

Tratamento farmacológico do Transtorno Bipolar Infantil: uma revisão integrativa

Pharmacological treatment of Bipolar Disorder in Children: an integrative review

KALIL RIBEIRO NUNES

Discente do curso de Medicina (UNIPAM)
E-mail: kalilnunes@unipam.edu.br

DANTY RIBEIRO NUNES

Discente do curso de Medicina (UNIPAM)
E-mail: dantynunes@unipam.edu.br

MARILENE RIVANY NUNES

Professora orientadora (UNIPAM)
E-mail: maryrivany@unipam.edu.br

Resumo: O estudo visa a identificar as estratégias de tratamento farmacológico para o Transtorno Bipolar infantil (TBI). Trata-se de uma revisão integrativa, que adotou a pergunta “Quais são os tratamentos farmacológicos eficazes para TBI?”, os descritores *child*, *bipolar disorder*, *pharmacological treatment* e as bases de dados *PubMed*, Biblioteca Virtual em Saúde, e o *EBSCOHost* para busca de artigos publicados entre 2017 e 2021. Foram selecionados 22 artigos e identificadas 12 possibilidades de tratamento para o TBI. Lítio e risperidona foram considerados medicamentos de primeira linha para mania e manutenção do TBI, e lurasidona e combinação de olanzapina e fluoxetina para depressão bipolar, mas deve-se ter uso cauteloso, visto os efeitos adversos de cada fármaco. O tratamento do TBI deve ser realizado para manter o bem-estar e a qualidade de vida da criança. Sugerem-se mais estudos de longa duração para se identificarem os efeitos adversos a longo prazo dos fármacos aqui identificados.

Palavras-chave: criança; transtorno bipolar; tratamento farmacológico.

Abstract: This study aims to identify pharmacological treatment strategies for Childhood Bipolar Disorder (CBD). An integrative review was conducted, adopting the question “What are the effective pharmacological treatments for CBD?”, the descriptors *child*, *bipolar disorder*, *pharmacological treatment*, and the databases *PubMed*, *Virtual Health Library*, and *EBSCOHost* to search for articles published between 2017 and 2021. Twenty-two articles were selected, and 12 treatment possibilities for CBD were identified. Lithium and risperidone were considered first-line medications for CBD manic and maintenance phases, and lurasidone and a combination of olanzapine and fluoxetine for bipolar depression, but cautious use is necessary due to the adverse effects of each drug. The treatment of CBD should be performed to maintain the child’s well-being and quality of life. Long-term studies are suggested to identify the long-term adverse effects of the drugs identified here.

Keywords: child; bipolar disorder; pharmacological treatment.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é um espectro de doenças psiquiátricas incapacitantes, que podem causar distúrbios episódicos do humor, tanto de depressão quanto de euforia, que levam a sérios problemas de saúde, com vários domínios da funcionalidade afetados, como sono, humor, cognição, lazer, finanças, família, trabalho, educação, entre outros (YATHAM *et al.*, 2018), e está relacionado a diversas outras comorbidades, além de poder culminar em suicídio (HAYES *et al.*, 2015).

Os diagnósticos do espectro do TB são separados de acordo com o grau de alteração de humor experienciada e se subdividem principalmente em transtorno bipolar tipo I, caracterizado pela presença de um episódio maníaco, com possíveis características psicóticas e necessidade de hospitalização, e em transtorno bipolar tipo II, caracterizado por um episódio depressivo maior, com sintomas significativos e possivelmente prejudiciais, e um episódio hipomaníaco, que se difere do episódio maníaco por não causar prejuízo substancial no funcionamento normal (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

O espectro do TB afeta 2,4% da população global, sendo o tipo II o mais prevalente, com 0,6% de prevalência global, seguido pelo tipo I, com 0,4% (MERIKANGAS *et al.*, 2011). A idade de incidência mostra um pico menor entre 15 e 24 anos de idade e um maior entre 45 e 54 anos de idade, caracterizando uma distribuição bimodal (KROON *et al.*, 2013), sendo estimada uma prevalência entre 0,6% e 1,8% para crianças e adolescentes (VAN METER; MOREIRA; YOUNGSTROM, 2011; ANGST, 2013).

O tratamento do TB depende do estado em que se encontra o paciente. Durante episódios agudos depressivos ou maníacos, tem-se como objetivo principal a estabilização do humor; em seguida, o tratamento crônico tem como objetivo a manutenção do humor estável, prevenindo recaídas, sintomas subliminares e melhorando o funcionamento social do paciente (GEDDES; MIKLOWITZ, 2013).

A estratégia atualmente aplicada para o tratamento do TB consiste na farmacoterapia, podendo ser aliada ou não de outras intervenções como terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação, entre outras. Os medicamentos utilizados dependem da fase em que se encontra o paciente e consistem em estabilizadores de humor (EH), principalmente em monoterapias de lítio, antipsicóticos (AP), antidepressivos (AD) e combinações desses remédios (YATHAM *et al.*, 2018).

A existência do espectro bipolar em crianças e adolescentes era controversa até recentemente. O diagnóstico do transtorno bipolar infantil (TBI) é complexo, devido à dificuldade de distinguir sintomas maníacos como a euforia de comportamentos adequados em crianças (BIRMAHER, 2013). O tratamento farmacológico atualmente utilizado se assemelha aos aplicados em adultos, apesar de os medicamentos possuírem menores níveis de evidência de eficácia (YATHAM *et al.*, 2018), de existirem preocupações adicionais de a tolerância medicamentosa ser menor em relação aos adultos e de existir uma predisposição à doença cardiovascular precoce nessa população (GOLDSTEIN *et al.*, 2015).

Nessa perspectiva, o TBI é um espectro de doenças que causam distúrbios severos de humor, que trazem consigo uma série de malefícios que acarretam

repercussões complexas na vida de uma criança, no âmbito cognitivo, psicológico e social, e, caso não seja diagnosticada e tratada corretamente, pode culminar em suicídio, entre outras complicações.

O tratamento farmacológico do TBI visa a reduzir a sintomatologia da doença e melhorar a qualidade de vida da criança, porém se mostra complexo, visto que a tolerância medicamentosa é menor, e os medicamentos utilizados possuem níveis de evidência de eficácia menores em relação aos adultos.

Tendo isso em mente, o estudo buscou identificar, analisar e atualizar a lista de estratégias de tratamento farmacológico para o TBI, destacando fármacos com melhor eficácia e menos efeitos colaterais, visando a melhorar a qualidade de vida e o bem-estar das crianças acometidas pelo TBI, além de tratar as crianças de forma mais segura.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, que consiste na construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, e que tem a finalidade de sintetizar resultados obtidos em pesquisas sobre um tema ou questão, de forma sistemática, ordenada e abrangente, proporcionando a síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade de resultados de estudos significativos na prática (SOUZA; CARVALHO, 2010).

Para a realização da revisão integrativa, foram realizadas as seguintes etapas: definição do tema, elaboração da questão de pesquisa, estabelecimento de critérios de busca na literatura e de inclusão e exclusão de artigos; definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados e categorização dos estudos; análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão como síntese do conhecimento (SOUZA; CARVALHO, 2010).

O estudo foi guiado pela pergunta norteadora “Quais são os tratamentos farmacológicos eficazes para o transtorno bipolar infantil?”, e, para direcionar a busca dos artigos, foi adotado o uso dos Descritores em Ciências da Saúde, em inglês, *child, bipolar disorder, pharmacological treatment*.

As bases de dados eletrônicas consultadas foram o Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), por meio da ferramenta de busca PubMed, a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o EBSCOHost, que inclui uma série de outras bases de dados em sua pesquisa. Essas bases de dados foram escolhidas pelo alcance científico na área da saúde. A busca foi realizada com vistas a buscar artigos publicados no período de janeiro de 2017 a dezembro de 2021, na língua inglesa.

Foi realizado o levantamento dos artigos seguindo os critérios de inclusão estabelecidos, e os artigos que não apresentaram coerência com o objetivo do estudo e a questão norteadora ou foram duplicados foram excluídos. Na sequência, foi realizada a análise e seleção dos artigos, independentemente, por dois pesquisadores, observando-se o título e os resumos dos artigos. Nos casos em que estes não foram suficientes para se determinar a elegibilidade da publicação, foi realizada a leitura da publicação na íntegra.

Posteriormente esses pesquisadores se encontraram para comparar a amostragem selecionada, discutiram as discrepâncias e chegaram a um consenso acerca

da amostragem dos artigos que compuseram o estudo. Os artigos selecionados foram analisados, e os dados relevantes para direcionar a análise e discussão da temática proposta foram coletados. Para a visualização dos dados, foi utilizado um instrumento desenvolvido pelos autores, o qual contempla as seguintes variáveis: ano de publicação, título, autores, delineamento do tipo de estudo, nível de evidência científica do artigo, tratamentos abordados, força de recomendação para tomada de decisão na saúde.

Para se determinarem o nível de evidência científica e a força de recomendação para tomada de decisão, foram adotadas as diretrizes metodológicas do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE), disposto no manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2014), permitindo elencar o nível de evidência científica dos artigos e o grau de recomendação do tratamento farmacológico para TBI nas crianças. No sistema GRADE, a avaliação da qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo, muito baixo, conforme mostrado no Quadro 1 (BRASIL, 2014).

Quadro 1: Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

Nível	Definição	Implicações	Fonte de informação
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado.	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.	- Ensaios clínicos bem delineados, com amostra representativa. - Em alguns casos, estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Médio	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.	- Ensaios clínicos com limitações leves**. - Estudos observacionais bem delineados, com achados consistentes*.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.	- Ensaios clínicos com limitações moderadas**; - Estudos observacionais comparativos: coorte e caso controle.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.	- Ensaios clínicos com limitações graves**; - Estudos observacionais comparativos com limitações**; - Estudos observacionais não comparados***; - Opinião de especialistas.

* Estudos de coorte sem limitações metodológicas, com achados consistentes apresentando tamanho de efeito grande e/ou gradiente dose resposta. ** Limitações: vieses no delineamento do estudo, inconsistência nos resultados, desfechos substitutos ou validade externa comprometida.

*** Séries e relatos de caso.

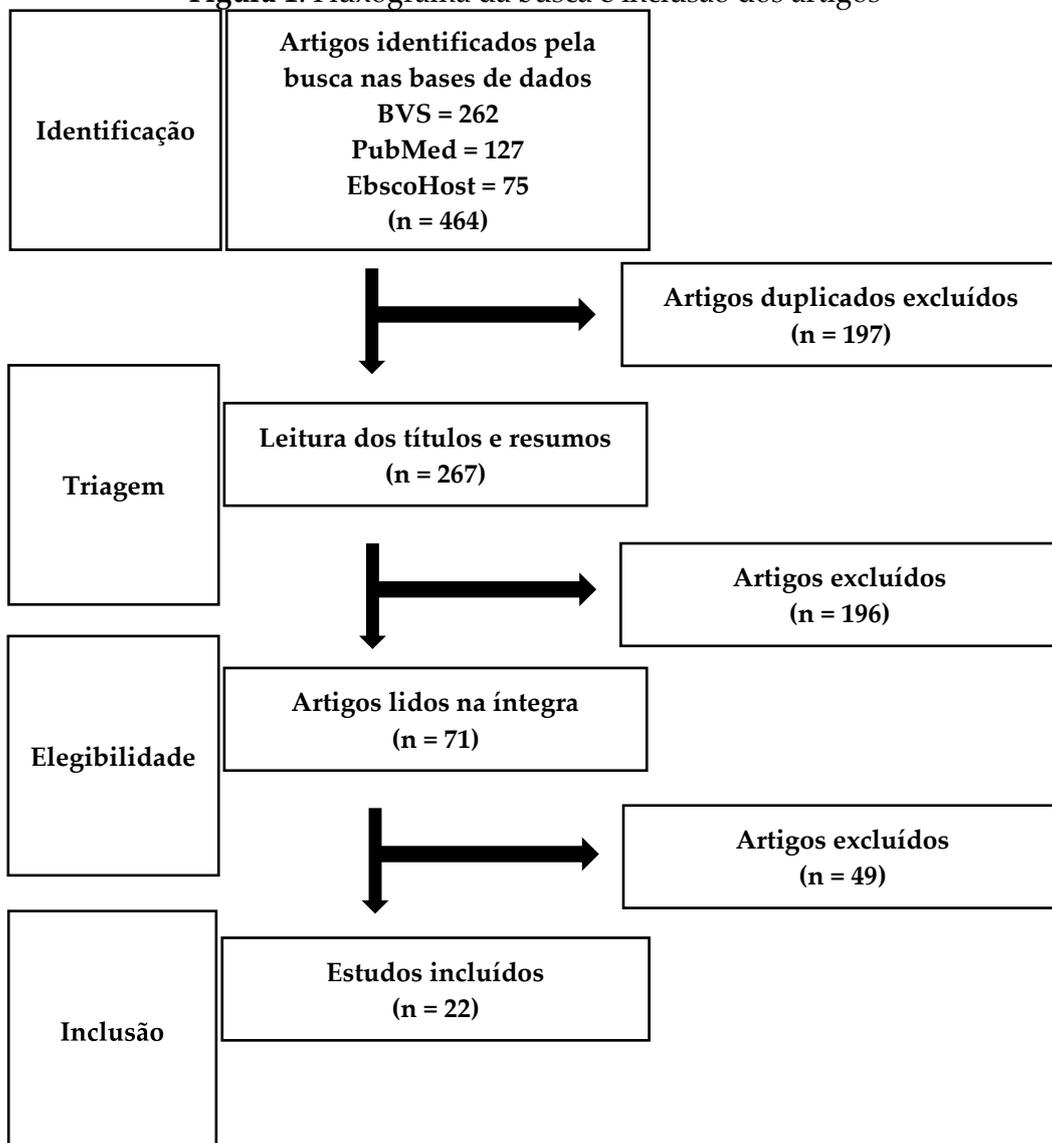
Fonte: Brasil, 2014.

A análise dos artigos foi realizada por meio da análise descritiva, possibilitando observar, analisar e correlacionar os dados com maior precisão possível. Por fim, os artigos selecionados foram organizados, e as variáveis supracitadas apresentadas em uma tabela descritiva, objetivando sintetizar as informações bem como propiciar uma melhor visualização dos dados essenciais que merecem destaque.

3 RESULTADOS

A profunda busca na literatura por artigos que abordam o tema em questão propiciou encontrar, de forma abrangente, 267 artigos únicos, publicados entre 2017 e 2021, no entanto, desse montante, apenas 22 artigos contemplaram a questão norteadora sobre o tratamento farmacológico do TBI na criança, representados na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma da busca e inclusão dos artigos



Fonte: Instrumento de coleta de dados elaborado pelos autores, 2023.

As publicações selecionadas para análise foram estruturadas e descritas no Quadro 2, citando-se ano de publicação, título, autores dos artigos analisados.

Quadro 2: Organização dos artigos por título, autores e ano de publicação

Nº	Ano	Título	Autores
1	2021	Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents	ONISHI <i>et al.</i>
2	2021	The challenges of children with bipolar disorder	POST; GRUNZE.
3	2021	Tolerability, safety, and effectiveness of two years of treatment with Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression	DELBELLO <i>et al.</i>
4	2021	Hospitalization risk in pediatric patients with bipolar disorder treated with Lurasidone vs. other oral atypical antipsychotics: a real-world retrospective claims database study	KADAKIA <i>et al.</i>
5	2020	Aripiprazole in children and adolescents	COUSTALS; MÉNARD; COHEN.
6	2020	Efficacy and safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: a systematic review of randomized clinical trials	SRINIVAS <i>et al.</i>
7	2020	A preliminary study of the effects of treatment with Lithium versus Quetiapine on attention of adolescents with bipolar disorder	STREICHER <i>et al.</i>
8	2020	Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder	HAFEMAN <i>et al.</i>
9	2020	Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents	CICHOÑ <i>et al.</i>
10	2020	Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression presenting with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial	SINGH <i>et al.</i>
11	2019	Lithium for the maintenance treatment of Bipolar I Disorder: a double-blind, placebo-controlled discontinuation study	FINDLING <i>et al.</i>
12	2019	Effect size of Lithium, Carbamazepine, and Sodium Valproate in child and adolescent Bipolar 1 Disorder during manic phase: a prospective open-label study	SINGH; SINHA; CHAUDHURY.
13	2018	Efficacy and tolerability of Lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: a systematic review: a report from the ISBD-IGSLI joint task force on Lithium treatment	DUFFY <i>et al.</i>
14	2018	Asenapine treatment in pediatric patients with Bipolar I Disorder or Schizophrenia: a review	STEPANOVA <i>et al.</i>

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO
BIPOLAR INFANTIL: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

15	2018	Improving the diagnosis and treatment of Pediatric Bipolar Disorder	FINDLING <i>et al.</i>
16	2018	Lithium treatment in bipolar adolescents: a follow-up naturalistic study	MASI <i>et al.</i>
17	2018	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	YATHAM <i>et al.</i>
18	2018	Post hoc analyses of Asenapine treatment in pediatric patients with Bipolar I Disorder: efficacy related to mixed or manic episode, stage of illness, and body weight	FINDLING <i>et al.</i>
19	2018	Safety and efficacy of Lithium in children and adolescents: a systematic review in bipolar illness	AMERIO <i>et al.</i>
20	2017	Comparison of the effect of Lithium plus Quetiapine with Lithium plus Risperidone in children and adolescents with Bipolar I Disorder: a randomized clinical trial	HABIBI; DODANGI; NAZERI
21	2017	The International Society for Bipolar Disorders task force report on Pediatric Bipolar Disorder: knowledge to date and directions for future research	GOLDSTEIN <i>et al.</i>
22	2017	Effect of psychopharmacotherapy on body mass index among children and adolescents with bipolar disorders	PATEL <i>et al.</i>

* Estabilizadores de humor (EH), Antipsicóticos (AP), Antidepressivos (AD).

Fonte: Instrumento de coleta de dados elaborado pelos autores, 2023.

Em seguida, apresentaram-se os artigos e as informações contidas em seu texto completo, incluindo tipo de estudo, tamanho da amostra e sua duração, fármacos testados e o nível de evidência científica da publicação, conforme consta no Quadro 3.

Quadro 3: Distribuição dos artigos de acordo com delineamento do estudo, níveis de evidência científica do artigo e os fármacos identificados

Nº do artigo	Delineamento do estudo	Nível de evidência científica	Fármaco
1	Revisão da literatura sobre AP de segunda geração, incluindo 21 artigos independentes, publicados entre 2010 a 2017.	Média	AP
2	Revisão da literatura analisando as diversas intervenções medicamentosas para o TBI pediátrico.	Média	EH, AP, AD e combinações
3	Estudo duplo cego, aberto com duração de 2 anos, com 306 pacientes com depressão bipolar, sendo que 168 (54,9%) permaneceram até o fim do estudo.	Média	Lurasidona
4	Estudo de coorte retrospectivo, com dados de 2011 a 2017, analisando 16.201 pacientes com TBI tratados com AP, comparando a lurasidona aos outros medicamentos.	Média	Lurasidona em relação a outros AP
5	Revisão sistemática da literatura sobre o uso de aripiprazol em crianças e adolescentes, incluindo 38 artigos, de 2000 a 2019.	Alta	Aripiprazol
6	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (ECRs), incluindo 2 estudos independentes. Ambos estudos	Média	Quetiapina

	de curta duração (8 semanas), envolvendo 188 pacientes no total.		
7	Estudo preliminar, com pacientes com TBI (n=79) randomizados para lítio (n = 30) ou quetiapina (n= 49), administrados duplo-cego por 6 semanas.	Média	Lítio, Quetiapina
8	Estudo naturalista longitudinal, com 340 participantes que contribuíram com 2.638 períodos de acompanhamento de seis meses (886, lítio, 1.752, outras medicações), ao longo de dez anos.	Média	Lítio
9	Revisão da literatura sobre os diversos tratamentos do TBI pediátrico.	Média	EH, AD, AP e combinações
10	Análise Post Hoc de um Ensaio Randomizado Controlado por Placebo, incluindo 343 pacientes com TBII, randomizados para 6 semanas de tratamento duplo-cego com lurasidona.	Média	Lurasidona
11	Estudo duplo-cego de descontinuação com placebo, incluindo 31 participantes, sendo que 17 (54%) receberam lítio e 14 (46%) receberam placebo. Apenas 13 (42%) completaram todas as 28 semanas do Ensaio de Descontinuação: 11 (65%) lítio e 2 (14%) placebo.	Média	Lítio
12	Estudo aberto prospectivo randomizado, com 67 pacientes em fase maníaca de TBII designados para tratamento com lítio (n = 30), carbamazepina (n = 20) ou valproato de sódio (n = 17).	Média	Lítio, Carbamazepina, Valproato de Sódio
13	Revisão sistemática da literatura, incluindo 4 estudos independentes, totalizando 176 pacientes tratados com lítio como monoterapia ou adjuvante à risperidona.	Média	Lítio, Risperidona
14	Revisão da literatura sobre o uso da asenapina em pacientes com TBI pediátrico.	Média	Asenapina
15	Revisão da literatura, analisando diversas estratégias medicamentosas para mania, depressão e manutenção do transtorno bipolar em jovens.	Média	EH, AP, AD e combinações
16	Estudo naturalista retrospectivo, incluindo 30 pacientes com TBI medicados com lítio, com 3 análises realizadas: no início do estudo, após 4 meses, e após 8 meses do início do estudo.	Média	Lítio
17	Diretrizes de tratamento para o transtorno bipolar do Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT), incluindo diversas estratégias farmacológicas para o tratamento do TBI pediátrico.	Alta	EH, AD, AP
18	Estudo de 3 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com diferentes dosagens de asenapina sendo testada em 403 pacientes.	Média	Asenapina
19	Revisão sistemática da literatura, com 30 artigos independentes, incluindo 12 (40%) ensaios clínicos randomizados.	Alta	Lítio
20	Ensaio clínico randomizado, realizado em 30 pacientes hospitalizados por episódio maníaco ou misto, tratados aleatoriamente com lítio e quetiapina (n = 15) ou risperidona (n = 15).	Média	Lítio+Quetiapina, Lítio+Risperidona

21	Revisão sistemática da literatura, incluindo estudos envolvendo o tratamento farmacológico de TBI pediátrico com duração superior a 24 semanas, encontrando 13 estudos independentes com 1773 pacientes no total.	Alta	EH, AP, AD e combinações
22	Estudo de coorte retrospectivo, incluindo 6,843 crianças e adolescentes com TBI, do período de 1995 a 2010 sendo 2299 tratados e 4544 não tratados, relacionando alterações de IMC às diversas estratégias medicamentosas.	Média	EH, AP, AD e combinações

Fonte: Instrumento de coleta de dados elaborado pelos autores, 2023.

4 DISCUSSÃO

Nos 22 artigos selecionados, foi possível identificar 12 modalidades farmacológicas únicas para o tratamento do TBI. A seguir, foram descritos aspectos referentes a cada fármaco elencados de acordo com os autores.

Dentre os fármacos, observa-se que o lítio (estabilizador de humor), aripiprazol, quetiapina, risperidona, olanzapina e asenapina (antipsicóticos de segunda geração) foram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para tratar episódios maníacos ou mistos em adolescentes que sofrem de TBI, enquanto AP atípicos não são aprovados no tratamento de crianças com menos de 10 anos (olanzapina - abaixo de 13 anos) e lítio - abaixo de 12 anos de idade. Para a depressão bipolar, são recomendadas a combinação de olanzapina/fluoxetina e a lurasidona (CICHÓN *et al.*, 2020; STREICHER *et al.*, 2020).

O fármaco lítio é o padrão ouro para o tratamento do TB no adulto, e é atualmente aprovado para tratamento do TBI infantil nos Estados Unidos (FINDLING *et al.*, 2018b), porém ainda existe uma relutância em utilizá-lo nessa população devido à falta de estudos de longa duração que identificariam a ocorrência de efeitos adversos crônicos nas crianças.

Diversos estudos mostram que o lítio em monoterapia é eficiente para conter os sintomas maníacos agudos, melhorando o psicossocial do paciente (GOLDSTEIN *et al.*, 2017; FINDLING *et al.*, 2018; AMERIO *et al.*, 2018; SINGH; SINHA; CHAUDHURY, 2019; POST; GRUNZE, 2021). Uma revisão sistemática encontrou uma maior eficácia em adolescentes em relação aos subgrupos mais jovens, e uma menor eficácia em pacientes com transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH) concomitante (POST; GRUNZE, 2021).

O lítio também é eficiente para tratamento de manutenção do TBI, com diminuição de tentativas de suicídio, desaparecimento da ideação suicida, melhora do humor e da função psicossocial, especialmente nos pacientes que responderam ao tratamento dos sintomas agudos da doença com o lítio (GOLDSTEIN *et al.*, 2017; FINDLING *et al.*, 2018b; AMERIO *et al.*, 2018; POST; GRUNZE, 2021). O lítio também foi relacionado à melhora de episódios depressivos, porém com menor intensidade (AMERIO *et al.*, 2018; FINDLING *et al.*, 2019). Um estudo naturalístico e longitudinal com 413 pacientes, porém, identificou uma melhora dos sintomas depressivos em comparação com os sintomas maníacos (MASI *et al.*, 2018).

Em um estudo analisando o nível atencional de jovens bipolares, foi encontrado que jovens com TBI possuem um pior desempenho atencional em relação aos indivíduos saudáveis, e, mesmo após intervenção com lítio, essa discrepância se mantém. Este estudo, porém, tem uma taxa de abandono desproporcionalmente alta no grupo tratado com lítio (STREICHER *et al.*, 2020)

Na revisão sistemática de Amerio *et al.* (2018), a combinação de lítio ou divalproex com risperidona e a de lítio com divalproex tiveram resultados positivos para tratamento de sintomas maníacos e depressivos do TBI. Além disso, em um ECR com 30 pacientes, comparando-se a eficácia do tratamento com lítio+risperidona e lítio+quetiapina, encontrou-se que ambas as intervenções são eficazes para conter os sintomas maníacos, sendo bem toleradas pela população, mas sem diferença significativa de eficiência entre elas (HABIBI; DODANGI; NAZERI, 2017).

Os efeitos adversos do lítio observados são semelhantes aos vistos nos adultos, com sintomas gastrointestinais nos estágios iniciais do tratamento e tremores e sedação nos estágios avançados (DUFFY *et al.*, 2018; MASI *et al.*, 2018; HAFEMAN *et al.*, 2020). O lítio possui como ponto positivo o fato de não ser relacionado ao ganho de peso, sintoma comum entre os diversos medicamentos utilizados para tratar o TBI (FINDLING *et al.*, 2019).

Os antipsicóticos de segunda geração (AP) aprovados pela FDA dos EUA para o tratamento de mania aguda e/ou mania mista em crianças e adolescentes (10-17 anos) incluem risperidona, aripiprazol, quetiapina, olanzapina e asenapina. (POST; GRUNZE, 2021). O uso prolongado de AP, tanto em monoterapia quanto em combinação com outros medicamentos psicotrópicos em crianças e adolescentes com transtorno bipolar, foi associado a um aumento constante e cumulativo do IMC (PATEL *et al.*, 2017).

Em um estudo com 169 crianças e adolescentes, o tratamento com dois grupos de risperidona entre 0,5-2,5 mg/d e 3,0-6,0 mg/d apresentou melhora semelhante em escores de mania, e ambos os grupos mostraram melhora significativa em relação ao placebo (FINDLING *et al.*, 2018b). Em um ECR, foi encontrado que a risperidona tem efeito mais rápido em relação ao ácido valpróico, porém sem diferença significativa de eficácia entre os dois medicamentos (ONISHI *et al.*, 2021). A risperidona pode ser preferível ao lítio para jovens não obesos e jovens com TDAH (YATHAM *et al.*, 2018).

Sintomas adversos são observados em aproximadamente 10% dos adolescentes que usam risperidona e incluem sonolência, dor de cabeça e fadiga, anormalidades metabólicas graves, aumento no nível de prolactina em comparação com os níveis basais e redução da massa óssea em meninos, sintomas os quais tendem a agravar conforme o aumento da dose manejada (FINDLING *et al.*, 2018; ONISHI *et al.*, 2021).

A quetiapina é aprovada pela FDA para o tratamento de episódios maníacos de transtorno bipolar na população pediátrica (10-17 anos de idade) com uma faixa de dose de 400-800 mg/dia. A quetiapina é um medicamento globalmente bem tolerado com perfil metabólico adverso clinicamente significativo, com distúrbios gastrointestinais, sedação e tontura, sendo as queixas mais comuns, além de ganho de peso significativo, exigindo triagem meticulosa para obesidade, dislipidemia e hiperglicemia (SRINIVAS *et al.*, 2020; FINDLING *et al.*, 2018; ONISHI *et al.*, 2021).

Atualmente, tal medicamento não é aprovado nos EUA para tratamento da depressão bipolar pediátrica, porém é relatado ser utilizado em certas ocasiões como

medicação off-label (SRINIVAS *et al.*, 2020). Uma revisão sistemática, com dois ECRs, encontrou resultados negativos de quetiapina para depressão bipolar, assemelhando-se ao placebo (GOLDSTEIN *et al.*, 2017).

A asenapina é atualmente aprovada nos EUA para uso em pacientes com mania bipolar entre 10 e 17 anos de idade. O medicamento é eficiente e bem tolerado no tratamento dos episódios maníacos e mistos agudos (FINDLING *et al.*, 2018a; ONISHI *et al.*, 2021). As principais alterações notadas com seu uso foram alterações clinicamente significativas em parâmetros metabólicos, com elevação de peso e IMC e alta incidência de sedação. A sonolência tende a regredir, porém pode afetar a qualidade de vida dos pacientes jovens, afetando seu funcionamento acadêmico-social. Além disso, o risco de sintomas extrapiramidais é acentuado no caso da asenapina, apesar de serem geralmente leves a moderados (FINDLING *et al.*, 2018a; FINDLING *et al.*, 2018b; STEPANOVA *et al.*, 2018).

Em um estudo multicêntrico com 161 adolescentes em episódios maníacos agudos ou episódios mistos tratados com olanzapina, foi encontrada melhora significativa em escores de mania, no entanto, com um perfil de efeitos colaterais preocupante, com grande ganho de peso (média de 3,7kg em 3 semanas), alterações na glicemia de jejum, colesterol, enzimas hepáticas, prolactina e ácido úrico (FINDLING *et al.*, 2018b). Em um estudo em que se compararam efeitos adversos de diversos AP, a olanzapina teve a maior associação com o ganho de peso (ONISHI *et al.*, 2021).

O aripiprazol tem eficácia para vários transtornos psiquiátricos em crianças e adolescentes, incluindo esquizofrenia, transtorno bipolar, síndrome de Tourette e deficiências comportamentais associadas com autismo e deficiência intelectual. (ONISHI *et al.*, 2021). Possui uma boa eficiência e efeitos adversos leves, como ganho de peso, sonolência, efeitos extrapiramidais e metabólicos, porém em menor intensidade que outros AP atípicos, principalmente os mais antigos, como a olanzapina (FINDLING *et al.*, 2017; CICHÓN *et al.*, 2020; COUSTALS; MÉNARD; COHEN, 2020; ONISHI *et al.*, 2021).

Informações sobre anticonvulsivantes para tratamento da mania em crianças são menos elucidadas, não sendo aprovadas atualmente pela FDA. As principais medicações estudadas na literatura são o valproato de sódio e a carbamazepina (CICHÓN *et al.*, 2020; POST; GRUNZE, 2021).

O valproato é recorrentemente utilizado na mania em crianças, embora vários ensaios controlados por placebo tenham falhado em avaliar a eficácia na mania aguda. Estudos comparando lítio com valproato e quetiapina com valproato encontraram uma menor eficácia por parte do anticonvulsivante, além de identificarem como efeitos adversos tremores, diarreia e cefaleia (SINGH; SINHA; CHAUDHURY, 2019; CICHÓN *et al.*, 2020).

A oxcarbazepina não é superior ao placebo para o tratamento do transtorno bipolar infantil comprovadamente por ECRs. Entre os subgrupos de idade, as crianças mais jovens tendem a ter um maior efeito do que as mais velhas, mas ainda não significativo. Os principais efeitos adversos encontrados são tremores, sonolência e constipação (15,24%) (FINDLING *et al.*, 2018b; YATHAM *et al.*, 2018; CICHÓN *et al.*, 2020; POST, GRUNZE, 2021).

Além disso, em uma revisão da literatura, foram incluídos um estudo envolvendo o uso de divalproato de sódio de liberação prolongada e um envolvendo o topiramato, porém ambos os estudos não encontraram diferença significativa com o placebo e possuíam problemas metodológicos como pequena amostra e duração curta (FINDLING *et al.*, 2018b).

O tratamento da depressão bipolar em adolescentes deve ser realizado com cautela para se evitem desestabilização do humor ou evolução para episódios maníacos ou mistos. Em um estudo open-label randomizado com 318 pacientes, de duração de 104 semanas, encontrou-se que a lurasidona é associada à melhora a longo prazo dos sintomas depressivos, sendo geralmente bem tolerada, tendo como principais eventos adversos cefaleias, náuseas, sonolência, ganho de peso, ansiedade, nasofaringite, vômitos, insônia, e eventos extrapiramidais (DELBELLO *et al.*, 2021). Outros estudos suportam sua eficácia e efeitos adversos anunciados (GOLDSTEIN *et al.*, 2017; FINDLING *et al.*, 2018b).

Uma análise Post-hoc de um ECR encontrou adicionalmente melhora nas medidas de ansiedade, qualidade de vida e funcionamento, em comparação com o placebo, em grupos com e sem características hipomaníacas. (SINGH *et al.*, 2020). Um estudo retrospectivo de coorte associou a lurasidona a menor risco de hospitalização psiquiátrica e maior adesão em relação a outros medicamentos psiquiátricos para a população bipolar pediátrica (KADAKIA *et al.*, 2021).

A FDA, além da lurasidona, também recomenda a combinação de olanzapina e fluoxetina para seu tratamento. Um estudo de 8 semanas da combinação de olanzapina/fluoxetina em 176 adolescentes com depressão bipolar encontrou superioridade significativa em relação ao placebo. Os efeitos adversos mais comuns foram sonolência, ganho de peso e aumento do apetite. Os pacientes que tomaram a combinação de olanzapina/fluoxetina ganharam significativamente mais peso do que os pacientes tratados com placebo (FINDLING *et al.*, 2018b; CICHÓN *et al.*, 2020).

O presente estudo possui limitações. Esta revisão sistemática identificou diversas pesquisas relacionadas ao TBI, mas não estudos que não foram publicados que possam incluir outras descobertas. Além disso, estudos incluídos nessa revisão possuíam suas próprias limitações, como duração curta, altas taxas de abandono, diferenças de faixa etária das populações, entre outras.

5 CONCLUSÃO

A busca na literatura proveu diversas estratégias farmacológicas para o tratamento do TBI nas suas diversas apresentações, em prescrições isoladas ou em combinações. Lítio e risperidona em monoterapias foram considerados os agentes de primeira linha para tratamento da mania e manutenção no TB, e lurasidona e a combinação de olanzapina/fluoxetina para tratamento da depressão bipolar, sendo atualmente aprovados para a população infantil, e mais extensivamente descritos na literatura. Deve-se atentar à relutância em utilizá-los devido à falta de estudos de longa duração que identificariam a ocorrência de efeitos adversos crônicos nas crianças. Sugere-se a realização de mais estudos de longa duração para elucidar informações

sobre os efeitos adversos a longo prazo dos fármacos aqui descritos, com vista a um tratamento mais seguro para a criança.

REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION *et al.* **DSM-5**: manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. Artmed Editora, 2014.

AMERIO, A. *et al.* Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: a systematic review in bipolar illness. **European Psychiatry**, [S. l.], v. 54, p. 85-97, jun. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.07.012>.

ANGST, J. Bipolar disorders in DSM-5: strengths, problems and perspectives. **International Journal of Bipolar Disorders**, [S. l.], v. 1, p. 1-3, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2194-7511-1-12>.

BIRMAHER, B. Bipolar disorder in children and adolescents. **Child and Adolescent Mental Health**, [S. l.], v. 18, n. 3, p. 140-148, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111%2Fcamh.12021>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: **Sistema GRADE**: manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, 2014.

CICHONÍ, L. *et al.* Clinical picture and treatment of bipolar affective disorder in children and adolescents. **Psychiatria Polska**, [S. l.], v. 54, n. 1, p. 35-50, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/92740>.

COUSTALS, N.; MÉNARD, M. L.; COHEN, D. Aripiprazole in children and adolescents. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 1, p. 4-32, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0014>.

DELBELLO, M. P. *et al.* Tolerability, safety, and effectiveness of two years of treatment with lurasidone in children and adolescents with bipolar depression. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 31, n. 7, p. 494-503, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2021.0040>.

DUFFY, A. *et al.* Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: a systematic review: a report from the ISBD-IGSLi joint task force on lithium treatment. **Bipolar Disorders**, [S. l.], v. 20, n. 7, p. 583-593, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bdi.12690>.

FINDLING, R. L. *et al.* A double-blind and placebo-controlled trial of aripiprazole in symptomatic youths at genetic high risk for bipolar disorder. **Journal of Child and**

Adolescent Psychopharmacology, [S. l.], v. 27, n. 10, p. 864-874, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0160>.

FINDLING, R. L. *et al.* Lithium for the maintenance treatment of bipolar I disorder: a double-blind, placebo-controlled discontinuation study. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 58, n. 2, p. 287-296. e4, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.901>.

FINDLING, R. L. *et al.* Post hoc analyses of asenapine treatment in pediatric patients with bipolar I disorder: efficacy related to mixed or manic episode, stage of illness, and body weight. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], p. 1941-1952, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147%2FNDT.S165743>.

FINDLING, R. L.; CHANG, K. D. Improving the diagnosis and treatment of pediatric bipolar disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 79, n. 2, p. 14044, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.su17023ah3c>.

GEDDES, J. R.; MIKLOWITZ, D. J. Treatment of bipolar disorder. **The Lancet**, [S. l.], v. 381, n. 9878, p. 1672-1682, 2013. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)60857-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)60857-0).

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* Major depressive disorder and bipolar disorder predispose youth to accelerated atherosclerosis and early cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, [S. l.], v. 132, n. 10, p. 965-986, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000229>.

GOLDSTEIN, B. I. *et al.* The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: knowledge to date and directions for future research. **Bipolar Disorders**, [S. l.], v. 19, n. 7, p. 524-543, nov. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bdi.12556>.

HABIBI, N.; DODANGI, N.; NAZERI, A. Comparison of the effect of lithium plus quetiapine with lithium plus risperidone in children and adolescents with bipolar I disorder: a randomized clinical trial. **Medical Journal of the Islamic Republic of Iran**, [S. l.], v. 31, p. 16, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.18869/mjiri.31.16>.

HAFEMAN, D. M. *et al.* Lithium versus other mood-stabilizing medications in a longitudinal study of youth diagnosed with bipolar disorder. **Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry**, [S. l.], v. 59, n. 10, p. 1146-1155, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.06.013>.

HAYES, J. F. *et al.* A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [S. l.], v. 131, n. 6, p. 417-425, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.12408>.

KADAKIA, A. *et al.* Hospitalization risk in pediatric patients with bipolar disorder treated with lurasidone vs. other oral atypical antipsychotics: a real-world retrospective claims database study. **Journal of Medical Economics**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 1212-1220, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1993862>.

KROON, J. S. *et al.* Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. **Bipolar Disorders**, [S. l.], v. 15, n. 3, p. 306-313, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bdi.12058>.

MASI, G. *et al.* Lithium treatment in bipolar adolescents: a follow-up naturalistic study. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, [S. l.], v. 14, p. 2749-2753, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.2147%2FNDT.S172654>.

MERIKANGAS, K. R. *et al.* Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. **Archives of General Psychiatry**, [S. l.], v. 68, n. 3, p. 241-251, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.12>.

ONISHI, Y. *et al.* Second-generation antipsychotic drugs for children and adolescents. **Journal of Nippon Medical School**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 10-16, 2021. Disponível em: https://doi.org/10.1272/jnms.jnms.2021_88-108.

PATEL, A. *et al.* Effect of psychopharmacotherapy on body mass index among children and adolescents with bipolar disorders. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 27, n. 4, p. 349-358, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0133>.

POST, R. M.; GRUNZE, H. The challenges of children with bipolar disorder. **Medicina**, [S. l.], v. 57, n. 6, p. 601, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390%2Fmedicina57060601>.

SINGH, M. K. *et al.* Lurasidone in children and adolescents with bipolar depression presenting with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 10, p. 590-598, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2020.0018>.

SINGH, R. K.; SINHA, V. K.; CHAUDHURY, S. Effect size of lithium, carbamazepine, and sodium valproate in child and adolescent bipolar 1 disorder during manic phase: a prospective open-label study. **Industrial Psychiatry Journal**, [S. l.], v. 28, n. 2, p. 185, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.4103/ipj.ipj_3_19.

SOUZA, M. T. de; SILVA, M. D. da; CARVALHO, R. de. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, p. 102-106, 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>.

SRINIVAS, S. *et al.* Efficacy and safety of quetiapine for pediatric bipolar depression: A systematic review of randomized clinical trials. **Cureus**, [S. l.], v. 12, n. 6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.7759%2Fcureus.8407>.

STEPANOVA, E.; GRANT, B.; FINDLING, R. L. Asenapine treatment in pediatric patients with bipolar I disorder or schizophrenia: a review. **Pediatric Drugs**, [S. l.], v. 20, p. 121-134, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs40272-017-0274-9>.

STREICHER, J. V. *et al.* A preliminary study of the effects of treatment with lithium versus quetiapine on attention of adolescents with bipolar disorder. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, [S. l.], v. 30, n. 7, p. 465-469, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1089/cap.2019.0169>.

VAN METER, A. R.; MOREIRA, A. L. R.; YOUNGSTROM, E. A. Meta-analysis of epidemiologic studies of pediatric bipolar disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, [S. l.], v. 72, n. 9, p. 11717, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.10m06290>.

YATHAM, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [S. l.], v. 20, n. 2, p. 97-170, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1111%2Fbdi.12609>.