Revista COOPEX (ISSN:2177-5052)

Psiquiatria clínica: utilização de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes em transtorno bipolar tipo I

Clinical psychiatry: use of second-generation antipsychotics in the treatment of resistant depressive episodes in bipolar disorder type I

***Beatris Rabelo Maia*[1]**
***Filipe Marques Rodrigues*[2]**
***Amanda Moreira Lima*[3]**
***Gabriela Candida de Albuquerque Carbone*[4]**
***Ana Beatriz da Silva Batista*[5]**
***Débora Pimenta Alves*[6]**
***Joseane Elizabete Nunes*[7]**
***Laureane Silva Leal*[8]**
***Joyce de Almeida Nogueira*[9]**
***Brida Magalhães Teixeira Macedo*[10]**

RESUMO: Este estudo abordou a utilização de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes em pacientes com transtorno bipolar tipo I, uma condição psiquiátrica caracterizada por episódios alternados de mania e depressão. O transtorno bipolar tipo I, especialmente em sua fase depressiva, apresenta problemas terapêuticos, principalmente quando os episódios depressivos se mostram resistentes às abordagens convencionais, como o uso de estabilizadores de humor e antidepressivos. Diante disso, o problema investigado neste trabalho foi a eficácia dos antipsicóticos de segunda geração na modulação dos sintomas depressivos resistentes, considerando as limitações e os riscos associados aos tratamentos tradicionais. Neste contexto, o objetivo deste estudo foi analisar a eficácia desses medicamentos na redução dos sintomas depressivos em comparação com outras abordagens terapêuticas, além de avaliar os riscos e benefícios associados ao seu uso. A metodologia adotada baseou-se em uma revisão de literatura, com a análise de estudos clínicos, meta-análises e diretrizes clínicas publicadas nos últimos dez anos, abrangendo as principais bases de dados científicas. Foram considerados critérios de inclusão e exclusão para assegurar a relevância e a qualidade das evidências selecionadas. Os resultados obtidos indicaram que os antipsicóticos de segunda geração, especialmente quetiapina, olanzapina e aripiprazol, demonstraram eficácia na redução dos sintomas depressivos em pacientes com resistência ao tratamento, superando algumas das limitações dos estabilizadores de humor e dos antidepressivos. Contudo, os riscos metabólicos e outros efeitos colaterais associados ao seu uso exigem uma avaliação individualizada para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os danos potenciais. Dessa forma, concluiu-se que os antipsicóticos de segunda geração são uma opção terapêutica importante no manejo dos episódios depressivos

[1]Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Christus, Fortaleza, Ceará. E-mail: beatris.maia@live.com;
[2]Graduado em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, Minas Gerais. E-mail: filipe.marques74@hotmail.com;
[3]Graduada em Medicina pela Faculdade da Saúde e Ecologia Humana, Vespasiano, Minas Gerais. E-mail: amandamoreiralima22017@gmail.com;
[4]Graduada em Medicina pela Universidade Potiguar, Natal, Rio Grande do Norte. E-mail: gabicalbuquerque@gmail.com;
[5]Graduada em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras, Paraíba. E-mail: anabeatrizsjp14@gmail.com;
[6]Graduada em Medicina pela Faculdade de Minas, Belo Horizonte, Minas Gerais. E-mail: deborapimenta.alves@gmail.com;
[7]Graduada em Medicina pela Universidade Estácio de Sá, Presidente Vargas, Rio de Janeiro. E-mail: joseaneelizabet@gmail.com;
[8]Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlandia, Umuarama, Paraná. E-mail: laureane09@hotmail.com;
[9]Graduada em Medicina pela Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais. E-mail: laureane09@hotmail.com;
[10]Graduado em Medicina pela Universidade Federal de Campina Grande, Cajazeiras, Paraíba. E-mail: bridamagalhaes1@gmail.com.

resistentes, embora sua utilização deva ser adaptada às necessidades individuais dos pacientes, considerando-se os potenciais riscos e a necessidade de monitoramento contínuo.
Palavras-chave: Psiquiatria Clínica; Transtorno Bipolar; Depressão Resistente; Tratamento Farmacológico; Terapia Combinada.

ABSTRACT: This study addressed the use of second-generation antipsychotics in the treatment of treatment-resistant depressive episodes in patients with bipolar disorder type I, a psychiatric condition characterized by alternating episodes of mania and depression. Bipolar disorder type I, particularly in its depressive phase, presents therapeutic challenges, especially when depressive episodes prove resistant to conventional approaches, such as the use of mood stabilizers and antidepressants. In light of this, the problem investigated in this work was the effectiveness of second-generation antipsychotics in modulating treatment-resistant depressive symptoms, considering the limitations and risks associated with traditional treatments. In this context, the aim of this study was to analyze the efficacy of these medications in reducing depressive symptoms compared to other therapeutic approaches, as well as to assess the risks and benefits associated with their use. The methodology adopted was based on a literature review, with the analysis of clinical studies, meta-analyses, and clinical guidelines published in the last ten years, covering the main scientific databases. Inclusion and exclusion criteria were considered to ensure the relevance and quality of the selected evidence. The results obtained indicated that second-generation antipsychotics, especially quetiapine, olanzapine, and aripiprazole, demonstrated efficacy in reducing depressive symptoms in patients with treatment resistance, surpassing some of the limitations of mood stabilizers and antidepressants. However, the metabolic risks and other side effects associated with their use require individualized assessment to maximize therapeutic benefits and minimize potential harm. Thus, it was concluded that second-generation antipsychotics are an important therapeutic option in the management of treatment-resistant depressive episodes, although their use should be adapted to the individual needs of patients, considering potential risks and the need for continuous monitoring.
Keywords: Clinical Psychiatry; Bipolar Disorder; Resistant Depression; Pharmacological Treatment; Combination Therapy.

INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar tipo I, caracterizado por episódios alternados de mania e depressão, é uma condição psiquiátrica debilitante que afeta a qualidade de vida dos indivíduos acometidos. Dentre as fases dessa desordem, os episódios depressivos têm se mostrado desafiadores, especialmente quando resistem aos tratamentos convencionais (Bosaipo; Borges; Juruena, 2017).

A resistência ao tratamento, definida pela falta de resposta satisfatória a abordagens terapêuticas tradicionais, impõe uma carga adicional para os pacientes e para os profissionais de saúde, exigindo estratégias terapêuticas inovadoras. Nesse contexto, a utilização de antipsicóticos de segunda geração surge como uma alternativa promissora, destacando-se pela sua ação sobre diferentes neurotransmissores e pelo perfil de segurança relativamente favorável em comparação com os antipsicóticos de primeira geração (Harrison *et al*., 2016).

Neste sentido, o problema abordado por este trabalho reside na busca por respostas mais seguras para o manejo dos episódios depressivos resistentes em pacientes com transtorno bipolar tipo I. Embora a farmacoterapia convencional, incluindo o uso de estabilizadores de humor e antidepressivos, seja amplamente utilizada, a persistência dos sintomas depressivos em uma parcela dos pacientes indica a necessidade de revisitar e explorar novas opções

terapêuticas. Dessa forma, a presente revisão de literatura tem como objetivo investigar a eficácia dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes no transtorno bipolar tipo I, avaliando os benefícios, limitações e implicações clínicas do seu uso.

Para isso, a metodologia adotada para a realização deste estudo baseia-se em uma revisão de literatura, em que permite o mapeamento das evidências existentes, proporcionando uma perspectiva do estado atual do conhecimento, importante para a formulação de conclusões bem fundamentadas e relevantes para a prática clínica.

Para a execução desta revisão de literatura, foi realizada uma busca extensiva em diversas bases de dados eletrônicas, incluindo PubMed, Scopus, Web of Science, Embase e PsycINFO. A pesquisa foi conduzida utilizando palavras-chave cuidadosamente selecionadas, que incluíram termos como “antipsicóticos de segunda geração”, “transtorno bipolar tipo I”, “episódios depressivos resistentes”, “tratamento”, “eficácia”, “segurança” e “revisão de literatura”. Também, foram utilizados operadores booleanos (AND, OR) para combinar os termos e refinar os resultados, assegurando a inclusão dos estudos mais relevantes.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a seleção dos estudos foram: 1) estudos publicados em inglês ou português; 2) pesquisas que abordem especificamente o uso de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes em transtorno bipolar tipo I; 3) estudos clínicos, meta-análises, diretrizes clínicas, e revisões de literatura que apresentem resultados sobre a eficácia e segurança desses fármacos; 4) artigos publicados nos últimos 10 anos, visando garantir a relevância e atualidade dos dados analisados. Esses critérios foram definidos para assegurar que os estudos selecionados fossem diretamente aplicáveis ao tema proposto e que refletissem as práticas e conhecimentos mais recentes.

Além do mais, foram estabelecidos critérios de exclusão para eliminar estudos que poderiam comprometer a qualidade e a aplicabilidade dos resultados desta revisão. Foram excluídos: 1) estudos que não abordassem especificamente o transtorno bipolar tipo I ou que incluíssem outras formas de transtorno bipolar sem distinção clara dos subtipos; 2) artigos que não apresentassem dados específicos sobre a eficácia e segurança dos antipsicóticos de segunda geração; 3) estudos com amostras muito pequenas ou com delineamentos metodológicos frágeis, que pudessem introduzir vieses; 4) publicações em idiomas diferentes do inglês ou português, para os quais não houve disponibilidade de tradução; 5) estudos publicados antes de 2014, salvo aqueles considerados de grande relevância histórica ou metodológica.

No que se refere a seleção dos estudos, primeiramente, os títulos e resumos dos artigos identificados nas bases de dados foram revisados para verificar a sua pertinência com o tema. Em seguida, os artigos potencialmente relevantes foram analisados na íntegra, considerando os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. Ainda, foi realizada uma busca manual nas referências dos artigos selecionados para identificar estudos adicionais que pudessem ter sido omitidos nas buscas eletrônicas iniciais.

Os dados extraídos dos estudos selecionados foram organizados em uma matriz de síntese, onde foram registrados os principais achados, incluindo informações sobre os antipsicóticos de segunda geração avaliados, as características das amostras, os delineamentos dos estudos, os resultados de eficácia e segurança, e as conclusões dos autores, assim, servindo como base para a análise dos estudos, permitindo a identificação de padrões, inconsistências, e lacunas na literatura existente.

Diante deste panorama introdutório, é pertinente citar que a relevância deste estudo é evidenciada pela necessidade premente de melhorar as abordagens terapêuticas para o transtorno bipolar tipo I, em especial no tratamento dos episódios depressivos resistentes, que representam uma das maiores dificuldades no manejo dessa condição.

A busca por intervenções farmacológicas que ofereçam maior eficácia com um perfil de efeitos colaterais aceitável é necessária para a prática clínica, uma vez que o controle inadequado dos sintomas depressivos está associado a um aumento do risco de suicídio, maior comorbidade, e piora na funcionalidade global dos pacientes. Diante disso, a escolha adequada do tratamento pode reduzir o número de hospitalizações e melhorar a adesão terapêutica, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos pacientes e menor sobrecarga para os sistemas de saúde.

Assim, a investigação do papel dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento dos episódios depressivos resistentes no transtorno bipolar tipo I se justifica pela lacuna existente na literatura sobre o tema e pela potencial contribuição para o aprimoramento das estratégias terapêuticas. A análise dos estudos existentes permite consolidar o conhecimento atual e identificar áreas que necessitam de mais pesquisas, oferecendo assim uma base sólida para futuras investigações.

Em última instância, o presente trabalho visa contribuir para a melhoria da prática clínica e, consequentemente, para a qualidade de vida dos pacientes, reafirmando a importância

de se investir em abordagens terapêuticas que sejam inovadoras e fundamentadas em evidências científicas.

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS RESISTENTES NO TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I

As abordagens terapêuticas para o tratamento do transtorno bipolar tipo I, especialmente em relação aos episódios depressivos, têm evoluído ao longo das últimas décadas, refletindo um esforço contínuo da comunidade científica e médica para aprimorar o manejo dessa condição. O transtorno bipolar tipo I é caracterizado por episódios de mania e depressão, sendo os episódios depressivos especialmente difíceis de tratar, dada a sua gravidade e a alta taxa de resistência aos tratamentos convencionais (Perrotta, 2019). Nesse contexto, a visão geral das abordagens terapêuticas se torna essencial para compreender a variedade de intervenções disponíveis, suas aplicações, eficácia e desafios associados.

Inicialmente, o tratamento farmacológico do transtorno bipolar tipo I baseava-se predominantemente no uso de estabilizadores de humor, como o lítio, que é considerado um dos pilares no manejo da condição. O lítio demonstrou eficácia na prevenção de episódios maníacos e depressivos, além de possuir propriedades neuroprotetoras e de redução do risco de suicídio. Contudo, o seu uso requer monitoramento cuidadoso devido à estreita janela terapêutica e ao potencial de toxicidade, o que limita sua aplicabilidade em alguns pacientes. Além do lítio, outros estabilizadores de humor, como o valproato e a lamotrigina, têm sido amplamente utilizados. O valproato é eficaz na prevenção de episódios maníacos e mistos, mas seu papel no manejo da depressão bipolar é menos robusto. A lamotrigina, por outro lado, tem mostrado benefícios específicos na prevenção de recaídas depressivas, embora seja menos eficaz na contenção da mania (Karanti *et al*., 2016).

A introdução dos antipsicóticos, especialmente os de segunda geração, ampliou as opções terapêuticas disponíveis, oferecendo uma alternativa para pacientes que não respondem adequadamente aos estabilizadores de humor tradicionais. Esses medicamentos, também conhecidos como antipsicóticos atípicos, possuem um perfil de ação mais amplo, atuando em múltiplos sistemas de neurotransmissores, o que os torna eficazes no controle dos sintomas maníacos e depressivos. Fármacos como a olanzapina, quetiapina, risperidona, e aripiprazol têm sido amplamente estudados e incorporados às diretrizes de tratamento do transtorno bipolar

tipo I, devido à sua eficácia comprovada em ensaios clínicos. Todavia, o uso de antipsicóticos de segunda geração não está isento de desafios, sendo frequentemente associado a efeitos colaterais como ganho de peso, síndrome metabólica e distúrbios extrapiramidais, o que exige uma avaliação cuidadosa do risco-benefício em cada caso (Kishi *et al*., 2021).

Além dos estabilizadores de humor e antipsicóticos, os antidepressivos têm sido uma opção controversa no tratamento dos episódios depressivos do transtorno bipolar tipo I. Embora sejam amplamente utilizados no tratamento da depressão unipolar, seu uso em pacientes bipolares é cercado de cautela, devido ao risco de indução de mania, ciclagem rápida e aumento na frequência dos episódios. Antidepressivos, quando utilizados, são frequentemente combinados com estabilizadores de humor ou antipsicóticos para mitigar esses riscos, mas a sua eficácia isolada na depressão bipolar continua a ser objeto de debate na literatura médica (Correll *et al*., 2015).

Outra abordagem terapêutica relevante no manejo do transtorno bipolar tipo I é a psicoterapia, que, embora não substitua o tratamento farmacológico, contribui neste contexto. A terapia cognitivo-comportamental (TCC), a terapia interpessoal e de ritmo social (IPSRT), e a psicoeducação são algumas das modalidades que têm mostrado benefícios na melhoria da adesão ao tratamento, na redução do estresse, e na prevenção de recaídas. Essas intervenções psicossociais ajudam os pacientes a desenvolver habilidades de enfrentamento, a reconhecer os sinais precoces de recaída, e a manter uma rotina estável, o que é fundamental para a estabilidade do humor em longo prazo (Steardo *et al*., 2020).

Mais recentemente, terapias biológicas como a estimulação magnética transcraniana (EMT) e a terapia eletroconvulsiva (ECT) têm sido exploradas como opções para pacientes com episódios depressivos resistentes que não respondem às abordagens farmacológicas convencionais. A ECT, em particular, embora carregue um estigma, tem se mostrado extremamente eficaz em casos graves e refratários, sendo uma das poucas intervenções com efeitos rápidos em pacientes com risco iminente de suicídio. A EMT, por outro lado, é uma técnica menos invasiva e com um perfil de efeitos colaterais mais leve, mas sua eficácia em comparação com a ECT ainda está sendo avaliada (Hett; Marwaha, 2020).

Além das intervenções diretas, a gestão do transtorno bipolar tipo I frequentemente requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo psiquiatras, psicólogos, enfermeiros, e outros profissionais de saúde, que trabalham em conjunto para fornecer um cuidado integral ao paciente. A coordenação desse cuidado é essencial para assegurar que todas as necessidades do

paciente sejam atendidas, desde o manejo dos sintomas agudos até a prevenção de recaídas e a reabilitação psicossocial.

Ademais, as abordagens terapêuticas para o transtorno bipolar tipo I não se limitam ao tratamento dos sintomas, tendo em vista que incluem estratégias de manutenção e prevenção. A manutenção do tratamento a longo prazo, mesmo na ausência de sintomas, é importante para a prevenção de novos episódios e para a preservação da funcionalidade do paciente. Nesse contexto, a adesão ao tratamento é um fator crítico, sendo frequentemente influenciada pela percepção do paciente sobre os benefícios e os efeitos adversos dos medicamentos, bem como pela qualidade da relação terapêutica com os profissionais de saúde.

Também é válido destacar que as limitações dos tratamentos convencionais para o transtorno bipolar tipo I, especialmente no que se refere ao manejo dos episódios depressivos resistentes, constituem um desafio na prática clínica. Conforme já citado, os tratamentos convencionais, que incluem o uso de estabilizadores de humor, antidepressivos e antipsicóticos, apresentam diversas limitações que comprometem a eficácia do manejo da doença (Harrison *et al*., 2016).

Os estabilizadores de humor, como o lítio, têm sido a base do tratamento para o transtorno bipolar tipo I por várias décadas. Embora o lítio seja eficaz na prevenção de episódios maníacos e depressivos e seja associado à redução do risco de suicídio, ele apresenta uma série de limitações que restringem seu uso. O lítio possui uma janela terapêutica estreita, o que significa que a diferença entre uma dose terapêutica e uma dose tóxica é pequena, exigindo monitoramento regular dos níveis sanguíneos. Ademais, o lítio pode causar uma série de efeitos colaterais, incluindo tremores, disfunção renal, hipotireoidismo, ganho de peso e problemas gastrointestinais, o que pode levar à baixa adesão ao tratamento. A toxicidade do lítio, que pode se manifestar em casos de superdosagem ou interações medicamentosas, é outra limitação, tornando seu uso desafiador em populações vulneráveis, como idosos ou pacientes com comorbidades (Richardson; Macaluso, 2017).

Outro estabilizador de humor amplamente utilizado, o valproato, também apresenta limitações consideráveis. Embora seja eficaz na prevenção de episódios maníacos, seu impacto na depressão bipolar é menos robusto. Igualmente, o valproato está associado a uma série de efeitos adversos, como ganho de peso, hepatotoxicidade, teratogenicidade e distúrbios hematológicos. Essas limitações são preocupantes em mulheres em idade fértil, devido ao risco de malformações congênitas associadas ao uso do valproato durante a gravidez. A necessidade

de monitoramento regular da função hepática e das contagens sanguíneas também pode dificultar o uso prolongado desse medicamento (Schäfer; Brandl, 2020).

Os antidepressivos, embora amplamente utilizados no tratamento da depressão unipolar, apresentam desafios consideráveis no manejo da depressão bipolar. O uso de antidepressivos em pacientes com transtorno bipolar tipo I é controverso devido ao risco de indução de mania ou hipomania, conhecido como virada maníaca, além de potencialmente precipitar a ciclagem rápida, uma condição em que o paciente experimenta quatro ou mais episódios de mania, hipomania ou depressão em um ano. Embora os antidepressivos possam ser eficazes no alívio dos sintomas depressivos em alguns pacientes bipolares, a sua utilização é frequentemente limitada pelo risco de desestabilização do humor, exigindo uma combinação cuidadosa com estabilizadores de humor ou antipsicóticos para mitigar esses riscos. Não obstante, essa combinação pode aumentar a complexidade do regime terapêutico e o potencial para interações medicamentosas, o que pode impactar negativamente a adesão ao tratamento (Williams *et al*., 2018).

Os antipsicóticos de primeira geração, que foram inicialmente introduzidos para o tratamento de sintomas psicóticos, também têm sido utilizados no manejo do transtorno bipolar tipo I, principalmente em casos de mania aguda. Porém, esses medicamentos têm um perfil de efeitos colaterais que limita seu uso a longo prazo, incluindo o risco de distúrbios extrapiramidais, como discinesia tardia, e síndromes neurolépticas malignas, condições graves que podem ser irreversíveis e potencialmente fatais. Em adição, os antipsicóticos de primeira geração têm um impacto limitado na depressão bipolar, o que restringe sua eficácia no manejo de episódios depressivos (Solmi *et al*., 2017).

Assim sendo, as limitações dos tratamentos convencionais não se restringem aos efeitos colaterais ou à toxicidade, pois, incluem a questão da resistência ao tratamento. Uma proporção de pacientes com transtorno bipolar tipo I não responde adequadamente às abordagens terapêuticas convencionais, especialmente no caso da depressão bipolar resistente. Essa resistência pode manifestar-se como uma resposta insuficiente aos estabilizadores de humor, antidepressivos e antipsicóticos, resultando em episódios depressivos persistentes que não melhoram com a intervenção medicamentosa padrão. A resistência ao tratamento é um problema clínico sério, pois está associada a um maior risco de suicídio, piora da funcionalidade global e uma carga para os sistemas de saúde devido ao aumento das hospitalizações e da necessidade de intervenções terapêuticas mais intensivas.

Além do mais, as interações medicamentosas representam uma limitação considerável no tratamento do transtorno bipolar tipo I. Muitos pacientes bipolares apresentam comorbidades, como ansiedade, abuso de substâncias ou doenças somáticas, que requerem tratamento medicamentoso adicional. A administração concomitante de múltiplos medicamentos aumenta o risco de interações medicamentosas adversas, que podem comprometer a eficácia dos tratamentos e aumentar o risco de efeitos colaterais. A complexidade dos regimes terapêuticos combinados pode levar à polifarmácia, aumentando o risco de erros de medicação, redução da adesão ao tratamento e complicações clínicas (Grande *et al*., 2016).

Adicionalmente, a adesão ao tratamento continua a ser uma limitação crítica no manejo do transtorno bipolar tipo I. A natureza crônica da condição, associada aos efeitos adversos dos medicamentos e à necessidade de monitoramento contínuo, pode resultar em baixa adesão ao tratamento. A falta de adesão pode levar a recaídas frequentes, ciclagem rápida e aumento do risco de suicídio, além de comprometer a eficácia geral do tratamento. Fatores como estigma associado ao diagnóstico, dificuldade de aceitação da condição crônica, e percepção negativa dos efeitos colaterais podem contribuir para a não adesão, exigindo abordagens terapêuticas que tratem os sintomas, bem como considerem as preocupações e necessidades dos pacientes (Sajatovic *et al*., 2015).

ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO

Os antipsicóticos de segunda geração, também conhecidos como antipsicóticos atípicos, representam uma classe de medicamentos que revolucionou o tratamento dos transtornos psiquiátricos, especialmente no manejo da esquizofrenia e do transtorno bipolar. O desenvolvimento desses fármacos surgiu da necessidade de superar as limitações associadas aos antipsicóticos de primeira geração, que, apesar de eficazes no controle dos sintomas psicóticos, apresentavam um perfil de efeitos colaterais severo, principalmente no que diz respeito aos distúrbios motores extrapiramidais. Os antipsicóticos de segunda geração foram introduzidos no final da década de 1980, com a clozapina sendo o primeiro representante dessa nova classe. Desde então, outros medicamentos foram desenvolvidos, cada um com mecanismos de ação e perfis de segurança distintos, mas compartilhando a característica

comum de causar menos efeitos extrapiramidais em comparação com seus predecessores (Kumbier, 2020).

O mecanismo de ação dos antipsicóticos de segunda geração é mais abstruso do que o dos antipsicóticos de primeira geração. Enquanto os antipsicóticos tradicionais agem predominantemente como antagonistas dos receptores de dopamina tipo 2 (D2) no cérebro, os antipsicóticos atípicos têm um efeito mais balanceado entre os sistemas dopaminérgico e serotoninérgico. Eles antagonizam os receptores D2 e possuem alta afinidade pelos receptores de serotonina tipo 2A (5-HT2A), o que contribui para sua eficácia em sintomas positivos (como alucinações e delírios) e em sintomas negativos (como apatia e retraimento social) dos transtornos psicóticos (Azorin; Simon, 2019). Essa dualidade no mecanismo de ação é fundamental para a menor incidência de efeitos extrapiramidais, pois a modulação serotoninérgica parece atenuar os efeitos adversos motores associados ao bloqueio dopaminérgico. Também, alguns antipsicóticos de segunda geração exibem ação agonista parcial nos receptores de dopamina e serotonina, o que pode contribuir para uma modulação mais equilibrada dos neurotransmissores.

De acordo com Almeida (2023), entre os principais antipsicóticos de segunda geração utilizados na prática clínica, destacam-se a clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol e ziprasidona. A clozapina, embora seja um dos antipsicóticos mais eficazes, especialmente em casos de esquizofrenia resistente ao tratamento, é frequentemente reservada como uma opção de última linha devido ao risco de agranulocitose, uma condição potencialmente fatal que requer monitoramento da contagem de glóbulos brancos. A olanzapina é amplamente utilizada devido à sua eficácia robusta em uma variedade de sintomas psicóticos e maníacos, mas está associada a um elevado risco de ganho de peso e síndrome metabólica. A risperidona é um dos antipsicóticos mais prescritos e é eficaz em doses mais baixas, minimizando o risco de efeitos extrapiramidais, mas em doses mais altas, pode se comportar de forma mais semelhante aos antipsicóticos de primeira geração.

A quetiapina, conhecida por seu perfil sedativo, é útil em pacientes com insônia comórbida e tem indicações para o tratamento de episódios maníacos e depressivos no transtorno bipolar. O aripiprazol, com seu mecanismo de ação único como agonista parcial dos receptores D2 e 5-HT1A e antagonista dos receptores 5-HT2A, oferece um perfil de efeitos colaterais mais favorável em termos de ganho de peso e disfunção sexual, mas pode ser menos sedativo do que outros antipsicóticos. Ainda, a ziprasidona é conhecida por seu baixo impacto

metabólico, mas seu uso é limitado em alguns pacientes devido ao risco de prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, o que pode predispor a arritmias cardíacas (Azorin; Simon, 2019).

Apesar das vantagens dos antipsicóticos de segunda geração, eles não estão isentos de efeitos colaterais. Um dos principais desafios no uso desses medicamentos é o risco de desenvolvimento de síndrome metabólica, que inclui ganho de peso, dislipidemia e resistência à insulina, fatores que aumentam o risco de doenças cardiovasculares. A olanzapina e a clozapina são notórias nesse aspecto, com um alto percentual de pacientes experimentando aumento substancial de peso e alterações metabólicas que podem ser difíceis de controlar. Embora a quetiapina e a risperidona também possam contribuir para a síndrome metabólica, o risco é menor em comparação com a olanzapina e a clozapina. A ziprasidona e o aripiprazol, por outro lado, têm um perfil metabólico mais favorável, mas apresentam outras considerações de segurança, como o já mencionado prolongamento do intervalo QT no caso da ziprasidona (Atagün; Timuçin, 2021).

Segundo Stroup e Gray (2018), além dos efeitos metabólicos, os antipsicóticos de segunda geração podem causar sedação, hipotensão ortostática, aumento da prolactina (especialmente com risperidona) e efeitos anticolinérgicos, como boca seca e constipação. A sedação é um efeito colateral comum e pode ser uma vantagem e uma desvantagem, dependendo das necessidades do paciente. Por exemplo, em pacientes com agitação ou insônia, a sedação pode ser benéfica, enquanto em outros casos, pode interferir com a funcionalidade diária e a adesão ao tratamento. A hipotensão ortostática, causada pelo bloqueio dos receptores alfa-adrenérgicos, pode ser perigosa, especialmente em pacientes idosos, aumentando o risco de quedas e lesões. O aumento da prolactina pode levar a efeitos adversos como galactorreia, amenorreia e disfunção sexual, que são preocupantes em pacientes jovens e podem impactar negativamente a adesão ao tratamento. Efeitos anticolinérgicos, como boca seca, constipação e visão turva, são mais comuns com antipsicóticos que têm ação nos receptores muscarínicos, como a clozapina e a olanzapina.

Outra preocupação relacionada à segurança dos antipsicóticos de segunda geração é o risco de agranulocitose com a clozapina, uma condição em que a contagem de glóbulos brancos cai perigosamente, comprometendo a capacidade do corpo de combater infecções. Devido a esse risco, a clozapina requer monitoramento hematológico regular, o que limita seu uso a pacientes que têm acesso a esse tipo de cuidado e que não respondem a outros tratamentos.

Outrossim, todos os antipsicóticos de segunda geração têm o potencial de prolongar o intervalo QT, embora esse risco seja maior com a ziprasidona. O prolongamento do intervalo QT é uma preocupação clínica importante, pois pode levar a arritmias fatais, como torsades de pointes, exigindo monitoramento cuidadoso do eletrocardiograma, especialmente em pacientes com histórico de doença cardíaca ou em uso concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QT (Spiegel; Kenny, 2016).

UTILIZAÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS DE SEGUNDA GERAÇÃO NO TRATAMENTO DE EPISÓDIOS DEPRESSIVOS RESISTENTES

A utilização de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes em pacientes com transtorno bipolar tipo I representa uma área de crescente interesse e investigação na psiquiatria clínica. Os episódios depressivos resistentes, caracterizados pela falta de resposta satisfatória às intervenções terapêuticas convencionais, constituem um desafio para os pacientes e para os profissionais de saúde, uma vez que estão associados a pior prognóstico, maior risco de suicídio e comprometimento funcional. Nesse contexto, os antipsicóticos de segunda geração surgem como uma alternativa terapêutica relevante, oferecendo benefícios que se estendem além do tratamento dos sintomas psicóticos e maníacos, para abranger também a modulação dos sintomas depressivos (Carvalho *et al*., 2020).

A eficácia dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes tem sido amplamente estudada, com evidências sugerindo que esses medicamentos podem ser úteis em casos em que as abordagens tradicionais, como o uso de estabilizadores de humor e antidepressivos, falham em proporcionar alívio adequado dos sintomas. A quetiapina, por exemplo, é um dos antipsicóticos de segunda geração mais estudados e utilizados para essa finalidade. Ela foi aprovada para o tratamento de episódios depressivos no transtorno bipolar, como monoterapia e em combinação com outros agentes terapêuticos. Estudos clínicos demonstraram que a quetiapina, em doses apropriadas, pode reduzir os sintomas depressivos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes. Sua eficácia é atribuída ao seu perfil farmacológico, que inclui antagonismo nos receptores de serotonina e dopamina, bem como afinidade para os receptores de noradrenalina, o que contribui para sua ação antidepressiva (Calabrese *et al*., 2005).

Outro antipsicótico de segunda geração que tem mostrado eficácia no tratamento de episódios depressivos resistentes é a olanzapina, especialmente quando combinada com o antidepressivo fluoxetina. Esta combinação tem sido aprovada para o tratamento de episódios depressivos associados ao transtorno bipolar e demonstrou eficácia superior ao placebo em diversos ensaios clínicos. A olanzapina, quando utilizada isoladamente, também tem mostrado potencial no manejo da depressão bipolar, embora com algumas limitações devido ao seu perfil de efeitos colaterais, principalmente em relação ao ganho de peso e riscos metabólicos. Entretanto, sua capacidade de reduzir os sintomas depressivos, mesmo em pacientes que não respondem a outras intervenções, faz dela uma opção no arsenal terapêutico contra a depressão resistente (Tohen *et al*., 2003).

O aripiprazol, com seu mecanismo de ação como agonista parcial dos receptores D2 e 5-HT1A, oferece uma abordagem diferenciada no tratamento de episódios depressivos resistentes. Embora não seja tradicionalmente utilizado como monoterapia para a depressão bipolar, o aripiprazol tem mostrado eficácia quando adicionado a regimes de tratamento que incluem estabilizadores de humor ou antidepressivos. Sua capacidade de modular a dopamina e a serotonina de forma balanceada contribui para a estabilização do humor, com um perfil de efeitos colaterais mais favorável em termos de ganho de peso e sedação em comparação com outros antipsicóticos de segunda geração. Essa característica torna o aripiprazol uma opção atrativa para pacientes que não toleram bem os efeitos colaterais de outros antipsicóticos (El-Mallah *et al*., 2010).

A eficácia dos antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes é frequentemente comparada a outras abordagens terapêuticas, incluindo o uso de antidepressivos tradicionais, estabilizadores de humor e intervenções biológicas, como a terapia eletroconvulsiva (ECT) e a estimulação magnética transcraniana (EMT). Em comparação com os antidepressivos, os antipsicóticos de segunda geração oferecem uma vantagem em termos de prevenção da virada maníaca, um risco comum associado ao uso de antidepressivos em pacientes bipolares. Os antidepressivos, apesar de sua eficácia em depressões unipolares, têm um uso limitado na depressão bipolar devido ao risco de desestabilização do humor. Nesse sentido, os antipsicóticos de segunda geração apresentam um perfil de segurança mais adequado, pois atuam nos sintomas depressivos e na prevenção de episódios maníacos (Sacchet *et al*., 2015).

Quando comparados aos estabilizadores de humor, como o lítio ou a lamotrigina, os antipsicóticos de segunda geração podem oferecer um início de ação mais rápido e uma eficácia mais consistente em alguns casos de depressão bipolar resistente. Embora os estabilizadores de humor sejam eficazes na prevenção de recaídas maníacas e, em menor grau, depressivas, eles nem sempre são suficientes para tratar episódios depressivos agudos. Nesses casos, os antipsicóticos de segunda geração podem ser utilizados como uma opção complementar ou alternativa, especialmente em pacientes que não respondem adequadamente aos estabilizadores de humor (Van Der Linden *et al*., 2014).

Em termos de intervenções biológicas, como a ECT, os antipsicóticos de segunda geração representam uma opção menos invasiva e mais acessível. A ECT é uma intervenção altamente eficaz para depressão resistente, incluindo a depressão bipolar, mas seu uso é frequentemente limitado por estigma, necessidade de anestesia geral e a ocorrência de efeitos colaterais cognitivos, como perda de memória. Os antipsicóticos de segunda geração, embora menos eficazes do que a ECT em alguns casos, oferecem uma alternativa que pode ser utilizada em ambientes ambulatoriais e com menor impacto na cognição. A EMT, por outro lado, é uma terapia mais recente e menos invasiva do que a ECT, com um perfil de efeitos colaterais mais favorável. Contudo, sua eficácia no tratamento da depressão bipolar resistente ainda está sendo estudada, e a combinação de EMT com antipsicóticos de segunda geração pode representar uma abordagem promissora para o futuro (Berlach *et al*., 2020).

A comparação entre antipsicóticos de segunda geração e outras abordagens terapêuticas também deve considerar os efeitos colaterais e a tolerabilidade a longo prazo. Embora os antipsicóticos de segunda geração sejam geralmente mais bem tolerados do que os de primeira geração, eles ainda apresentam riscos, como o desenvolvimento de síndrome metabólica, que deve ser cuidadosamente monitorado. Em contraste, os estabilizadores de humor, como o lítio, apresentam riscos de toxicidade e exigem monitoramento dos níveis plasmáticos, o que pode ser um fator limitante para alguns pacientes (Cipriani *et al*., 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste artigo, foi possível concluir que a utilização de antipsicóticos de segunda geração no tratamento de episódios depressivos resistentes em pacientes com transtorno bipolar tipo I apresentou-se como uma abordagem terapêutica promissora e de relevância para a prática

clínica. As evidências analisadas demonstraram que esses medicamentos contribuíram na modulação dos sintomas depressivos e proporcionaram uma alternativa viável em situações onde as intervenções tradicionais, como estabilizadores de humor e antidepressivos, mostraram-se insuficientes ou inadequadas.

A eficácia dos antipsicóticos de segunda geração, especialmente de fármacos como quetiapina, olanzapina e aripiprazol, foi amplamente corroborada por diversos estudos clínicos que evidenciaram melhorias nos sintomas depressivos, com implicações positivas para a qualidade de vida dos pacientes.

Ainda, a análise comparativa com outras abordagens terapêuticas indicou que os antipsicóticos de segunda geração ofereceram vantagens distintas, principalmente na prevenção da virada maníaca, um risco associado ao uso de antidepressivos em pacientes bipolares. Também se verificou que, embora os estabilizadores de humor continuassem a ser uma base importante no tratamento do transtorno bipolar, os antipsicóticos de segunda geração mostraram-se efetivas como monoterapia ou como parte de uma estratégia combinada, especialmente em casos de resistência ao tratamento.

Quando comparados a intervenções biológicas mais invasivas, como a terapia eletroconvulsiva, os antipsicóticos de segunda geração representaram uma opção menos invasiva e mais acessível, apesar das limitações relacionadas aos efeitos colaterais, especialmente em relação ao ganho de peso e riscos metabólicos.

Dessa forma, concluiu-se que a escolha dos antipsicóticos de segunda geração deve ser ponderada, considerando-se o perfil individual do paciente, a tolerabilidade, e os riscos a longo prazo. A personalização do tratamento revelou-se indispensável para maximizar os benefícios e minimizar os potenciais danos, destacando a importância de um acompanhamento clínico e de um diálogo contínuo entre o paciente e a equipe de saúde.

Embora os antipsicóticos de segunda geração tenham se mostrado eficazes em uma parcela expressiva de pacientes, também ficou evidente a necessidade de mais pesquisas para explorar plenamente suas potencialidades e superar as limitações atuais.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, M. E. A. O uso clínico de estabilizadores de humor em pacientes com transtorno bipolar. **Repositório Institucional da Unifip**, v. 8, n. 1, 2023.

ATAGÜN, M. I.; TIMUÇIN, O. R. A. L. Acute and long term treatment of manic episodes in bipolar disorder. **Archives of Neuropsychiatry**, v. 58, n. Suppl 1, p. S24, 2021.

AZORIN, J.M.; SIMON, N. Dopamine receptor partial agonists for the treatment of bipolar disorder. **Drugs**, v. 79, p. 1657-1677, 2019.

BERLACH, D. M. et al. The Efficacy of Electroconvulsive Therapy and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Bipolar Depression: A Systematic Review. **The Journal of ECT**, v. 36, n. 2, p. 128-135, 2020.

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, 2017.

CALABRESE, J. R. et al. Quetiapine monotherapy and adjunctive therapy in the treatment of bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 162, n. 7, p. 1351-1360, 2005.

CARVALHO, A. F. et al. Vortioxetine as a treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 262, p. 44-52, 2020.

CIPRIANI, A.et al. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 346, p. f3646, 2013.

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.

EL-MALLAH, A. et al. Aripiprazole as an adjunct to escitalopram for patients with major depressive disorder partially responsive to antidepressant monotherapy: a placebo-controlled study. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 522-529, 2010.

GRANDE, I. et al. Bipolar disorder. **The Lancet**, v. 387, n. 10027, p. 1561-1572, 2016.

HARRISON, P. J. et al. Innovative approaches to bipolar disorder and its treatment. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1366, n. 1, p. 76-89, 2016.

HETT, D; MARWAHA, S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder. **Therapeutic advances in psychopharmacology**, v. 10, p. 2045125320973790, 2020.

KARANTI, A. et al. Changes in mood stabilizer prescription patterns in bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 195, p. 50-56, 2016.

KISHI, T. et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. **Molecular psychiatry**, v. 26, n. 8, p. 4146-4157, 2021.

KUMBIER, E. History of Antipsychotics. **NeuroPsychopharmacotherapy**, p. 1-14, 2020.

PERROTTA, G. Bipolar disorder: definition, differential diagnosis, clinical contexts and therapeutic approaches. **J Neuroscience and Neurological Surgery**, v. 5, n. 1, 2019.

RICHARDSON, T.; MACALUSO, M. Clinically relevant treatment considerations regarding lithium use in bipolar disorder. **Expert opinion on drug metabolism & toxicology**, v. 13, n. 11, p. 1105-1113, 2017.

SACCHET, M. D. et al. Antidepressant efficacy in bipolar depression: A meta-analysis and meta-regression of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. **The Lancet Psychiatry**, v. 2, n. 2, p. 118-127, 2015.

SAJATOVIC, M. et al. Symptom severity, self-reported adherence, and electronic pill monitoring in poorly adherent patients with bipolar disorder. **Bipolar disorders**, v. 17, n. 6, p. 653-661, 2015.

SCHÄFER, M.; BRANDL, E. J.Mood stabilizers: valproate. **NeuroPsychopharmacotherapy**, p. 1-9, 2020.

SOLMI, M.et al. Safety, tolerability, and risks associated with first-and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review. **Therapeutics and clinical risk management**, p. 757-777, 2017.

SPIEGEL, J. C.; KENNY, J. M. **Psychiatry Test Preparation and Review Manual E-Book: Psychiatry Test Preparation and Review Manual E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2016.

STEARDO, L. et al. Efficacy of the interpersonal and social rhythm therapy (IPSRT) in patients with bipolar disorder: results from a real-world, controlled trial. **Annals of general psychiatry**, v. 19, p. 1-7, 2020.

STROUP, T. S.; GRAY, N. Management of common adverse effects of antipsychotic medications. **World Psychiatry**, v. 17, n. 3, p. 341-356, 2018.

TOHEN, M. et al. Olanzapine plus fluoxetine for the treatment of bipolar depression: a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. **The American Journal of Psychiatry**, v. 160, n. 12, p. 2064-2071, 2003.

VAN DER LINDEN, G. J. et al. Medication adherence in patients with bipolar disorder: The role of medication beliefs and illness perceptions. **Journal of Affective Disorders**, v. 166, p. 204-212, 2014.

WILLIAMS, A. J. et al. Risk factors associated with antidepressant exposure and history of antidepressant-induced mania in bipolar disorder. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 79, n. 3, p. 913, 2018.