

# TRANSTORNO BIPOLAR AFETIVO: UMA ANÁLISE DAS ESCOLHAS TERAPÊUTICAS UTILIZADAS NO BRASIL EM PARALELO COM OUTROS PAÍSES

## AFFECTIVE BIPOLAR DISORDER: AN ANALYSIS OF THERAPEUTIC CHOICES USED IN BRAZIL IN PARALLEL WITH OTHER COUNTRIES

ALVES, Bárbarah Tuany Parente<sup>1</sup>, OLIVEIRA, Juliano Jeffer de Lima <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Integração do Sertão – FIS, Serra Talhada-PE, Brasil.

### Resumo

Cerca de 4 milhões de brasileiros são acometidos pelo Transtorno Bipolar Afetivo (TBA). O diagnóstico é lento e o tratamento medicamentoso pode ser complexo, consistindo em associar estabilizadores do humor à antipsicóticos e antidepressivos. Para isso, vários países corroboram com protocolos clínicos que direcionam às áreas médicas na abordagem desse tipo de transtorno. Correlacionar a farmacoterapia para TBA implementada no Brasil, em contraste com as opções terapêuticas em diferentes nações. A pesquisa consiste em uma revisão integrativa da literatura com apresentação de resultados na forma qualitativa, fundamentada na coleta de dados obtidos em bases de pesquisa, como PubMed, Medline e Scielo. Desta forma, foram restringidas as indexações da última década (2010-2020) no âmbito mundial. Em detrimento da pesquisa e pela análise das informações observou-se que os Estados Unidos dispõe de uma ampla gama de antipsicóticos, incluindo medicamentos atuais, com a particularidade de tratar a depressão bipolar em ambulatório. Países como Canadá e África incluem ao tratamento do TBA os antidepressivos, apesar do risco de ciclagem rápida. Países asiáticos aparentemente não investem em políticas públicas de saúde mental, apesar disso seguem protocolos clínicos baseados nas orientações do *Food and Drug Administration* (FDA). Por fim, o Brasil dispõe de um protocolo clínico com diretrizes para o diagnóstico e tratamento do TBA tipo I, incluindo medicamentos com eficácia comprovada e acessível a todos. Foi possível observar e relatar semelhanças e diferenças entre as opções terapêuticas aqui analisadas, contribuindo com a conscientização a respeito da farmacoterapia do TBA.

**Palavras-chaves:** Antipsicóticos. Assistência em saúde mental. Transtorno Bipolar.

### Abstract

4 million Brazilians are affected by Bipolar Affective Disorder (TBA). The diagnosis is slow and drug treatment can be complex, consisting of associating mood stabilizers, antipsychotics and antidepressants. To this end, several countries corroborate clinical protocols that guide medical areas in addressing this type of disorder. To correlate pharmacotherapy for TBA implemented in Brazil, in contrast to therapeutic options in different parts of the world. A research consists of an integrative literature review with presentation of results in qualitative form, in which it was based on the collection of data obtained from bibliographic sources, such as PubMed, Medline and Scielo. In this way, indexations between 2010 and 2020 in different countries were restricted. Throughout the research and analysis of the information it was observed that the United States implemented a wide choice of antipsychotics, including current medications, with the particularity of treating bipolar depression in an outpatient setting. Canada, Brazil and Africa include antidepressant treatment for BTA, despite the risk of rapid cycling. Asian countries apparently do not invest in public mental health policies, despite basic guidelines in the Food and Drug Administration (FDA) guidelines. Finally, Brazil has a clinical protocol with guidelines for the diagnosis and treatment of type I TBA, including drugs with proven efficacy and accessible to all. It was possible to report similarities and differences between the therapeutic options analyzed here, contributing to the awareness of the pharmacotherapy of TBA.

**Keywords:** Antipsychotics. Mental health assistance. Bipolar Disorder.

## Introdução

Ao longo dos anos a definição para o termo Transtorno Bipolar Afetivo (TBA), tornou-se foco da pesquisa de diversos clínicos e especialistas, que destacaram as principais características do TBA, depressão e euforia, como sendo insanidades distintas. Entretanto, foi observado que havia uma ligação entre os aspectos mania e melancolia, quando visto da perspectiva em que cada fase ocorria dentro de uma linha temporal (LEADER, 2015).

Após isso, outros conceitos contribuíram para a denominação dessa enfermidade, porém, destacam-se as predefinições do psicólogo alemão, Emil Kraepelin que descreveu os subtipos, distímia, que se refere ao transtorno depressivo persistente e a ciclotimia definida por flutuações entre os estados maníaco-depressivo, e somente após essa descrição deu-se o surgimento do termo transtorno de Bipolaridade (KAPCZINSK; QUEVEDO, 2016).

Entretanto na década de 70, houve a primeira inclusão no Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais (DSM), e no Código Internacional de Doenças – CID-10, apresentando o termo Transtorno Bipolar Afetivo que apesar de continuar estagnado aos desígnios Kraepelinianos, define como um acometimento de desordens a nível cerebral que causam alterações abruptas no humor, exibindo alternâncias comportamentais significativas de euforia e depressão (CHENIAUX, 2011).

Já na quinta edição do DSM, o conceito de TBA tornou-se ainda mais enfático ao concluir que tal mazela é basicamente dividido em dois grupos principais, sendo o tipo I mais grave com predominância de demasiada euforia, intercalada ou não com episódios depressivos e o tipo II caracterizado por sintomas mais brandos, por fim, relaciona os demais tipos de bipolaridade causadas por substâncias e causas não específicas (TEODORO; SIMÕES; GONÇALVES, 2020).

Outrossim, o TBA é uma das enfermidades mentais que mais causam prejuízos socioeconômicos. Estima-se que 4 milhões de brasileiros são portadores do TBA, e que metade dos acometidos, já tentaram o suicídio, desses, 15% atingiu esse estigma (SILVA, 2018). Em complemento, o Ministério da Saúde (2016) diz que o TBA é responsável por aproximadamente cinco anos desperdiçados da média de vida dos brasileiros sendo o tipo I mais prevalente entre essa população, além disso, indica que o risco de suicídio é até 20 vezes maior entre esses pacientes.

Em contraponto, o diagnóstico é lento e por vezes difícil, sendo necessário o experimento de diferentes combinações medicamentosas a depender do episódio em que pode estar sendo acometido o paciente, tanto pela fase da mania ou depressão e ainda a fase de manutenção (BRIETZKE et al, 2016). Sob o mesmo ponto de vista, Leader (2015) relata que é necessário reconhecer que o diagnóstico é envolvido por problemas e que isso leva a multiplicidade de tratamento para uma mesma pessoa. Igualmente, Cheniaux (2011), destaca que, uma vez atestado o diagnóstico de transtorno bipolar, a terapia compreenderá o tratamento dos sintomas e das suas fases, resultando na aplicação de polifarmácia.

O tratamento medicamentoso consiste em associar estabilizadores do humor, antipsicóticos e antidepressivos os quais podem conduzir ao aumento nas chances de uma melhora do quadro. Não obstante, aliado a dificuldade do diagnóstico, a polifarmácia se torna uma realidade que implica na adesão da terapia, sendo este um cenário desfavorável quando analisado pela percepção do paciente (MONTESCHI; VEDANA; MIASSO, 2010). Em tempo a escolha por terapias ativadoras do sistema de recompensa, ou seja, uso de drogas que podem causar dependência, destaca a necessidade de cautela em sua prescrição e administração (SANTOS; FELIPE, 2018).

Relacionado a isto, Fridman (2013), defende que os profissionais da saúde devem estar engajados e preparados para contribuir com o sucesso terapêutico, e destaca a atuação do farmacêutico clínico voltado ao paciente psiquiátrico como sendo um profissional que detém conhecimento técnico para que entre outras ações, promovam a revisão terapêutica e uso racional dos medicamentos.

Todavia na última década diversos estudos transcorreram para um maior entendimento etiológico da enfermidade maníaco depressiva, fato que modifica a compreensão dos

pesquisadores para a obtenção de uma terapia voltada exclusivamente ao portador de TBA. Essas indexações científicas buscam comprovar a eficácia dos medicamentos, sobretudo em cada fase da enfermidade, além da preocupação em padronizar e otimizar o tratamento visando a indicação medicamentosa correta e o melhor resultado terapêutico (CLEMENTE, 2015).

Frente a isto o presente artigo aborda uma revisão do tratamento medicamentoso empregado no transtorno bipolar afetivo, que estão inseridos em diferentes partes do mundo e realizou a comparação com as escolhas terapêuticas estabelecidas no Brasil.

## Metodologia

Concerne à pesquisa uma revisão integrativa de literatura que teve como base o levantamento de dados secundários, objetivando a revisão de teorias acerca do tratamento medicamentoso aplicado ao TBA. A revisão integrativa engloba pesquisas de conhecimentos teóricos e empíricos, sendo alcançada por meio da esquematização das evidências obtidas e resumidas de pesquisas relevantes. Resultando então, em uma ampla abordagem de um determinado tema que possibilita o estabelecimento de diferentes finalidades, como a definição de conceitos e a análise metodológica de diversos estudos ou de um tópico específico (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014).

Contudo, o plano de pesquisa lançou mão do levantamento de dados, com base referencial nas informações dos trabalhos obtidos de fontes bibliográficas, (PubMed, MEDLINE e SciELO), incluindo artigos científicos, teses de doutorado e monografias, além das publicações da Organização Mundial da Saúde (OMS), Ministério da Saúde (MS), plataforma on-line da Associação Brasileira de Psiquiatria, e pesquisa documental em compêndios e periódicos relacionados ao tema.

Realizou-se a busca através dos descritores "Transtorno Bipolar", "assistência em saúde mental" e "antipsicóticos", visto a amplitude do tema foi estabelecido como critério de inclusão inicialmente as indexações da última década, entre 2010 e 2020, contabilizando um total de 1.261 publicações; em seguida a pesquisa foi refinada aos trabalhos que apresentavam em seus temas e resumos uma abordagem da farmacoterapia do TBA em geral e especificamente o tipo I; por último, buscou-se conteúdos de diferentes continentes que de alguma forma aplicaram protocolos clínicos voltados para o tratamento medicamentoso do TBA, sendo localizado publicações nos continentes europeu, asiático, africano e americano.

Com isso, foram selecionadas 43 publicações que tratavam da temática central deste trabalho. Desta forma, foram traduzidas, lidas, anotadas, resumidas, comparadas e expostas na forma de texto e quadro. Esses procedimentos ocorreram durante os meses de agosto e setembro de 2020 e designou uma pesquisa de caráter descritivo, aos quais os resultados foram apresentados de forma qualitativa, afim de que tenha ocorrido entendimento e organização dos conteúdos.

Com a finalização da revisão teórica, evidenciou-se as opções terapêuticas para o TBA, bem como relacionou-se as escolhas farmacológicas além do território brasileiro. Este fato foi possível a partir da análise dos trechos bibliográficos dos estudos de diferentes autores em várias regiões do mundo e que levou a revelação da qualidade da abordagem terapêutica para o TBA tipo I no Brasil.

## Resultados e Discussão

A trajetória para a composição do tratamento do TBA teve seu início em meados da década de 50, quando surgiu a história da psicofarmacologia. A princípio, com a contribuição do cirurgião e filósofo Henri Laborit de que alguns fármacos, a exemplo dos anti-histamínicos, melhoravam o humor de alguns indivíduos. Porém, foi em um hospital psiquiátrico na França, através dos psiquiatras Pierre Denicker e Jean Delay, que surgiu a conceituação de fármacos neurolépticos ou tranquilizantes (BITTENCOURT; CAPONI; MALUF, 2013).

Contudo, para entender a farmacologia é necessário conhecer os desígnios da enfermidade, apesar de que a etiologia do TBA não está totalmente esclarecida. Segundo Silva (2019), existem várias causas para o estabelecimento do TBA, estando associado principalmente a predisposição da herança genética e fatores ambientais psicossociais, que considera episódios da vida que são estressantes e geram gatilhos para o acometimento da enfermidade.

Entretanto, com o avanço biotecnológico busca-se entender a origem do TBA, além das percepções de humor e personalidade, trazendo à tona a participação significativa dos neurotransmissores, dentre eles destaca-se em primeiro lugar a serotonina. O decréscimo nos níveis de serotonina pode estar associado a idealizações e prática de suicídio, aumento da agressividade bem como alterações no sono. Assim, compreende-se que a serotonina está relacionada tanto aos momentos de euforia, quanto aos momentos de depressão, e para diferenciar estes estados, somam-se a isso, os níveis de noradrenalina e dopamina (SOUSA, 2014).

Nestes termos, recomenda-se a interpretação do grau de intensidade dos sintomas para definir a classificação e subdivisões da doença, por exemplo: o transtorno bipolar tipo I consiste nas alterações do humor grave e recorrentes com episódios de mania em prevalência, revezando ou não com os episódios depressivos; já o tipo II é caracterizado por alterações do humor mais brandas, com flutuações entre a mania e depressão (BRASIL, 2016). Além disso, existem outras classificações como a ciclotímica, que inclui os episódios hipomaniacos e depressivos, sendo que a fase da depreciação é mais presente, porém não caracterizada como depressão unipolar (ARAÚJO; NETO, 2014).

Em resumo, Brietzke et al (2016) menciona que o diagnóstico é lento e por vezes difícil, necessitando-se de diferentes combinações medicamentosas a depender da fase do transtorno, que é baseado em detalhes observados em uma linha tênue do comportamento do paciente que pode ser facilmente confundida com a depressão unipolar. Assim, parece coerente que o reconhecimento das características do TBA e a fase em que o mesmo se apresenta, possa gerar um conjunto de informações com intuito de auxiliar na correta aplicação farmacoterápica.

Não obstante, um ponto importante é a adesão terapêutica em pacientes crônicos, pelo qual é estimado que metade desses indivíduos não aderem à terapia. Essa estatística é agravada quando o tratamento de longo prazo envolve transtornos mentais, como ocorre com os portadores de TBA (COSTA; SILVA, 2011). Algumas influências como estigmatização da doença, compreensão da farmacoterapia, quantidade de medicamentos e efeitos colaterais, predispõe para a baixa adesão terapêutica (CFF, 2019).

Com isso, uma forma de contribuir para melhora desses pacientes se dá através da atenção farmacêutica voltada ao paciente psiquiátrico, onde é possível praticar a revisão da farmacoterapia. Visto que o tratamento medicamentoso é um aliado importante na recuperação do paciente, assim como sanar dúvidas, promover o uso racional do medicamento e contribuir com a melhora do quadro clínico (FRIDMAN, 2013).

Cheniaux (2011) estabelece um vínculo entre diagnóstico e farmacoterapia do TBA, indicando que ambos são de difícil compreensão. Isso porque, é necessário identificar o episódio em que o paciente está sendo acometido, para então escolher a intervenção farmacológica que melhor assista à cada fase. Com isso, a incorporação de protocolos clínicos auxiliares ao diagnóstico e tratamento do TBA se torna uma ferramenta importante, assim como preconiza o MS que padronizou para a rede pública de saúde o diagnóstico do TBA, sobretudo o tipo I por conter um grande número de estudos acerca dessas subdivisões da doença, aliado ao fato de que a mesma é a que mais acomete os brasileiros (BRASIL, 2016).

Quando se fala em padronização do tratamento medicamentoso para o TBA, a organização científica e educativa do Canadá, conhecida como *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), em parceria com o Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares (ISBD), explicita seus pressupostos mais recentes, em que organiza prioritariamente a forma mais eficaz para prevenção da mania e depressão, além do estabelecimento do tratamento da fase aguda da depressão bipolar (YATHAM et al, 2018).

Dessa forma, o CANMAT recomenda para o tratamento da fase maníaca os seguintes fármacos: quetiapina, aripiprazol, risperidona e paliperidona, associada ou não ao lítio ou divalproato. Para o tratamento da depressão indica-se quetiapina, lurasidona e lamotrigina (associada ao lítio ou divalproato) ou ainda uma segunda opção considera o tratamento com antidepressivos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e bupropiona, apesar de que estes últimos são normalmente contraindicados. Essa definição de medicamentos tem como base estudos que demonstram a segurança e tolerância, sobretudo com vista em uma eventual mudança terapêutica (SCIPPA, 2019).

Da mesma maneira, países europeus estão atentos a farmacoterapia do TBA. Segundo o protocolo clínico da *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* (WFSBP), a Alemanha dispõe dos seguintes medicamentos: lítio, carbamazepina, divalproato, olanzapina, quetiapina e lamotrigina, que são administrados a depender da fase da doença (GRUNZE et al, 2013). A saber, Köhler; Bauer e Bschor (2013), ressaltam a forma semelhante das indicações do WFSBP com o CANMAT, com exceção da não recomendação do uso de antidepressivos, defendido pelos estudos que predizem a ciclagem rápida, ou seja, mudança abrupta do estado depressivo para a síndrome maníaca.

Já a agência americana que regulamenta os medicamentos e alimentos nos Estados Unidos da América (EUA), a *Food and Drug Administration* (FDA), relacionou os principais medicamentos para a terapia do transtorno bipolar, que incluem os antipsicóticos: aripiprazol, asenapina, cariprazina, clorpromazina, haloperidol, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina e risperidona. Além dos estabilizadores do humor carbamazepina, divalproato, lamotrigina e lítio (BOBO, 2017).

Nos EUA a prática clínica do tratamento medicamentoso do TBA baseia-se na individualidade do paciente, sendo aplicada de acordo com a gravidade dos sintomas e resposta ao tratamento. Dessa forma, uma gama de medicamentos antipsicóticos pode ser associada aos estabilizadores do humor (prioritariamente lítio e valproato) e essa associação parece ter maior eficácia do que a monoterapia, ao se tratar de episódios maníacos. Por vezes, um adicional de benzodiazepínicos são bem-vindos para a regulação mais rápida da ansiedade e do sono. Um diferencial da FDA é a indicação de tratamento da fase depressiva em ambiente hospitalar pelo alto risco de suicídio, utilizando-se prioritariamente a quetiapina ou lurasidona associada a lítio ou valproato para os episódios depressivos. Em suma, a classe dos antidepressivos para os eventos descritos acima são contraindicados (ROGER et al, 2013).

Por outro lado, a enfermidade maníaco-depressiva é pouco abordada em países asiáticos, a exemplo da China, Japão e Iraque. A questão dos transtornos mentais está a níveis tão iniciais que os estudos encontrados ainda buscam estabelecer o reconhecimento da doença. [Leung; Ungvari e Xiang](#) (2016), relatam que a contestação sociocultural na China e no Japão entende que a bipolaridade está ligada a um ser indisciplinado.

Curiosamente, no Iraque as políticas relacionadas a saúde mental tentam ser estabelecidas junto a reconstrução do país, contudo de maneira igual aos conceitos culturais da China e Japão há uma estigmatização da doença com consequências ainda piores em relação ao acesso ao tratamento (AL-HAMZAWI et al, 2014). Apesar dos poucos registros relacionados ao tema no continente asiático, o tratamento medicamentoso para o TBA segue as recomendações do FDA e prioriza o tratamento com carbonato de lítio (BAI, et al, 2020).

Tal como nos países asiáticos, os países africanos apresentam pouco desenvolvimento e disseminação do protocolo clínico para TBA. De um modo geral os países africanos não dispõem de políticas assistenciais para transtornos mentais. Apesar disso, um único estudo epidemiológico realizado em Cabo Verde mostrou que a cada 10.000 habitantes, três são diagnosticados com transtorno bipolar, entre outras doenças mentais, e com base nesse estudo foi construído um Plano Estratégico Nacional de Saúde Mental (MONIZ, 2019).

Ainda assim, a OMS inseriu o Guia de Intervenção do Programa de Ação Global de saúde mental, que apesar de pouco disseminado, conta com uma linha terapêutica para o TBA que inclui o lítio, valproato, carbamazepina, antipsicóticos e diazepam, que são indicados para o

tratamento do episódio maníaco. Já para a fase da depressão bipolar é preconizado o uso de antidepressivos, como a fluoxetina (único da classe dos ISRS que é indicado) e a amitriptilina, podendo ser utilizado outros antidepressivos tricíclicos (OMS, 2010).

Por conseguinte, no Brasil ocorre o registro de medicamentos através da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Após isso, o MS assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), realiza a incorporação ou exclusão de diversos medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, o MS realizou a inclusão de uma terapia totalmente voltada para o tratamento do TBA Tipo I e divulgou o primeiro Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), através da PORTARIA N° 315, de 30 de março de 2016 (BRASIL, 2016).

Em síntese, o MS escala os medicamentos: carbonato de lítio, ácido valproico ou carbamazepina (estabilizadores de humor), clozapina, risperidona, olanzapina, haloperidol ou quetiapina (antipsicóticos), lamotrigina (antiepilético) e ainda a fluoxetina, de tal forma que se agrupam de acordo com episódio, opção de terapia por ordem classificatória e tratamento de manutenção. Desse modo, o MS aprovou o PCDT, conforme o Quadro 1.

**Quadro 1** - Representativo do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento medicamentoso do TBA Tipo 1

Episódio	Considerações	Opção	Estabilizador de humor	Antipsicóticos	Antidepressivo
Mania	Preferencialmente associado; Se contraindicação, usar monoterapia; A clozapina só deve ser prescrita quando houver falha de duas terapias.	1°	Carbonato de lítio	Risperidona	-
		2°	Ácido valproico	Olanzapina	-
		3°	Carbamazepina	Haloperidol ou Quetiapina	-
		4°	-	Clozapina	-
Depressão bipolar	A monoterapia é preferência; Associar em caso de contraindicação; Trocar a opção terapêutica após 4 a 6 semanas.	1°	Carbonato de lítio	-	-
		2°		Quetiapina	-
		3°	Lamotrigina	-	-
		4°		Olanzapina	Fluoxetina
		5°	Carbonato de lítio	-	Fluoxetina
		6°	Ácido valproico	-	Fluoxetina
Tratamento de manutenção	Suspensão gradativa de antidepressivos; Se possível, aplicar monoterapia; A clozapina só deve ser indicada no caso de falha terapêutica.	1°	Carbonato de lítio	-	-
		2°	Lamotrigina ou Carbamazepina	Olanzapina ou Quetiapina ou Risperidona ou Clozapina ou Haloperidol	-

Fonte: Elaborado pela autora.

Logo, é possível identificar que o PCDT incorpora antipsicóticos, estabilizadores do humor e antidepressivos em diferentes fases da doença e ainda escala os medicamentos a serem utilizados prioritariamente. Entretanto, ressalta-se que as drogas mencionadas anteriormente são denominadas de segunda geração. A isso, Coryell (2018) diz que os antipsicóticos e estabilizadores do humor em geral são toleráveis pelos pacientes, além de que todos os fármacos dessas classes demonstram uma porcentagem de produção de efeitos colaterais, independentes de sua geração.

Ainda assim, quando se fala em drogas atuais o MS, através do CONITEC, aborda tal questão por meio de fichas técnicas, por exemplo: o aripiprazol, um dos antipsicóticos indicados

na América do Norte, é uma droga de terceira geração que pode custar de 100 a 600 reais no Brasil. Em contraponto, o PCDT incorpora antipsicóticos que possuem a mesma indicação, como: risperidona, olanzapina, haloperidol e quetiapina que além da eficácia comprovada, são menos dispendiosos (BRASIL, 2016).

Então, apesar de existirem substâncias terapêuticas mais recentes, como as que são utilizadas em países desenvolvidos que realizam um maior investimento em pesquisas científicas, a geração destes medicamentos parece não ser um fator crucial para o tratamento medicamentoso. Visto que, é mais importante que a droga garanta seus efeitos positivos e que o paciente tenha adesão terapêutica.

Além disso pode-se afirmar que a criação de um protocolo clínico com diretrizes terapêuticas para o TBA é, em si, um passo importante. Um estudo realizado com 100 pacientes, frequentadores de um Centro de Atenção Psicossocial no nordeste do Brasil, identificou que os usuários da terapia estabelecida no PCDT para a bipolaridade apresentam boa adesão, sendo as queixas do tratamento voltadas para a complexidade em organizar a quantidade de medicamentos (FREIRE et al, 2013).

Quanto a dificuldade em administrar os medicamentos preditos no PCDT, observa-se que a reforma psiquiátrica nesse país procura estabelecer meios para reintegração dos portadores de transtornos mentais ao convívio social. Isso ocorre por meio das instalações dos Centros de Atenção Psicossocial (CAPS) pelos quais os pacientes podem contar com uma equipe multidisciplinar para acompanhar as etapas dos tratamentos (LUZIO; YASUI, 2010).

Outrossim, há várias formas de contribuir para o tratamento medicamentoso de um paciente de TBA, um desses métodos é a revisão da farmacoterapia. De tal forma, esse serviço é prestado por um farmacêutico e envolve informações relacionadas ao paciente, que podem ser coletadas de diferentes formas (NETO et al, 2012). Em outras palavras, poderá ser realizada a coleta de dados sem o contato direto ao paciente, configurando a revisão de prescrição, como também é possível executar a revisão clínica da farmacoterapia, pela qual a modalidade visa um estudo voltado para a escolha terapêutica (BLENKINSOPP; BOND; RAYNOR, 2012).

Dessa maneira, espera-se tratar sobre eventuais reações adversas, baixa adesão terapêutica, erros de dosagem e interações medicamentosas, bem como perceber a necessidade de adicionar outras terapias adjuvantes e até mesmo atentar para problemas econômicos, visando a redução do custo do tratamento (SILVA et al, 2019).

Semelhanças e diferenças foram observadas ao relacionar a terapêutica do TBA no Brasil em paralelo a outras nações. Por exemplo, observa-se que o lítio é o medicamento de maior aplicação nos países mencionados anteriormente. Quanto a isso, estudos apontam que esse estabilizador do humor está entre as drogas mais promissoras para o tratamento de diferentes fases do TBA, sendo considerada "padrão ouro". Mesmo que verificados os efeitos colaterais relatados pelos pacientes de uso desse medicamento, tais como: aumento do peso, sonolência, cefaleia, perda de memória e tremor (PEREIRA et al, 2019). Ainda assim, nos casos excepcionais em que ocorre contraindicação ao lítio, o PCDT indica o uso alternativo da carbamazepina.

Além disso, outro estabilizador do humor comumente inserido no tratamento do TBA é o ácido valproico ou divalproato. A isso foi inferido o questionamento de uma possível diferença entre estas substâncias. Segundo o CFF (2013), o ácido valproico e divalproato, se convertem na mesma substância: o íon valproato, sendo a principal diferença entre eles a relação do tempo de meia vida (tempo para que um fármaco se encontre pela metade nas concentrações plasmáticas).

Dessa forma, o divalproato possui uma estabilidade maior e apresenta uma vantagem posológica em se tratando da sua administração, que ocorre uma única vez ao dia (ABBOTT, 2015). Ao passo que o ácido valproico, precisa ser administrado duas vezes ou mais durante o dia (PRATI-DONADUZZI, 2012). Em outras palavras, é possível dizer que o uso de ácido valproico aparentemente apresenta uma pequena desvantagem em relação ao divalproato em torno da conduta terapêutica. Motivo pelo qual, está ligada principalmente a necessidade da

multiplicidade de doses em meio a um tratamento medicamentoso que já possui características de polifarmácia.

Em seguida, é possível notar que o protocolo clínico para TBA no Brasil é o único a incluir o antipsicótico clozapina. Toda via, é ressaltado que este medicamento só deverá ser usado nos casos em que não houver melhora do paciente na utilização de dois antipsicóticos diferentes, o que caracteriza o transtorno bipolar refratário (COSTA, 2019).

Já com relação a não remissão do paciente de TBA, outra opção semelhante à clozapina é a olanzapina, ambos são antipsicóticos amplamente utilizados para tratar a esquizofrenia. Porém, a clozapina precisa de acompanhamento dos níveis plasmáticos para evitar a agranulocitose. Enquanto que a olanzapina tem a indicação específica para TBA, exibindo como principal efeito colateral a síndrome neuroléptica maligna, contudo, essa intercorrência é rara (BARBOSA; BERNARDO, 2016).

Além do mais, um fato que chama atenção é a indicação de antidepressivos pelo Brasil, África e Canadá. Sidor e Macqueen (2011), abordou em uma meta-análise sobre o uso dessa classe terapêutica na fase da depressão bipolar. Os resultados apontaram para a ciclagem rápida e concluindo, com embasamento em diferentes estudos, que o uso de antidepressivos no TBA aparenta mais prejuízos que benefícios.

No entanto, é enfatizado que na prática terapêutica entende-se que enquanto os antidepressivos forem associados a estabilizadores do humor, os riscos de alteração abrupta dos episódios maníaco-depressivos tornam-se insignificantes (BOSAIPO; BORGES; JURUENA, 2017). De certo, é possível observar que normalmente ocorre de forma similar a associação entre antipsicóticos e estabilizadores do humor pelos brasileiros, africanos e canadenses.

## Conclusão

Este artigo abordou a revisão dos tratamentos medicamentosos para o TBA que estão inseridos em diferentes partes do mundo e realizou a comparação com as escolhas terapêuticas estabelecidas no Brasil. Assim, foi possível relatar semelhanças e diferenças entre as opções terapêuticas aqui analisadas.

Foi observado que, no Canadá é priorizado a eficácia e tolerância do medicamento e que a indicação de antidepressivos está sendo abolida. Além disso, as diretrizes terapêuticas do Canadá são semelhantes às da Alemanha. Já os EUA possuem o maior conjunto de drogas de última geração e com indicação baseada no perfil do paciente, gravidade dos sintomas e tolerância ao medicamento, enquanto a fase depressiva é prioridade hospitalar por causa do elevado risco de suicídio. Em contrapartida, não foram encontrados elementos substanciais em países dos continentes africano e asiático, indicando assim que os mesmos possuem deficiência nas políticas públicas de saúde mental.

Ademais, apesar dos estudos comprovarem a desvantagem do acometimento da ciclagem rápida, o Canadá, a África e o Brasil são os únicos a inserir antidepressivos nos episódios de depressão bipolar. Por fim, a seleção de medicamentos para o TBA no Brasil, segue o parâmetro da eficácia, custo e classificação de drogas de maior relevância, em que toda farmacoterapia está disponível à população pelo Sistema Único de Saúde e é defendida por comprovação técnica que os medicamentos possuem o mesmo efeito em relação àqueles de última geração.

## Referências

Abbott Laboratorios do Brasil LTDA. Bula do medicamento Depakote®. Disponível em: <https://pro.consultaremedios.com.br/bula/depakote>. Acesso em: 30. 09.2020

AL-HAMZAWI, Ali Obaid et al. The role of common mental and physical disorders in days out of role in the Iraqi general population: results from the WHO World Mental Health Surveys. *Journal of psychiatric research*, v. 53, p. 23-29, 2014.

ARAÚJO, Álvaro Cabral; NETO, Francisco Lotufo. A nova classificação americana para os transtornos mentais—o DSM-5. *Revista brasileira de terapia comportamental e cognitiva*, v. 16, n. 1, p. 67-82, 2014.

BAI, Yuanhan et al. Do Asian and North American patients with bipolar disorder have similar efficacy, tolerability, and safety profile during clinical trials with atypical antipsychotics?. *Journal of Affective Disorders*, v. 261, p. 259-270, 2020.

BARBOSA, L.; BERNARDO, M. Uso de olanzapina no tratamento de esquizofrenia e transtorno bipolar. *Psiquiatria Biológica*. v. 23, n.1, p. 4 - 22, abr, 2016.

BITTENCOURT, S. C.; CAPONI, S.; MALUF, S. Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. *Mana*. v. 19, p. 219-147, ago, 2013.

BLENKINSOPP, A.; BOND. C.; RAYNOR, D. K. Avaliação de medicação. *British Journal of Clinical Pharmacology*. v. 74, n. 4, p. 573 - 580, mai, 2012.

BOBO, W. V. O diagnóstico e tratamento de doenças bipolares I e II: atualização da prática clínica. *Mayo Clinic Proceedings*. v.92, n.10, p. 1532 - 1551, out, 2017.

BOSAIPO, N. B.; BORGES, V. F.; JURUENA, M. F. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina (Ribeirão Preto)*. v. 50, n. 1, p. 72 - 84, fev, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. Ficha Técnica Sobre Medicamentos. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 11 mai. 2016. Assunto: Aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia.

BRASIL, Ministério da Saúde. Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br>>. Acesso em: 24 jun. 2020.

BRIETZKE, E et al. Desafios e desenvolvimentos na pesquisa dos estágios iniciais do transtorno bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v. 38, p. 2-7, ago, 2016.

CHENIAUX, E. O tratamento farmacológico do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e crítica dos aspectos metodológicos dos estudos clínicos modernos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. v.33, p. 72-80, mar, 2011.

CLEMENTE, A, S. **Concepções dos psiquiatras sobre o Transtorno Bipolar do Humor e sobre o estigma a ele associado**. 2015. 304p. Tese (Doutorado) – Centro de Pesquisas René, na área de concentração em saúde coletiva. Belo Horizonte, Minas Gerais, 2015.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Confira as respostas do Cebrim/CFF para uma série de dúvidas originadas de profissionais de saúde de todo o Brasil. Brasília, 2013.

CONSELHO FEDERAL DE FÁRMACIA. Experiências Exitosas de Farmacêuticos no SUS. Brasília, 2019.

CORYELL, W. Tratamento farmacológico da depressão. Manual MSD, Kenilworth, mai. 2018. Seção Assuntos Médicos. Disponível em: <https://www.msd.com.br/index/>. Acesso em: 30 set. 2020.

COSTA, E. C.; SILVA, A. G. A adesão terapêutica no transtorno bipolar. **Revista Debates em Psiquiatria**. v.1, n. 5, p. 8 - 11, set, 2011.

COSTA, Marta Haas. Clozapina e o curso do transtorno bipolar: uma análise do Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD). 2019.

ERCOLE, F, F.; MELO, L, S.; ALCOFORADO, C, L, G, C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem** v. 18.1, p. 12 - 14, mar, 2014.

FREIRE, E. C et al. Adesão ao tratamento medicamentoso em usuários com transtorno do humor de centro de atenção psicossocial do nordeste do Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. v.34, n.4, p. 565 - 570, fev, 2013.

FRIDMAN, G. Atenção Farmacêutica nos Transtornos de humor. São Paulo: Pharmabooks, 2013.

GRUNZE, H et al. Diretrizes da Federação Mundial de Sociedades de Psiquiatria Biológica (WFSBP) para o Tratamento Biológico de Transtornos Bipolares: Atualização de 2010 sobre o tratamento da depressão bipolar aguda. **CNS Spectrums**. v. 18, n. 1, p. 1 - 21, nov, 2013.

KAPCZINSK, F.; QUEVEDO, J. Transtorno Bipolar: Teoria e Clínica. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KÖHLER, S.; BAUER, M.; BSCHOR, T. Pharmakologische behandlung der bipolaren drepression: Evidenz aus klinischen leitlinien und behandlungsempfehlungen. **Der Nervenarzt**. v.85, n. 9, p. 1075 - 1083, out, 2013.

LEADER, D. **Simplesmente Bipolar**. Rio de Janeiro: Zahar, 2015.

LEUNG, C. M.; UNGVARI, G. S.; XIANG. Y. T. Conceptual issues behind the Chinese translations of the term 'Bipolar Disorder'. **Asia-Pacific Psychiatry**. v.8, n. 4, p. 1 - 4, out, 2016.

LUZIO, C. A.; YASUI, S. Além das portarias: desafios da política de saúde mental. **Psicologia em Estudo**. V. 15, n. 1, p. 17-26, mar, 2010.

MONIZ, A, S, B et al. Perfil dos usuários e familiares de serviço psiquiátrico de Cabo Verde - África. **Cogitare Enfermagem**. v. 24, n. 1, p. 1 -12, mar. 2019.

MONTESCHI, M.; VEDANA, K, G, G.; MIASSO, A, I. Terapêutica medicamentosa: conhecimento e dificuldades de familiares de pessoas idosas com transtorno afetivo bipolar. **Texto & Contexto - Enfermagem**. v.19, p. 709-718, set, 2010.

NETO, P. R. et al. Métodos de avaliação de adesão à farmacoterapia. **Revista Brasileira de Farmácia**. v. 93, p. 403-410, set, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Manual mhGAP de Intervenções para Transtornos mentais, neurológicos e por uso de álcool e outras drogas para a rede de atenção básica à saúde. Genebra. Suíça, 2010.

Prati Donaduzzi & Cia LTDA. Bula do medicamento Valproato de Sódio. Disponível em: file:///C:/Users/barba/Downloads/bula\_1604010902090.pdf. Acesso em: 30.09.2020

PEREIRA, G. G et al. Os efeitos adversos causados pelo uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo: uma revisão de literatura. *Revista de Patologia do Tocantins*. v.6, n. 2, p. 65 - 69, jun, 2019.

ROGER, S. M et al. Uma revisão das opções de tratamento aprovadas pela FDA na depressão bipolar. *CNS Spectrums*. v. 18, n. 1, p. 1 - 21, dez, 2013.

SANTOS, Aline Miranda et al. A atuação do farmacêutico na saúde mental após a reforma psiquiátrica: uma revisão da literatura. 2018.

SCIPPA, A, M. Transtorno bipolar e suicídio. *Med Int Mex*. v.36, p.56 - 58, dez, 2019.

SIDOR, M. M.; MACQUEEN, G. M. *Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Psychiatry*. v. 72, n. 2, p. 67 - 156, fev, 2011.

SILVA, A.; G.; da. Você conhece a depressão bipolar? *Veja Saúde*: 24 jun. 2018. Entrevista concedida a Maria Tereza Santos. Disponível em: <<https://www.abp.org.br/post/diretor-e-superintendente-da-abp-fala-sobre-depress%C3%A3o-bipolar>>. Acesso em: 26 jun. 2020.

SILVA, R. O. S et al. *Pharmacist-participated medication review in different practice settings: Service or intervention? An overview of systematic reviews*. *Plos One*. v. 14, p. 1-24, jan, 2019.

SOUSA, R, A, T. *Fisiopatologia do Transtorno de Humor Bipolar e efeito do tratamento com lítio: enfoque em neuroproteção e função mitocondrial*. 2014. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

TEODORO, E, S.; SIMÕES, A.; GONÇALVES, G. A. Alterações de humor na trama psicopatológica do DSM-V. *Revista de Psicanálise Analytica* v. 9, p. 1-20, jun, 2020.

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 Disorder*. v.20, n. 2, p. 97 - 170, mar, 2018.

Recebido: 14/02/2023

Aprovado: 17/03/2023