

Abordagens terapêuticas do episódio de mania no transtorno bipolar

Therapeutic approaches in the episode of mania in bipolar disorder

DOI:10.34119/bjhrv5n4-167

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Amanda Gerônimo Conde

Acadêmica do curso de medicina

Instituição: Faculdades de Dracena (UNIFADRA) – Fundação Dracense de Educação e Cultura (FUNDEC)

Endereço: R. Bahia, 332, Metrópole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: amanda.geronimo@gmail

Maria Laura Martins Fagundes

Acadêmica do curso de medicina

Instituição: Faculdades de Dracena (UNIFADRA) – Fundação Dracense de Educação e Cultura (FUNDEC)

Endereço: R. Bahia, 332, Metrópole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: lauramrtms@hotmail.com

Joyce Mendes-Gomes

Doutorado

Instituição: Faculdades de Dracena (UNIFADRA) – Fundação Dracense de Educação e Cultura (FUNDEC)

Endereço: R. Bahia, 332, Metrópole, Dracena - SP, CEP: 17900-000

E-mail: joyce.gomes@docente.fundec.edu.br

RESUMO

Introdução: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma doença mental caracterizada por graves alterações de humor, incluindo humor elevado e depressão, que estão associadas a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais. A profilaxia maníaco-depressiva destinada a prevenir a recaída em vários estágios é um dos principais desafios clínicos e de pesquisa na medicação psicotrópica contemporânea. Portanto, o presente trabalho visa promover o conhecimento sobre as abordagens terapêuticas (farmacológicas e não farmacológicas) do episódio de mania no TAB. **Metodologia:** Para nortear a condução deste estudo, formulou-se a seguinte questão: Quais são os principais tratamentos para os episódios de mania e hipomania no TAB? Para o levantamento bibliográfico deste estudo, foi realizada uma busca online na base de dados - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). Essas bases de dados foram escolhidas por conterem publicações nacionais e internacionais. Na pesquisa e levantamento dos artigos, de acordo com o tema em estudo, foram utilizados como descritores os termos Psicose afetivo-bipolar, Transtorno afetivo-bipolar, Transtorno maníaco-depressivo e Tratamento. **Resultados:** A partir dos textos estudados, foram identificadas duas grandes categorias de tratamentos: abordagens farmacológicas, quatro artigos (55%), e abordagens não farmacológicas, três (45%). Dentre o grupo que trata das abordagens farmacológicas no tratamento do TAB, merecem destaque os artigos que demonstram o tratamento na fase aguda (mania e hipomania) e na fase terapêutica. Para o grupo de tratamento não medicamentoso, existem vários artigos

que mostram técnicas e abordagens psicoterapêuticas para redução de sintomas, sugeridas como complemento às abordagens farmacológicas e, por vezes, como ferramentas importantes para melhorar a adesão ao tratamento. Discussão: O diagnóstico precoce e o tratamento de episódios agudos de humor com medicamentos, como o lítio, carbamazepina, valproato, antipsicóticos atípicos e benzodiazepínicos melhoram significativamente os resultados, reduzindo o número de recaídas e dobrando a taxa de resposta ao medicamento. Conclusão: Pesquisas sugerem que a psicoterapia deve ser usada em conjunto com a medicação, pois pode reduzir a frequência e a duração dos episódios de alteração de humor, aumentar a adesão à medicação, reduzir as recaídas e melhorar as impressões clínicas.

Palavras-chave: transtorno afetivo bipolar, transtorno maníaco, tratamento farmacológico e psicoterapia.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar affective disorder (BAD) is a mental illness, characterized by severe mood swings, including elevated mood and depression, which are associated with cognitive, physical and behavioral symptoms. Manic-depressive prophylaxis, aimed at preventing multi-stage relapse, is one of the main clinical and research challenges in contemporary psychotropic medication. Therefore, the present study aims to promote knowledge about the therapeutic approaches (pharmacological and non-pharmacological) of the manic episode in BAD. **Methodology:** To guide conducting this study, the following question was formulated: What are the main treatments for the manic and hypomanic episodes? For the bibliographic survey of this study, an online search was carried out in the database - Online System for Search and Analysis of Medical Literature (MEDLINE) and Latin American Literature in Health Sciences (LILACS). These databases were chosen because they contain national and international publications. In the research and survey of articles, according to the subject under study, the terms Affective-Bipolar Psychosis, Affective-Bipolar Disorder, Manic-Depressive Disorder and Treatment were used as descriptors. **Results:** From the articles studied, two major categories of treatments were identified: pharmacological approaches, four articles (55%), and non-pharmacological approaches, three (45%). Among the group that deals with pharmacological approaches in the treatment of BAD, the articles that demonstrate treatment in the acute phase (mania and hypomania) and in the therapeutic phase deserve to be highlighted. For the non-drug treatment group, there are several articles that show psychotherapeutic techniques and approaches for symptoms reduction, suggested as a complement to pharmacological approaches and, sometimes, as important tools to improve treatment adherence. **Discussion:** Early diagnosis and treatment of acute mood episodes with medications, such as lithium, carbamazepine, valproate, atypical antipsychotics and benzodiazepines, significantly improve outcomes, reducing the number of relapses and doubling the drug response rate. **Conclusion:** Research suggests that psychotherapy should be used in conjunction with medication, since it can reduce the frequency and duration of mood episodes, increase medication adherence, reduce relapses and improve clinical impressions.

Keywords: bipolar affective disorder, manic disorder, pharmacological treatment and psychotherapy.

1 INTRODUÇÃO

Originalmente chamado de "insanidade maníaco-depressiva", o transtorno afetivo bipolar (TAB), também conhecido como "transtorno bipolar", é uma doença mental caracterizada por graves alterações de humor, incluindo humor elevado e depressão, que estão associados a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais (BOSAIPO, BORGES; JURUENA, 2017).

O *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, o DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014), classifica o TAB em tipo 1 e tipo 2. No tipo 1, ocorrem episódios maníacos e, às vezes, episódios depressivos. O tipo 2 tem episódios hipomaníacos e episódios depressivos. Os episódios depressivos, que duram pelo menos duas semanas, são acompanhados geralmente pelos seguintes sintomas: tristeza, perda de alegria e interesse pelas atividades diárias, alterações de apetite e peso, distúrbios do sono e falta de energia, culpa excessiva e episódios recorrentes de pensamentos suicidas (ALVARENGA; ANDRADE, 2008).

Pessoas com transtorno bipolar I vivenciam um processo de doença caracterizado por episódios maníacos potencialmente catastróficos, episódios depressivos incapacitantes e comprometimento funcional (ALVARENGA; ANDRADE, 2008). Nos episódios maníacos, o humor apresenta-se elevado, expansivo ou irritável, o que dura pelo menos 1 semana. Os episódios hipomaníacos duram pelo menos 4 dias e são semelhantes aos de mania, mas variam em gravidade, além de não contribuem para prejuízo grave nos domínios sociais e ocupacionais do indivíduo. Ambos incluem diminuição da necessidade de sono, aumento da atividade física e mental, excesso de envolvimento em comportamentos prazerosos e autoestima inflada. A mera presença de um episódio maníaco também pode ser considerada TAB de acordo com o DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014 *apud* SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Para o tratamento de pessoas com transtornos de humor deve-se garantir a segurança do paciente, realizar uma avaliação completa e detalhada para estabelecer o diagnóstico e assim elaborar um plano terapêutico efetivo, visando à diminuição dos sintomas agudos e de possíveis regressões. Eventos de vida estressantes também estão associados a maiores taxas de recaída, apesar dos tratamentos atuais enfatizarem a farmacoterapia e a psicoterapia orientadas para o paciente individual, o tratamento deve ter como objetivo reduzir o número e a gravidade dos estressores na vida do paciente (PRIEN; KUPFER, 1989).

A profilaxia maníaco-depressiva destinada a prevenir a recaída em vários estágios é um dos principais desafios clínicos e de pesquisa na medicação psicotrópica contemporânea

(SERRA *et al.*, 2014). Mesmo após o tratamento adequado com os medicamentos atualmente disponíveis, os episódios afetivos muitas vezes não se resolvem completamente, os sintomas persistem e surgem inúmeras complicações no domínio biopsicossocial. Nesse caso, são necessários medicamentos realmente eficazes em diferentes estágios da doença (MUNEER, 2016).

Portanto, o presente trabalho visa promover o conhecimento sobre as abordagens terapêuticas, farmacológicas e não farmacológicas, dos episódios de mania e hipomania no Transtorno Bipolar.

2 OBJETIVOS

Identificar na literatura os principais métodos terapêuticos para as fases de mania e hipomania no TAB.

3 METODOLOGIA

Para atingir o objetivo, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, que se define como um método de síntese de achados de pesquisa, que possibilita classificar, analisar e avaliar o conhecimento científico organizado sobre o tema. A síntese por meio desse método de pesquisa possibilita aos pesquisadores contextualizar o tema, além de identificar lacunas de conhecimento que precisam ser preenchidas por novas pesquisas, auxiliando na discussão dos métodos e resultados de pesquisas anteriores (SILVA; DIAS; ROSALINO, 2017).

Assim, para nortear a condução deste estudo, formulou-se a seguinte questão: Quais são os principais tratamentos para os episódios de mania e hipomania no TAB? Para o levantamento bibliográfico deste estudo, foi realizada uma busca online na base de dados - Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE) e Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde (LILACS). Essas bases de dados foram escolhidas por conterem publicações nacionais e internacionais.

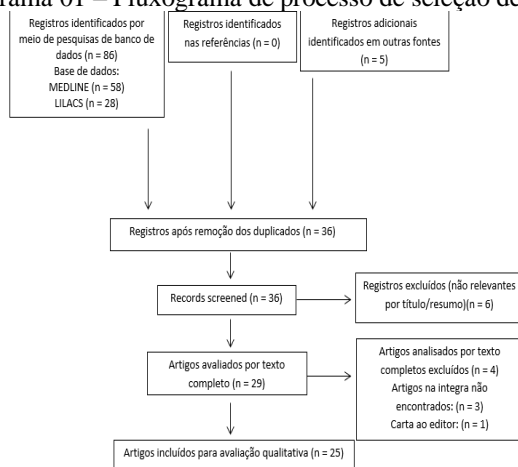
Na pesquisa e levantamento dos artigos, de acordo com o tema em estudo, foram utilizados como descritores os termos Psicose afetivo-bipolar, Transtorno afetivo-bipolar, Transtorno maníaco-depressivo e Tratamento. Para padronizar a busca de artigos nas bases de dados, foi utilizada como chave a seguinte expressão: Bipolar Disorders OR Manic-Depressive Psychosis OR Bipolar Affective Psychosis OR Manic-Depressive Psychoses AND Treatment.

Os artigos deveriam estar disponíveis em bases de dados designadas com foco estrito nos sujeitos do estudo de acordo com os critérios de inclusão propostos no estudo. Deveriam

ser publicados em português, inglês e espanhol entre 2011 e janeiro de 2022 com resumos e texto completo.

Cinquenta e oito bibliografias foram identificadas no MEDLINE. Dezesesseis artigos foram selecionados após a realização da primeira análise de acordo com os critérios de inclusão, leitura dos resumos disponíveis e avaliação das questões elaboradas. Na LILACS, foram identificadas vinte e oito referências, mas considerados cinco artigos, segundo os mesmos critérios. Foram adicionados quatro registros pesquisados em outras fontes. Portanto, vinte e cinco artigos fazem parte desta revisão bibliográfica, conforme ilustrado no **fluxograma 01**.

Fluxograma 01 – Fluxograma de processo de seleção de artigos.



Fonte: Elaboração própria.

4 RESULTADOS

A partir das bibliografias selecionadas, foram identificadas duas grandes categorias de tratamentos: abordagens farmacológicas, quatro artigos (55%); e abordagens não farmacológicas, três (45%). Dentre o grupo que trata das abordagens farmacológicas no tratamento do TAB, merecem destaque os artigos que demonstram o tratamento na fase aguda (mania e hipomania) e na fase terapêutica. Para o grupo de tratamento não medicamentoso, existem vários artigos que mostram técnicas e abordagens psicoterapêuticas para redução de sintomas, sugeridas como complemento às abordagens farmacológicas e, por vezes, como ferramentas importantes para melhorar a adesão ao tratamento.

5 DISCUSSÃO

No transtorno bipolar, os episódios de sintomas alternam-se com períodos de quase ausência de sintomas (remissão). Os episódios vão de algumas semanas a três a seis meses. Um ciclo é o tempo desde o início de um episódio até o seguinte, mas varia em duração. Algumas

peças têm episódios pouco frequentes, podendo ocorrer apenas algumas vezes em suas vidas, embora outras tenham quatro ou mais episódios por ano, o que é denominado ciclagem rápida (CORYELL, 2021).

Os episódios incluem depressão, mania ou hipomania, que refere-se à mania menos grave. Apenas algumas pessoas alternam entre mania e depressão a cada ciclo. Na maioria dos casos, um ou outro domina até certo ponto. Os episódios maníacos não tratados terminam mais abruptamente do que os episódios depressivos, geralmente são mais curtos e duram de semanas a meses. A psicose maníaca é a forma mais grave e extrema de mania (DEMETER *et al.*, 2013). A pessoa tem sintomas psicóticos semelhantes aos da esquizofrenia e pode ter delírios extremamente grandiosos (HAFEMAN *et al.*, 2013).

Já a hipomania é a forma mais branda da mania. A pessoa se sente feliz, precisa de muito pouco sono e é mental e fisicamente ativa, o que pode ser um momento produtivo para alguns. Essa pessoa é enérgica, criativa, confiante e, geralmente, se comporta bem em situações sociais, sendo possível que ela não queira deixar esse estado de alegria (HAFEMAN *et al.*, 2013).

Quando depressão e mania ou hipomania ocorrem em um episódio, chamado de episódio misto, a pessoa experimenta tristeza temporária na euforia, ou os pensamentos podem começar a acelerar na depressão. Muitas vezes, uma pessoa vai para a cama deprimida, mas acorda cedo no dia seguinte sentindo-se eufórica e cheia de energia (SERRETTI *et al.*, 2013).

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014) classifica os seguintes diagnósticos principais do espectro bipolar: transtorno afetivo bipolar tipo I (TAB I), transtorno afetivo bipolar tipo II (TAB II), transtorno “com características mistas” e transtorno ciclotímico.

No TAB I ocorrem episódios de mania: estado severo de humor elevado, expansivo ou irritável, com ou sem sintomas psicóticos, que causam prejuízos graves no comportamento e na funcionalidade do indivíduo. A duração do quadro deve ser de, ao menos, uma semana, com os sintomas presentes na maior parte do dia, por quase todos os dias. Caso a hospitalização se faça necessária, o critério de duração mínima não é levado em consideração (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014). O diagnóstico de episódio maníaco pode ser melhor visualizado na tabela 1.

No TAB II estão presentes episódios de hipomania, os quais se diferem essencialmente da mania pelo nível de comprometimento funcional e pela gravidade dos sintomas: O humor elevado e os distúrbios do comportamento são menos graves e com duração mais breve, com

presença de sintomas por, no mínimo, quatro dias na maior parte do dia, por quase todos os dias. Os sintomas psicóticos não estão presentes na hipomania (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Ambos incluem diminuição da necessidade de sono, aumento da atividade física e mental, excesso de envolvimento em comportamentos prazerosos e autoestima inflada. A mera presença de um episódio maníaco também pode ser considerada TAB de acordo com o DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014 *apud* SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Associados aos episódios de humor elevado, os quadros de humor deprimido, também chamados de Episódio Depressivo Maior, são caracterizados pela perda de interesse/prazer pelas atividades por pelo menos duas semanas. Podem estar presentes alterações no apetite ou no peso e na atividade psicomotora, insônia ou hipersonia, diminuição da energia, sentimento de culpa excessiva e/ou desvalia; dificuldade de pensamento ou concentração ou na tomada decisões; pensamentos sobre a morte, ideação, planejamentos ou mesmo tentativas suicidas (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O transtorno “com características mistas” engloba situações que acontecem durante um episódio maníaco, hipomaníaco ou depressivo, com pelo menos três sintomas relacionados ao polo oposto do humor (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O transtorno ciclotímico é definido como um distúrbio de humor flutuante, com presença de sintomas hipomaníacos, mas que não preenchem critérios para episódio hipomaníaco; e períodos com sintomas depressivos, mas que não preenchem critérios para episódio depressivo maior (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

O especificador “com ciclagem rápida” define a ocorrência de inúmeros episódios (4 ou mais) distintos de humor (mania, hipomania, depressão ou com características mistas) no período de um ano, e está presente em até 15% dos pacientes com TAB-II (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2014).

Apesar do TAB ser essencialmente caracterizado pelos sintomas clássicos de mania ou hipomania, a depressão geralmente é o quadro mais frequente e persistente nos pacientes, além de ser a causa mais importante de incapacitação. É comum, principalmente no TAB II, os pacientes apresentarem múltiplos episódios de Depressão Maior antes da instalação do primeiro quadro de hipomania. Essas situações demonstram o quão difícil pode ser o diagnóstico do transtorno. Cerca de 12% dos pacientes diagnosticados inicialmente com transtorno depressivo maior (TDM), são rediagnosticados com TAB II após a identificação de episódio hipomaníaco (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

Em 60% dos casos, a ocorrência de um episódio maníaco antecede um episódio de Depressão Maior. Em contrapartida, a alteração de um episódio depressivo para um episódio de Mania ou Hipomania pode acontecer espontaneamente, ou no decorrer do tratamento dos quadros depressivos, devido ao errôneo diagnóstico de depressão unipolar. Dessa forma, grande parte dos pacientes com TAB tratados primariamente com antidepressivos tem sua doença intensificada em função do tratamento (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

5.2 TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

As intervenções psicossociais, juntamente com a medicação, desempenham um papel importante no tratamento. Grupos psicoeducativos e psicoterapêuticos nas abordagens cognitivo-comportamental e interpessoal têm se mostrado eficazes no tratamento de episódios agudos de depressão e no tratamento de manutenção do TAB. Em particular, o tratamento do TAB na terapia cognitivo-comportamental incorpora técnicas psicoeducacionais destinadas a educar os pacientes sobre o transtorno e aumentar a adesão à medicação, além de monitorar as alterações de humor, controlar os estímulos, sugerir técnicas de resolução de problemas, estratégias comportamentais para reduzir o estresse e estratégias cognitivas para reconstruir pensamentos disfuncionais (BERK *et al.*, 2011).

Os efeitos dessas intervenções incluem reduções no número de recaídas, alterações de humor, necessidades de medicação e hospitalizações, bem como melhorias na função e adesão à medicação (ELLISON; MASON; SCIOR, 2013). Portanto, as diretrizes de tratamento da TAB recomendam intervenções psicossociais como um aspecto importante do manejo desses pacientes (BERK *et al.*, 2011).

5.3 TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA MANIA E HIPOMANIA AGUDAS

O tratamento farmacológico visa aliviar os sintomas agudos e prevenir novas crises. A primeira farmacoterapia a mostrar eficácia no tratamento da TAB foi o lítio, que continua sendo bem utilizado em alguns casos (SOUZA, 2005). À medida que novas pesquisas são realizadas, outras classes de medicamentos estão sendo usados para o tratamento, como por exemplo, anticonvulsivantes, antipsicóticos e antidepressivos. Apesar da ampla gama de opções, ainda não há um consenso sobre o melhor tratamento a ser utilizado nos diferentes estágios e episódios do TAB, principalmente no que diz respeito ao uso de antidepressivos na mania e de estabilizadores do humor na depressão bipolar (DEPP *et al.*, 2008).

A *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment*, o CANMAT, em colaboração com a *Bipolar Disorder Association*, publicou um conjunto de diretrizes para o tratamento do

TAB baseado em uma revisão das evidências disponíveis na literatura neste campo. Com base em metanálises e ensaios clínicos randomizados, o tratamento da terapia farmacológica de escolha para episódios maníacos agudos é o lítio, o anticonvulsivante divalproato e antipsicóticos atípicos, como olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona e paliperidona. Como terapia de segunda linha, carbamazepina, um anticonvulsivante, e o haloperidol, um antipsicótico de primeira geração, foram significativamente mais eficazes do que placebo. Enquanto isso, os anticonvulsivantes gabapentina, lamotrigina e topiramato não foram fortemente recomendados devido a necessidade de estudos mais concretos sobre seus efeitos e eficácia nos episódios maníacos (CIPRIANI *et al.*, 2011).

Enquanto o tratamento agudo de TAB é projetado para aliviar os sintomas do episódio atual e reduzir o risco que o paciente possa apresentar a si mesmo ou a outros, o tratamento de manutenção é projetado para prevenir futuras recaídas e para ajudar o paciente a retornar a um nível pré-existente de função, sendo saudável e reduzindo o risco de suicídio em longo prazo. Em geral, a terapia de manutenção é uma continuação das intervenções que foram eficazes durante a fase aguda da doença (CIPRIANI *et al.*, 2011). Cabe ressaltar que a adesão à terapia de manutenção demonstrou-se positivamente influenciada pela satisfação do paciente com a medicação, monoterapia, nível de educação do paciente e medo de recaída (CHAKRABARTI, 2016).

Os estágios do TAB de mania aguda ou de hipomania, geralmente, são o mais fáceis de tratar. Esses agentes podem ser usados sozinhos ou em combinação para reduzir a excitação do paciente. No entanto, a adesão ao tratamento é muitas vezes problemática, porque os pacientes com mania, frequentemente, não entendem sua doença, de modo que, se recusam a aceitar o tratamento (CIPRIANI *et al.*, 2011). Com o julgamento prejudicado, a impulsividade e a agressividade combinam-se para colocar em risco a vida do paciente ou daqueles que convivem com ele. Assim, muitos pacientes na fase maníaca recebem medicação para proteger de danos a si mesmos e aos outros (PALSSON *et al.*, 2013).

5.3.1 Lítio

O carbonato de lítio é considerado o protótipo dos "estabilizadores de humor", de modo que é o medicamento de primeira escolha no tratamento de TAB, apresentando eficácia em torno de 80% dos pacientes. É útil na mania, hipomania e na prevenção de recorrência, além de ser o único com efeito na prevenção de suicídio. No entanto, geralmente, a monoterapia não é empregada devido ao início lento dos efeitos antimaníacos, que gira em torno de 1 a 3 semanas. Sendo assim, os antipsicóticos atípicos, os anticonvulsivantes estabilizadores do humor ou os

benzodiazepínicos de alta potência complementam os estágios iniciais do tratamento (MORENO; MORENO; RATZKE, 2005).

O medicamento, administrado na forma de carbonato de lítio, via oral, é absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal. Seu pico plasmático ocorre 2 horas após o uso, e sua concentração sanguínea se equilibra em até 6 dias. Os níveis terapêuticos de lítio estão entre 0,6 e 1,2 mEq/L. Seu mecanismo de ação, embora ainda não totalmente elucidado, possivelmente inclui atuações sobre ciclo de fosfatodilinositol e sobre a noradrenalina, aumentando o metabolismo das aminas, aumentando a recaptação e diminuindo a liberação de noradrenalina nas fendas sinápticas. Parece também agir sobre a enzima glicogênio quinase 3 β (GSK-3 β), que fosforila substratos que garantem a homeostasia de processos biológicos (MACHADO-VIEIRA et al., 2003).

Nos últimos anos, seu uso agudo tem sido limitado devido à sua eficácia imprevisível, efeitos colaterais problemáticos e a necessidade de testes laboratoriais frequentes (CIPRIANI et al., 2011). Entre as principais reações adversas pode-se citar: distúrbios gastrointestinais, como diarreia, náuseas e vômitos; lesões funcionais e histológicas nas células tubulares renais, assim como poliúria, natriurese, diabetes insípido nefrogênico, alteração transitória de função da tireoide, como diminuição dos hormônios triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), ganho de peso, aumento do apetite, ataxia e dermatoses, como acne e psoríase. A intoxicação por lítio pode ocorrer pela ingestão de doses elevadas ou dose excessiva devido à diminuição da excreção renal. As interações medicamentosas têm como principal consequência o aumento da toxicidade do lítio. Podem ser verificadas com o uso de cetoprofeno, clortalidona, diltiazem, duloxetina, hidroclorotiazida, meloxicam e verapamil (REIS et al., 2015).

5.3.2 Carbamazepina

Por décadas, a carbamazepina tem sido usada em todo o mundo como tratamento de primeira linha para mania aguda. Apesar de sua eficácia para tratar a mania, seus efeitos profiláticos e antidepressivos não são fortes. As doses típicas para mania aguda são de 600 a 1.800 mg por dia, vinculados a níveis sanguíneos entre 4 e 12 g/mL, sendo as baixas doses iniciais progressivamente aumentadas até atingir sua concentração plasmática terapêutica (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Sua absorção via oral, apesar de ser boa, é lenta, e sua meia vida plasmática é de, aproximadamente, 30 horas, sendo abreviada para 15 horas, se administrada repetidas vezes. (MACHADO-VIEIRA et al., 2003).

Os efeitos neurofisiológicos da carbamazepina estão relacionados com a estabilização dos canais de sódio e potássio, reduzindo assim, o influxo de cálcio. Parece também exercer

antagonismo nos receptores benzodiazepínicos periféricos GABA_B (up-regulation), além de ter ação sobre a adenosina. Entretanto, seu mecanismo de ação exato ainda continua desconhecido (MACHADO-VIEIRA *et al.*, 2003).

A carbamazepina pode causar efeitos colaterais variáveis, incluindo visão turva, sonolência, ataxia retenção hídrica com risco de hiponatremia, depressão da medula óssea, causando neutropenia e outras formas de reação de hipersensibilidade, e alterações mentais, motoras, gastrintestinais e cardiovasculares. Os efeitos são relacionados com a dose e são reversíveis (FERRIER, 2001). É metabolizada por enzimas hepáticas CYP3A4 do citocromo P450, além de causar indução dessas enzimas. Desse modo, seu uso acelera o metabolismo e, conseqüentemente, diminui a eficácia, de muitos outros fármacos que são metabolizados por essas enzimas, como outros anticonvulsivantes, varfarina, corticosteroides, contraceptivos hormonais e antipsicóticos (MARTIN; FAY, 2001).

A oxcarbazepina também pode ser utilizada como alternativa. É um pró-fármaco que no organismo é metabolizado a uma substância muito semelhante à carbamazepina e que, inclusive, possui as mesmas ações, porém tem menor capacidade de induzir enzimas hepáticas do sistema CYP (MARTIN; FAY, 2001).

5.3.3 Valproato

Ao contrário do lítio, o valproato é indicado apenas para mania aguda, embora a maioria dos especialistas concorda que também tem efeito preventivo e possui efeitos neuroprotetivos semelhante aos do lítio (KECK, 2002).

Os níveis de dose típicos de ácido valpróico são de 750 a 2.500 mg por dia, atingindo níveis sanguíneos de 50 a 120 g/ml. Doses de carga oral de 15 a 20 mg/kg de valproato foram bem toleradas desde o primeiro dia de tratamento, e estão associadas a um início rápido para a resposta. Sua meia-vida é de 8 a 15 horas, e a farmacocinética da primeira fase de eliminação é dose-dependente. Diversos exames laboratoriais são necessários durante o tratamento com essa substância (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). O mecanismo de ação do valproato ainda não está totalmente estabelecido, mas acredita-se que inclua a intensificação da atividade GABA, a modulação dos canais de sódio voltagem-dependentes e a ação sobre neuropeptídios extra-hipotalâmicos (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017). Possui boa tolerabilidade, de modo que os efeitos adversos mais comuns são náuseas, irritação gástrica, ataxia aumento do apetite e ganho de peso. Ele compete com a carbamazepina e a lamotrigina pelas enzimas metabolizadoras, gerando aumentando a concentração plasmática desses fármacos (FERRIER, 2001).

5.3.4 Antipsicóticos Atípicos

Todos os antipsicóticos atípicos – olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e aripiprazol – apresentam efeitos antimaníacos e são aprovados pela Food and Drug Administration, a FDA, para uso nesta indicação. Seu mecanismo de ação envolve o bloqueio de receptores: possui afinidade por receptores dopaminérgicos D2 e receptores serotoninérgicos 5HT2A. Em comparação com medicamentos mais antigos, como haloperidol e clorpromazina, os antipsicóticos atípicos são menos propensos a potenciais pós-sinápticos excitatórios e à discinesia tardia; muitos não aumentam a prolactina. No entanto, eles têm uma ampla gama de riscos de ganho de peso associados à resistência à insulina, diabetes, hiperlipidemia, hipercolesterolemia e danos cardiovasculares (CIPRIANI *et al.*, 2011).

5.3.5 Benzodiazepínicos

Dentre os anticonvulsivantes benzodiazepínicos altamente potentes para mania aguda, destacam-se o clonazepam e lorazepam. Ambos são eficazes e amplamente utilizados como tratamento adjuvante, com o lítio, a carbamazepina ou o valproato, para agitação maníaca aguda, insônia, agressividade e irritabilidade e pânico. Alguns dos possíveis efeitos colaterais são sonolência, diminuição da atividade psicomotora e risco de dependência e tolerância (SADOCK; SADOCK; RUIZ, 2017).

5.4 RECORRÊNCIA E MANUTENÇÃO DO TRATAMENTO

Prevenir a recorrência de episódios de humor é o maior desafio que os médicos enfrentam com pacientes com TAB. O regime de tratamento escolhido não deve apenas atingir seu objetivo principal – estabilização do humor – mas o medicamento também não deve ter efeitos colaterais adversos que prejudiquem a função (SAVITZ; PRICE; DREVETS, 2014).

A maioria dos pacientes de TAB se recupera de seu primeiro episódio emocional. No entanto, cerca de 80% deles recaem dentro de 5 a 7 anos, e muitos pacientes apresentam 3 ou mais episódios de humor em um período de 20 anos, podendo ter recaídas que persistem na terceira idade (SAVITZ; PRICE; DREVETS, 2014).

A recuperação da doença parece ser influenciada pela idade do indivíduo e pela gravidade dos sintomas. Outros fatores independentemente associados à recuperação funcional em pacientes com transtorno bipolar incluíram escolaridade superior, menor tempo de duração dos episódios, ser casado, sintomas depressivos existentes e presença de mais doenças psiquiátricas (BERK *et al.*, 2011).

O curso da TAB e a piora funcional do paciente podem estar relacionados à gravidade dos episódios de alteração do humor, início precoce da doença e déficits cognitivos (TREUER; TOHEN, 2010). Ao mesmo tempo, o estigma da doença é outro fator que tem sido identificado como um problema significativo para as pessoas com TAB, afetando o funcionamento social desses indivíduos (KROON *et al.*, 2013).

O diagnóstico precoce e o tratamento de episódios agudos de humor melhoram significativamente os resultados, reduzindo o número de recaídas e dobrando a taxa de resposta ao(s) medicamento(s). Por sua vez, a eficácia do tratamento do TAB está, em muitos casos, relacionada ao seu início próximo ao início dos sintomas iniciais (BERK *et al.*, 2011). Portanto, é importante ressaltar a importância de se iniciar o tratamento a longo prazo o mais rápido possível. Muitos pacientes respondem bem ao tratamento e podem levar uma vida satisfatória, embora necessitem estar cientes dos riscos e gatilhos associados às recaídas (KROON *et al.*, 2013).

6 CONCLUSÃO

O transtorno bipolar é um transtorno altamente incapacitante e um grande número de pacientes permanece sintomático, seja porque as medicações tradicionais estabilizadoras do humor, como o lítio, a carbamazepina, o valproato ou os antipsicóticos atípicos, não são totalmente eficazes, ou porque não são toleradas, devido aos efeitos adversos. Novos e melhores fármacos são urgentemente necessários para tratar e prevenir efetivamente os episódios de humor nesses pacientes.

Além disso, pesquisas sugerem que a psicoterapia deve ser usada em conjunto com a medicação, pois pode reduzir a frequência e a duração dos episódios de humor, aumentar a adesão à medicação, reduzir as recaídas e melhorar as impressões clínicas.

Mais pesquisas são necessárias para ampliar a discussão sobre o conceito de bipolar. Além disso, essas novas pesquisas podem ser benéficas para identificar biomarcadores de TAB, com o objetivo de melhorar as definições diagnósticas atuais e prover tratamentos cada vez mais eficazes.

REFERÊNCIAS

- ALVARENGA, P. G; ANDRADE, A. G. **Fundamentos em Psiquiatria**. 1ª ed. Barueri: Manole, 2008.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-V**. Tradução: Nascimento, M.I.C. et al., translators. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- BERK, M. *et al.* Does stage of illness impact treatment response in bipolar disorder? Empirical treatment data and their implication for the staging model and early intervention. **Bipolar Disord.**, v. 13, n. 1, p. 87-98, 2011.
- BOSAIPO, N. B. ; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. **Medicina (Ribeirão Preto, Online)**, v. 50, suppl. 1, p. 72-84, 2017.
- CHAKRABARTI, S. Treatment-adherence in bipolar disorder: A patient-centred approach. **World J Psychiatry**, v. 6, n. 4, p. 399-409, 2016.
- CIPRIANI, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of anti-manic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, v. 378, n. 9799, p. 1306-15, 2011.
- CORYELL, W. Transtorno bipolar (Transtorno maníaco-depressivo). **University of Iowa Carver - College of Medicine**, 2021.
- DEMETER, C. A. *et al.* Age differences in the phenomenology of pediatric bipolar disorder. **J Affect Disord.**, v. 147, n. 1-3, p. 295-303, 2013.
- DEPP, C. A. *et al.* Psychosocial interventions and medication adherence in bipolar disorder. **Dialogues Clin Neurosci.**, v. 10, n. 2, p. 239-250, 2008.
- ELLISON, N.; MASON, O.; SCIOR, K. Bipolar disorder and stigma: a systematic review of the literature. **J Affect Disord.**, v. 151, n. 3, p. 805-20, 2013.
- FERRIER, I. N. Developments in mood stabilizers: Depression and public health. **Br Med Bull.**, v. 57, n. 1, p. 179-92, 2001.
- HAFEMAN, D. *et al.* Phenomenology of bipolar disorder not otherwise specified in youth: A comparison of clinical characteristics across the spectrum of manic symptoms. **Bipolar Disord.**, v. 15. n. 3, p. 240-52, 2013.
- KECK, P. E. JR.; MCELROY, S. L. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. **J Clin Psychiatry**, v. 63, suppl. 4, p. 3-11, 2002.
- KROON, J. S. *et al.* Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: A population-based cohort study. **Bipolar Disord.**, v. 15, n. 3, p. 306-13, 2013.
- MACHADO-VIEIRA, R. *et al.* Neurobiologia do transtorno de humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica. **Rev Psiquiatr Rio Gd Sul**, v. 25, suppl. 1, p. 88-105, 2003.
- MARTIN, J.; FAY, M. Cytochrome P450 drug interactions: are they clinically relevant? **Aust Prescr.**, v. 24, p. 10-2, 2001.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; RATZKE, R. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. **Rev Psiq Clín.**, v. 32, suppl. 1, p. 39-48, 2005.

MUNEER, A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. **Cureus**, v. 8, n. 4, e562, 2016.

PALSSON, E. *et al.* Neurocognitive function in bipolar disorder: A comparison between bipolar I and II disorder and matched controls. **BMC Psychiatry**, v. 13, n. 165, 2013.

PRIEN, R. F; KUPFER, D. J. Outside analysis of a multicenter collaborative study. **Arch Gen Psychiatry**, v. 46, n. 5. p. 462-4, 1989.

REIS, J. A. *et al.* Lítio: tratamento de primeira escolha no transtorno bipolar. **Rev Cient Fac Educ e Meio Ambient.**, v. 6, n. 1, p. 27-37, 2015

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; RUIZ, P. **Kaplan & Sadock: Compêndio de Psiquiatria.** 11ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SAVITZ, J. B. ; PRICE, J. L.; DREVETS, W. C. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 42, p. 132-147, 2014.

SERRA, G. *et al.* Memantine: New prospective in bipolar disorder treatment. **World J Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 80-90, 2014.

SERRETTI, A. *et al.* Influence of family history of major depression, bipolar disorder, and suicide on clinical features in patients with major depression and bipolar disorder. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.**, v. 263, n. 2, p. 93-103, 2013.

SILVA, L. O. L. ; DIAS, C.A.; ROSALINO, F. U. Processos terapêuticos no tratamento do transtorno afetivo bipolar: revisão integrativa. **Rev Psicol Saúde**, v. 9, n. 3, p. 63-76, 2017.

SOUZA, F. G. M. Tratamento do transtorno bipolar: eutimia. **Arch Clin Psychiatry**, v. 32, suppl. 1, p. 63-70, 2005.

TREUER, T.; TOHEN, M. Predicting the course and outcome of bipolar disorder: a review. **Eur Psychiatry**, v. 25, n. 6, p. 328-33, 2010.