

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

EMANUEL LUIZ FERREIRA

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS
ANTIPSIKÓTICOS NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: OVERVIEW DE
REVISÕES SISTEMÁTICAS

JOÃO PESSOA – PB

Março – 2025

EMANUEL LUIZ FERREIRA

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS
ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO
AFETIVO BIPOLAR: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.**

Orientadora: Profa. Dr^a Thais Teles de Souza

JOÃO PESSOA – PB

Março – 2025

**Catálogo na publicação Seção de Catalogação e
Classificação**

F368e Ferreira, Emanuel Luiz.

Eficácia, efetividade e segurança dos antipsicóticos
no tratamento do transtorno afetivo bipolar: overview
de revisões sistemáticas / Emanuel Luiz Ferreira. -
João Pessoa, 2025.

55 f.

Orientação: Thais Teles de Souza.
TCC (Graduação) - UFPB/ccs.

1. Transtorno afetivo bipolar. 2. Antipsicóticos. 3.
Overview. I. Souza, Thais Teles de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 616.89-008.485(043.2)

EMANUEL LUIZ FERREIRA

EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS
ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO
AFETIVO BIPOLAR: OVERVIEW DE REVISÕES SISTEMÁTICAS

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado a coordenação do
Curso de Graduação em Farmácia,
do Centro de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal da
Paraíba, como parte dos requisitos
para obtenção do grau de Bacharel
em Farmácia.**

Aprovado em 19 de março de 2025

Documento assinado digitalmente
 **THAIS TELES DE SOUZA**
Data: 08/04/2025 21:36:40-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Thais Teles de Souza (Orientadora)
Universidade Federal da Paraíba - UFPB

Documento assinado digitalmente
 **WALLERI CHRISTINI TORELLI REIS**
Data: 08/04/2025 21:43:55-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Walleri Christini Torreli Reis (Examinadora 1)
Universidade Federal da Paraíba

Documento assinado digitalmente
 **THAMARA DE OLIVEIRA MATOS**
Data: 09/04/2025 08:29:53-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

MsC. Thamara de Oliveira Matos (Examinadora 2)
Universidade Federal da Paraíba

DEDICATÓRIA:

À Deus, primeiramente, dedico meu TCC, por está me agraciando com a permissão de exercer meu propósito, que por sua vez é de intervir e auxiliar na cura diretamente e indiretamente. Segundo, quero agradecer ao meu pai, Manoel Luiz Ferreira, minha mãe, Eliane Feliciano da Silva Luna, meu irmão, Felipe Luiz Ferreira e a pessoa que sempre quis está entre nós para agradecer esse momento, que é minha vó ``Dona Zita`` in memorian.

Agradeço a Mirela, pela preocupação em revisar micologia comigo, dentre outras disciplinas, a Vivian, Renatha e Vera, por me acolherem, cada uma com sua maneira, à Gustavo pela ética e por ter me ajudado quando precisei, agradeço a lury por ter sido uma pessoa excepcional na minha vida e ter me acolhido em sua casa e momentos importantes da sua vida.

Dedico meu TCC, também, às minhas professoras da farmácia clínica Walleri e Thais por me inspirarem a cuidar de pessoas, até quando deixava de cuidar de mim. Agradeço as farmacêuticas Thamara e Camila, por me ajudarem nos atendimentos, a fim de mostrarem a semiologia e técnica mais vezes no acompanhamento dos pacientes em saúde mental. Agradeço a minha Aurizinha e Mazé pelas conversas descontraídas e especialmente a Auri, por sempre confiar no meu potencial na vida.

Agradeço a algumas meninas também, como Manu, Larissa e Fabianne pelas reflexões sobre autocuidado, terapia, espiritualidade e vida em geral. Enfim, a todos que passaram pela minha trajetória, assim como, quero agradecer a Rose por ter me ajudado na triagem desse trabalho.

Ferreira, E. L. EFICÁCIA, EFETIVIDADE E SEGURANÇA DOS ANTIPSICÓTICOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: OVERVIEW DE REVISÕES SISTÊMICAS. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidade Federal da Paraíba. 2025

RESUMO

Os transtornos mentais têm ganhado ênfase maior a cada ano, desde a reforma psiquiátrica, já que os indivíduos que muitas vezes possuem esses transtornos devem ser incluídos na sociedade de forma justa e respeitosa. E, que muitos desses transtornos possuem um teor incapacitante, como o transtorno afetivo bipolar (TAB), que muitos adultos são portadores, possuindo uma prevalência de 1 – 3% da população mundial. Esse transtorno é caracterizado pela mudança de humor, por alterações neuroquímicas, cujo a ciclagem de humor pode ser rápida ou demorada, a depender da farmacoterapia, da severidade do transtorno afetivo bipolar. Nesse sentido, os sintomas do TAB podem variar dependendo da fase, a qual o indivíduo está vivendo. As características da mania incluem elevação do humor, como euforia, já na hipomania, há uma desregulação comportamental e de humor, a qual, o paciente tem um hiper foco e maior energia para o trabalho, ou escola e atividades sexuais. Dentre outras fases, está a depressão, que por sua vez, há um decaimento do SNC, que corrobora em lentidão na fala, atividades do cotidiano e episódios mistos, que são caracterizados por psicose, disforia, acompanhados por sintomas de polaridade oposta. Esse estudo teve como objetivo avaliar a eficácia, efetividade e segurança dos antipsicóticos no tratamento do TAB. A partir disso, foram criados critérios de busca, a partir do acrônimo PICOS, a fim de serem aplicados em diferentes bases de dados, como MEDLINE/Pubmed, Scopus e Scielo. As etapas de triagem, elegibilidade e extração dos dados foram realizadas em duplicata em planilhas do Excel®. Foram encontrados 668 estudos. A partir da triagem por títulos e resumos foram incluídos 71 artigos, dos quais foram selecionados 52 artigos para serem lidos na íntegra e deles, 43 foram elegíveis. A fim de avaliar a qualidade dos estudos foram utilizados o AMSTAR. Após avaliação dos resultados, notou-se que os antipsicóticos são mais eficazes em associação com estabilizadores e humor, no entanto, a olanzapina e a quetiapina foram associadas a uma redução significativa dos sintomas maníacos e depressivos, enquanto o aripiprazol mostrou-se eficaz na prevenção de recaídas e existe um perfil de reações adversas a medicamentos, o que compromete a segurança. E, quando os antipsicóticos estão associados a ISRS possuem um grande potencial ciclotímico. Além disso, a quetiapina se mostrou, como único antipsicótico em monoterapia com potencial de redução sintomatológica da fase maníaca e depressiva. E, a asenapina possui um maior perfil de efetividade, com menores índices de desistência do tratamento em relação a eventos adversos.

Palavras-chave: Transtorno Afetivo Bipolar; Antipsicóticos; Overview

ABSTRACT

Mental disorders have gained increasing emphasis each year since the psychiatric reform, as individuals who often suffer from these disorders should be included in society in a fair and respectful manner. Many of these disorders are disabling, such as bipolar affective disorder (BPD), which affects many adults, with a prevalence of 1–3% of the global population. This disorder is characterized by mood swings caused by neurochemical changes, where the mood cycling can be fast or slow depending on pharmacotherapy and the severity of the bipolar affective disorder. In this sense, the symptoms of BPD can vary depending on the phase the individual is going through. Characteristics of mania include elevated mood, such as euphoria, while in hypomania, there is behavioral and mood dysregulation, with the patient having hyper-focus and greater energy for work, school, and sexual activities. Among other phases, depression leads to a decline in the central nervous system (CNS), which contributes to slow speech, daily activities, and mixed episodes, characterized by psychosis, dysphoria, accompanied by symptoms of the opposite polarity. The aim of this study was to evaluate the efficacy, effectiveness, and safety of BPD treatment, with the goal of comparing antipsychotics. To achieve this, search criteria were created based on the PICOS acronym, which were applied in various databases such as MEDLINE/PubMed, Scopus, and Scielo. The screening, eligibility, and data extraction steps were performed in duplicate in Excel® spreadsheets. A total of 668 studies were found. After screening titles and abstracts, 71 articles were included, of which 52 were selected for full reading, and 43 were eligible. To evaluate the quality of the studies, AMSTAR was used. After evaluating the results, it was noted that antipsychotics are more effective when combined with mood stabilizers. However, olanzapine and quetiapine were associated with a significant reduction in manic and depressive symptoms, while aripiprazole proved effective in preventing relapses, though it has a profile of adverse drug reactions, which compromises safety. When antipsychotics are combined with SSRIs, they show great cyclothymic potential. Moreover, quetiapine was the only antipsychotic in monotherapy with potential for symptomatic reduction in both manic and depressive phases. Asenapine showed a higher effectiveness profile with lower dropout rates due to adverse events.

Keywords: Bipolar Affective Disorder; Antipsychotics; Overview

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. REFERENCIAL TEORICO	
2.1 TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR(TAB).....	8
2.2 ANTIPSICÓTICOS	9
2.3 SEGURANÇA.....	12
2.4. EFICÁCIA.....	15
2.5 EFETIVIDADE	15
2.6 SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS	15
3. OBJETIVOS	17
3.1 OBEJTIVO GERAL.....	17
3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
4. METODOLOGIA.....	18
4.1 BUSCA E TRIAGEM	18
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	19
4.3 TRIAGEM E EXTRAÇÃO DE DADOS.....	20
4.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE.....	20
5. RESULTADOS	21
5.1 RESULTADOS ENCONTRADOS DOS ARTIGOS INCLUÍDOS.....	37
5.2 CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	37
6. DISCUSSÃO	40
7. CONCLUSÃO.....	44
8. REFERÊNCIAS.....	46

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), é uma condição clínica pela qual há uma cronificação da oscilação do humor, entre uma sensação de euforia, chamada de mania e hipomania, caracterizada como uma perturbação do Sistema Nervoso Central (SNC), com sintomas expansivos, como aumento de energia, para atividades executivas e sexuais, bem como, irritabilidade e menos necessidade de sono. Além dessas fases, há os episódios depressivos, caracterizado como um decaimento do SNC, que corrobora em uma letargia, falta de energia, menor atividade executiva. Outrossim, existe a fase ciclotímica, a qual, é caracterizada, como mudança rápida de humor, perpassando em todas essas fases, em um curto período. Consequentemente, esse transtorno de humor corrobora na diminuição da qualidade de vida dos pacientes acometidos. (Sajatovic *et al.* 2008; Sadock e Sadock, 2007). Esse transtorno, embora, seja de alto risco de morbimortalidade e alto impacto socioeconômico, possui um bom prognóstico quando tratado corretamente (Swann, 2006).

Para além do tratamento farmacoterapêutico, há o tratamento psicoterapêutico, como a psicoeducação, no que tange a informações sobre a doença ao paciente, a fim de gerar compreensão sobre sua condição, dos sinais e sintomas, como deve proceder e como pensar diante da oscilação de humor e agravamento de gatilhos geradores de crises (Hawton; Kirk 1997).

A psicoterapia pode ser uma aliada para a adesão dos medicamentos, no que diz respeito a aceitação do tratamento, de modo a diminuir o preconceito com a condição de saúde e a intolerância as adversidades da vida (Basco; Rush, 1996). Os serviços farmacêuticos destinados ao paciente, família e comunidade também são aliados a melhora do quadro das pessoas com Transtorno Afetivo Bipolar. Segundo organizações internacionais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), a conciliação farmacêutica, a revisão da farmacoterapia e o acompanhamento farmacoterapêutico são instrumentos para redução da morbimortalidade e melhora do quadro dos pacientes (Almanasreh; Moles; Chen, 2016; Mazhar *et al.*, 2017).

O uso de medicamentos pode trazer riscos ao paciente, se houver um uso irracional, principalmente, quando se trata de psicotrópicos. O tratamento farmacoterapêutico do TAB pode ser caracterizado por uma polifarmácia, a qual, pode vir acompanhada de discrepâncias, também chamadas de erros de medicação, como: erro de prescrição, omissão, administração na hora errada, medicamento não prescrito, dose/quantidade inadequada, forma farmacêutica incorreta, método incorreto de preparação de medicamentos, técnica de administração errada, medicamento deteriorado, erro de monitoramento, adesão inadequada, entre outros (Silvestre, 2014; Varallo; Mastroianni, 2013).

Os antipsicóticos são medicamentos utilizados para tratar transtornos psicóticos, transtornos afetivos com sintomas psicóticos e esquizofrenia (Goodman; Gilman, 2017). Essa classe de fármacos possui características peculiares, como a inibição principal da dopamina nos neurônios, os de primeira geração possui esse mecanismo mais acentuado, bloqueando os receptores D1. Os medicamentos representantes dessa classe de uma geração mais nova, como os atípicos possuem um mecanismo que abrange outro receptor que é o D2, o que remete uma maior segurança, visto que diminui o quadro de discinesia e outros efeitos extrapiramidais (Golan *et al.*, 2017).

Diante da importância de avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança dos antipsicóticos no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), este trabalho teve como objetivo reunir as melhores evidências científicas para auxílio na tomada de decisão clínica com antipsicóticos no tratamento do TAB.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Transtorno Afetivo Bipolar (TAB)

O Transtorno Afetivo Bipolar, é uma desordem psiquiátrica crônica, caracterizada pela variação de humor, que se alterna em depressão, hipomania e mania. É uma doença que acarreta um vasto sofrimento para as pessoas acometidas pela doença, influenciando-as negativamente no trabalho, lazer e relações interpessoais. Relata-se em estudos que indivíduos acometidos por TAB frequentam mais serviços à saúde e estão mais propensos a isso, comparados a outros indivíduos que não possuem transtornos de humor, como o TAB (Calabrese, *et al.*, 2003; Phillips;, Kupfer, 2013; Judd;, Akiskal, 2003).

Esse transtorno de humor é difícil de ser diagnosticado, dividindo-se em transtorno bipolar tipo I e transtorno bipolar tipo II. O transtorno bipolar tipo I é caracterizado em episódios depressivos e maníacos, já o tipo II caracteriza-se em episódios depressivos e hipomaníacos. Os distúrbios ciclotímicos não atendem aos episódios depressivos e o distúrbio bipolar não especificado são manifestações de sintomas depressivos e hipomaníacos que não atendem a critérios de diagnósticos comuns, sendo aqueles que não se assemelham aos anteriores citados aqui (Hirschfeld; Lewis;, Vornik, 2003; Baldessarini;, Tondo; Baethge; Lepri; Bratti, 2007).

A dificuldade na atribuição de um diagnóstico ao TAB, em relação fisiopatológica, se dá pela relação da amígdala em relações as expressões faciais, por exemplo, pessoas com depressão unipolar, podem possuir expressões faciais de felicidade, referentes a lembranças do passado. Essa característica é denominada sensibilidade à recompensa, que por sua vez a atividade da região do estriado ventral, provoca esse tipo de reação em pacientes com transtorno afetivo bipolar tipo I, transtorno bipolar tipo II e pessoas normais. Tal atividade possui associação ao sistema de recompensa que é considerada uma característica positiva e que é um diferenciador no diagnóstico (Fournier, *et al.* 2013; Caseraset *al.*, 2013).

A prevalência do TAB no Brasil, segundo o DATASUS, nos últimos 5 anos, teve uma taxa de 34,5%, em jovens abaixo dos 19 anos no Nordeste. Se comparar com indivíduos abaixo de 10 anos, esse número é ainda maior (Rolim-Neto *et al.*, 2014).

Em relação ao tratamento do TAB, o lítio mostra-se muito eficaz, sendo considerado primeira linha, inclusive, pode ser utilizado cronicamente, desde que com muita cautela devido aos riscos associados., , Sendo assim, devido ao surgimento de efeitos secundários,, o paciente tratado com o lítio precisa de monitoramento cauteloso e recorrente (Vieira, *et al.*, 2022).

Os medicamentos efetivos para tratar mania são olanzapina, ziprasidona, risperidona, aripiprazol e quetiapina. O aripiprazol, seguido da risperidona da olanzapina, haloperidol e quetiapina, são medicamentos com melhor perfil de tolerância e eficácia, em associação com outras classes, como estabilizadores de humor, para o tratamento de mania (Perlis *et al.*, 2006; Brown, 2013; Cipriani *et al.*, 2011).

2.2. Antipsicóticos

Com o advento do surgimento dos antipsicóticos, nos anos de 1956, nos EUA houve uma redução de pacientes hospitalizados, com esquizofrenia, e outros transtornos psicóticos (Davis; Casper, 1977).

Para comprovação da eficácia dessa classe de medicamentos, aplicaram-se testes de anfetaminas em voluntários saudáveis, as quais aumentam a liberação da dopamina na fenda sináptica. Consequentemente, proporcionando efeitos psicóticos similares, os quais estão associados a delírios e mania, devido a hiper estimulação de receptores dopaminérgicos na região da amígdala. Após a administração do antipsicótico, houve melhora substancial dos casos, desvendando, assim, o mecanismo de ação desses fármacos, que agem bloqueando os receptores de dopamina, mesmo que aumentando sua sensibilidade (Laruelle *et al.*, 1995; Leyton *et al.*, 2002).

Já em relação a sensibilidade da dopamina, evidenciada pelo aumento dos receptores dessa monoamina na região cortical e subcortical, devido ao uso a longo prazo de antipsicóticos, verificou-se em estudo post-mortem (Lee *et al.*,

1978; Owen *et al.*, 1978; Zakzanis: Hansen, 1998). Dependendo da geração antipsicótica, esses fármacos apresentam conformações diferentes, tendo afinidade pelos receptores D1, D2 e D3, , bem como, afinidade por receptores de serotonina, como 5-HT_{2A}, como a Risperidona, aripiprazol, quetiapina, clozapina, lurasidona, olanzapina e ziprazidona. (Citrome, 2013b; Maeda *et al.*, 2014; Natesan *et al.*, 2011).

Além da risperidona, outros antipsicóticos possuem afinidade com receptores de 5-HT, como o 5-HT_{1a}, o 5-HT_{2a}, o 5-HT₆ e 5-HT₇. Desse modo, alguns até tem mais afinidade com receptores serotoninérgicos do que os dopaminérgicos, como o D₂. E, para ser um antipsicótico atípico tem que atender a alguns critérios primordiais, como ter afinidade com receptor 5-HT_{1a}, 5-HT_{2a} e com o D₂. No entanto, cada subtipo com afinidades variáveis, de acordo com a nomenclatura (STAHL, 2013).

Em relação a outros antipsicóticos, a risperidona, a clozapina, a olanzapina e a quetiapina possuem afinidade para o receptor da dopamina D₂. Além disso, outro fármaco antipsicótico que possui mais afinidade por outros receptores ao D₂, bloqueando-o >40% em doses clinicamente usuais, é a clozapina, que por sua vez tem afinidade por receptores histaminérgicos (H₁) e adrenoceptores alfa 1 (Kapur *et al.*, 1999; Nordstrom *et al.*, 1995).

Para chegar a uma resposta terapêutica, a maior parte dos antipsicóticos obedecem a uma regra, exceto, a clozapina, que é um agonista parcial análogo à dopamina, e o aripiprazol. O bloqueio dos receptores de dopamina promove a redução de sintomas psicóticos, no entanto, dentre os receptores disponíveis na região estriatal, cortical e subcortical, para se ter um efeito terapêutico é necessário o bloqueio na margem de 60 – 80% dos receptores (Farde *et al.*, 1992; Kapur *et al.*, 1999; Nordström *et al.*, 1993; Nordstrom *et al.*, 1995). O aripiprazol, em doses terapêuticas, juntamente com a cariprazina, possui ocupação de 80% dos receptores D₂, esse tipo substancial de inibição de receptores de dopamina acontece, para que se obtenha uma eficácia terapêutica, a ocorrer pelo antagonismo parcial (Girgis *et al.*, 2016a; Gründer *et al.*, 2008).

Alguns estudos apontam sobre o antagonismo dos receptores D₃, associado a um melhor efeito terapêutico, por possuírem maior densidade que os receptores D₂, em algumas regiões, como: a região do estriado ventral e a região

mesolímbica (Gurevich; Joyce, 1999; Murray *et al.*, 1994), mas como efeito colateral possui alteração na função motora, o que não acontece com os receptores D2 (Svensson *et al.*, 1994).

A efetividade dos fármacos antipsicóticos no transtorno afetivo bipolar, parece ser semelhante nos casos de esquizofrenia. Alguns estudos demonstram que no TAB há uma disfunção na síntese da dopamina, semelhante ao que acontece com a esquizofrenia. Além de possuir aumento da biodisponibilidade de receptores D2/D3, as pessoas com TAB possuem uma hiper responsividade na região do estriado-ventral (Ashok *et al.*, 2017; Jauhar *et al.*, 2017a).

No TAB tipo II, os estudos alegam que os antipsicóticos possuem alta efetividade em pacientes na depressão, inclusive, na psicótica. No entanto, ainda não foi definido, em quais receptores dopaminérgicos os antipsicóticos agem, para exercer um efeito terapêutico sobre a depressão e depressão psicótica no TAB. Portanto, a ação nos receptores extrapiramidais está sujeita a efeitos extrapiramidais (Farahani; Correll, 2012; Attarbaschi *et al.*, 2007).

Os antipsicóticos típicos apresentam duas classes principais: as fenotiazinas e as butirofenonas. Os principais efeitos adversos encontrados envolvem o nível extrapiramidal e podem parecer com os sintomas parkinsonianos. O evento adverso mais grave consiste na síndrome maligna neuroléptica (SMN) caracterizada por catatonía, febre e instabilidade autônoma; é uma síndrome rara, porém que leva à morte de 10% das pessoas que a desenvolvem. Além disso, podem levar ao aumento da secreção da prolactina, que pode gerar ginecomastia em homens e lactação em mulheres, ou gravidez falso-positivo. Isso ocorre pelo fato da dopamina e da prolactina serem hormônios antagonistas, assim que uma via é inibida por algum antagonista, outra é agonizada, seja por um transmissor já existente, ou a supersecreção do mesmo (Golan *et al.*, 2009).

Os antipsicóticos atípicos, possuem como integrantes dessa classe: o aripiprazol, clonazina, a olanzapina, a quetiapina, a ziprasidona e a risperidona. O mecanismo de ação envolve o antagonismo de receptores 5-HT₂ de serotonina, enquanto outros parecem atuar sobre receptores D₄ localizados no córtex frontal, na medula oblonga e no mesencéfalo, esse último não pode ser usado para caracterizar todos os atípicos visto que a quetiapina não age dessa maneira. Os

efeitos adversos envolvidos são bem menores que os atípicos, podendo ser associados também ao aumento da prolactina e, como consequência, a ginecomastia e a galactorreia. Somente apresentam efeitos extrapiramidais quando usados em doses elevadas, sendo mais seguros que os antipsicóticos de 1ª geração (Golan *et al.*, 2009).

2.3. Segurança

Existem classificações de reações adversas a medicamentos, muitas das quais podem ser aplicáveis a condições normais de adesão ao tratamento com antipsicóticos. Dentre as RAMs definidas por Naranjo e Busto, estão as leves, que não requerem tratamento específico e não necessitam da suspensão do fármaco; as moderadas, que exigem modificação da terapêutica medicamentosa, apesar de não ser necessária a suspensão do fármaco agressor; as graves, que são potencialmente fatais, requerem interrupção da administração do medicamento e tratamento específico da reação adversa; e as letais, que contribuem direta ou indiretamente para a morte do paciente.

Além disso, segundo os autores Rang e Dale, as reações adversas a medicamentos são classificadas em superdosagem relativa, que acontece quando os fármacos são administrados em doses terapêuticas, mas ultrapassam as concentrações habituais no organismo do paciente.

Outrossim os efeitos colaterais são definidos, ainda, pelo Rang e Dale são efeitos indesejáveis dos fármacos, mesmo que estejam descritas no seu mecanismo de ação, mas também, o efeito secundário ocorre pela ação principal do fármaco, tendo em vista o efeito buscado, atribuindo efeitos fisiológicos adicionais. Já as reações idiossincráticas são reações nocivas, as vezes, fatais que ocorrem na maioria dos pacientes que é definida como uma sensibilidade peculiar, que pode ser ocasionada por alguma estrutura singular de algum sistema enzimático.

A hipersensibilidade alérgica, por sua vez para acontecer é necessária a sensibilização prévia do organismo do indivíduo, por ação imunitária, não é relacionada com a dose administrada. Outra RAM por medicamentos segundo o

Rang e Dale, é a de tolerabilidade, cujo, ocorre pela administração repetida, crônica, ou contínua de medicamentos que ao passar do tempo não geram mesma resposta fisiológica, sendo menos eficazes, assim, faz-se necessário aumentar a dose.

Ademais, segundo Rawlins e Thomas, existem RAMs do tipo A e B, que são definidas, respectivamente, como previsíveis e imprevisíveis. A previsíveis estão relacionadas à dose, quando acima da recomendada, acarretam em reações exacerbadas. E, as imprevisíveis que não tem relação com a dose, com características de sensibilidade e idiossincráticas. Outrossim, há as RAMs categorizadas por Wills e Brown que fomentam as seguintes tipos: o tipo A que pode ser prevenível, ao se tomar conhecimento do mecanismo de ação do medicamento, a fim de evitar, com tal expertise pode revertê-las, o tipo E que estão relacionadas a retirada, ou diminuição da dose do medicamento, gerando uma sintomatologia previsível, desaparecendo com a reintrodução, ou aumento da dose. Outrossim, o tipo F ocorre em indivíduos geneticamente susceptíveis e há a cura do quadro quando a droga é retirada.

Todas essas reações adversas a medicamentos citadas estão correlacionadas a algum evento adverso relacionado aos antipsicóticos, que por sua vez existem riscos circunstanciais que podem ser evitados, mesmo que alguns sejam mais difíceis de serem identificados. Os riscos descritos são relacionados à segurança do medicamento, que possui um perfil específico, citados acima (Gio K et al., 2022).

1º Geração	Ganho peso	DSL	Extrap. /Discinesia	Aumento prolactina	Sedação	Anticolinérgico	Hipotensão Ortostática	Prolong. QT
Clorpromazina	3+	3+	1+	2+	3+	3+	3+	1+
Flufenazina	1+	1+	3+	3+	1+	1+/1-	1-	ND
Haloperidol	1+	1+	3+	3+	++	1+/1-	1-	1+
Loxapina	2+	ND	2+	2+	2+	1+	1+	1+

Perfenazina	2+	ND	2+	2+	2+	1+	1-	ND
Pimozida	1+	ND	3+	2+	1+	1+	1+	2+
Tioridazina	2+	ND	1+	3+	3+	4+	4+	3+
Tiotixeno	2+	ND	3+	2+	1+	1+	1+	1+
Trifluoperazina	2+	ND	3+	2+	1+	1+	1+	ND

Quadro 1. Perfil de reações adversas dos antipsicóticos de 1ª geração

Fonte: UPTODATE (2025)

Quadro 2. Perfil de reações adversas dos antipsicóticos de 2ª geração

2º Geração	Ganho peso	DSL	Extrap. /Discinesia	Aumento prolactina	Sedação	Anticolinérgico	Hipotensão Ortostática	Prolong. QT
Aripiprazol	1+	1-	2+	1-	1+	1-	1-	1+/1-
Azenapina	2+	1-	2+	2+	2+	1-	1+	1+
Clozapina	4+	4+	1-	1-	3+	3+	3+	1-
Loxapina	2+	2+	1-	1-	1+	1+	3+	2+
Iloperidona	1+	1-	2+	1-	2+	1-	1+	1-
Olanzapina	4+	4+	1+	1+	2+	2+	1+	1+
Paliperidona	3+	1+	2+	3+	1+	1-	2+	1+
Quetiapina	3+	3+	1-	1-	2+	1+	2+	2+

Risperidona	3+	1+	3+	3+	1+	1+	1+	1+
Ziprasidona	1-	1-	1+	1+	1+	1-	1+	2+

Fonte: UPTODATE (2025)

2.4 Eficácia

A eficácia terapêutica é designada por ensaios clínicos controlados, onde os pacientes são direcionados a dois ou mais grupos e nesses agrupamentos são submetidos a ingestão de substâncias que não saberão de qual grupo fazem parte. Dessa forma, avalia-se por uma taxa percentual qual/ quais dos grupos possuíram efeito positivo ou desfecho clínico favorável (Weiss, 2006).

Os ensaios clínicos que acontecem em condições ideais são classificados como ensaios clínicos de eficácia. Dessa forma, garantindo o melhor cuidado possível sem influência externas ou internas (Fletcher, 2006).

2.5 Efetividade

A efetividade é obtida pelos ensaios clínicos pós comercialização e estudos observacionais, a fim de descrever como um tratamento funciona em condições normais/reais. Para descrever a efetividade de um tratamento, faz-se necessário saber que o tratamento pode não ser seguido rigorosamente pelo paciente, ou que desista do estudo, ou ache outra forma de tratamento, a qual não foi prescrita, ou possua outros fatores interferentes (Fletcher, 2006).

2.6 Saúde Baseada em Evidências

A saúde baseada em evidências, vinculada a um tratamento individualizado para cada paciente e ao uso racional de medicamentos, por sua vez é acompanhada de um processo de uso de medicamentos individualizado, o

que também remete ao uso de medicamentos psicotrópicos, como os antipsicóticos, de acordo com a condição de saúde do paciente, começou a ser discutida nos séculos XVII e XVIII e teve sua consolidação somente no século XIX, com a teoria da *medicine d'observation* de Pierre Charles Alexandre Louis, a qual trata-se de uma visão clínica crítica, por meio dos profissionais de saúde, os quais, utilizarão como base condutas clínicas já existentes (Faria *et al.*, 2021).

Dentre os diferentes níveis de evidências, a revisão sistemática possui o maior nível e é utilizada para responder uma pergunta inicial a respeito de um tratamento ou de uma condição de saúde avaliando todos os estudos disponíveis na literatura científica sobre aquela determinada questão (Sampaio; Mancini, 2007). Já as meta-análises, são utilizadas para aumentar a precisão dos estudos primários com metodologias individuais por meio de análise estatística que integram os dados (Brasil, 2012; Sousa; Ribeiro, 2012). As principais limitações das revisões sistemáticas estão na forma de agrupamento de dados, como eles são integralizados, o risco de viés de cada estudo incluído para a revisão sistemática, assim como a qualidade deles (Brasil, 2012).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Avaliar a eficácia, a efetividade e a segurança dos antipsicóticos no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) através de overview de revisões sistemáticas.

3.2 Objetivos específicos

- Reunir as principais evidências sobre a efetividade, a eficácia e a segurança do tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) com antipsicóticos;
- Avaliar o perfil de reações adversas relacionadas ao uso de antipsicóticos no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar.

4 METODOLOGIA

4.1 PICOS, Busca e Localização dos estudos

A pesquisa envolveu a análise da eficácia, efetividade e segurança dos antipsicóticos no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), através da realização de uma *Overview* de revisões sistemáticas com meta-análises de estudos intervencionais e observacionais, sobre antipsicóticos no tratamento do TAB. Tal estudo foi realizado seguindo as recomendações do PRISMA (Moher *et al.*, 2015; Shamseer *et al.*, 2015) e da colaboração *Cochrane* (Carvalho; Silva; Grande, 2013). O Quadro 3 apresenta o acrônimo PICOS do estudo.

Quadro 3. Acrônimo PICOS da *Overview* de revisões sistemáticas

P	População	Adultos com Transtorno Afetivo Bipolar
I	Intervenção	Uso de Antipsicóticos no tratamento do TAB
C	Comparação	Placebo, Antidepressivos, Estabilizadores de Humor
O	Resultados	Eficácia, Efetividade e Segurança dos antipsicóticos no TAB
S	Tipos de Estudo	Revisões Sistemáticas e meta-análise de estudos observacionais e intervencionais

A busca foi realizada em três bases de dados: Medline/Pubmed; *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e SCOPUS, no dia 12/12/2024, seguindo as estratégias de busca apresentadas no Quadro 4.

Quadro 4. Estratégias de busca da *Overview* de revisões sistemáticas.

Medline/Pubmed	("Bipolar Disorder"[tiab] OR "Bipolar Disorder"[mh] OR "bipolar affective disorder"[tiab]) AND (antipsychotic[tiab] OR "Antipsychotic Agents"[mh]) AND ("systematic review"[tiab] OR "meta-analysis"[mh] OR "metanalysis" OR "systematic
----------------	--

	review”[mh])
Scientific Electronic Library Online (Scielo)	(“Bipolar Disorder” OR “bipolar affective disorder”) AND (antipsychotic OR “Antipsychotic Agents”) AND (“systematic review” OR “meta-analysis”)
SCOPUS	(“Bipolar Disorder” OR “bipolar affective disorder”) AND (antipsychotic OR “Antipsychotic Agents”) AND (“systematic review” OR “meta-analysis”) AND (Safety OR Efficacy OR Effectiveness)

Fonte: Autor, 2025.

Dessa forma, percebe-se que a busca e localização dos estudos foi realizada com termos de busca, utilizando-se combinações de palavras-chave relacionadas ao Transtorno Afetivo Bipolar, antipsicóticos, eficácia, efetividade e segurança, além de termos específicos para revisões sistemáticas e meta-análises .

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Foram incluídos no estudo, revisões sistemáticas com e sem meta-análise que avaliem a eficácia, efetividade e/ou segurança de antipsicóticos no tratamento do TAB.

Além disso, estudos que incluam adultos (≥18 anos) com diagnóstico de TAB. Outrossim, estudos publicados em inglês, português ou espanhol. E,

estudos com metodologia clara e descrição dos critérios de seleção dos estudos primários.

Foram excluídos estudos que fossem revisões narrativas, integrativas ou diretrizes clínicas, bem como, estudos que avaliem populações específicas (crianças, adolescentes, idosos) ou comorbidades não relacionadas ao TAB.

Além de estudos que não abordem antipsicóticos como intervenção principal e estudos sem acesso ao texto completo ou com metodologia insuficientemente descrita.

4.3 Triagem, Elegibilidade e Extração de dados

A triagem inicial foi realizada por dois revisores independentes, com base na leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados nas bases de dados, através do RAYAN, plataforma online gratuita que ajuda a realizar revisões sistemáticas, integrativas, de escopo e narrativas. A ferramenta foi desenvolvida pelo *Qatar Computing Research Institute* (QCRI) (BETINI; BOZONI, 2023).

Os estudos que atenderam aos critérios de inclusão foram selecionados para leitura na íntegra por dois revisores independentes para confirmar a elegibilidade. E, as discrepâncias entre os revisores foram resolvidas por consenso ou com a participação de um terceiro revisor.

Os dados foram extraídos em planilhas padronizadas no *Microsoft Excel®*, incluindo as seguintes informações: Autor e ano de publicação, tipo de estudo, população estudada (idade, diagnóstico, número de participantes), intervenção e comparadores, resultados principais (eficácia, efetividade, segurança) e conclusões dos autores. Sendo assim, extração foi realizada por dois revisores independentes, com posterior verificação cruzada para garantir a precisão dos dados.

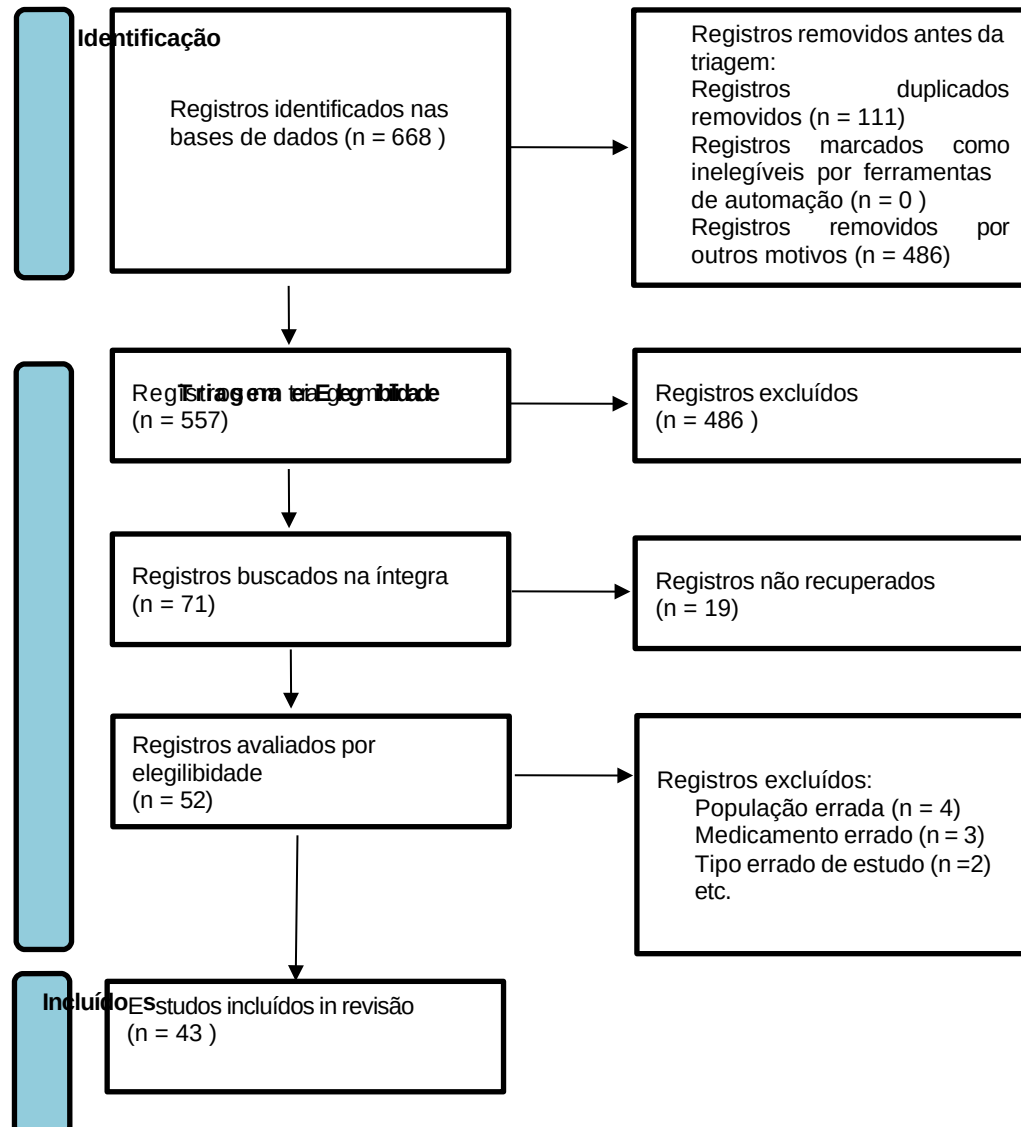
4.4 Avaliação da Qualidade

As revisões sistemáticas passaram por uma avaliação de qualidade pela ferramenta R-AMSTAR (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*), a qual, é composta por 16 itens, a fim de testar e determinar a confiabilidade dos estudos empregados na revisão (Costa *et al.*, 2015).

5 RESULTADOS

A partir das estratégias de busca citadas anteriormente, foram encontrados um total de 668 artigos, sendo 239 deles encontrados no Medline/Pubmed, 0 no SCIELO e 429 no SCOPUS. Foram excluídos, inicialmente, 111 artigos, por serem duplicatas, após a triagem foram excluídos 486 artigos, esses primeiros artigos foram excluídos pelas seguintes causas principais: População errada, droga errada, tipo de estudo inadequado e publicação errada. Dentre eles, 210 artigos foram excluídos pela causa por não pertencerem aos critérios de população, 111 artigos excluídos por não estarem de acordo com a droga em questão, 87 por não pertencerem ao desenho de estudo adequado e 78 por estarem relacionados a publicação errada. Sendo assim, foram incluídos, a partir dos critérios de inclusão na triagem, 71 artigos, dos quais, 19 não foram encontrados. E, dos 52 lidos na íntegra, 9 foram excluídos e 43 estudos foram incluídos.

Figura 1. Diagrama de PRISMA para a overview sobre a eficácia, a efetividade e a segurança do tratamento do TAB com antipsicóticos.



Quadro 5. Características das revisões sistemáticas incluídas e avaliação de qualidade

Autor/ Ano	Tipo de estudo incluído	Nº de pacientes incluídos	Países envolvidos	População incluída	Medicamentos envolvidos	Avaliação de qualidade
Keramatian, K., et al/2021	Revisão Sistemática de ensaios randomizados controlados	n= 5429	Canadá	TAB	Quetiapina, olanzapina, lurasidona, asenapina, aripiprazol e cariprazina, fluoxetina.	Criticamente baixo
Kishi, T/ 2020	Revisão Sistemática de Meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados	n= 9821	EUA e JAPÃO	TAB	Aripiprazol, lurasidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, lítio e valproato	Qualidade baixa
Nestsiarovich A / 2022	Revisão Sistemática de Meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados	n= 7773	Espanha, EUA, México	TAB	Aripiprazol, asenapina, lítio, olanzapina, quetiapina e risperidona	Criticamente baixo
Bahji A / 2020	Revisão Sistemática de Meta-análise	n=11448	Canadá	TAB	Meclobemina, fenelzina, escitalopram, carbamazepina, lítio, sertralina, aripiprazol, gabapentina, ziprasidona, divalproato, quetiapina, olanzapina, imipramina e cariprazina	Qualidade criticamente baixa
Delgado A / 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise	n=202	Canadá, Portugal e China	TAB	Clozapina, outro antipsicótico	Boa qualidade
Geddes JR / 2007	Revisão Sistemática	n=20	Nova Zelândia	TAB	Carbamazepina, clorpromazina, clonazepam, gabapentina, haloperidol, lamotrigina, lítio, olanzapina, quetiapina, risperidona, topiramato, valproato e ziprasidona	Baixa qualidade
Silva MT / 2013	Revisão Sistemática e	n=1330	Brasil	TAB	Olanzapina e lamotrigina	Baixa qualidade

	Meta-análise					
Lindström L. / 2017	Revisão Sistemática e Meta-análise	n=6142	Suécia	TAB	Aripiprazol, ziprasidona, risperidona, quetiapina, olanzapina, estabilizadores de humor, lítio, antiepilépticos, anticonvulsivantes, valproato, ácido valproico, divalproex,	Qualidade metodológica de moderada a alta
Cullen C / 2021	Revisão Sistemática e Meta-análise	n= 3474	Canadá e Alemanha	TAB	Quetiapina, paroxetina, ácido valproico, amitriptilina, risperidona, olanzapina, ziprazidona, levetiracetam, armodafinil, oxcarbamazepina,;	Qualidade moderada
Pinto JV / 2020	Revisão Sistemática e Meta-análise	n=18824	Brasil e Canadá	TAB	Cariprazina	Moderada a alta
Cipriani A / 2010	Revisão Sistemática e Meta-análise	n=5541	Itália, Reino Unido	TAB	Olanzapina	Qualidade baixa
Kishi T / 2021	Revisão e meta-análise Sistemática de ensaios randomizados controlados por placebo	n=2932	Japão	TAB I	Aripiprazol, Lurasidona, olanzapina, quetiapina, Ziprazidona	Qualidade moderada
Li XB, / 2015	Revisão Sistemática	n=1044	China, Espanha	TAB resistente	Clozapina	Criticamente baixo
Fornaro M / 2016	Revisão Sistemática	n=4035	Itália, Reino Unido	TAB	Lítio, antipsicóticos de 2º geração, oxcarbamazepina, Lamotrigina, divalproex, ou qualquer antidepressivos.	Criticamente baixo
c	Revisão Sistemática	n=42	Espanha	TAB	Antipsicóticos	Criticamente baixo
Li DJ / 2017	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=1097	Taiwan, Reino Unido, Grécia, EUA,	TAB	Aripiprazol, Lítio, Haloperidol	Boa

			Itália e Brasil			
Smith LA / 2007	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=1124	Reino Unido	TAB	Haloperidol, olanzapina, risperidona e quetiapina	Boa
Prajapati AR / 2018	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=10282	Reino Unido	TAB	(aripirazol LAI, olanzapina LAI, paliperidona LAI e risperidona LA	Alta qualidade
Muneer A / 2016	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=993	Paquistão	TAB	Aripirazol, brexipirazol e cariprazina	Moderada a alta
Galling B / 2015	Revisão sistemática e Meta- análise de RCTs	n=4919	EUA	TAB	Risperidona, olanzapina, aripirazol, quetiapina, perospirona, ziprasidona, clozapina, amisulprida, asenapina, blonanserina, clotiapina, iloperidona, lurasidona, mosapramina, paliperidona, remoxiprida, sertindol, sulpirida, tiaprida, clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, loxapina, molindona, perfenazina, tiotixeno, trifluoperazina, haloperidol, flufenazina, droperidol, zuclopentixol, pimozida, flupentixol, proclorperazina)	Moderada a alta
Kishi, 2021	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs por Placebos	n=5462	Japão	TAB	(LAI)-aripirazol, LAI-risperidona, lamotrigina, lítio, olanzapina, paliperidona ou quetiapina, aripirazol, asenapina, divalproex.	Alta qualidade
Verdolini N / 2021	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR e estudos observacionais		Espanha	TAB	Aripirazol, Valproato, Lítio, olanzapina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, lurasidona.	Boa qualidade
Fountoulakis KN / 2013	Revisão Sistemática de ECR	n=2152	Grécia	TAB	Lítio, aripirazol, olanzapina, quetiapina	Moderada
Derry S / 2007	Revisão Sistemática de	n=8380	Reino Unido	TAB	Olanzapina/fluoxetina, quetiapina,	Alta qualidade

	ECR				risperidona + ms, risperidona/paroxetina + ms, paroxetina + ms, lamotrigina, ziprasidona, aripiprazol, divalproex, haloperidol e lítio	
Beynon S / 2009	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECR	n<120	Reino Unido, França, Itália e EUA	TAB	Lítio, olanzapina, aripiprazol, valproato, lamotrigina e imipramina	Alta qualidade
Jones RM / 2006	Revisão Sistemática de ECRs e relatos de casos e ensaios não randomizados	n=598	Reino Unido	TAB	Quetiapina, haloperidol, lítio, carbamazepina, olanzapina, risperidona, clozapina, ziprasidona, aripiprazol, sertindol, amisulprida e zotepina	Alta qualidade
Prajapati AR/ 2016	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECRs	n=18	Reino Unido	TAB	Antipsicóticos LAI	Alta qualidade
Smith LA / 2007	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECRs	n=3099	Reino Unido	TAB	Carbamazepina, haloperidol, lítio, olanzapina, quetiapina, risperidona, valproato semissódico e aripiprazol.	Alta qualidade
Ogawa Y / 2014	Revisão Sistemática e Meta-análise de ECRs	n=3651	Suíça	TAB	Lítio, valproato, carbamazepina, amisulprida, aripiprazol, asenapina, clorpromazina, clozapina, flupentixol, flufenazina, haloperidol, levomepromazina, olanzapina, paliperidona, perazina, perfenazina, proclorperazina, quetiapina, risperidona, sulpirida, ziprasidona, zotepina e zuclopentixol.	Alta qualidade
Nivoli AM / 2011	Revisão Sistemática		Espanha	TAB	Lítio, lamotrigina, quetiapina, lamotrigina adjuvante, quetiapina, divalproato, carbamazepina, fluoxetina, Sertralina, bupropiona e venlafaxina	Alta qualidade

Cipriani A / 2014	Revisão Sistemática de RCTs duplo-cegos e controlados por placebo	n=787	Reino Unido e Itália	TAB	Aripiprazol, olanzapina, quetiapina e ziprasidona	Alta qualidade
Escudero MAG / 2020	Revisão Sistemática de RCTs	n=5.132	Espanha	TAB	Aripiprazol, olanzapina, lurasidona, ziprasidona, risperidona, quetiapina e asenapina	Alta qualidade
Bai, Y / 2020	Revisão Sistemática de ECRs duplo cego e controlado por placebo	n=10246	China, EUA, Japão, Espanha, Reino Unido e Canadá	TAB	Divalproex, valproato, lamotrigina, lítio, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, combinação olanzapina/fluoxetina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona, haloperidol, clorpromazina ou clozapina	Alta qualidade
Samalin L / 2014	Revisão Sistemática	n=3.899	França, Canadá, Espanha, EUA e Reino Unido	TAB	Risperidona LAI, olanzapina ou paliperidona LAI e aripiprazol	Alta qualidade
Tarr GP / 2011	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=1.631	Nova Zelândia, China, EUA, Canadá, Reino Unido e Austrália	TAB	Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Aripiprazol, Paliperidona, Ziprasidona, Amisulprida, Asenapina, Clozapina, lítio, valproato de sódio, lamotrigina e carbamazepina.	Alta qualidade
Keramatian K / 2011	Revisão Sistemática de Meta-análise de RCTs e duplo-cego	n=3916	Canadá	TAB	Risperidona LAI, Paliperidona palmoato, Aripiprazol LAI e olanzapina pamoato.	Alta qualidade
Kishi T / 2016	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCTs	n=1.016	Japão, EUA, Índia, Canadá e Espanha	TAB	Risperidona-LAI, decanoato de flupentixol, Aripiprazol, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona,	Alta qualidade

Kishi T / 2019	Revisão Sistemática e meta-análise de estudos duplos-cegos e RCTs por placebo	n=3.267	Japão e EUA	TAB	Quetiapina de ação prolongada e imediata	Alta qualidade
Citrome L / 2019	Revisão Sistemática	n=923	EUA	TAB	Cariprazina	Alta qualidade
Fountoulakis / 2011	Meta-análises de RCT	n=2.303	Grécia, Espanha e EUA	TAB	Aripiprazol, Lítio, Haloperidol	Alta qualidade
Tamayo, JM / 2010	Revisão Sistemática e Meta-análise de RCT	n=3.798	Colômbia, EUA, Espanha e Argentina	TAB	Lítio, valproato, carbamazepina, oxcarbamazepina, lamotrigina, haloperidol, Aripiprazol, Olanzapina, Risperidona, Ziprasidona e quetiapina	Alta qualidade
Cruz, N / 2010	Meta-análise por RCTs por placebo	n=1.792	Espanha e EUA	TAB	Quetiapina, aripiprazol, olanzapina e fluoxetina	Moderada
Tohen, M / 2001	Meta-análise	n=2.378	EUA, Reino Unido, França, Dinamarca, Alemanha, Irlanda e Escandinávia	TAB	Haloperidol, clorpromazina, flupentixol, risperidona e olanzapina	Moderada

Quadro 6. Principais resultados encontrados nas Revisões sistemáticas incluídas

Título	Autor/ano	Resultados
Novos desenvolvimentos no uso de antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: uma Revisão Sistemática de Recente Randomizado Controlado Ensaios	Keramatian <i>et al.</i> , 2021	Mania aguda e hipomania: A asenapina (5–10 mg) foi eficaz em relação ao placebo, enquanto a olanzapina apresentou maior risco de ganho de peso e tremor. O lítio foi mais efetivo que o aripiprazol nos sintomas gerais do TAB, mas ambos causaram efeitos adversos (tremor, acatisia, sedação e rigidez). A adesão ao lítio foi menor que à quetiapina (46% vs. 18% de abandono). Depressão aguda: A quetiapina (300 mg XR/dia) mostrou boa resposta na monoterapia, com altas taxas de remissão no TAB I e II. A cariprazina não apresentou diferença de eficácia entre doses baixas e altas. A combinação fluoxetina/olanzapina aumentou apetite e peso, mas melhorou autoestima e estado emocional. Estados mistos: A asenapina (2,5–10 mg, 2x/dia) melhorou significativamente pacientes jovens. A lurasidona foi superior ao placebo na redução da ansiedade e depressão. Fase de manutenção: O aripiprazol mensal melhorou a fase maníaca do TAB, com ganho de peso médio de 1 kg estabilizado em 36 semanas. Sintomas eutímicos/subliminares: A quetiapina, isolada ou com lítio, reduziu sintomas depressivos, maníacos e a gravidade da ansiedade.
Novas diretrizes de tratamento para depressão bipolar aguda: uma revisão sistemática	Nivoli, 2011	Tendência à facilidade do uso do antipsicótico atípico quetiapina como monoterapia como tratamento de primeira linha. A monoterapia com antidepressivos é desencorajada na maioria das diretrizes, embora algumas aceitem seu uso combinado com agentes antimaniacos por um período limitado. A lamotrigina é considerada uma opção controversa. O artigo também destaca a complexidade do manejo da depressão bipolar e a necessidade de diretrizes mais práticas para sua implementação
Transtorno bipolar	Geddes, 2007	De 627 registros únicos recuperados, quatro ECRs foram incluídos (1330 pacientes). OFC melhorou a resposta em comparação com a olanzapina (risco relativo [RR] ¼1,58; intervalo de confiança de 95% [IC 95%]: 1,27, 1,97) e com o placebo (RR¼1,99; IC 95%: 1,49, 2,65), mas não com a lamotrigina (evidência de baixa qualidade). Resultados semelhantes foram encontrados para as taxas de remissão e recaída. Nenhuma diferença foi identificada para os níveis de sintomas de depressão e mania (evidência de baixa qualidade) e incidência de mania (evidência de qualidade moderada). Os efeitos

		adversos foram mais comuns em pacientes tratados com OFC do que naqueles tratados com lamotrigina (RR¼1,13; IC 95%: 1,04, 1,23), mas nenhuma diferença foi encontrada em relação aos pacientes tratados com olanzapina (evidência de baixa qualidade).
Olanzapina no tratamento de longo prazo do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e meta-análise	Cipriani, 2014	os pacientes que responderam ao tratamento agudo foram selecionados para uma fase de longo prazo, aumentando o efeito observado. Como consequência, os benefícios do tratamento a longo prazo podem ser superestimados quando aplicados à população geral, pois os estudos excluem pacientes que não respondem inicialmente.
Efeitos de um estabilizador de humor convencional sozinho ou em combinação com antipsicóticos de segunda geração na taxa de recorrência e na taxa de descontinuação no transtorno bipolar I na fase de manutenção: A revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados e controlados por placebo ensaios	Kishi, 2020	O estudo concluiu que a maioria das medicações ativas superou o placebo na prevenção da recorrência/recidiva de episódios de humor, com diferenças na eficácia para episódios depressivos e maníacos. Asenapina, lítio, olanzapina, quetiapina e valproato foram eficazes na redução da taxa de descontinuação por qualquer causa, enquanto apenas a asenapina reduziu a descontinuação devido a eventos adversos. Além disso, os perfis de eficácia, tolerabilidade e segurança variaram entre os tratamentos.
Prevenção de novos episódios de transtorno bipolar em adultos: Revisão sistemática e meta-análise de randomizado controlado ensaios	Nestsiarovich, 2022	O principal resultado do estudo foi que a farmacoterapia de manutenção para transtorno bipolar foi eficaz na prevenção de novos episódios de humor, com os antipsicóticos de segunda geração (SGAs) mostrando maior redução no risco geral de recorrência em comparação com placebo. Além disso, lítio demonstrou maior eficácia na prevenção de episódios maníacos, enquanto estabilizadores de humor como lamotrigina foram mais eficazes na prevenção de episódios depressivos.
Eficácia comparativa e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos para o tratamento da depressão bipolar aguda:	Bahji, 2020	Os achados indicaram que divalproex, olanzapina/fluoxetina, olanzapina, quetiapina, cariprazina e lamotrigina foram significativamente mais eficazes do que placebo no tratamento da depressão bipolar. Em contrapartida, escitalopram, fenelzina, moclobemida, carbamazepina, sertralina, lítio, paroxetina, aripiprazol, gabapentina e ziprasidona não demonstraram eficácia superior ao placebo

Uma revisão sistemática e rede meta-análise.		
Olanzapina mais fluoxetina para transtorno bipolar: uma revisão sistemática e meta-análise	Silva, 2013 Lindström, 2017	A combinação de olanzapina e fluoxetina (OFC) demonstrou melhorar as taxas de resposta, remissão e recaída em pacientes com depressão bipolar quando comparada ao olanzapina isoladamente e ao placebo. No entanto, não houve diferença significativa em relação à lamotrigina. Além disso, os efeitos adversos foram mais comuns no grupo OFC em comparação com a lamotrigina, mas não em relação à olanzapina. A qualidade da evidência foi considerada baixa a muito baixa em diversas análises, indicando a necessidade de mais estudos para fortalecer essas conclusões. os antipsicóticos de segunda geração (SGA) demonstraram eficácia na terapia de manutenção do transtorno bipolar, especialmente quando usados como tratamento adjuvante ao lítio ou ao valproato. A metanálise mostrou que aripiprazol, quetiapina e ziprasidona reduziram o risco geral de recaídas, com a quetiapina sendo o único medicamento a reduzir tanto episódios maníacos quanto depressivos. Como monoterapia, quetiapina foi superior ao lítio para prevenir recaídas maníacas e depressivas, enquanto olanzapina, quetiapina e risperidona foram mais eficazes do que placebo na prevenção de recaídas maníacas. No entanto, limitações como viés de seleção, altas taxas de descontinuação e falta de dados de longo prazo reduziram a qualidade da evidência.
Eficácia e aceitabilidade da farmacoterapia para sintomas de ansiedade comórbidos no transtorno bipolar: A revisão sistemática e meta-análise	Cullen, 2021	Trinta e sete ECRs preencheram nossos critérios de inclusão; 13 meta-análises, com 2.175 pacientes incluídos, foram suficientes para serem incluídos nos estudos de avaliação ansiedade em um estudo de Meta-análise. A monoterapia com antipsicóticos atípicos não foi suficiente para diminuir significativamente o quadro de ansiedade. Assim, os dados de diferença média padronizada (DMP)= 0,22 (IC de 95%: $\dot{y}$ 0,34 a $\dot{y}$ 0,11). A heterogeneidade do estudo foi baixo (eu = 26%). A aceitabilidade desses medicamentos foi semelhante ao do placebo, tendo em vista as chances de descontinuação por qualquer motivo.
Cariprazina no tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e meta-análise	Pinto, 2020	A cariprazina foi associada a uma redução moderada e significativa dos sintomas maníacos com base nas pontuações de mudança do YMRS (SMD: $\dot{y}$ 0,52; IC 95%: $\dot{y}$ 0,82 a $\dot{y}$ 0,21; P = 0,018). A cariprazina resultou em remissão significativamente maior (OR: 2,05; IC 95%: 1,61-2,61; P = 0,006) e taxas de resposta (OR: 2,31; IC 95%: 1,35-3,95; P = 0,021) para episódios maníacos e mistos comparados com placebo. Tanto cariprazina 1,5 mg quanto 3 mg doses foram associadas a uma redução pequena, mas significativa, nos sintomas depressivos avaliados com pontuações MADRS (SMD: 0,26, IC 95%: 0,49 a 0,02; P = 0,040) (SMD: $\dot{y}$ 0,21, IC 95%: 0,41 a 0,01; P = 0,045), respectivamente. A cariprazina foi significativamente associado ao desenvolvimento de efeitos adversos, mas não ao abandono devido a esses efeitos adversos, quando comparados ao placebo.

Olanzapina no tratamento de longo prazo do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e meta-análise	Cipriani, 2010	Dos cinco ensaios incluídos nesta revisão, quatro foram conduzidos pela Eli Lilly, a fabricante da olanzapina. A olanzapina foi mais eficaz do que o placebo na prevenção de recaída maníaca, mas não houve diferença entre a olanzapina (sozinha ou em combinação com lítio ou valproato) e o placebo (sozinha ou em combinação com lítio ou valproato) em termos de recaída em qualquer episódio de humor, conforme definido como resultado primário pelos autores em cada um dos estudos primários.
Efeitos de um estabilizador de humor convencional sozinho ou em combinação com antipsicóticos de segunda geração na taxa de recorrência e na taxa de descontinuação no transtorno bipolar I na fase de manutenção: A revisão sistemática e meta-análise de estudos randomizados e controlados por placebo ensaios	Kish, 2021	Oito estudos (duração média do estudo = $58,25 \pm 33,63$ semanas) foram identificados (grupo SGA+MS [n = 1.456: 3 estudos aripiprazol+MS, 1 estudo lurasidona+MS, 1 estudo olanzapina+MS, 2 estudos quetiapina+MS, 1 estudo ziprasidona+MS] e grupo placebo+MS [n = 1.476]). O grupo SGA+MS agrupado apresentou menores taxas de recorrência de qualquer episódio de humor, episódios maníacos/hipomaniacos/mistos e episódios depressivos como A combinação SGA + MS pode afetar significativamente a taxa de recorrência de qualquer episódio de humor ● Risco de recorrência em 6 meses: ○ Qualquer episódio de humor: RR = 0,51 (IC95%: 0,39–0,86) ○ Episódios maníacos/hipomaniacos/mistos: RR = 0,42 (IC95%: 0,30–0,59) ○ RR = 0,39 (IC95%: 0,28–0,54)
Clozapina para transtorno bipolar resistente ao tratamento: uma revisão sistemática	Li XB, 2015	A utilização da clozapina, seja como monoterapia ou em combinação com outros tratamentos para o transtorno bipolar resistente ao tratamento (TRBD), esteve associada a benefícios clínicos significativos, incluindo: (i) redução dos sintomas de mania, depressão, ciclagem rápida e sintomas psicóticos, com muitos pacientes apresentando resposta positiva ou remissão; (ii) diminuição do número e da duração das hospitalizações, redução do uso de co-medicações psicotrópicas e menor necessidade de atendimentos hospitalares por automutilação ou overdose; (iii) redução da ideação suicida e do comportamento agressivo; e (iv) melhoria no funcionamento social. Além disso, os pacientes do TRBD obtiveram um progresso clínico mais significativo no acompanhamento de longo prazo em comparação com dados anteriormente publicados sobre esquizofrenia. Entre os efeitos adversos mais frequentes, destacam-se sedação (12%), constipação (5,0%), sialorreia (5,2%), ganho de peso (4%) e dores generalizadas (2%), embora, na maioria dos casos, esses

		eventos não tenham levado à interrupção do tratamento. Os efeitos adversos graves, como leucopenia (2%), agranulocitose (0,3%) e convulsões (0,5%), ocorreram com menor frequência do que o relatado em estudos sobre esquizofrenia.
Prevalência e características clínicas associadas à polifarmácia do transtorno bipolar: uma revisão sistemática	Fornaro, 2016	As definições operacionais de polifarmácia adotadas em vários estudos variaram, com o uso concomitante de dois ou mais medicamentos psicotrópicos ou o uso de quatro ou mais medicamentos psicotrópicos ao mesmo tempo sendo os mais comuns e os mais confiáveis, respectivamente. Independentemente do tipo ou da polaridade do episódio de humor atual do TB, taxas de prevalência de até 85% e 36% foram encontradas usando as definições operacionais mais permissivas (dois ou mais medicamentos ao mesmo tempo) e as mais conservadoras (quatro ou mais) para polifarmácia, respectivamente. As taxas de prescrição de prevalência pontual de um ou mais antidepressivos ou antipsicóticos como parte de um regime de polifarmácia ocorreram em até 45% ou 80% dos casos, respectivamente, de acordo com a definição mais permissiva de polifarmácia. Em contraste, as taxas de prescrição de lítio variaram de 13% a 33% em pacientes com TB recebendo polifarmácia de acordo com definições conservadoras e permissivas, possivelmente sugerindo uma necessidade reduzida de aumento de estratégias de combinação para aqueles casos de TB com uma resposta favorável ao lítio ao longo da vida e/ou tratamento de longa duração, bem como menor probabilidade de resposta ao lítio ao longo do tempo, casos mais graves possivelmente expostos a uma polifarmácia mais complexa em geral.
Troca antipsicótica em transtornos bipolares: uma revisão sistemática	Grande, 2014	A troca de antipsicóticos foi bem tolerada na maioria dos casos, sem interferência na eficácia antipsicótica na troca de medicamentos. Além disso, a troca de antipsicóticos com alto risco metabólico por aqueles com menor interferência, mostrou melhorar a terapêutica. Mesmo as evidências da troca de antipsicóticos serem escassas, acredita-se que a troca de quetiapina para lítio e de risperidona para olanzapina provou ser bem-sucedida. A troca para antipsicóticos com baixo risco metabólico teve algum impacto positivo em várias medidas de segurança. Em pacientes estabilizados, a troca de platô cruzado pode ser preferida.

Eficácia, segurança e tolerabilidade do aripiprazol no transtorno bipolar: uma atualização revisão sistemática e meta-análise de randomizado controlado ensaios	Li DJ, 2017	Um total de 20 ECRs atenderam aos critérios de elegibilidade, incluindo dois que investigaram a eficácia do aripiprazol versus haloperidol (aripiprazol=340; haloperidol=337), três que compararam aripiprazol versus taxas de abandono, mas sem diferença nos sintomas extrapiramidais na manutenção lítio). Nossos resultados sugerem que o aripiprazol é eficaz e seguro no tratamento do transtorno bipolar meta-análise lítio (aripiprazol=208; lítio=212) e 15 com múltiplas comparações de aripiprazol versus um placebo (aripiprazol=1923; placebo=1499). Comparado a um placebo, aripiprazol melhorou a mania aguda (Hedges' g: -0,299, p=0,001) e psicose (g de Hedges : -0,296, p<0,001) no estado de mania aguda, mas não melhorou pesquisas sistemáticas no PubMed e ScienceDirect desde o início até 14 de maio sintomas depressivos (g de Hedges: -0,127, p=0,054) no estado depressivo agudo. O aripiprazol foi associado a menores taxas de recaída na mania bipolar quando usado em combinação versus placebo em terapia de manutenção (razão de chances: 0,522, p) O aripiprazol também foi associado a níveis mais elevados de lipoproteína de alta densidade, menor (aripiprazol=340; haloperidol=337), três que compararam aripiprazol versus taxas de abandono, mas sem diferença nos sintomas extrapiramidais na fase de manutenção versus placebo comparado a outros medicamentos (Haloperidol e Lítio). Nossos resultados sugerem que o aripiprazol é eficaz e seguro no tratamento do transtorno bipolar Palavras-chave: Aripiprazol; transtorno bipolar; eficácia; tolerabilidade; meta-análise lítio (aripiprazol=208; lítio=212) e 15 com múltiplas comparações de , 2017. Ensaios clínicos randomizados (ECR) de pessoas com TB que receberam o aripiprazol foi associado a menores taxas de recaída na mania bipolar quando usado em mania.
--	--------------------	--

Mania bipolar aguda: uma revisão sistemática e meta-análise de co-terapia vs. monoterapia	Smith, 2007	Oito estudos elegíveis foram incluídos (1124 participantes). Introdução: O objetivo desta meta-análise foi revisar sistematicamente a eficácia da co-terapia em comparação com a monoterapia para pessoas com mania bipolar. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Mania bipolar aguda: uma revisão sistemática e meta-análise de co-terapia versus monoterapia. Reduções significativas nas pontuações de mania (Escala de Avaliação de Mania de Young, YMRS) foram mostradas para haloperidol, olanzapina, risperidona e quetiapina como co-terapia em comparação com a monoterapia com um estabilizador de humor. Para antipsicóticos atípicos combinados, a diferença combinada nas pontuações médias foi de 4,41 (IC de 95%: 2,74, 6,07). Significativamente mais participantes em co-terapia atenderam ao critério de resposta (pelo menos 50% de redução na pontuação YMRS), RR 1,53 (1,31, 1,80). Com alguns medicamentos, a co-terapia diminuiu a tolerabilidade em comparação com a monoterapia e resultou em maior ganho de peso. Não havia dados suficientes para comparar um regime de co-terapia com outro.
Injeções de antipsicóticos de segunda geração de ação prolongada no transtorno bipolar: Revisão sistemática e meta-análise	Prajapati, 2018	Foram incluídos sete ECRs (n = 1192). Os LAIs SGA mostram superioridade sobre o placebo para taxa de recidiva definida pelo estudo (RR = 0,58, IC de 95% = 0,49-0,68, P < 0,00001) e descontinuação por todas as causas (RR = 0,72, IC de 95% = 0,64-0,82, P < 0,00001). No entanto, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre LAIs SGA e controle ativo oral para taxa de recaída (RR = 0,92, P = 0,79) e descontinuação por todas as causas (RR = 1,2, P = 0,31). Em termos de resultados secundários, LAIs SGA tiveram melhor desempenho do que placebo em recaída para mania/hipomania, escalas de classificação de mania jovem (YMRS), gravidade de impressão global clínica (CGI-S), escala de classificação de depressão de Montgomery-Asberg (MADRS). Não houve diferença significativa entre LAIs SGA e controle ativo oral em relação à recaída para mania/hipomania, YMRS, CGI-S, efeitos colaterais extrapiramidais (EPSEs), ganho de peso. No entanto, o controle ativo teve melhor desempenho do que LAIs SGA em recaída para depressão, MADRS e EAs relacionados à prolactina.
O tratamento do transtorno bipolar do adulto com aripiprazol: uma Revisão Sistemática	Muneer, 2016	O aripiprazol se mostrou eficaz para o tratamento das pessoas com transtorno bipolar tipo I, sendo bem tolerado pela maioria dos pacientes. Ele se mostrou viável para pacientes em fase aguda e fase de manutenção, principalmente, em casos de mania psicóticas, episódios mistos e ciclagem rápida.

		No entanto, sua eficácia para depressão bipolar não foi comprovada, mas o estudo demonstra que esse medicamento foi o mais tolerado, dentre os pacientes intolerantes a antipsicóticos, devido a suas reações adversas.
Segurança e tolerabilidade do co-tratamento antipsicótico-estabilizador de humor no tratamento do transtorno bipolar agudo: resultados de um estudo revisão sistemática e exploratório meta-análise	Galling, 2015	A combinação entre um antipsicótico a um estabilizador de humor, está associado a diversas reações adversas a medicamentos, mas a adição de antipsicótico a um estabilizador de humor, acarreta em um maior potencial de efeitos colaterais, que são tremores, alteração dos níveis de glicose e outros desfechos metabólicos.
Taxas de recorrência em pacientes com transtorno bipolar estável após descontinuação do medicamento x manutenção do medicamento: uma revisão sistemática e meta-análise	Kishi, 2021	A associação de antipsicóticos com estabilizadores de humor, está vinculado a diminuição dos sintomas de humor do transtorno afetivo bipolar, como depressão, mania, hipomania e episódios mistos).
Tratamento de longo prazo do transtorno bipolar tipo I: uma revisão sistemática e crítica de diretrizes clínicas com algoritmos de prática derivados	Verdolini, 2021	As diretrizes recomendam o lítio como padrão ouro para TAB tipo I, a quetiapina é uma candidata, para tratamento a longo prazo do TAB I, assim como, o Lítio. Outro medicamento com uma boa resposta para prevenção de mania e candidato a primeira linha de tratamento é o Aripiprazol. O tratamento inicial, deve contemplar monoterapia, pelo menos no início do tratamento. Dessa forma, é necessário analisar o perfil de RAMs.
Uma revisão sistemática das evidências sobre o tratamento do transtorno bipolar de ciclagem rápida.	Fountoulakis, 2013	Pacientes que possuem ciclagem rápida de humor, não possuem um prognóstico muito bom, comparado ao paciente que não tem ciclagem rápida. Lítio e anticonvulsivante possuem eficácias comparáveis, assim como, não há evidências conclusivas sobre a associação de anticonvulsivantes e a monoterapia desses medicamentos. Os antipsicóticos, como o aripiprazol, olanzapina, quetiapina são eficazes no tratamento de episódios agudo do TAB; A olanzapina e quetiapina, parecem ser mais eficazes que anticonvulsivantes no TAB, o aripiprazol e a olanzapina mostraram-se eficazes, para a fase aguda do TAB. Aripiprazol e olanzapina mostram potencial para a manutenção da resposta em

		pacientes com ciclo rápido. Pode haver uma associação entre o uso de antidepressivos e a presença de ciclo rápido.
Antipsicóticos atípicos no transtorno bipolar: revisão sistemática de randomizado ensaios	Derry, 2007	Em estudos de 8 semanas, apresentando depressão, a quetiapina e olanzapina se mostraram mais eficazes ao placebo. Com mania e depressão mista, os antipsicóticos atípicos produziram taxas melhores de melhoras e remissão do que o placebo. Em comparação com tratamentos pré-estabelecidos, os antipsicóticos atípicos, possuíam maior taxa de remissão de sintomas, assim como, os pacientes que utilizaram tiveram menos recaídas, em comparação com o placebo.
Uma revisão sistemática da eficácia e segurança dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento da mania	Jones, 2006	O antipsicóticos atípicos são eficazes para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar. O estudo revisado de ensaios clínicos randomizados (RCTs) e concluiu que medicamentos como olanzapina, risperidona, quetiapina e ziprasidona obtiveram eficácia na redução dos sintomas maníacos, tanto em monoterapia quanto em combinação com estabilizadores. Entre os antipsicóticos estudados, a olanzapina teve uma maior base de evidências, com ensaios clínicos mostrando que ela é superior ao placebo e tem eficácia comprovada ao divalproato. A ziprasidona também apresentou eficácia significativa em comparação com o placebo, com início de resposta já no segundo dia de tratamento. A risperidona demonstrou benefícios em combinação com estabilizadores de humor, e a quetiapina mostrou eficácia em um estudo.
Intervenções farmacológicas para mania bipolar aguda: uma revisão sistemática de randomizado controlado por placebo ensaios	Smith, 2007	os antipsicóticos quanto os estabilizadores de humor são significativamente mais eficazes do que o placebo no tratamento da mania aguda do transtorno bipolar. O estudo realizou uma meta-análise de 13 ensaios clínicos avaliados envolvendo 3.089 participantes e concluiu que todos os medicamentos analisados apresentaram benefícios na redução dos sinais e sintomas. Os antipsicóticos aumentaram a resposta ao tratamento em mais de 1,7 vezes em relação ao placebo, enquanto os estabilizadores de humor dobraram a taxa de resposta. Além disso, os antipsicóticos reduziram as taxas de abandono do tratamento em 34%, e os estabilizadores de humor em 26%. No entanto, os efeitos adversos variaram: risperidona e aripiprazol tiveram maior incidência de efeitos extrapiramidais, enquanto a carbamazepina e o lítio elevado risco após a retirada.
Eficácia e segurança de injeções antipsicóticas de ação prolongada de segunda geração (SGA)	Prajapati, 2016	O transtorno bipolar é uma condição recorrente caracterizada por alterações no humor e na atividade, exigindo, na maioria dos casos, um tratamento de manutenção prolongada para evitar novas crises. Estima-se que o transtorno bipolar I afete cerca de 1% da população adulta, enquanto o transtorno bipolar II tem uma prevalência de aproximadamente 0,4%. O lítio é considerado o tratamento padrão

LAI) no tratamento de manutenção do transtorno bipolar: protocolo para uma revisão sistemática e meta-análise		para a prevenção de episódios, porém nem todos os pacientes toleram bem esse medicamento ou toleram seus efeitos adversos. Além disso, a necessidade de monitoramento frequente pode levar alguns indivíduos a recusarem seu uso, tornando essencial a busca por alterar a farmacoterapia. Alguns antipsicóticos de 2ª geração, no Reino Unido, são considerados com alternativa terapêutica, assim como, quando em formulação de depósito. Alguns estudos da revisão demonstraram melhora na adesão, indício de efetividade, mas em relação à eficácia, foram encontradas falhas metodológicas na revisão sistemática.
Intervenções farmacológicas para prevenção de recaída no transtorno bipolar: uma revisão sistemática de controlado ensaios	Beynon, 2009	Três medicamentos têm um efeito significativo na prevenção de recaídas maníacas (lítio, olanzapina e aripiprazol) e três na prevenção de sintomas depressivos (valproato, lamotrigina e imipramina). A imipramina é pouco usada na prática, devido à preocupação com efeitos adversos. Os efeitos significativos da olanzapina e do aripiprazol foram demonstrados apenas em pacientes bipolares I responsivos selecionados. Apesar do uso generalizado na prática clínica, há pouca evidência para apoiar a eficácia da terapia combinada.
Estabilizadores de humor e antipsicóticos para mania aguda: uma revisão sistemática e meta-análise de terapia combinada de aumento versus monoterapia	Ogawa, 2014	Nos ensaios que compararam a combinação de estabilizadores de humor (EM) e antipsicóticos (AP) com a monoterapia, a maioria dos pacientes já havia sido utilizado EM anteriormente. Em contrapartida, mais de 70% dos participantes dos estudos que compararam AP com terapia combinada não estavam em tratamento ou tiveram seus medicamentos anteriores suspensos antes da randomização. A associação de EM e AP demonstrou maior eficácia da monoterapia com EM na redução dos sintomas maníacos após três semanas e, em menor grau, já na primeira semana. Da mesma forma, a combinação foi superior à monoterapia com AP em três semanas, mas em uma semana não apresentou diferenças.
Uma meta-análise do uso de agentes antipsicóticos típicos no transtorno bipolar	Tohen, 2001	Os antipsicóticos típicos são amplamente utilizados no tratamento do transtorno bipolar, apesar dos efeitos colaterais e das diretrizes clínicas que desencorajam seu uso a longo prazo. Uma meta-análise revelou que cerca de 85% dos pacientes bipolares receberam antipsicóticos típicos, sendo seu uso mais frequente em internações hospitalares (90,7%) do que em atendimentos ambulatoriais (65,3%). Além disso, o estudo sugere que esses medicamentos podem ter propriedades estabilizadora de humor, além de efeitos antipsicóticos.
Eficácia dos antipsicóticos atípicos em estudos controlados por placebo ensaios na depressão bipolar: meta-análise	Cruz, 2010	Os antipsicóticos de segunda geração, especialmente quetiapina e olanzapina, demonstraram eficácia no tratamento da depressão bipolar em comparação com o placebo. Uma meta-análise revelou que esses medicamentos foram eficazes desde a primeira semana de tratamento, com melhora sustentada ao longo de oito semanas. Em contraste, o aripiprazol não apresentou eficácia significativa no estágio primário após seis semanas. Os resultados sugerem que quetiapina e olanzapina podem ser opções

		viáveis para o tratamento da depressão bipolar.
--	--	---

5.1 Caracterização das Revisões Sistemáticas:

Foram incluídas 43 revisões sistemáticas após o processo de triagem e elegibilidade. Os estudos foram publicados entre 2001 e 2024, com a maioria sendo meta-análises de ensaios clínicos randomizados. Os países de origem variaram, com destaque para Estados Unidos, Canadá, Japão e países europeus. A população estudada consistiu principalmente de adultos com Transtorno Afetivo Bipolar (TAB).

Os medicamentos mais frequentemente avaliados foram antipsicóticos atípicos, como olanzapina, quetiapina e aripiprazol, além de estabilizadores de humor como o lítio. A qualidade metodológica das revisões foi avaliada utilizando a ferramenta AMSTAR, com a maioria dos estudos sendo classificada como de qualidade moderada a alta.

5.2. Resultados dos estudos incluídos

Os resultados das revisões sistemáticas incluídas demonstraram que os antipsicóticos, especialmente os atípicos, são eficazes no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar, tanto na fase aguda quanto na manutenção. A olanzapina e a quetiapina foram associadas a uma redução significativa dos sintomas maníacos e depressivos, esses dois fármacos possuem potencial de eficácia na depressão bipolar nos primeiros dias, com melhor perfil de eficácia, a partir da 8ª semana de tratamento, enquanto o aripiprazol mostrou-se eficaz na prevenção de recaídas, mas não nos primeiras semanas de tratamento (Cruz, 2010)

No entanto, o uso de antipsicóticos foi associado a reações adversas, como ganho de peso, sedação e efeitos extrapiramidais, o que pode comprometer a adesão ao tratamento a longo prazo. A combinação de antipsicóticos com antidepressivos foi associada a um maior risco de ciclagem de humor, sugerindo que essa associação deve ser usada com cautela (Fountoulakis, 2013).

Nos episódios de mania aguda e hipomania, denominado fase aguda, a asenapina se mostrou mais eficaz que o placebo, já a olanzapina possui um perfil de reações adversas caracterizado por tremor e ganho de peso. Além disso, o lítio foi mais efetivo que o aripiprazol, tendo um maior perfil de adesão nos sintomas gerais do TAB, mas os dois geram efeitos adversos, como acatisia, tremor, sedação e rigidez. E a adesão da quetiapina foi maior que a do lítio (46% vs 18% de abandono). Na depressão aguda, a quetiapina (300 mg XR/dia) mostrou boa resposta na monoterapia, com altas taxas de remissão no TAB I e TAB II. Nessa mesma fase a cariprazina não apresentou diferença de eficácia entre doses baixas e altas. A combinação da fluoxetina/olanzapina aumentou apetite e peso, mas melhorou autoestima e estado emocional. Já para o estado misto a asenapina melhorou significativamente pacientes jovens e a lurasidona foi superior ao placebo na redução da ansiedade e depressão. A fase de manutenção, por sua vez o aripiprazol mensal mostrou-se melhorar a fase maníaca do TAB, com ganho de peso médio de 1 kg estabilizado em 36 semanas. Em relação aos sintomas eutímicos/subliminares, a quetiapina em monoterapia ou com lítio, reduziu sintomas depressivos, maníacos e a gravidade da ansiedade (Keramatian *et al.*, 2021; Bahji, 2020).

A maioria das drogas ativas, como olanzapina, quetiapina, divalproato, lítio, asenapina, se mostraram mais eficazes e efetivas que o placebo, no que diz respeito a prevenção da descontinuação do uso por qualquer causa, no entanto, a asenapina reduziu a adesão devido a eventos adversos, no entanto, o perfil de eficácia, tolerabilidade e segurança variaram durante os tratamentos. O aripiprazol, quetiapina e risperidona se mostraram eficazes na fase de recaída do TAB, no entanto, a quetiapina como único fármaco antipsicótico em monoterapia a ser eficaz na fase maníaca e depressiva. Além disso, a olanzapina se mostrou mais eficaz que o placebo na prevenção da recaídas maníacas, sem apresentar diferenças em monoterapia ou associado ao lítio. Outrossim, a clozapina é um antipsicótico eficaz no Transtorno Afetivo Bipolar resistente, que possui um risco significativo, o que diz respeito a segurança do tratamento, entre os efeitos adversos mais frequentes, destacam-se sedação (12%), constipação (5,0%), sialorreia (5,2%), ganho de peso (4%) e dores generalizadas (2%), embora, na maioria dos casos, esses eventos não tenham levado à interrupção do

tratamento, tornando-o efetivo (Kishi, 2020; Keramatian *et al.*, 2021; Cipriani, 2010).

Em relação aos antipsicóticos de depósito e orais, não houveram diferenças na eficácia em relação aos episódios maníacos e hipomaníacos, assim como, na segurança. No entanto, o uso da droga de depósito, proporcionou um maior perfil de efetividade e eficácia, quanto a fase depressiva e um perfil de segurança maior nos efeitos relacionados a prolactinemia. Por conseguinte, o aripiprazol e olanzapina mostraram-se com potencial de reduzir a ciclagem de humor, sendo melhor na fase de manutenção (Cruz, 2010; Fountoulakis, 2013).

Os antidepressivos quando associados com medicamentos da mesma classe, ou em monoterapia, ou antipsicóticos associado, ou em monoterapia, representa o quadro de polifarmácia, a qual, possui uma taxa de prevalência de 60 – 80% dos tratamentos do TAB (Fornaro, 2016).

6. DISCUSSÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), possui um grande descrédito social, quando se trata das pessoas que são acometidas pela comorbidade, que na maioria das vezes são vítimas de violência. Além disso, devido aos sintomas da fase maníaca, como expansividade e irritabilidade, os indivíduos com esse transtorno são envolvidos a muitas polêmicas e preconceitos, que ocasionam um prejuízo emocional substancialmente elevado (Moura *et al.*, 2019).

Ademais, segundo a OMS, as pessoas não possuem uma compreensão sobre o TAB, dificultando o processo de aceitação dos pacientes acometidos pela doença. Outrossim, a OMS aborda que esse distúrbio psiquiátrico é o 4º no que se refere a doenças que interferem na capacidade executiva dos pacientes, sendo incapacitantes, a ponto de interferir na maior parte das esferas da vida, biopsicossociais. Além disso, o risco de suicídio é substancialmente maior na fase depressiva do que na mania, tornando de extrema importância o tratamento de longo prazo, o psicoterapêutico e farmacoterapêutico (Brasil, 2019).

Dessa forma, o estudo do TAB é de fundamental para conscientização da população sobre o tema, para melhorar o cuidado de pessoas da família que cuidam do indivíduo, dos farmacêuticos e outros profissionais da equipe multiprofissional, que orientará sobre a busca de assistência e outros prestarão serviços que podem ser de extrema importância para a população acometida pelo Transtorno Afetivo Bipolar (Grande, 2016; Vieta, 2018)

Vale salientar que a busca por dados que investiguem riscos no uso de uma classe de drogas, as quais, permitam a descrição da segurança, eficácia e efetividade é motivador, para ajustes e investigação de melhorias de novas terapias para tal transtorno psiquiátrico, que vão além da associação de estabilizadores de humor e antipsicóticos, ou em monoterapia (Malhi, 2018; Grande, 2016).

No presente estudo, foram avaliadas 43 Revisões Sistemáticas, as quais, tiveram o foco de avaliar a eficácia, segurança e efetividade dos antipsicóticos no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB).

Segundo o estudo de Ogawa (2014), a associação de antipsicóticos com estabilizadores de humor, parece ser mais eficaz que a monoterapia de ambos,

no entanto, só após três semanas de tratamento, tendo em vista que esse estudo busca avaliar a redução de sinais e sintomas de episódios maníacos.

Segundo a revisão sistemática de Jones (2006), os antipsicóticos atípicos são eficazes para o tratamento do TAB, a risperidona com associação com estabilizador de humor, outros mostraram eficácia em monoterapia, como ziprasidona, mostrando eficácia em um dia. Além disso, a olanzapina mostrou eficácia em relação ao placebo em muitos estudos. Em relação a segurança, alguns desses fármacos possuem RAMs, como efeito anticolinérgicos, diabetes, tremores e efeitos na esfera sexual. No entanto, ainda sobre a olanzapina, o estudo de Cipriani (2010), a olanzapina além de se mostrar mais eficaz em relação ao placebo em relação a recaídas maníacas, não apresentam diferença de eficácia em monoterapia, ou associada a estabilizadores de humor, como o ácido válproico e o lítio.

Em comparação aos antipsicóticos típicos e atípicos, os típicos inibem predominantemente os receptores de dopamina, como o D1 e o D2, tendo pouca influência sobre os receptores de serotonina. Já os antipsicóticos de segunda geração, os atípicos, possuem afinidade com receptores de 5-HT, dentre as variações, exceto, o 5-HT_{3c} que possui sítios de ligação para outros fármacos, como a ondansetrona. Os típicos, apresentam um maior perfil de efeitos colaterais, em relação aos atípicos, como hiperprolactinemia, rigidez nas articulações, acatisia, tremores, parkinsonismo, dislipidemia e efeitos gástricos, como constipação, devido ao bloqueio de receptores muscarínicos (Stahl, 2013).

Fountoulakis (2013), identificou associação do uso de antidepressivos associados a antipsicóticos como causadores de ciclagem rápida em pacientes com TAB, principalmente a classe dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRSs). Além disso, o mesmo estudo avaliou a eficácia de antipsicóticos de 2º geração, também conhecidos como atípicos, e demonstrou que a olanzapina possui uma melhor resposta na manutenção da ciclagem rápida, além disso a quetiapina também se destacou, bem como o aripiprazol e a olanzapina na fase aguda.

Em relação aos episódios depressivos do TAB, a olanzapina e a quetiapina pareceram mais eficazes, prevenindo recaídas, segundo o estudo de Derry (2007), sendo assim, diminuindo a taxa de recaída em relação ao placebo.

Além disso, no estudo de Li (2017), foi avaliado a eficácia e segurança do aripiprazol no transtorno afetivo bipolar (TAB), o qual possui um potencial de aumentar a taxa de lipoproteína de alta densidade (HDL), melhorando o perfil hemodinâmico e lipídico, mostrou um melhor perfil de adesão, possuindo um menor índice de pacientes que abandonam o tratamento, devido aos efeitos colaterais.

O resultado da revisão sistemática de Muneer(2016), foi parecido com a do último estudo citado acima, que avalia o aripiprazol e demonstrou sua eficácia em pacientes em fase aguda e de manutenção. Já segundo o estudo Smith (2007), retoca a evidência de que a farmacoterapia concomitante de antipsicóticos e estabilizadores de humor melhora a eficácia do tratamento. No entanto, em relação a segurança, para alguns pacientes pode deixar a desejar devido ao aumento de peso, o que não acontece na monoterapia de uma de ambas as classes.

O monitoramento dos eventos adversos do uso de antipsicóticos é de extrema importância para maximizar a segurança do tratamento com monoterapia de antipsicóticos, bem como, associados a outras classes de psicotrópicos. O monitoramento minimiza a ocorrência dos erros de medicação e das reações adversas a medicamentos (Corre, 2015).

Segundo, Ketter (2008), psicoterapia e psicoeducação são de extrema importância no TAB, bem como um guia de tomada de decisões. Para pessoas com esse transtorno mental grave que possui um alto risco de mortalidade, além de ser debilitante e comórbido, a psicoterapia traz inúmeros benefícios. Outras abordagens associadas ao estudo são intervenções no mundo real, as quais, são necessárias para diminuir os gatilhos que o paciente é pré-disposto a ter crises, como a ciclagem de humor, episódios depressivos, mania, ou hipomania.

No estudo Kish (2021), foi avaliada a eficácia da associação dos estabilizadores de humor e antipsicóticos, que se mostrou eficaz para todas as fases do transtorno, como episódios maníacos, depressivos e hipomaníacos. O estudo de Galling (2015), destaca o perfil de segurança dessa associação, que demonstrou uma alta ocorrência de reações adversas a medicamentos, como tremores, alterações dos níveis de glicose e outros desfechos metabólicos.

No estudo de Smith (2007), foram demonstrados os efeitos extrapiramidais do Aripiprazol e da risperidona nos pacientes que fazem uso na farmacoterapia, para TAB. No estudo de Muneer (2016), aborda o aripiprazol como o antipsicótico mais bem tolerado, assim como, possui menor efeito dislipidêmico, dentre outros efeitos colaterais dos antipsicóticos. Esses dados possuem respaldo clínico, mas com duração limitada.

Em síntese, o uso de antipsicóticos mostrou-se eficaz, efetivo e seguro, no entanto, a segurança é comprometida se não houver monitoramento adequado. Sendo assim, a individualização do tratamento é essencial para melhor efetividade, eficácia e segurança do tratamento, garantindo uma performance melhor dos pacientes com TAB em relação a atividades executivas e biopsicossociais (Yatham 2018; Correl 2015).

Além disso, é evidente que para episódios agudos, manutenção e depressivos existem antipsicóticos atípicos mais eficazes, no entanto, menos seguros que o aripiprazol, como olanzapina, quetiapina, lurasidona e risperidona associada com estabilizadores de humor. A classe dos atípicos, mesmo se mostrando mais eficazes que anticonvulsivantes, em formulação injetável (depósito), não se mostraram seguros, eficazes e efetivos em comparação a formulação oral (Cruz, 2010; Fountoulakis, 2013).

A maior parte dos estudos foram de baixa a moderada qualidade, segundo os critérios do R-AMSTAR, devido a défices metodológicos dos estudos, tendo em vista a heterogeneidade e o risco de vieses relacionados aos estudos com menor rigor metodológico. No entanto, os estudos clínicos randomizados controlados, duplo cego, possuíam uma maior qualidade, moderada a alta. Sendo assim, o presente estudo possui algumas limitações diante da baixa qualidade da maior parte dos estudos incluídos, visto que, houve variações nos desenhos metodológicos para análise da eficácia, efetividade e segurança nos estudos incluídos nessa *Overview*, assim como, os estudos tiveram duração limitada, dessa forma, não havendo uma avaliação a longo prazo dos riscos dos antipsicóticos.

7. CONCLUSÃO

Diante da avaliação dos 43 estudos incluídos, os antipsicóticos são eficazes e efetivos diante de condições que se promova o uso racional desses medicamentos. Em relação a segurança, deve haver uma visão clínica crítica, para que seja analisado o custo-benefício. O uso dessa classe de medicamentos ocasiona RAMs, apresentando riscos para a saúde dos pacientes.

Vale salientar que existem antipsicóticos mais efetivos e eficazes que outros, porém com certas advertências. Um exemplo disso é o fato da ziprasidona conseguir eficácia em um dia, mas aumentar substancialmente o peso dos pacientes. De modo que, o aripiprazol possui um tempo maior para que se tenha um efeito desejável, mas possui uma maior segurança em comparação com a ziprasidona e outros da mesma classe.

O aripiprazol, o lítio e o haloperidol são eficazes no TAB, no entanto, os dois antipsicóticos comparados em monoterapia não apresentaram diferenças em efeitos extrapiramidais e o aripiprazol se mostrou mais efetivo que o lítio, em relação a diminuição de recaída, sendo avaliado para mania aguda. A equipe multiprofissional pode avaliar qual melhor escolha e conduta para os pacientes com transtorno afetivo bipolar, em relação a farmacoterapia antipsicótica e associações com estabilizadores de humor e antidepressivos, visto que, em alguns estudos demonstrou-se que eles podem provocar ciclagem rápida de humor, principalmente no caso dos inibidores seletivos de recaptação de serotonina associados às classes supracitadas.

A prescrição e a administração desses medicamentos, seja pelo próprio paciente, quando por via oral, ou pelo profissional da saúde, via intramuscular, possuem riscos. No entanto, os antipsicóticos, segundo os estudos, são eficazes para majoritariamente todos os episódios do TAB, tendo menos eficácia em episódios depressivos, o que em situações nosocomiais os de 1º geração foram mais efetivos, comparados com acompanhamento ambulatorial. E, para mania a associação de antipsicóticos e estabilizadores de humor se mostraram mais efetivos que o placebo. E, eficazes nas fases de mania, hipomania e depressiva.

Os antipsicóticos que possuem um maior perfil de efetividade são os que possuem formulação de depósito, devido a maior adesão. Além disso, mostraram-

se também mais seguros no que se refere aos efeitos relacionados a hiperprolactinemia, em relação aos de 1º geração, assim, há a diminuição dos riscos dessa reação adversa a medicamento.

REFERÊNCIAS

1. ALMANASREH, E.; MOLES, R.; CHEN, T. F. *The medication reconciliation process and classification of discrepancies: a systematic review*. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 82, n. 3, p. 645-658, 2016. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5338112/> Acesso em: 16 fev. 2025
2. ASHOK, A. H. et al. *The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment*. **Molecular psychiatry**, v. 22, n. 5, p. 666-679, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/mp201716>. Acesso em: 22 fev. 2025
3. BALDESSARINI, R. J. et al. *Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders*. **Bipolar disorders**, v. 9, n. 4, p. 386-393, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1399-5618.2007.00385.x>. Acesso em: 18 fev. 2025
4. BASCO, M.; RUSH, A. J. *Terapia cognitivo-comportamental para transtorno bipolar*. Nova York: **Guilford**, 1996.
5. BETINI, M.; BOZONI, D. F. **Rayyan Systematic Review**. Botucatu: Unesp, Divisão Técnica de Biblioteca e Documentação, 2023. 146 p. Disponível em: <https://www.btu.unesp.br/#!/sobre/biblioteca/servicos/manuais/>. Acesso: 18 fev. 2025
6. BROWN, R.; TAYLOR, M. J.; GEDDES, J. *Aripiprazole alone or in combination for acute mania*. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v.17, n. 12, 2013. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005000.pub2/abstract>. Acesso em: 16 fev. 2025
7. BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman**. 13 ed. Artmed Editora, 2018.
8. CALABRESE, J. R. et al. *Impact of bipolar disorder on a US community sample*. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, n. 4, p. 425-432, 2003. Disponível em: https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/13993_impact-bipolar-disorder-community-sample.pdf. Acesso em: 16 fev. 2025
9. CASERAS, X. et al. *Ventral striatum activity in response to reward: differences between bipolar I and II disorders*. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 5, p. 533-541, 2013. Disponível em:

<https://psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.2012.12020169>.
Acesso em: 16 fev. 2025.

10. CIPRIANI, A.; RENDELL, J.; GEDDES, J. R. *Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. **Journal of psychopharmacology***, v. 24, n. 12, p. 1729-1738, 2010. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881109106900>. Acesso em: 18 fev 2025.
11. CORRELL, C. U. et al. *Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. **World psychiatry***, v. 14, n. 2, p. 119-136, 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wps.20204>. Acesso em: 19 fev. 2025.
12. FARAHANI, A.; CORRELL, C. U. *Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. **The Journal of clinical psychiatry***, v. 73, n. 4, p. 1269, 2012. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/are-antipsychotics-antidepressants-needed-psychotic/>. Acesso em: 18 fev. 2025.
13. FARDE, L. et al. *D1-, D2-, and 5-HT2-receptor occupancy in clozapine-treated patients. **The Journal of clinical psychiatry***, v. 55, p. 67-69, 1994. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/7961577>. Acesso em: 18 fev. 2025.
14. FARDELL, J. E. et al. *Fear of cancer recurrence: a theoretical review and novel cognitive processing formulation. **Journal of cancer survivorship***, v. 10, p. 663-673, 2016. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11764-015-0512-5>. Acesso em: 16 fev. 2025.
15. FOUNTOULAKIS, K. N. et al. *A systematic review of the evidence on the treatment of rapid cycling bipolar disorder. **Bipolar disorders***, v. 15, n. 2, p. 115-137, 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12045>. Acesso em: 20 fev. 2025.
16. FOURNIER, J. C. et al. *Heterogeneity of amygdala response in major depressive disorder: the impact of lifetime subthreshold mania. **Psychological Medicine***, v. 43, n. 2, p. 293-302, 2013. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/heterogeneity-of-amygdala-response-in-major-depressive-disorder-the->

impact-of-lifetime-subthreshold-mania/
78AAF6AC2A78ADD6DF636D5EBA8B2248. Acesso em: 16 fev. 2025.

17. GOLAN, D. E.; TREMPER, J. F.; ARMSTRONG, E. J. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 13 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
18. GRANDE, I. et al. Transtorno bipolar. **The Lancet**, v. 10027, pág. 1561-1572, 2016. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)00241-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)00241-X/abstract). Acesso em: 15 fev. 2025.
19. GROENWOLD, R. H. *The efficacy-effectiveness gap. In: Pragmatic Randomized Clinical Trials*. **Academic Press**, p. 9-19, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128176634000246>, Acesso em: 18 fev. 2025.
20. GUREVICH, E. V.; HIMES, J. W.; JOYCE, J. N. *Developmental Regulation of Expression of the D3Dopamine Receptor in Rat Nucleus Accumbens and Islands of Calleja*. **The Journal of pharmacology and experimental therapeutics**, v. 289, n. 1, p. 587-598, 1999. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002235652438173X>. Acesso em: 18 fev. 2025
21. HAWTO, K. K. J. Solução de problemas. In: HAWTO, K. K. J; SALKOVIKIS, P. M.; KIRK, J.; CLARK, D. M. **Terapia comportamental cognitiva para transtornos psiquiátricos: um guia prático**. São Paulo: Martins Fontes, 1997.
22. HIRSCHFELD, R. M. A et al. *Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 64, n. 2, p. 161-174, 2003. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/read-pdf/14089/>. Acesso em: 18 fev. 2025
23. JAUHAR, S.; LAWRIE, S. M. *What is the evidence for antipsychotic medication and alternative psychosocial interventions for people with acute, non-affective psychosis?*. **The Lancet Psychiatry**, v. 9, n. 3, p. 253-260, 2022. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(21\)00293-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(21)00293-5/abstract). Acesso em: 16 fev. 2025
24. JUDD, L. L.; AKISKAL, H. S. *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases*. **Journal of affective disorders**, v. 73, n. 1-2, p. 123-131, 2003. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032702003324>.
Acesso em: 16 fev. 2025.

25. KISHI, T. et al. *Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials.* **Bipolar Disorders**, v. 23, n. 8, p. 789-800, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.13053>. Acesso em: 19 fev. 2025.
26. KETTER, T. A. *Incorporating trial data into bipolar disorder management.* **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 69, n. 7, p. e21-e21, 2008. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/1868701>. Acesso em: 18 fev. 2025.
27. PHILLIPS, M. L.; KUPFER, D. J. *Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions.* **The Lancet**, v. 381, n. 9878, p. 1663-1671, 2013. Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)60989-7/fulltext?_eventId=003dlogin](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)60989-7/fulltext?_eventId=003dlogin). Acesso em: 16 fev. 2025.
28. SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P.. **Compêndio de Psiquiatria: Ciência do Comportamento e Psiquiatria Clínica.** 9 ed. Artmed Editora, 2016.
29. SAJATOVIC, M. et al. *Personal and societal construction of illness among individuals with rapid-cycling bipolar disorder: a life-trajectory perspective.* **The American journal of geriatric psychiatry**, v. 16, n. 9, p. 718-726, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1064748112603844>. Acesso em: 18 fev. 2025.
30. IETA, E. et al. *Intervenção precoce no transtorno bipolar.* **American Journal of Psychiatry**, v. 175, n. 5, p. 411-426, 2018. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2017.17090972>. Acesso em: 17 fev. 2025.
31. WESTBURY, J. et al. *More action needed: Psychotropic prescribing in Australian residential aged care.* **Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 53, n. 2, p. 136-147, 2019. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0004867418758919>. Acesso em: 17 fev. 2025.
32. YATHAM, L. 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**, v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/bdi.12609>. Acesso em: 18 fev. 2025.

33.

KERAMATIAN, K. *et al.* Novos desenvolvimentos no uso de antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados recentes. **Current Psychiatry Reports** , v. 23, n. 7, p. 39, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-021-01252-w>. Acesso em: 17 fev. 2025.

34. BAHJI, A. *et al.* Eficácia comparativa e tolerabilidade de tratamentos farmacológicos para o tratamento da depressão bipolar aguda: uma revisão sistemática e meta-análise de rede. **Journal of affective disorders** , v. 269, p. 154-184, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032720302160>. Acesso em: 17 fev. 2025.)

35. GUO, K *et al.* Safety profile of antipsychotic drugs: analysis based on a provincial spontaneous reporting systems database. *Frontiers in Pharmacology*, v. 13, p. 848472, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.848472/full>. Acesso em: 27 fev. 2025