mais efetivo na prevenção de recaída em longo prazo, especialmente para episódios maníacos¹⁹.

Embora alguns pesquisadores não acreditem no papel da Olanzapina como monoterapia no transtorno bipolar²⁰ existem evidências que rebatem essa opinião, colocando esse fármaco de uma forma positiva na manutenção do transtorno bipolar. O estudo visou comparar os efeitos da Olanzapina e do Divalproato durante o tratamento de mania por meio de um ensaio clínico aleatório, onde foi observado que o grupo que realizou o tratamento com Olanzapina apresentou uma melhora significativamente maior que a dos pacientes que realizaram o tratamento com o Divalproato, parecendo ser eficaz principalmente no tratamento de manutenção, pois apresentou efeitos tanto em sintomas maníacos como em sintomas depressivos, tratando ambos os

ciclos e indo completamente em contrapartida aos pesquisadores que nem se quer utilizam a Olanzapina no tratamento do transtorno afetivo bipolar²¹.

A Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment, o CANMAT, em conjunto com a Bipolar Disorder Association, apresentou um compilado de diretrizes voltado para o tratamento do TB, baseando-se em uma revisão das evidências presentes na literatura, onde determina que para o tratamento de episódios maníacos agudos a terapia farmacológica de melhor escolha e a mais indicada para esses episódios é o estabilizador de humor lítio, o anticonvulsivante divalproato e antipsicóticos atípicos, como olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona e paliperidona. E coloca como uma segunda opção de tratamento, a administração da carbamazepina, um anticonvulsivante, e o haloperidol, um antipsicótico de primeira geração²².

Esses fármacos citados anteriormente podem ser usados sozinhos ou combinados. Entretanto, a adesão ao tratamento é muitas vezes dificultosa, uma vez que os pacientes com mania, comumente, não possuem uma percepção de sua doença, de forma que, acabam recusando a aceitar o tratamento²³. Em episódios maníacos agudos, antipsicóticos atípicos, como os

fármacos olanzapina e risperidona, podem ser usados com o objetivo de controlar sintomas mais severos e perigosos, como delírios e agitação²⁴.

Durante o processo de levantamento de dados, um fato que chama atenção é a indicação de antidepressivos para o tratamento de TB, fato esse que ainda é colocado em pauta nos mais recentes estudos, dividindo opiniões. Um estudo abordou em uma meta-análise sobre o uso dessa classe terapêutica na fase da depressão bipolar, e obteve resultados onde se constatou que o uso de antidepressivos no TB aparenta mais prejuízos que benefícios²⁵. No entanto, é enfatizado em diversos outros acervos que na prática terapêutica, enquanto os antidepressivos forem associados a estabilizadores do humor, os riscos de alteração abrupta dos episódios maníaco-depressivos tornam-se insignificantes²⁶.

Apesar de não existir um consenso sobre qual dos antipsicóticos estudados é o melhor para a terapia farmacológica do TB, os estudos mostram uma propensão maior do uso da quetiapina em comparação com o lítio, e esse fato se dá devido aos efeitos colaterais do carbonato de lítio, visto que pacientes em uso desse medicamento precisam realizar dosagens séricas periódicas pela chance de toxicidade por esse fármaco, que tem sua

faixa terapêutica muito próxima da tóxica²⁷.

Por fim, não houve um consenso entre todas as literaturas analisadas acerca de qual fármaco é superior durante o tratamento do transtorno bipolar (TB), se lítio ou quetiapina. Sabe-se que os dois fármacos fazem parte do tratamento, ambos tendo vantagens e desvantagens. Entretanto, pode-se afirmar que os efeitos colaterais advindos do tratamento com o fármaco quetiapina têm um peso maior quando colocamos em pauta a questão de não adesão ao tratamento por parte dos pacientes²⁸.

Podemos inferir que, para definir um estabilizador do humor, o fármaco deve ser eficaz nos episódios de mania e em estados mistos, não piorar mania ou depressão, não induzir mudança/ciclagem rápida, tratar depressão aguda bipolar, reduzir a frequência/gravidade de recorrências maníacas e depressivas²⁹. Mas com a ausência de um consenso estabelecido, o tratamento para o TB possui uma gama de possibilidades, de discordâncias e preferências autorais, que mudam até mesmo com a localidade dos estudos empregados, dificultando ainda mais um consenso universal.

O transtorno bipolar é uma enfermidade mental crônica, que gera um ônus bastante significativo para o paciente, para a sociedade e a todo sistema de

saúde. Este transtorno é, na grande maioria das vezes, associado ao uso de drogas, transtornos de ansiedade específicos ou generalizados, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, acarretando no aumentando do risco de suicídio. Diante de todo esse contexto, é ideal que o TB, assim como diversas outras patologias do ramo da psiquiatria, seja tratado e acompanhado por uma equipe multidisciplinar, casando o tratamento farmacológico com as psicoterapias adjuvantes³⁰.

O ideal seria que a decisão clínica fosse a união da medicina baseada em pesquisa e/ou evidências associadas aos fatores individuais de cada paciente. No entanto, outros fatores também influenciam na decisão clínica da prescrição medicamentosa, tais como a experiência prática com a droga; melhores posologias, para assim facilitar a administração e melhorar ainda mais a adesão por parte do paciente; custos do medicamentos, que interferem diretamente na continuidade do acompanhamento; familiaridade com a droga; questões sociais e socioeducativas, e não menos importante, a propaganda e preferência intensiva dos laboratórios, tanto da parte do profissional médico, quanto do paciente¹⁴.

O conhecimento detalhado e aprofundado das bases biológicas

também auxilia significativamente para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas mais direcionadas e eficazes para esses pacientes. Em uma análise, de um estudo quantitativo, é bem reforçada a carência de pesquisas e necessidades contínuas de intervenções voltadas para a melhoria da qualidade de vida das pessoas acometidas diariamente pelo transtorno bipolar³¹.

Até o momento, foram listadas diversas medidas farmacológicas disponíveis para o tratamento do TB, que vêm se mostrando eficientes no manejo dessa patologia, mesmo diante de todos os riscos de toxicidade e efeitos adversos. Além de todas essas vastas opções, foi encontrada na literatura a utilização de eletroconvulsoterapia, terapia essa pouco disseminada e utilizada, tendo em vista a grande necessidade de estudos acerca da mesma. A eletroconvulsoterapia é uma medida alternativa aos psicotrópicos tradicionais, voltada para os quadros bipolares, e auxilia significativamente na adesão dos pacientes que possuem pouca aceitação às medidas de tratamento mais utilizadas, como o Carbonato de Lítio³².

Apesar dos efeitos benéficos, a Eletroconvulsoterapia (ECT) como a melhora dos quadros bipolares, assim como a melhora do sono, e auxiliando no estado de relaxamento do paciente, não

descarta a isenção da apresentação de efeitos colaterais nesses pacientes. Mesmo se tratando de uma alternativa com menores efeitos colaterais e com um excelente custo-benefício quando comparada aos psicofármacos, mais estudos devem ser propostos para elaboração de diretrizes mais assertivas sobre o tema, uma vez que a nossa literatura ainda se encontra escassa, assim como o conhecimento dos novos profissionais médicos, onde uma pesquisa realizada em 2020 com universitários da área da saúde mostrou que 38,9% dos estudantes não possuem conhecimento sobre opções terapêuticas alternativas para o TB³³.

O tratamento não farmacológico desenvolve um papel fundamental durante o decorrer de toda a terapia medicamentosa, principalmente durante os episódios depressivo maiores. Grupos psicoeducativos e psicoterapêuticos nas abordagens cognitivo comportamental e interpessoal têm se mostrado eficazes no tratamento de episódios agudos de depressão e no tratamento de manutenção do TB. Os efeitos dessas apontam melhoras significativas no número de recaídas, nas frequentes alterações de humor, diminuição das hospitalizações, bem como melhorias na adesão ao tratamento³⁴.

Um estudo misto realizado, demonstrou que mais de 40% dos pacientes já abandonaram o tratamento, pelo menos, uma vez. Circunstâncias, como falta de escolaridade e, conseqüentemente, menor acesso e dificuldade ao acesso de informações, e déficit cognitivo foram levadas em conta como um dos fatores para tal fato de abandono do tratamento. Além disso, problemas relacionados a condições socioeconômicas, principalmente nas populações negligenciadas também foram relacionados. Vale ressaltar que, durante a realização deste estudo, foi relatado pelo autor que a coleta de dados foi dificultada por alguns fatores determinante, onde além do número abaixo do esperado para a amostra, também foi enfrentada pelos pesquisadores a não aceitação do diagnóstico de TB pelos pacientes, e a falta de interesse dos pacientes em participar da pesquisa também foi bem determinante³⁵.

Uma outra vertente de tratamento não medicamentoso inclui a psicopedagogia que deve ser ofertada para os pacientes com transtorno bipolar. Essa terapia visa ao reconhecimento de sinais precoces de recaída, e auxilia de uma forma bastante eficaz na conduta medicamentosa e abordagens médicas. Outras psicoterapias intensivas como a terapia

cognitivo-comportamental, terapia interpessoal e de ritmo social, com envolvimento ou não dos familiares, apresentam benefícios como melhora dos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes, além de serem de grande contribuição para os familiares saberem lidar com o diagnóstico de seus entes queridos. Vale ressaltar que, apesar de grandes benefícios, essas terapias são de acompanhamento contínuo, e deve-se levar em conta a disponibilidade financeira do paciente em questão³⁶.

Em particular, o tratamento do TB na terapia cognitivo-comportamental incorpora técnicas psicoeducacionais com o intuito de ensinar os pacientes sobre a sua patologia, a aumentar a adesão à medicação, aprender a monitorar as alterações de humor, apresentar formas de resolução de problemas, estratégias comportamentais para reduzir o estresse³⁶.

CONCLUSÃO

Diante dos fatos expostos, é possível identificar a grande complexidade enfrentada pelos serviços de saúde mental nos diagnósticos do transtorno bipolar e no seu tratamento, e um dos principais fatores que podemos inferir diante de tamanha dificuldade é devido a essa ciclagem entre episódios maníacos e episódios depressivos, sendo bem

provável que a estimativa de casos de TB em alguns serviços de saúde mental seja mascarada por diagnósticos errôneos da doença. Inúmeros pacientes que procuram atenção médica com queixas depressivas, quando estão na fase de hipomania, recebem inicialmente o diagnóstico de transtorno depressivo maior antes que seja investigada a ocorrência prévia de episódios de mania ou hipomania.

Um diagnóstico preciso é fundamental para a indicação correta do tratamento e determinação do prognóstico do paciente. Observa-se uma variedade de abordagens terapêuticas para o TB, incluindo medicamentos como o carbonato de lítio e antipsicóticos atípicos; com base na literatura, a Olanzapina, ziprasidona, e as combinações de haloperidol/prometazina e haloperidol/midazolam são eficazes no controle da agitação e comportamento violento através da tranquilização. Na prevenção de novos episódios afetivos, nenhuma medicação tem o nível de evidências do lítio, por ser o mais antigo, e conseqüentemente o mais estudado.

Embora as evidências de eficácia do divalproato e da carbamazepina, na prevenção de recorrências, permaneçam incertas, ambos são amplamente aceitos como tratamento padrão para o TB. Além disso, podemos afirmar que a psicoterapia

deve ser utilizada em associação com o tratamento farmacológico, pois promovem a diminuição na frequência e na duração dos episódios de humor, aumento da adesão à medicação, diminuição nas recaídas e melhoras gerais ao paciente.

As novas tecnologias estão cada vez mais presentes para auxiliar no tratamento do TB, porém a escassez de estudos atualizados e profissionais da área de saúde com o conhecimento inovado, impedem a sua utilização, fato que ocorre com o uso da Eletroconvulsoterapia, que oferta grandes e importantes contribuições para o enfrentamento dessa patologia, que vem sendo cada vez mais frequente na sociedade como um todo, independentemente de classe social e tornando-se uma comorbidade de alto impacto, e de grande potencial oneroso para a saúde pública nacional, assim como para toda a comunidade global.

Estudos adicionais são necessários para ampliar a discussão a respeito desse espectro. O investimento em novas pesquisas pode favorecer a identificação de marcadores biológicos para o TB com o objetivo de aprimorar as definições diagnósticas atuais e proporcionar tratamentos cada vez mais particularizados e mais eficazes. Vale salientar que, quando associamos ações existentes às novas tecnologias, além de

promovermos um maior auxílio aos pacientes, ofertamos grandes benefícios à população, diminuindo os problemas associados ao tratamento da doença, além de prevenir efeitos adversos e melhorar a aceitação ao tratamento, diminuindo cada vez mais a perda de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5**. Porto Alegre: Artmed, 2014.
2. APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
3. SANTOS, L. S. dos, et al. Lítio versus quetiapina no transtorno afetivo bipolar. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 9, p. e13662, 28 set. 2023.
4. Ferreira, E. S., Silva, M. de O., & Leal, T. L. M. de C. **Transtorno afetivo bipolar: uma revisão conceitual**. *Conjecturas*, 23(1), 244–254, 2023.
5. Magalhães PVS, Costa MH, Pinheiro RT. Epidemiologia do transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J (Org.). **Transtorno bipolar – teoria e clínica**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 21-3.
6. ALMEIDA, Vivaldo Gemaque et. al. Transtorno bipolar: características, diagnóstico diferencial e terapias atuais. *Revista Contemporânea*, v. 3, n. 8, p. 12192-12199, 2023.
7. FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz et al. Transtorno bipolar: desafios etiológicos, clínicos e terapêuticos. *Research, Society and Development*, v. 11, n. 14, p. e120111436224- e120111436224, 2022.
8. BUTLER M, et al. **Treatment of Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review**. Agency for Healthcare Research and Quality, 2018; 30329241.
9. GAMA, C. S. et al Tratamento farmacológico do transtorno bipolar. In: Kapczinski F, Quevedo J (Org.). **Transtorno bipolar – teoria e clínica**. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 197-214.
10. American Psychiatry Association (APA). **Practice Guideline for the Treatment of Patients with Bipolar Disorder**. 2th ed. Washington: APA; 2010.
11. CORYELL, W. Transtorno bipolar (Transtorno maníaco-depressivo). University of Iowa Carver -College of Medicine, 2021.
12. SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. Kaplan & Sadock: **Compêndio de Psiquiatria**. 11ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
13. YATHAM, L. N., et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society or Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the Management of Patients with Bipolar Disorder. **Bipolar Disorders**, 20(2), 97-170.
14. SOUZA, F. G. M. Tratamento do transtorno bipolar: eutimia. **Arch Clin Psychiatry**, v. 32, suppl. 1, p. 63-70, 2005.
15. BOWDEN, C.L.; CALABRESE, J.R., SACHS, G. et al and Lamictal 606 Study Group. - A Placebo-

- controlled 18-Month Trial of Lamotrigine and Lithium Maintenance Treatment in Recently Manic or Hypomanic Patients with Bipolar I Disorder. **Arch Gen Psychiatry** 60: 392-400, 2003.
16. TONDO, L.; HENNEN, J.; BALDESSARINI, R.J. - Lower Suicide Risk With Long-term Lithium Treatment in Major Affective Illness: a Meta-analysis. **Acta Psychiatr Scand** 104: 163-172, 2001.
17. BOWDEN, C.L.; CALABRESE, J.R.; MCELROY, S.L. *et al.* - A Randomized, Placebo-controlled 12-Month Trial of Divalproex and Lithium in Treatment of Outpatients with Bipolar I Disorder. Divalproex Maintenance Study Group. **Arch Gen Psychiatry** 57: 481-489, 2000.
18. DAVIS, J.M.; JANICAK, P.G.; HOGAN, D.M. - Mood Stabilizers in the Prevention of Recurrent Affective Disorders: a Meta-Analysis. **Acta Psychiatr Scand** 100: 406-417, 1999.
19. GRUNZE, H. *et al.* The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the longterm treatment of bipolar disorder. **World J Biol Psychiatry**. 2013; 14:154-219.
20. SOUZA, Fábio Gomes de Matos e. Tratamento do transtorno bipolar: eutimia. **Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo) [online]**. 2005, v. 32, suppl 1 Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000700010>>. Epub 02 Ago 2005. ISSN 1806-938X. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000700010>. Acesso em: 10 jun. 2024, pp. 63-70.
21. CIPRIANI, A., RENDELL, J., & GEDDES, J. R. (2010). Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **J Psychopharmacol**, 24(12), 1729-1738. doi:10.1177/0269881109106900.
22. CONDE, AG; FAGUNDES, MLM; MENDES-GOMES, J. Abordagens terapêuticas do episódio de mania no transtorno bipolar: **Revista Brasileira de Revisão de Saúde**, [S. l.], v. 4, pág. 13994– 14008, 2022. DOI: 10.34119/bjhrv5n4-167.
23. CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of anti-manic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, v. 378, n. 9799, p. 1306-15, 2011.
24. HENRY, C., & ETAIN, B. New ways to classify bipolar disorders: Going from categorical groups to symptom clusters or dimensions. **Current Psychiatry Reports**, 12(6), 505-511. 2010.
25. SIDOR, M. M.; MACQUEEN, G. M. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Psychiatry**. v. 72, n. 2, p. 67 - 156, fev, 2011.
- BOSAIPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Medicina (Ribeirão Preto)**. v. 50, n. 1, p. 72 - 84, fev, 2017.
26. HODGKIN D, *et al.* Prevalence and predictors of physician recommendations for medication adjustment in bipolar disorder treatment. **J Affect Disord**, 2018; 238:666-673.

27. DOS SANTOS, Lisiane Silveira et al. Lítio versus quetiapina no transtorno afetivo bipolar. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 9, p. e13662-e13662, 2023.
28. BOWDEN, CL.; SWANN, A.C.; CALABRESE, J.R. et al. - Maintenance Clinical Trials in Bipolar Disorder: Design Implications of the Divalproex-Lithium-Placebo Study. **Psychopharmacol Bul** 33(4): 693-639, 1997.
29. PORTO, Eluíza Ramos Silva Nogueira et al. Uma abordagem geral do transtorno bipolar. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 5, p. e12829-e12829, 2023.
30. DOS SANTOS ROMERO, Lisiane Silveira et al. Lítio versus quetiapina no transtorno afetivo bipolar. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 23, n. 9, p. e13662-e13662, 2023.
31. MENDONÇA, Matheus Jannuzzi Moreira et al. Eletroconvulsoterapia em pacientes com transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 11, p. e9229-e9229, 2021.
32. DA SILVA, Alana Luisa Sampaio et al. **Uso de plantas medicinais no tratamento de ansiedade no ambiente acadêmico**. 2020.
33. ELLISON, N.; MASON, O.; SCIOR, K. Bipolar disorder and stigma: a systematic review of the literature. **J Affect Disord.**, v. 151, n. 3, p. 805-20, 2013.
34. TORRES, Victória Maria Farias et al. Os impasses na continuidade no tratamento do paciente com Transtorno Afetivo Bipolar. 2023.
35. MIKLOWITZ D. J. et al. (2007). Psychosocial treatments for bipolar depression: A 1-year randomized trial from the Systematic Treatment Enhancement Program. **Arch Gen Psychiatry**. 64(4), 419-426.
36. BERK, M. et al. Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. **Bipolar Disord.**, v. 13, n. 1, p. 87-98, 2011.