



FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO
PIAUÍ
INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARNAÍBA
COORDENAÇÃO DO CURSO DE MEDICINA

ARYANA GOMES MIRANDA
NATHÁLIA DE MACÊDO ASSUNÇÃO
RAYANNE RODRIGUES PEREIRA

**USO DE PSICOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE HUMOR
BIPOLAR E SUA EFICÁCIA: uma revisão integrativa**

PARNAÍBA-PI
2019

ARYANA GOMES MIRANDA
NATHÁLIA DE MACÊDO ASSUNÇÃO
RAYANNE RODRIGUES PEREIRA

**USO DE PSICOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE HUMOR
BIPOLAR E SUA EFICÁCIA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da FAHESP/IESVAP, como
requisito para obtenção do Grau de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Mário Abel Lima Barros.

PARNAÍBA-PI

2019

Ficha catalográfica elaborada pela Bibliotecária
Lygia Conceição Leitão Teixeira CRB-3/619

M672u

Miranda, Aryana Gomes; Assunção, Nathália de
Macêdo; Pereira, Rayanne Rodrigues

Uso de psicofármacos no tratamento do transtorno
de humor bipolar e sua eficácia: uma revisão
integrada / Aryana Gomes Miranda; Nathália de
Macedo Assunção; Rayanne Rodrigues Pereira.-
Parnaíba.- 2019.

60 f. : il.

Monografia apresentada ao Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba – IESVAP,
Parnaíba-PI, para graduação em Medicina, 2019.

Orientador: Prof.º Especialista Mario Abel
Lima Barros.

1. Transtorno Bipolar. 2. Terapia
farmacológica. I. Título.

CDU 616.89-008

ARYANA GOMES MIRANDA
NATHÁLIA DE MACÊDO ASSUNÇÃO
RAYANNE RODRIGUES PEREIRA

**USO DE PSICOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE HUMOR
BIPOLAR E SUA EFICÁCIA: uma revisão integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da FAHESP/IESVAP, como
requisito para obtenção do Grau de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Mário Abel Lima Barros.

Aprovada (s) em ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Adriana Lima Barros
Faculdade de ciências humanas, exatas e da saúde do Piauí

Msc. Ana Patrícia de Oliveira
Universidade Federal do Piauí

Prof. Mário Abel Lima Barros.
Faculdade de ciências humanas, exatas e da saúde do Piauí
(Orientador)

PARNAÍBA-PI

2019

AGRADECIMENTOS

Aryana Gomes Miranda

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, pois sem fé não conseguiria persistir em cada desafio da minha vida. Segundo, agradecer a minha família: Wilames, Carla, Arícia e Aline, pois vocês são minha força e minha inspiração.

A minhas amigas Nathália e Rayanne, vocês são como irmãs para mim! Obrigada por todo apoio em todos os aspectos.

Ao orientador Mario Abel Lima, por ter acreditado no trabalho desde que este era só um projeto e por todo suporte durante essa trajetória.

Nathália de Macêdo Assunção

Primeiramente à Deus pela conclusão de mais uma etapa na minha vida acadêmica, por permitir a concretização de um sonho e guiar todos os meus passos;

Aos meus pais, Wellyngton e Marina por todo o apoio, confiança, suporte e amor incondicional em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis;

As minhas amigas Aryana Gomes e Rayanne Rodrigues pelo companheirismo, paciência e carinho não só na realização deste trabalho, mas durante todo o período acadêmico;

Ao nosso orientador, Mário Abel Lima pelo apoio, dedicação e ensinamento;

A toda minha família e amigos que torcem para o meu sucesso, realização profissional e de vida, meu muito obrigada!

Rayanne Rodrigues Pereira

A Deus, que nunca me permitiu desistir mediante os obstáculos e dificuldades enfrentados durante o curso, que me guiou por um caminho de aprendizados no qual me tornou a pessoa que sou hoje.

A meus pais e meus irmãos, com quem compartilho essa realização e que sempre foram uma inspiração para mim.

A minhas amigas Nathália de Macêdo e Aryana Gomes, que juntas me ensinaram a trabalhar em grupo e concretizar esse objetivo em minha vida, compartilhando conhecimentos, paciência e força. Devo muito a vocês.

Ao professor Mário Abel Lima, meu orientador, que acreditou desde o início no êxito desse TCC e disponibilizou a si com sugestões e encorajamento para que pudéssemos concluir essa etapa importante de nossa vida.

A todos da instituição (IESVAP) que permitiram que eu chegasse onde estou.

A todos colegas de classe que compartilharam suas experiências e me encorajaram a seguir em frente, sem desistir.

Aos professores, que acreditaram no meu potencial e me guiaram da melhor forma nessa jornada, foi realmente especial.

“Se quiser triunfar na vida, faça da perseverança a sua melhor amiga; da experiência, o seu conselheiro; da prudência, o seu irmão mais velho; e da esperança, o seu anjo da guarda.”

Joseph Addison

RESUMO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma desordem mental que afeta diversos âmbitos da vida dos acometidos, sendo caracterizado por mudanças de episódios maníacos, depressivos ou mistos. A terapêutica farmacológica convencional desta desordem está associada com efeitos adversos, portanto é importante que se escolha o fármaco mais eficaz para cada tipo de caso e que melhore aspectos relativos à qualidade de vida. Porém, existem poucos estudos que abordam a relação entre uso de psicofármacos no THB e aspectos relacionados à melhoria da qualidade de vida. Desta forma, este estudo objetivou fazer uma análise sistemática integrativa da literatura sobre a eficácia das principais drogas utilizadas na terapêutica dessa doença, bem como seu impacto na qualidade de vida. Para isso, determinou-se os descritores de buscas dos artigos a partir da análise PICO, e realizou-se uma busca nas bases PubMed (*National Library of Medicine*), EBSCOhost, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e SCIELO, e os artigos selecionados foram classificados de acordo com a *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. A busca resultou em 906 artigos, que após análise, selecionaram 21 para a presente revisão. De acordo com os resultados encontrados e analisados, o lítio tem sido bastante utilizado na terapêutica de THB, porém não existem estudos que mostram uma significativa melhora com aspectos relacionados à qualidade de vida. Outros fármacos, como os antipsicóticos quetiapina e asenapina apresentam grande eficácia no tratamento deste distúrbio, e estão relacionados com predições positivas na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Qualidade de vida. Terapia farmacológica. Transtorno bipolar.

ABSTRACT

Bipolar mood disorder (BHD) is a mental disorder that affects several areas of life of the affected, being characterized by manic, depressive or mixed episodes. Conventional pharmacological therapy of this disorder is associated with adverse effects, so it is important to choose the most effective drug for each type of case and improve quality of life aspects. However, there are few studies that address the relationship between the use of psychotropic drugs in THB and aspects related to the improvement of quality of life. Therefore, this study aimed to make an integrative systematic analysis of the literature on the efficacy of the main drugs used in the therapy of this disease, as well as its impact on quality of life. For that, the search descriptors of the articles were determined from PICO analysis, and a search was made on the PubMed (National Librar of Medicine), EBSCOhot, Cochrane Database of Systematic Reviews and SCIELO databases, and the articles selected were classified according to the Oxford Center for Evidence-Based Medicine. The search resulted in 906 articles, which, after analysis, selected 21 for the present review. According to the results found and analyzed, lithium has been widely used in THB therapy, but there are no studies that show a significant improvement with aspects related to quality of life. Other drugs, such as the antipsychotics quetiapine and asenapine, are highly effective in treating this disorder, and are related to positive predictors of patients' quality of life.

Keywords: Quality of life. Pharmacological therapy. Bipolar disorder.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Níveis de evidência científica da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine utilizados neste estudo.....	25
Figura 2	Instrumento validado por Ursi (2005).....	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Definição da estruturação do PICO no presente estudo.....	21
Tabela 2	Síntese dos artigos relacionados a avaliação da eficácia de drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar.....	44
Tabela 3	Classificação dos artigos selecionados quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência.....	47
Tabela 4	Síntese dos artigos relacionados a avaliação da qualidade de vida relacionado a drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar.....	49
Tabela 5	Classificação dos artigos relativos a qualidade de vida em pacientes com Transtorno do Humor bipolar quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência.....	51

SUMÁRIO

	Página
1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO	14
2.1 Transtorno de Humor Bipolar	14
2.2 Transtorno de humor bipolar e qualidade de vida	15
2.3 Terapêutica farmacológica no Transtorno de humor bipolar	15
3 OBJETIVOS	19
3. 1 Objetivo geral	19
3. 2 Objetivos específicos	19
4 METODOLOGIA	20
4.1. Tipo de estudo	20
4.2 Pergunta norteadora	21
4.3 Busca na literatura	22
4.3.1 Critérios de estudo	233
4.3.2 Seleção dos estudos	23
4.4 Coleta de dados	244
4.5 Análises crítica e síntese dos dados dos estudos incluídos	24
5 RESULTADOS E DISCUSSAO	26
7 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO A – NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA DEBATES EM PSIQUIATRIA	57

1 INTRODUÇÃO

O trabalho consiste em uma revisão integrativa do Transtorno de Humor Bipolar (THB) que leva em consideração o tratamento farmacológico e a qualidade de vida. Há muitas nomenclaturas utilizadas para tratar desse transtorno, logo, durante todo o estudo, o termo utilizado será: Transtorno de Humor Bipolar e sua referida sigla THB.

O THB é uma patologia que interfere em muitas dimensões da vida do paciente: humor, pensamento e comportamento (SAMALIN et al., 2018), sendo a 12ª principal causa de incapacidade em todo o mundo (RAJAGOPALAN et al., 2016). Além disso, acomete cronicamente a qualidade de vida do paciente. O Transtorno de Humor Bipolar é caracterizado por oscilações de humor recorrente, que variam entre episódios de mania ou hipomania, e episódios de depressão. (RAJAGOPALAN et al., 2016).

A diferença de apresentação dos sintomas permite a identificação do tipo de transtorno, tendo em vista que os pacientes com esse transtorno podem ser classificados como apresentando THB do tipo I, THB do tipo II e THB com características mistas, podendo ainda não serem estabelecidos dentro dessa classificação, e sim, como distúrbio ciclotímico. (CARESANO et al., 2014; SAWYER et al, 2014; YOUNG; GRUNZE, 2013)

Fatores estressores da vida podem causar exacerbação ou desencadear episódios de THB, todavia, sua etiologia baseia-se em anormalidades estruturais e funcionais do cérebro, tornando a farmacoterapia a base do tratamento (REILLY-HARRINGTON et al., 2013). Os tratamentos descritos na literatura constam na intervenção nas fases de mania, depressão e na manutenção terapêutica.

Segundo Samalin et al. (2018), a estratégia ideal para tratar o TB seria combinar o tratamento farmacológico com psicoterapia e mudanças relacionadas ao estilo de vida a partir do primeiro episódio maníaco. Além disso, o mesmo fala a respeito da dificuldade de adesão ao tratamento. É estimado que a não adesão ao tratamento ocorra a uma taxa entre 12% e 64% entre os indivíduos com TB. Essa não adesão aumenta a probabilidade de recaída, de uso de serviços psiquiátricos de emergência, aumento do número de internações hospitalares e de risco suicida.

Os psicofármacos preconizados para o transtorno bipolar incluem lítio, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, eletroconvulsoterapia e suas várias combinações (VIETA; MONTES, 2017). Porém, pouco se sabe sobre o efeito destes diferentes medicamentos na qualidade de vida dos pacientes.

Desta forma, visa-se através desta revisão, conhecer os principais medicamentos utilizados no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar, sua eficácia e importância na qualidade de vida dos pacientes, relacionadas a menores efeitos adversos, como forma de se obter evidências sobre tratamento eficaz, em vista que esse transtorno psíquico é tido como um problema de saúde pública, estando associada a uma diminuição da função cognitiva e habilidade profissional, e elevado índice de tentativa de suicídio e mortalidade.

Em vista disso, a pergunta norteadora foi definida: “Qual a eficácia das drogas terapêuticas utilizadas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar, e quais seus efeitos na qualidade e impacto da vida dos seus usuários? ”

2 REFERENCIAL BIBLIOGRÁFICO

2.1 Transtorno de Humor Bipolar

O Transtorno de Humor Bipolar é uma doença mental crônica, recorrente e grave, que apresenta risco contínuo de alternância entre remissão e recaída que afeta > 1% da população global (CARESANO et al., 2014; SYLVIA et al., 2013; YOUNG; GRUNZE, 2013). É caracterizado por períodos de mania/hipomania, depressão ou uma combinação de ambos, denominado estado misto (SYLVIA et al., 2013).

A classificação do THB segundo a quarta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM IV) é dividida em: transtorno bipolar tipo I que baseia-se pela presença ou histórico de pelo menos um episódio maníaco ou misto e transtorno bipolar do tipo II, o qual caracteriza-se pela presença de hipomania sem nenhum episódio maníaco (CARESANO et al., 2014).

O episódio de mania ou hipomania é caracterizado por humor elevado, irritabilidade extrema, redução do sono, aumento de energia e atividade e excesso de confiança, podendo apresentar comportamento irresponsável, enquanto a depressão apresenta sentimentos avassaladores de tristeza, anedonia e pensamentos suicidas (CARESANO et al., 2014; YOUNG; GRUNZE, 2013). Já o episódio misto está associado a sintomas e resultados mais graves, abuso de substâncias, transtorno de ansiedade e tendências suicidas (CARESANO et al., 2014; SAWYER et al, 2014).

Ademais, há pacientes que nunca manifestaram episódios de mania, depressão ou misto. Estes podem apresentar distúrbio ciclotímico, em que manifestam vários períodos de sintomas depressivos e hipomaníacos por pelo menos dois anos, não se mostrando assintomáticos por mais de dois meses (YOUNG; GRUNZE, 2013).

2.2 Transtorno de humor bipolar e qualidade de vida

Os sintomas do THB estão associados a déficits na qualidade de vida e funcionamento psicossocial (SYLVIA et al., 2013). Além disso, o THB também pode causar sofrimento para cuidadores e familiares (LACHAINE et al., 2014).

A incapacidade causada pelo THB, principalmente na população ativa, ocasiona um importante ônus econômico na sociedade, uma vez que pacientes com episódios mistos tendem a apresentar maior impacto na qualidade de vida e maior gravidade funcional, tendo em vista a maior duração e maior frequência dos episódios. Estudos que investigam o ônus do transtorno descobriram relação com o elevado tempo médio de internação de qualquer tipo de episódio do THB, havendo uma sobrecarga extra nos serviços de internação ocasionada por uma menor probabilidade e maior tempo de recuperação dos pacientes com episódios mistos em comparação com pacientes apenas com episódios maníacos ou depressivos (CARESANO et al., 2014; SAWYER, 2014).

Um ponto importante que é discutido em muitos artigos, diz respeito à qualidade de vida dos pacientes com THB, sendo esta diretamente afetada pelos seus sintomas. O comportamento instável, irritável, errático e volátil dispõe uma vida em isolamento. Logo, os pacientes enfrentam dificuldade de relacionamento na sociedade, expondo dificuldades em manter amizades, bom relacionamento no trabalho e até a manutenção de relacionamento íntimo com um parceiro. Além disso, podem apresentar incapacidade de administrar dinheiro, trabalho doméstico e lidar com situações emergenciais. (YOUNG; GRUNZE, 2013)

2.3 Terapêutica farmacológica no Transtorno de humor bipolar

O tratamento de pacientes com THB anseia por uma melhora na qualidade de vida e redução de atendimentos hospitalares e em pronto-socorro. O tratamento mais eficaz para o THB tem se mostrado ser o medicamentoso. A psicofarmacologia e o mecanismo de ação dos medicamentos permitiram um maior conhecimento acerca de sua atuação e eficácia no tratamento agudo e de manutenção desse transtorno. A farmacoterapia é a primeira linha de escolha para a fase aguda e para o tratamento profilático a longo prazo desse transtorno. Todavia, atenção ao estilo

de vida e psicoterapia adjunta deve ser combinada desde o primeiro episódio para uma estratégia preventiva eficaz (GODMAN, 2015; SAMALIN et al., 2018; SYLVIA et al., 2013).

Os tratamentos farmacológicos incluem estabilizadores do humor, como lítio, valproato, lamotrigina e carbamazepina, bem como antipsicóticos atípicos. Este último apresentou eficácia nos episódios de mania e depressão, tanto em monoterapia como em terapia combinada com estabilizadores de humor, porém têm sido associados a maiores chances de alteração do padrão metabólico e ganho de peso substancial, incluindo efeitos colaterais extrapiramidais. Além disso, há ainda o risco de desenvolver complicações a longo prazo, comorbidades associadas e a não adesão do paciente ao tratamento (GODMAN, 2015; LACHAINE et al., 2014; YOUNG; GRUNZE, 2013). A escolha do tratamento de cada paciente dependerá do tipo de transtorno de humor que possui (tipo I, tipo II, com característica mista e com distúrbio ciclotímico), a fase (mania, hipomania, eutímia, depressão) e a cronicidade da doença (fase aguda, continuação, manutenção).

Visando a prática clínica, um conjunto de diretrizes para o tratamento do THB foi publicado pela Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT) em parceria com a Sociedade para Transtorno Bipolar a partir da revisão de evidências disponíveis na literatura da área. Com base em meta-análises e ensaios clínicos randomizados, a farmacoterapia de primeira escolha para o manejo de Episódios de Mania agudos é o lítio, divalproato, e antipsicóticos atípicos como a olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, asenapina e paliperidona ER. Como tratamento de segunda linha, a carbamazepina e o haloperidol se mostraram significativamente mais eficazes que o placebo. Enquanto isso, a gabapentina, lamotrigina e topiramato não seriam recomendados (YATHAM et al., 2013).

Em paralelo, as recomendações de primeira linha do CANMAT para o tratamento farmacológico de Episódios Depressivos agudos do THB incluem o lítio, lamotrigina e quetiapina como monoterapia, ou a combinação de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRI) com olanzapina, lítio ou divalproato, além da combinação desses dois últimos ou os mesmos combinados à bupropiona. A monoterapia com divalproato ou lurasidona foi caracterizada como tratamento de segunda linha, além da combinação de quetiapina com SSRI, modafinil adjunto e lítio ou divalproato com lamotrigina ou lurasidona. Não são recomendados para o

tratamento de Episódios Depressivos no THB a gabapentina, o aripiprazol, e a ziprazidona em monoterapia, ou o tratamento adjunto com ziprazidona ou levetiracetam (YATHAM et al., 2013).

A não adesão ao tratamento se mostra um fator preponderante no aumento da ocorrência de recaídas, tentativas de suicídio, reinternação hospitalar e uso de serviço de psiquiatria de emergência. As taxas de não adesão variam de 20% a 64% na literatura, com uma taxa de prevalência mediana relatada como 45% para farmacoterapia profilática de longo prazo (SAMALIN et al., 2018; SYLVIA et al., 2013).

Alguns preditores da não adesão foram identificados e estão mais fortemente relacionados com essa causa, como o abuso de substâncias comórbidas, pacientes mais jovens, solteiros ou que moram sozinhos e manifestaram o transtorno mais precocemente. (SYLVIA et al., 2013)

Young e Grunze (2013) apresentaram em sua pesquisa os seguintes dados e informações referentes ao THB:

O risco de suicídio pode aumentar durante períodos de mudanças rápidas do estado depressivo e, portanto, ocorrerá principalmente no início e no final dos episódios, explicando por que um grande número de suicídios ocorre durante os primeiros 6 a 12 meses após a alta hospitalar. As taxas de suicídio são 13,5 vezes maiores nos homens e 21,9 vezes maiores nas mulheres com transtorno bipolar, em comparação com a população geral. (...) Como os episódios depressivos são geralmente mais frequentes e angustiantes do que os episódios hipomaniacos no transtorno bipolar, os pacientes tendem a procurar tratamento para depressão. Como resultado, pacientes com episódios hipomaniacos ou com características bipolares subliminares não são reconhecidos ou diagnosticados erroneamente como Transtorno de humor unipolar. Como consequência do diagnóstico errôneo e do tratamento inadequado, os pacientes com transtorno bipolar podem apresentar risco aumentado de suicídio, mudança de humor, ciclismo, estados mistos, resistência ao tratamento ou não adesão ao tratamento.

O uso de estabilizadores de humor (lítio, divalproex, carbamazepina, lamotrigina) e antipsicóticos de segunda geração mostram-se efetivos e rápidos na redução dos sintomas da mania, entretanto, o tratamento da depressão se revela desafiador, com o uso de estabilizadores de humor e antipsicóticos de segunda geração, geralmente resultando em eficácia e segurança / tolerância inadequadas.

Ademais, o tratamento com antidepressivos apresentam ônus referente à indução de mania, ciclagem rápida, desestabilização e humor e tentativa de suicídio. (DELLOSSO; KETTER, 2012)

A lurasidona é um antipsicótico de segunda geração, aprovada pela FDA (Food and Drug Administration- EUA) para o tratamento da depressão bipolar do tipo I, tanto em monoterapia como em terapia combinada com lítio ou valproato em adultos. (CARTA et al., 2015) Além dela, tem-se a quetiapina que apresenta atuação antipsicótica, antidepressiva e estabilizadora do humor, sendo útil tanto no tratamento de exacerbação do transtorno bipolar quanto em pacientes que necessitam de terapia de manutenção (STYCZENÍ et al., 2015).

A terapêutica dos estados mistos é frequentemente desafiadora, uma vez que a resposta é pior que em episódios maníacos ou depressivos. Esta é realizada com lítio (Li), valproato de sódio (VPA), e antipsicóticos de segunda geração (ASGs). Atualmente, a melhor evidência de eficácia como é aplicada para anticonvulsivantes, seguidos pelos antipsicóticos atípicos: aripripazol, asenapina (ASE), paliperidona e ziprazidona. A Olanzapina como monoterapia ou em associação com Lítio ou Valproato de sódio também mostrou evidências muito fortes. (CARESANO, et al., 2014; REJ et al., 2016)

3 OBJETIVOS

3. 1 Objetivo geral

Realizar uma revisão sistemática integrativa sobre a utilização de psicofármacos no tratamento de Transtorno de Humor Bipolar no mundo.

3. 2 Objetivos específicos

- ✓ Comparar a ação dos psicofármacos mais utilizados;
- ✓ Examinar os efeitos dos fármacos nos sintomas e na qualidade de vida;
- ✓ Analisar quais as principais barreiras para a eficácia do tratamento.

4 METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudo

Esta pesquisa é uma revisão sistemática de natureza integrativa e com objetivo descritivo e exploratório a respeito da eficácia de psicofármacos em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar no Brasil e no mundo, e contemplar aspectos relacionados a qualidade de vida e impacto do tratamento.

A revisão integrativa é um tipo de revisão literária com abordagem metodológica mais ampla que as demais, pois abrange estudos do tipo experimental e não experimental, de forma a obter uma visão mais completa do fenômeno analisado, que permite a aquisição de uma amostra mais ampla, com propostas múltiplas, importante para se obter um panorama geral de determinado problema da saúde pública, sendo de grande relevância para a prática baseada em evidência na área médica (DE SOUZA; SILVA; DE CARVALHO, 2010; WHITTEMORE; KNAFL, 2005), e devido a isto, esta metodologia foi escolhida para responder as questões geradas pelo presente trabalho.

Para uma melhor eficácia do estudo, inicialmente verificou-se a busca de anterioridade de outros estudos do tipo revisão integrativa na base de dados PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e Cochrane Database of Systematic Reviews. Apesar de haver a existência de estudos de revisão que abordem a eficácia de psicofármacos no transtorno bipolar, notou-se que eram revisões sistemáticas aplicadas, que não analisavam um contexto mais amplo, utilizando diversos tipos de estudos experimentais e não experimentais, como ocorre em uma revisão integrativa, além de não contemplarem mais de um país, ou não abordarem as recentes pesquisas que foram publicadas após a publicação destes trabalhos. A importância desta análise é avaliar o impacto destes fármacos nos pacientes com transtornos bipolar, para uma melhor tomada de decisão clínica, por avaliar eficácia *versus* riscos das abordagens farmacológicas usualmente utilizadas.

Para a elaboração da presente revisão integrativa, foram realizadas as seguintes fases, de acordo com Ganong (1987):

1. Elaboração da pergunta norteadora
2. Busca ou amostragem na literatura

3. Coleta de dados
4. Análise crítica dos estudos
5. Discussão dos resultados
6. Apresentação da revisão integrativa

4.2 Pergunta norteadora

De acordo com De Souza, Silva e De carvalho (2010) a definição da pergunta norteadora é o ponto mais relevante do processo da revisão, pois é determinante para os critérios de inclusão, meios de seleção de artigos e coleta dos dados. Uma forma de definir a pergunta norteadora é utilizando os componentes denominados **PICO**:

P → Participante; I → Intervenção; C → Controle; O → Desfecho

Este acrônimo resume os pontos chaves de uma questão norteadora e definição das palavras-chave pesquisadas nas bases de dados, onde pelo menos o participante/população e Intervenção são obrigatórios para a sistematização da pergunta (RICHARDSON, 1985).

Desta forma, estes componentes foram definidos para a estruturação da questão norteadora e objetivos do estudo, como descrito abaixo na **tabela 1**:

Tabela 1- Definição da estruturação do PICO no presente estudo

Acrônimo	Definição	Critérios do estudo
P	Participantes	Pacientes adultos com Transtorno de Humor Bipolar. Serão incluídos pacientes de qualquer raça e sexo, gestantes ou não, com qualquer subtipo de THB diagnosticado. Não serão feitas restrições quanto a lugares (cidade, estado ou país).
I	Intervenção clínica	Diferentes tipos de psicofármacos utilizados para esta doença no mundo. Não serão realizadas restrições quanto a duração do tratamento, dose utilizada e momento inicial do tratamento.
C	Controle/Comparação	Não será utilizada uma droga como comparação neste estudo
O	Desfecho clínico	Melhora dos episódios maníacos, hipomaníacos, depressivos ou mistos.

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA (2019)

De forma a atender os critérios estabelecidos com a estruturação do PICO, bem como iniciar a realização da busca e seleção dos artigos, a pergunta norteadora da pesquisa foi formulada, como descrito abaixo:

“Qual a eficácia das drogas terapêuticas utilizadas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar, e quais seus efeitos na qualidade e impacto da vida dos seus usuários?”

4.3 Busca na literatura

Os autores realizaram análise de periódicos científicos a partir dos bancos de dados do PubMed (National Librar of Medicine), EBSCOhot, Cochrane Database of Systematic Reviews e SCIELO.

Os seguintes descritores de saúde para busca e termos relacionados foram obtidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), e foram utilizadas as seguintes palavras-chave como estratégia de busca aplicáveis: transtorno bipolar (*bipolar disorder*), tratamento farmacológico (*drug therapy*) ou drogas psicoativas (*psychotropic drug*) ou efeitos das drogas (*drug effects*) e qualidade de vida (*quality of life*).

A seleção de artigos foi realizada com o uso dos descritores e operadores booleanos “AND” e “OR” todas as bases de dados utilizadas, utilizado a seleção de “título e resumo” na hora da pesquisa, intentando filtrar e reduzir o espectro de artigos a serem analisados. Operadores booleanos são palavras que têm o objetivo de definir para o sistema de busca como deve ser feita a combinação entre os termos ou expressões de uma pesquisa.

Foram utilizados na revisão estudos descritivos (relatos de caso e séries de caso), observacionais (estudo transversal, coorte, caso-controle e pesquisa de resultados terapêuticos), experimentais (ensaio clínicos e estudo *cross-sectional*) e não-experimentais (revisão narrativa, revisão sistemática e metanálises).

Os descritores e os critérios definidos para busca e análise dos artigos foram divididos entre as três acadêmicas de medicina de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos pela pesquisa.

4.3.1 Critérios de estudo

✓ *De inclusão:*

1. Artigos entre os anos de 2013 e 2019;
2. Idioma inglês e português;
3. Apresentar número indexado em doi;
4. Ter como temática principal o transtorno bipolar, a abordagem farmacológica e/ou a abordagem da qualidade de vida dos pacientes, independentes.

✓ *De exclusão:*

1. Artigos que não abordam como temática principal o transtorno bipolar ou que enfocam em outras patologias psiquiátricas concomitantemente;
2. Abordagem em crianças e adolescentes;
3. Associação com substâncias psicoativas;
4. Associação com outras doenças neurológicas;
5. Uso do tratamento não farmacológico.

4.3.2 Seleção dos estudos

Inicialmente realizou-se uma breve leitura dos resumos, que objetivou verificar se os periódicos consultados se encaixavam aos objetivos do trabalho para a seleção inicial dos trabalhos, sendo realizada por dois revisores, onde a seleção e extração dos dados foi realizada pelo revisor 1, e a checagem dos critérios de elegibilidade (inclusão e exclusão) pelo revisor 2. Além disto os estudos duplicados foram removidos. Com relação a dúvidas quanto a seleção de qualquer artigo, o revisor 3 foi solicitado.

Além disso, a seleção dos estudos utilizados seguiu as normativas do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), como forma de organizar o fluxo de informações de acordo com o PICO definido no estudo (LIBERATI et al., 2009).

4.4 Coleta de dados

Para a coleta dos dados dos artigos selecionados, foi utilizado o instrumento validado por Ursi (2005), de forma a extrair os dados principais dos estudos descritivos, observacionais, experimentais e não-experimentais. Além disto, os estudos foram caracterizados de acordo com a autoria, título, ano, metodologia, resultados e conclusão.

4.5 Análises crítica e síntese dos dados dos estudos incluídos

Primeiramente foi construído um quadro sintético com os estudos selecionados, que apresentam o título do artigo, autor/ano, tipo de estudo, intervenção utilizada, e desfecho.

Os autores avaliaram a qualidade dos métodos e resultados obtidos nos estudos selecionados. Para isto, os estudos foram classificados de acordo com o grau de recomendação, que é relativo à hierarquia de evidência científica do trabalho, que foi idealizada nos centros de medicina baseada-em-evidências (Oxford Centre for Evidence- Based Medicine). Os estudos foram classificados de acordo com a força científica nos seguintes graus: **A-** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; **B-** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; **C-** Relatos ou séries de casos, **D-** Estudos baseados em consensos e/ou opiniões de especialistas.

Ainda se utilizou um sistema de classificação de evidências científicas para caracterização dos estudos, de forma hierárquica, de acordo com as metodologias utilizadas, para auxiliar nas melhores evidências encontradas (STETLER et al., 1998). Os níveis de classificação estão detalhados na **figura 1** abaixo, Classificação do Nível de Evidência e graus de recomendação do estudo proposto pela Oxford Centre for Evidence- Based Medicine

Figura 1- Níveis de evidência científica da Oxford Centre for Evidence- Based Medicine utilizados neste estudo

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - "Oxford Centre for Evidence-based Medicine"					
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas
	1C	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"	Série de casos do tipo "tudo ou nada"	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo "tudo ou nada"
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)
	2C	Observação de resultados terapêuticos (outcomes research). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (outcomes research)	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controlle	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controlle	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controlle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controlle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)			

Fonte: Sistema de Informação da rede brasileira de avaliação de tecnologias em saúde. Ministério da Saúde

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

USO DE PSICOFÁRMACOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR E SUA EFICÁCIA: uma revisão integrativa / USE OF PSYCHOPHARMACEUTICALS IN THE TREATMENT OF BIPOLAR MOOD DISORDER AND ITS EFFICACY: an integrative review

¹Aryana Gomes Miranda; ¹Nathália de Macêdo Assunção; ¹Rayanne Rodrigues Pereira; ²Mario Abel Lima Barros

¹Graduanda de Medicina da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP); ²Graduado em Farmácia e habilitado em Análises Clínicas pela Universidade Federal do Piauí (UFPI), Especialista em Análises Clínicas pela Faculdade Cathedral, Especialista em Docência do Ensino Superior pela Cândido Mendes, Professor de Farmacologia da Instituição de Ensino Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP) e Maurício de Nassau.

Nome do autor: Rayanne Rodrigues Pereira

Endereço completo: Rua dos Araújo, nº 792, casa 40, Bairro Frei Higino, Parnaíba - PI

Tipo de manuscrito: Revisão integrativa

Conflito de interesse: inexistente

RESUMO

O transtorno de humor bipolar (THB) é uma desordem mental que afeta diversos âmbitos da vida dos acometidos, sendo caracterizado por mudanças de episódios maníacos, depressivos ou mistos. A terapêutica farmacológica convencional desta desordem está associada com efeitos adversos, portanto é importante que se escolha o fármaco mais eficaz para cada tipo de caso e que melhore aspectos relativos à qualidade de vida. Porém, existem poucos estudos que abordam a relação entre uso de psicofármacos no THB e aspectos relacionados à melhoria da qualidade de vida. Desta forma, este estudo objetivou fazer uma análise sistemática integrativa da literatura sobre a eficácia das principais drogas utilizadas na terapêutica dessa doença, bem como seu impacto na qualidade de vida. Para isso, determinou-se os descritores de buscas dos artigos a partir da análise PICO, e realizou-se uma busca nas bases PubMed (*National Library of Medicine*), EBSCOhost, *Cochrane Database of Systematic Reviews* e SCIELO, e os artigos selecionados foram classificados de acordo com a *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine*. A busca resultou em 906 artigos, que após análise, selecionou 21 para a presente revisão. De acordo com os resultados encontrados e analisados, o lítio tem sido bastante utilizado na terapêutica de THB, porém não existem estudos que mostram uma significativa melhora com aspectos relacionados à qualidade de vida. Outros fármacos, como os antipsicóticos quetiapina e asenapina apresentam grande eficácia no tratamento deste distúrbio, e estão relacionados com predições positivas na qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Qualidade de vida. Terapia farmacológica. Transtorno bipolar.

ABSTRACT

Bipolar mood disorder (BHD) is a mental disorder that affects several areas of life of the affected, being characterized by manic, depressive or mixed episodes. Conventional pharmacological therapy of this disorder is associated with adverse effects, so it is important to choose the most effective drug for each type of case and improve quality of life aspects. However, there are few studies that address the

relationship between the use of psychotropic drugs in THB and aspects related to the improvement of quality of life. Therefore, this study aimed to make an integrative systematic analysis of the literature on the efficacy of the main drugs used in the therapy of this disease, as well as its impact on quality of life. For that, the search descriptors of the articles were determined from PICO analysis, and a search was made on the PubMed (National Librar of Medicine), EBSCOhot, Cochrane Database of Systematic Reviews and SCIELO databases, and the articles selected were classified according to the Oxford Center for Evidence-Based Medicine. The search resulted in 906 articles, which, after analysis, selected 21 for the present review. According to the results found and analyzed, lithium has been widely used in THB therapy, but there are no studies that show a significant improvement with aspects related to quality of life. Other drugs, such as the antipsychotics quetiapine and asenapine, are highly effective in treating this disorder, and are related to positive predictors of patients' quality of life.

Keywords: Quality of life. Pharmacological therapy. Bipolar disorder.

1 INTRODUÇÃO

O trabalho consiste em uma revisão integrativa do Transtorno de Humor Bipolar (THB) que leva em consideração o tratamento farmacológico e a qualidade de vida. Durante todo o estudo, o termo utilizado será: Transtorno de Humor Bipolar e sua referida sigla THB.

O THB é uma patologia que interfere em muitas dimensões da vida do paciente: humor, pensamento e comportamento¹, sendo a 12ª principal causa de incapacidade em todo o mundo². Além disso, acomete cronicamente a qualidade de vida do paciente e é caracterizado por oscilações de humor recorrente, que variam entre episódios de mania ou hipomania, e episódios de depressão².

A diferença de apresentação dos sintomas permite a identificação do tipo de transtorno em THB do tipo I, do tipo II, THB com características mistas e em distúrbio ciclotímico.³⁻⁴⁻⁵

Os tratamentos descritos na literatura constam intervenção nas fases: mania, depressão e manutenção terapêutica⁶. A estratégia ideal seria combinar o tratamento farmacológico com psicoterapia e mudanças relacionadas ao estilo de vida a partir do primeiro episódio maníaco. Ademais, é estimado que a não adesão ao tratamento ocorra a uma taxa entre 12% e 64% entre os indivíduos com THB. Essa não adesão aumenta a probabilidade de recaída, de uso de serviços psiquiátricos de emergência, aumento do número de internações hospitalares e de risco suicida.¹

Os psicofármacos preconizados para THB incluem lítio, antipsicóticos, ansiolíticos, antidepressivos, anticonvulsivantes, eletroconvulsoterapia e suas várias combinações⁷. Porém, pouco se sabe sobre o efeito destes medicamentos na qualidade de vida dos pacientes.

Dessa forma, visa-se através desta revisão, conhecer os principais medicamentos utilizados no tratamento do THB, sua eficácia e importância na qualidade de vida dos pacientes (relacionada a menores efeitos adversos), como forma de se obter evidências sobre tratamento eficaz, pois esse transtorno psíquico é tido como um problema de saúde pública, estando associado a uma diminuição da função cognitiva e habilidade profissional, e elevado índice de tentativa de suicídio e mortalidade.

2 METODOLOGIA

2.1. Tipo de estudo

Esta pesquisa é uma revisão sistemática de natureza integrativa e com objetivo descritivo e exploratório a respeito da eficácia de psicofármacos em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar no Brasil e no mundo, que visa contemplar aspectos relacionados à qualidade de vida e impacto do tratamento.

Para a elaboração da presente revisão integrativa, foram realizadas as seguintes fases, de acordo com Ganong (1987)⁸:

1. Elaboração da pergunta norteadora
2. Busca ou amostragem na literatura
3. Coleta de dados
4. Análise crítica dos estudos
5. Discussão dos resultados
6. Apresentação da revisão integrativa

2.2 Pergunta norteadora

De acordo com De Souza, Silva e De carvalho (2010)⁹ a definição da pergunta norteadora é o ponto mais relevante do processo da revisão, pois é determinante para os critérios de inclusão, meios de seleção de artigos e coleta dos dados. Uma forma de definir a pergunta norteadora é utilizando a estratégia **PICO** (P Participante; I Intervenção; C Controle; O Desfecho), em que pelo menos o participante/população e Intervenção são obrigatórios para a sistematização da pergunta¹⁰.

Por conseguinte, a pergunta norteadora da pesquisa foi formulada: *“Qual a eficácia das drogas terapêuticas utilizadas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar, e quais seus efeitos na qualidade e impacto da vida dos seus usuários?”*

2.3 Busca na literatura

Os autores realizaram análise de periódicos científicos a partir dos bancos de dados do PubMed (National Library of Medicine), EBSCO host, Cochrane Database of Systematic Reviews e SCIELO.

Os seguintes descritores foram obtidos a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DECS), e utilizados como palavras-chaves para busca: transtorno bipolar (*bipolar disorder*), tratamento farmacológico (*drug therapy*) ou drogas psicoativas (*psychotropic drug*) ou efeitos das drogas (*drug effects*) e qualidade de vida (*quality of life*).

A seleção de artigos foi realizada com o uso dos descritores e operadores booleanos “AND” e “OR” em todas as bases de dados descritas, utilizado a seleção de “Título e/ou Resumo” e “Title/Abstract” na pesquisa, intentando filtrar e reduzir o espectro de artigos a serem analisados.

Foram utilizados na revisão estudos descritivos (relatos de caso e séries de caso), observacionais (estudo transversal, coorte, caso-controle e pesquisa de resultados terapêuticos), experimentais (ensaio clínicos e estudo *cross-sectional*) e não-experimentais (revisão narrativa, revisão sistemática e metanálises).

Os descritores e os critérios definidos para busca e análise dos artigos foram divididos entre as três acadêmicas de medicina de forma independente e cegada, obedecendo rigorosamente aos critérios de inclusão e exclusão definidos.

2.3.1 Critérios de estudo

- *De inclusão:*
 1. Artigos entre os anos de 2013 e 2019;
 2. Idioma inglês e português;
 3. Apresentar número indexado em doi;
 4. Ter como temática principal o transtorno bipolar, a abordagem farmacológica e/ou a abordagem da qualidade de vida dos pacientes, independentes.

- *De exclusão:*

1. Artigos que não abordam como temática principal o transtorno bipolar ou que enfocam em outras patologias psiquiátricas concomitantemente;
2. Abordagem em crianças e adolescentes;
3. Associação com substâncias psicoativas;
4. Associação com outras doenças neurológicas;
5. Uso do tratamento não farmacológico.

2.4 Coleta de dados

Para a coleta dos dados dos artigos selecionados, foi utilizado o instrumento validado por Ursi (2005)¹¹ (**figura 2**), de forma a extrair os dados principais dos estudos descritivos, observacionais, experimentais e não-experimentais.

Inicialmente foi construído um quadro sintético com os estudos selecionados, que apresenta o título do artigo, autor/ano, tipo de estudo, intervenção utilizada, e desfecho.

Os autores avaliaram a qualidade dos métodos e resultados obtidos nos estudos selecionados. Para isto, estes foram classificados de acordo com o grau de recomendação relativo à hierarquia de evidência científica do trabalho idealizada nos centros de medicina baseada-em-evidências¹². Os estudos serão classificados de acordo com a força científica nos seguintes graus: **A**- Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência; **B**- Estudos experimentais e observacionais de menor consistência; **C**- Relatos ou séries de casos, **D**- Estudos baseados em consensos e/ou opiniões de especialistas.

3 RESULTADOS

3.1 Caracterização dos dados obtidos

Foram encontrados 906 artigos a partir da busca nas bases de dados utilizadas, onde o maior número de artigos foi recuperado nas bases Pubmed (35,10%) e EBSCOhost (59,50%), que resultou em artigos experimentais, observacionais e não-experimentais. Como forma de abranger um maior número de estudos de revisões, utilizou-se a Cochrane Database of Systematic Reviews, que resultou em um número menor de artigos (3,09%) e para abranger artigos latino-americanos, utilizou-se a base Scielo (2,31%).

A partir da pergunta gerada, definiu-se os descritores nas bases de dados utilizadas neste estudo, e ao somar todos os resultados das bases avaliadas foram encontrados 906 artigos. Após a leitura dos títulos e resumos dos artigos, 856 artigos foram excluídos, 50 artigos foram analisados na íntegra, e 21 utilizados no presente estudo por se encaixarem nos objetivos propostos.

De forma a responder à pergunta norteadora da pesquisa os artigos foram analisados nos tópicos a seguir:

- Eficácia das principais drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar;
- Psicofármacos utilizados no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar na qualidade de vida dos pacientes;
- Impacto do uso de psicofármacos na saúde de pacientes com Transtorno de Humor Bipolar.

3.2 Eficácia das principais drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar

13 artigos selecionados para análise crítica da eficácia das drogas utilizadas no tratamento de THB estão sintetizados na **tabela 1**.

Além de caracterizar os estudos, é importante fazer a análise quanto à relevância dos artigos selecionados, para que sejam tomadas posições com relação

às evidências. Dessa forma, a **tabela 2** sumariza os níveis de evidência e grau de recomendação dos grupos de drogas psicoativas selecionadas.

Observa-se que o maior grau de recomendação foi o A, sendo artigos relacionados aos estabilizadores de humor lítio, valproato e topiramato, e dos antipsicóticos atípicos Aripiprazol, risperidona, Quetiapina e Asenapina. A maioria das evidências foram relacionadas a Quetiapina. Além disso, todas as revisões narrativas foram classificadas como 0.

As maiores evidências de eficácia serão consideradas os estudos com maior grau de recomendação e nível de evidência, como o Topiramato, Aripiprazol, Asenapina e a Quetiapina, que teve 2 artigos qualificados com essa classificação máxima.

3.3 Psicofármacos utilizados no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar na qualidade de vida dos pacientes

8 artigos foram selecionados para análise crítica da eficácia das drogas utilizadas no tratamento de THB, e estão sintetizados na **tabela 3**.

Estes artigos também foram analisados quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência, conforme detalhado na **tabela 4**.

A maioria dos estudos mostrou uma melhora da qualidade de vida relacionado ao uso dos psicofármacos. A asenapina foi citada em mais estudos, apresentando um bom custo benefício relacionado à qualidade de vida, quando comparado a outras drogas. Além disso, 5 dos 8 artigos foram classificados no nível de evidência 2B, que está relacionado a ensaios clínicos randomizados de menor qualidade. Os artigos que foram classificados em grau de recomendação e nível de evidência 0 são devido a sua natureza de estudo como modelo teórico probabilístico que não consta nas recomendações da Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.

4 DISCUSSÃO

Entre os achados durante a análise dos artigos, viu-se que a classe dos fármacos dos estudos que se encaixavam na pesquisa foram os estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos.

Dentre os estabilizadores de humor, pode-se observar que o lítio¹³ apresentou eficácia nos artigos deste estudo. O estudo de BERK et al (2017)¹⁴, que está classificado no maior grau de recomendação e evidência científica, mostrou que o lítio apresentou melhores resultados quando comparado a quetiapina em episódios iniciais de mania. Os dados revisados reforçam a utilização do lítio como “padrão-ouro” na terapêutica de manutenção do THB.

No entanto, o estudo de revisão de Muneer (2016)¹⁵ mostra que a quetiapina foi significativamente mais eficaz na terapêutica de depressão bipolar do THB tipo I. Além disso, uma metanálise mostrou que o lítio está associado a um risco aumentado de redução da capacidade de concentração urinária, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e ganho de peso¹⁶. Devido a esses riscos, outras abordagens terapêuticas são utilizadas de acordo com cada caso.

Esse estudo buscou avaliar também a relação entre a melhoria dos aspectos relacionados à qualidade de vida dos pacientes e o uso dos psicofármacos, visto que a perspectiva dos pacientes quanto ao bem-estar é também um importante indicador de efetividade. Observou-se em nossa análise que apesar de todos os efeitos benéficos do lítio, não houve associação significativa entre doses baixas a moderadas de lítio adjuvante ao tratamento personalizado ideal ou a exercício físico em pacientes com THB, porém não foi realizada uma avaliação utilizando doses maiores deste medicamento.¹⁷⁻¹⁸

Outro fármaco estabilizador do humor, o valproato, também foi relatado em um artigo de alto grau de recomendação como eficaz no tratamento a longo prazo do THB¹⁹, tendo a mesma eficácia que o lítio, que já é amplamente conhecido por ser eficaz na prevenção de recidivas do transtorno bipolar. A revisão de Muneer (2016)¹⁵ relata que esta droga pode ser mais recomendada na depressão aguda de THB do tipo I do que na do tipo II. Porém, ao se recomendar este medicamento, os efeitos colaterais associados devem ser considerados, incluindo náusea, aumento do apetite e diarreia. Outros estabilizadores de humor também apresentaram resultados

favoráveis, como a Carbamazepina, Oxcarbazepina e a Eslicarbazepina, sendo considerados eficazes em episódios agudos de THB tipo I e II, ou somente no tipo I, ou parcialmente eficazes nos dois tipos respectivamente¹⁵.

Uma outra classe de fármacos que tem sido bastante estudada e utilizada no transtorno bipolar são os antipsicóticos atípicos²⁰. Um estudo sobre o padrão de uso destes antipsicóticos em adultos com THB nos EUA mostra que os fármacos deste grupo mais utilizados são a quetiapina (31.5%), olanzapina (28.7%) e risperidona (20.5%), seguidos do aripiprazol (9.7%), e ziprasidona (5.6%)²¹.

A maior frequência de uso da quetiapina provavelmente ocorre devido ao grande número de evidências científicas relativas à eficácia do seu uso no manejo de pacientes com THB, tendo este medicamento sido aprovado pela FDA para o tratamento de episódios maníacos e mistos de THB do tipo I. A revisão de Monti (2016)²² traz vários artigos que demonstram a melhora significativa do humor, bem como a continuidade do sono destes pacientes como monoterapia ou terapia adjuvante. Ainda o estudo de Muneer (2016)¹⁵ traz que o agente foi superior em todas as medidas de eficácia, sendo melhor até mesmo que o lítio nos parâmetros principais avaliados (EMBOLDEN I e II). Ademais, a droga também se mostrou eficaz e segura na terapêutica da depressão bipolar e prevenção da mania em uma metanálise com alto grau de recomendação e nível de evidência científica, com 3.488 pacientes com THB tipo I ou II em monoterapia ou como adjuvante, quando comparada com o lítio.²³

Uma revisão de ensaios clínicos randomizados mostrou que os antipsicóticos estão associados a uma maior probabilidade de obter uma resposta terapêutica na mania ou depressão bipolar, e apresentam a mesma eficácia antidepressiva do lítio, porém são mais eficazes na gravidade dos distúrbios do sono.²⁴

Além disso, esta droga apresenta uma predição positiva na análise dos parâmetros relacionados à qualidade de vida dos pacientes com THB¹⁷. Devido ao grande número de evidências científicas da grande eficácia da quetiapina, bem como o estudo que apresenta uma maior quantidade de estudos com mais alto grau de recomendação, portanto de confiabilidade, acredita-se que este medicamento apresenta grande potencial de substituição do lítio em alguns casos terapêuticos. Porém, é importante destacar que este antipsicótico também está relacionado com efeitos colaterais, como sedação, sonolência, tontura, fadiga, constipação, boca seca, aumento do apetite e ganho de peso.

Um outro antipsicótico de segunda geração que tem mostrado grande eficácia em pacientes e sido recomendado para o tratamento agudo e de manutenção do THB I é a olanzapina. A revisão de Monti (2016)²² mostra a eficácia do tratamento com olanzapina em pacientes com THB I ou II que apresentavam episódio depressivo maior, bem como melhora do sono nestes pacientes. Os achados de Muneer (2016)¹⁵ mostram que a monoterapia com olanzapina melhorou os principais sintomas depressivos do THB tipo I. Ainda, a olanzapina em combinação com a fluoxetina é aprovada pela FDA para o tratamento da depressão bipolar aguda em adultos. Com relação a avaliação da qualidade de vida, o estudo observacional de Kutzelnigg et al. (2014)²⁵ mostra que não há diferença significativa na melhora dos itens relacionados a qualidade de vida entre os doentes em tratamento com olanzapina em monoterapia e os que tomaram olanzapina em associação com outros medicamentos.

A risperidona também pertencente a esta mesma classe de drogas e foi aprovada pelo FDA como injeção de ação prolongada para o tratamento de manutenção do THB I como monoterapia e terapia adjuvante com estabilizador de humor. Com relação a análise de sua eficácia, Muneer (2016)¹⁵ apresenta evidências de seu efeito em episódios maníacos e mistos de THB tipo I demonstrada em diversos ensaios clínicos randomizados. Ainda, a metanálise de Temmingh et al., (2018)²⁶, avaliou se este medicamento também apresentaria eficácia em pacientes com diagnóstico duplo de doença mental severa, porém observou-se que não existem evidências suficientes para determinar os efeitos da risperidona em comparação com outros antipsicóticos neste aspecto clínico. Não foi encontrada na busca realizada e critérios do estudo artigos que avaliassem a qualidade de vida relacionada a esta droga.

Além das drogas acima citadas, outros antipsicóticos atípicos foram avaliados quanto sua eficácia na presente revisão. Uma delas, a lurasidona apresentou eficácia em episódios de depressão bipolar, e ainda foi relacionada a menos efeitos colaterais que outras drogas da mesma classe²⁷. Ainda, a monoterapia com lurasidona se mostrou mais eficaz que a terapia adjuvante (lurasidona + lítio ou valproato) nos aspectos relacionados qualidade de vida de pacientes com THB^{28, 2}. A Asenapina também apresentou grande eficácia no tratamento da mania associada ao transtorno bipolar tipo I⁷, e ainda tem sido amplamente avaliada por ter um maior

custo benefício e mais anos de vida ajustados pela qualidade, quando comparado com a olanzapina^{3-4, 29}.

Outros fármacos deste grupo, como a clozapina e a ziprasidona estão associadas em pacientes com transtorno bipolar com um episódio depressivo agudo com a melhora a indução do sono, a continuidade do sono e a arquitetura do sono²². Porém, a revisão de Muneer (2016)¹⁵ conclui que ziprasidona não tem eficácia na depressão bipolar. Além desta droga, o Aripiprazol também se mostra eficaz em episódios de mania em adultos, porém leva ao surgimento de efeitos colaterais³⁰. Um outro fármaco avaliado nesta revisão, o topiramato apresentou-se menos eficaz em episódios afetivos de THB, quando comparado ao lítio³¹.

Apesar de um grande número de antipsicóticos descritos como eficazes no tratamento de episódios de THB relatados nesta revisão, poucos são estudos com alto grau de recomendação e nível de evidência científica nos últimos anos. Desta forma, nesta classe de drogas destacam-se a quetiapina e a asenapina, com melhores avaliações com relação à eficácia e a qualidade de vida, apresentando, neste estudo, avaliações melhores que os estabilizadores de humor lítio e valproato.

5 CONCLUSÃO

A partir da análise desta revisão integrativa, pode-se observar que apesar do lítio ser amplamente utilizado no tratamento do THB, outras drogas, como o antipsicótico atípico quetiapina apresenta grande potencialidade no tratamento desta condição. Além disso, esta apresentou artigos melhores avaliados quanto ao grau de recomendação e nível de evidência científica, principalmente em aspectos relacionados à qualidade de vida. Dessa forma, sugere-se que os clínicos observem os efeitos colaterais relativos a essas drogas, bem como uma melhor avaliação quanto ao quadro clínico do paciente para melhor recomendação de um desses medicamentos.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por todas as realizações, aos familiares por toda a força, aos amigos pelo companheirismo, ao orientador Mário Abel por todo o suporte e confiança e ao Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP). Sem vocês nada disso seria possível.

REFERÊNCIAS

1. Samalin L, Honciuc M, Boyer L, de Chazeron I, Blanc O, Abbar M et al. Efficacy of shared decision-making on treatment adherence of patients with bipolar disorder: a cluster randomized trial (ShareD-BD). *BMC Psychiatry*. 2018;18(1).
2. Rajagopalan K, Bacci E, Ng-Mak D, Wyrwich K, Pikalov A, Loebel A. Effects on health-related quality of life in patients treated with lurasidone for bipolar depression: results from two placebo controlled bipolar depression trials. *BMC Psychiatry*. 2016;16(1).
3. Caresano C, Di Sciascio G, Fagiolini A, Maina G, Perugi G, Ripellino C et al. Cost-Effectiveness of Asenapine in the Treatment of Patients with Bipolar I Disorder with Mixed Episodes in an Italian Context. *Advances in Therapy*. 2014;31(8):873-890.
4. Sawyer L, Azorin J, Chang S, Rinciog C, Guiraud-Diawara A, Marre C et al. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes. *Journal of Medical Economics*. 2014;17(7):508-519.
5. Young A, Grunze H. Physical health of patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2013;127:3-10.
6. Reilly-Harrington N, Sylvia L, Leon A, Shesler L, Ketter T, Bowden C et al. The Medication Recommendation Tracking Form: A novel tool for tracking changes in prescribed medication, clinical decision making, and use in comparative effectiveness research. *Journal of Psychiatric Research*. 2013;47(11):1686-1693.
7. Vieta E, Montes J. A Review of Asenapine in the Treatment of Bipolar Disorder. *Clinical Drug Investigation*. 2017;38(2):87-99.
8. Ganong L. Integrative reviews of nursing research. *Research in Nursing & Health*. 1987;10(1):1-11.

9. Souza M, Silva M, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. Einstein (São Paulo). 2010;8(1):102-106.
10. Richardson R. Pesquisa social; metodos e tecnicas. Sao Paulo: Atlas; 1985.
11. Souza M, Silva M, Carvalho R. Integrative review: what is it? How to do it?. Einstein (São Paulo). 2010;8(1):102-106.
12. Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence (March 2009) - CEBM [Internet]. CEBM. 2019 [cited 20 January 2019]. Available from: <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
13. Nery L, Eltz N, Martins L, Guerim L, Pereira T, Bogo M et al. Sustained behavioral effects of lithium exposure during early development in zebrafish: Involvement of the Wnt- β -catenin signaling pathway. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014;55:101-108.
- 14 Berk M, Daglas R, Dandash O, Yücel M, Henry L, Hallam K et al. Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: Randomised controlled trial. British Journal of Psychiatry. 2017;210(6):413-421.
15. Muneer A. Pharmacotherapy of Acute Bipolar Depression in Adults: An Evidence Based Approach. Korean Journal of Family Medicine. 2016;37(3):137.
- 16 McKnight R, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2012;379(9817):721-728.
- 17 Sylvia L, Friedman E, Kocsis J, Bernstein E, Brody B, Kinrys G et al. Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2013;151(2):722-727.
- 18 Sylvia L, Rabideau D, Nierenberg A, Bowden C, Friedman E, Iosifescu D et al. The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder. Journal of Affective Disorders. 2014;169:144-148.
- 19 Cipriani A, Reid K, Young A, Macritchie K, Geddes J. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;

20 Seeman P. Atypical Antipsychotics: Mechanism of Action. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2002;47(1):29-40.

21 Chen W, DeVaugh-Geiss A, Palmer L, Princic N, Chen Y. Patterns of atypical antipsychotic therapy use in adults with bipolar I disorder in the USA. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2013;28(5):428-437.

22 Monti J. The effect of second-generation antipsychotic drugs on sleep parameters in patients with unipolar or bipolar disorder. *Sleep Medicine*. 2016;23:89-96.

23 Suttajit S, Srisurapanont M, Maneeton N, Maneeton B. Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Drug Design, Development and Therapy*. 2014;827.

24 Styczeń K, Datka W, Jaeschke R, Drozdowicz K, Siwek M, Dudek D. The place of quetiapine extended release in the treatment of mental disorders. *Psychiatria Polska*. 2015;49:67-80.

25 Kutzelnigg A, Kopeinig M, Chen C, Fábíán Á, Pujol-Luna M, Shin Y et al. Compliance as a stable function in the treatment course of bipolar disorder in patients stabilized on olanzapine: results from a 24-month observational study. *International Journal of Bipolar Disorders*. 2014;2(1).

26 Temmingh H, Williams T, Siegfried N, Stein D. Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;

27 Carta M, Moro M, Nardi A, Calabrese J. Potential use of lurasidone for the treatment of bipolar psychosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2015;24(4):575-584.

28 Calabrese J, Rajagopalan K, Ng-Mak D, Bacci E, Wyrwich K, Pikalov A et al. Effect of lurasidone on meaningful change in health-related quality of life in patients with bipolar depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 2016;31(3):147-154.

29 Lachaine J, Beauchemin C, Mathurin K, Gilbert D, Beillat M. Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder in Canada. *BMC Psychiatry*. 2014;14(1).

30 Brown R, Taylor M, Geddes J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;

31 Pigott K, Galizia I, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young A. Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;.

32 Miranda A, Moreira F, Teixeira A. The preclinical discovery and development of quetiapine for the treatment of mania and depression. Expert Opinion on Drug Discovery. 2017;12(5):525-535.

33 Driscoll K, Sit D, Moses-Kolko E, Pinheiro E, Yang A, Ciolino J et al. Mood symptoms in pregnant and postpartum women with bipolar disorder: a naturalistic study. Bipolar Disorders. 2017;19(4):295-304.

Figura 2 – Instrumento validado por Ursi (2005)

A. Identificação	
Título do artigo _____	
Título do periódico _____	
Autores _____	Nome _____ Local de trabalho _____ Graduação _____
País _____	
Idioma _____	
Ano de publicação _____	
B. Instituição sede do estudo	
Hospital _____	
Universidade _____	
Centro de pesquisa _____	
Instituição única _____	
Pesquisa multicêntrica _____	
Outras instituições _____	
Não identifica o local _____	
C. Tipo de publicação	
Publicação de enfermagem _____	
Publicação médica _____	
Publicação de outra área da saúde, Qual? _____	
D. Características metodológicas do estudo	
1. Tipo de publicação	1.1 Pesquisa () Abordagem quantitativa () Delineamento experimental () Delineamento quase-experimental () Delineamento não-experimental () Abordagem qualitativa 1.2 Não pesquisa () Revisão de literatura () Relato de experiência () Outras _____
2. Objetivo ou questão de investigação	
3. Amostra	3.1 Seleção () Randômica () Conveniência () Outra _____ 3.2 Tamanho (n) () Inicial _____ () Final _____ 3.3 Características Idade _____ Sexo: M () F () Raça _____ Diagnóstico _____ Tipo de cirurgia _____ 3.4 Critérios de inclusão/exclusão dos sujeitos _____
4. Tratamento dos dados	
5. Intervenções realizadas	5.1 Variável independente _____ 5.2 Variável dependente _____ 5.3 Grupo controle: sim () não () 5.4 Instrumento de medida: sim () não () 5.5 Duração do estudo _____ 5.6 Métodos empregados para mensuração da intervenção _____
6. Resultados	
7. Análise	7.1 Tratamento estatístico _____ 7.2 Nível de significância _____
8. Implicações	8.1 As conclusões são justificadas com base nos resultados _____ 8.2 Quais são as recomendações dos autores _____
9. Nível de evidência	
E. Avaliação do rigor metodológico	
Clareza na identificação da trajetória metodológica no texto (método empregado, sujeitos participantes, critérios de inclusão/exclusão, intervenção, resultados)	
Identificação de limitações ou vieses	

Fonte: Ursi (2005)

Tabela 2- Síntese dos artigos relacionados à avaliação da eficácia de drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar

Artigo	Autor e ano	Intervenção utilizada/ Tipo de estudo	Desfecho
Aripiprazole alone or in combination for acute mania (Review)	BROWN; TAYLOR; GEDDES (2013) ³⁰	Aripiprazol/ Revisão de ensaios clínicos randomizados controlados	O aripiprazol (APZ) é eficaz para a mania em adultos, crianças e adolescentes, embora sua utilização conduza a distúrbios gastrointestinais e distúrbios do movimento. O local preciso do APZ na terapia permanece incerto
Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder (Review)	CIPRIANE et al. (2013) ¹⁹	Valproato/ Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados controlados	Evidência limitada quanto a eficácia do valproato no tratamento a longo prazo do THB. Clínicos e pacientes devem considerar o perfil de aceitabilidade e tolerabilidade ao escolher entre o lítio e o valproato - sua combinação ou outros agentes - a longo prazo
Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis	SUTTAJIT et al. (2014) ²³	Quetiapina/ metanálise	Revisão sistemática e A monoterapia com quetiapina foi eficaz na depressão bipolar aguda e na prevenção da mania/hipomania. Seus efeitos colaterais comuns são extrapiramidais, como sedação, sonolência, tontura, fadiga, constipação, boca seca, aumento do apetite e ganho de peso
Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial	BERK et al (2017) ¹⁴	Quetiapina <i>versus</i> Lítio/ Ensaio clínico randomizado	O lítio mostrou maior eficácia terapêutica que a quetiapina nos estágios iniciais e na fase de manutenção
The effect of second-generation antipsychotic drugs on sleep	MONTI (2016) ²²	Clozapina, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Ziprasidona/ Revisão narrativa	A olanzapina apresentou uma melhoria na continuidade do sono em pacientes com

parameters in patients with unipolar or bipolar disorder			THB. Essa atuação reduz os episódios depressivos maiores, pensamentos de morte, ideação suicida ou tentativa de suicídio
Pharmacotherapy of Acute Bipolar Depression in Adults: An Evidence Based Approach	MUNEER (2016) ¹⁵	Lítio e anticonvulsivantes, Carbamazepina/Oxcarbazepina/Eslicarbazepina, Divalproex de Sódio, Lamotrigina, Topiramato, Gabapentina/Pregabalina, Gabapentin, Enacarbil e antipsicóticos atípicos / Revisão narrativa	Aborda os principais psicotrópicos para depressão bipolar e informa a gestão moderna desta doença crônica destacando opções terapêuticas baseadas em evidência
Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults	PIGOTT et al. (2016) ³¹	Topiramato/ Revisão sistemática de estudos clínicos randomizados controlados	Não é possível tirar conclusões firmes sobre o uso de topiramato na prática clínica a partir desta evidência. Esta mostrou que o lítio é mais eficaz que o topiramato quando usado como monoterapia no tratamento de episódios afetivos no THB
A Review of Asenapine in the treatment of Bipolar	VIETA; MONTES (2017) ⁷	Asenapina/ Revisão de estudos clínicos randomizados controlados	A asenapina é eficaz no tratamento agudo, e crônico de episódios maníacos e mistos. Reduz rapidamente os sintomas da mania, e é particularmente eficaz no tratamento de episódios mistos
The preclinical discovery and development of quetiapine for the treatment of mania and depression	MIRANDA; MOREIRA; TEIXEIRA, 2017 ³²	Quetiapina/ Revisão de estudos pré-clínicos	A quetiapina tem efeito antidepressivo através da regulação de sistemas envolvidos diretamente ou indiretamente com o sistema nervoso central
Mood symptoms in pregnant and postpartum women with bipolar disorder: a naturalistic study	DRISCOLL et al. (2017) ³³	Lítio, anticonvulsivantes, antipsicóticos ou antidepressivos sozinhos ou em combinação/ Estudo observacional	As gestantes apresentaram sintomas residuais leves de depressão, independente da farmacoterapia
Risperidone versus other	TEMMING H et al.	Risperidona/ Revisão sistemática e metanálise	Não existem evidências

antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse	(2018) ²⁶		suficientes para determinar os efeitos da risperidona em comparação com outros antipsicóticos em pessoas com um diagnóstico duplo. Poucos ensaios compararam a risperidona com agentes de primeira geração, levando a uma aplicabilidade limitada
The place of quetiapine extended release in the treatment of mental disorders	STYCZEN et al. (2015) ²⁴	Quetiapina/ Revisão de ensaios clínicos	Sugere que o tratamento com QUE-XR está associado a uma maior probabilidade de obter uma resposta terapêutica ou remissão em pacientes com mania ou depressão bipolar
Potential use of lurasidone for the treatment of bipolar psychosis	CARTA et al. (2015) ²⁷	Lurasidona/ Revisão Narrativa	A Lurasidona demonstrou ser eficaz no tratamento do THB em episódios de depressão e em episódios psicóticos

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA (2019)

Tabela 3- Classificação dos artigos selecionados quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência

ESTABILIZADORES DE HUMOR				
Autor (ano)	Intervenção	GR*	Nível de evidência	Resultado
BERK et al (2017) ¹⁴	Lítio	A	1B	Eficaz
MUNEER (2016) ¹⁵	Lítio	0	0	Ineficaz
DRISCOLL et al., (2017) ³³	Lítio	B	2C	Eficaz
CIPRIANE et al (2013) ¹⁹	Valproato	A	1A	Evidência limitada
MUNEER (2016) ¹⁵	Valproato	0	0	Eficaz no THB I
MUNEER (2016) ¹⁵	Carbamazepina/ Oxcarbazepina/ Eslicarbazepina	0	0	Eficaz
PIGOTT et al., (2016) ³¹	Topiramato	A	1A	Eficaz
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (SEGUNDA GERAÇÃO)				
Autor (ano)	Intervenção	GR*	Nível de evidência	Resultado
BROWN; TAYLOR; GEDDES (2013) ³⁰	Aripiprazol	A	1 A	Eficaz
MONTI (2016) ²²	Clozapina	0	0	Eficaz
MUNEER (2016) ¹⁵	Risperidona	0	0	Eficaz
TEMMINGH et al., (2018) ²⁶	Risperidona	A	1A	Evidências limitadas
MONTI (2016) ²²	Olanzapina	0	0	Eficaz
MUNEER (2016) ¹⁵	Olanzapina	0	0	Eficaz
MONTI (2016) ²²	Quetiapina	0	0	Eficaz
SUTTAJIT et al., (2014) ²³	Quetiapina	A	1A	Eficaz
MUNEER (2016) ¹⁵	Quetiapina	0	0	Eficaz
MIRANDA; MOREIRA; TEIXEIRA, 2017 ³²	Quetiapina	D	5	Eficaz
STYCZEŃ et al. (2015) ²⁴	Quetiapina	A	1A	Eficaz
MONTI (2016) ²²	Ziprasidona	0	0	Eficaz

MUNEER (2016) ¹⁵	Ziprasidona	0	0	Ineficaz
VIETA; MONTES (2017) ⁷	Asenapina	A	1A	Eficaz
CARTA et al. (2015) ²⁷	Lurasidona	D	5	Eficaz

*Grau de recomendação

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA (2019)

Tabela 4- Síntese dos artigos relacionados à avaliação da qualidade de vida relacionado a drogas terapêuticas no tratamento do Transtorno de Humor Bipolar

Artigo	Autor e ano	Intervenção utilizada/ Tipo de estudo	Desfecho
Effects on health-related quality of life in patients treated with lurasidone for bipolar depression: results from two placebo controlled bipolar depression trials	RAJAGOPALAN et al. (2016) ²	Lurasidona/ Ensaio clínico randomizado, controlado	A terapia adjuvante (lurasidona + lítio ou valproato) se mostrou menos eficaz que a monoterapia com lurasidona na qualidade de vida relacionada à saúde do paciente
The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder	SYLVIA et al. (2014) ¹⁸	Lítio/ Ensaio Clínico Randomizado	O cuidado otimizado para o transtorno bipolar melhora a qualidade de vida e a funcionalidade, sem nenhum benefício adicional de doses moderadas adjuntas de lítio. A sobrecarga de doença e os estressores psicossociais associaram-se a pior qualidade de vida e menor funcionamento em indivíduos com THB
Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder	SYLVIA et al. (2013) ¹⁷	Quetiapina versus lítio/ Estudo transversal	Parece haver uma relação específica de humor entre frequência e polaridade do exercício, de modo que a depressão está associada a menos exercícios e mania a mais exercício em indivíduos com THB
Compliance as a stable function in the treatment course of bipolar disorder in patients stabilized on olanzapine: results from a 24-month observational study	KUTZELNIGG et al. (2014) ²⁵	Olanzapina/ Estudo Observacional prospectivo, não-intervencional	Não foi observada diferença significativa na adesão entre os doentes em tratamento com olanzapina (OLZ) em monoterapia e os que tomaram OLZ em associação com outros medicamentos
Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of patients with bipolar I disorder with mixed episodes in an Italian context	CARESANO et al. (2014) ³	Asenapina/ Modelo probabilístico	Asenapina (ASE) resultou ser dominante sobre Olanzapina; O ASE foi associado a custos diretos mais baixos (internações evitadas) e melhor qualidade de vida
Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes	SAWYER (2014) ⁴	Asenapina/ Análise de dois ensaios clínicos C4	Os resultados sugerem que a asenapina é uma alternativa custo-efetiva à olanzapina em pacientes com episódios mistos de THB I, e pode ter vantagens específicas nesta população, levando a economias no setor de saúde e melhores resultados

Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder in Canada	<u>LACHAINE</u> et al (2014) ²⁹	Asenapina/ Modelo probabilístico	No tratamento do THB, a asenapina (ASE) é dominante sobre a olanzapina, tanto do ponto de vista do Ministério da Saúde como de uma perspectiva social. A ASE está associada a custos mais baixos e mais anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs)
Effect of lurasidone on meaningful change in health-related quality of life in patients with bipolar depression	CALABRESE et al. (2016) ²⁸	Lurasidona/ Análise de ensaios clínicos controlados randomizados	A monoterapia com lurasidona de curto prazo e terapia adjuvante é associada clinicamente a uma melhoria significativa na qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com depressão bipolar

Fonte: Autoria própria (2019)

Tabela 5- Classificação dos artigos relativos a qualidade de vida em pacientes com Transtorno do Humor bipolar quanto ao grau de recomendação e níveis de evidência

ESTABILIZADORES DE HUMOR				
Autor (ano)	Intervenção	GR*	Nível de evidência	Resultado
SYLVIA et al. (2014) ¹⁸	Lítio	B	2B	Sem associação significativa
SYLVIA et al. (2013) ¹⁷	Lítio	A	1B	Sem associação significativa
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS (SEGUNDA GERAÇÃO)				
Autor (ano)	Intervenção	GR*	Nível de evidência	Resultado
KUTZELNIGG et al. (2014) ²⁵	Olanzapina	B	2C	Predição positiva
SYLVIA et al. (2013) ¹⁷	Quetiapina	B	2B	Predição positiva
				Predição positiva
CARESANO et al. (2014) ³	Asenapina	0	0	Predição positiva
SAWYER (2014) ⁴	Asenapina	B	2B	Predição positiva
				Predição positiva
<u>LACHAINE</u> et al. (2014) ²⁹	Asenapina	0	0	Predição positiva
RAJAGOPALAN et al. (2016) ²	Lurasidona	B	2B	
CALABRESE et al. (2016) ²⁸	Lurasidona	B	2B	

*Grau de recomendação

Fonte: AUTORIA PRÓPRIA (2019)

6 CONCLUSÃO

A partir da análise desta revisão integrativa, pode-se observar que apesar do lítio ser amplamente utilizado no tratamento do transtorno de humor bipolar, outras drogas, como o antipsicótico atípico quetiapina apresenta grande potencialidade no tratamento desta condição. Além disso, esta droga apresentou artigos melhor avaliados quanto ao grau de recomendação e nível de evidência científica, principalmente a aspectos relacionados a qualidade de vida nesta revisão.

Ainda, sugere-se que os clínicos observem os efeitos colaterais relativos a essas drogas, bem como uma melhor avaliação quanto ao quadro clínico do paciente para melhor recomendação de um desses medicamentos.

REFERÊNCIAS

- BERK, M. *et al.* Quetiapine v. lithium in the maintenance phase following a first episode of mania: randomised controlled trial. **The British Journal of Psychiatry**, v. 210, n. 6, p. 413-421, 2017.
- BROWN, R.I; TAYLOR, M. J.; GEDDES, J. Aripiprazole alone or in combination for acute mania. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 12, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005000.pub2>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005000.pub2/abstract>. Acesso em 15 de novembro de 2018.
- CALABRESE, J. *et al.* Effect of lurasidone on meaningful change in health-related quality of life in patients with bipolar depression. **International clinical psychopharmacology**, v. 31, n. 3, p. 147-154, 2016.
- CARESANO, C. *et al.* Cost-Effectiveness of Asenapine in the Treatment of Patients with Bipolar I Disorder with Mixed Episodes in an Italian Context. **Advances In Therapy**, v. 31, n. 8, p.873-890, 2014.
- CARTA, M. G. *et al.* Potential use of lurasidone for the treatment of bipolar psychosis. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 24, n. 4, p. 575-584, 2015.
- CHEN, W. *et al.* Patterns of atypical antipsychotic therapy use in adults with bipolar I disorder in the USA. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, v. 28, n. 5, p. 428-437, 2013.
- CIPRIANI, A. *et al.* Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 10, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003196.pub2>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003196.pub2/bstract>. Acesso em 15 de novembro de 2018.
- DELLOSSO, B.; KETTER, T. A. Use of adjunctive stimulants in adult bipolar depression. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, v. 16, n. 01, p.55-68, 13 abr. 2012.
- DE SOUZA, M. T.; DA SILVA, M. D.; DE CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.
- DRISCOLL, K. E. *et al.* Mood symptoms in pregnant and postpartum women with bipolar disorder: a naturalistic study. **Bipolar disorders**, v. 19, n. 4, p. 295-304, 2017.
- GANONG, L. H. Integrative reviews of nursing research. **Research in Nursing & Health**, v. 10, n. 1, p. 1-10, 1987

GODMAN, B. The need for cost-effective choices to treat patients with bipolar 1 disorders including asenapine. **Journal of Medical Economics**, v. 18, n. 11, p.871-873, 2015.

KUTZELNIGG, A. *et al.* Compliance as a stable function in the treatment course of bipolar disorder in patients stabilized on olanzapine: results from a 24-month observational study. **International journal of bipolar disorders**, v. 2, n. 13, p. 1-14, 2014.

LACHAINE, J. *et al.* Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar disorder in Canada. **Bmc Psychiatry**, v. 14, n. 16, p. 1-9, 2014.

LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000100, 2009.

MCKNIGHT, R.. F. *et al.* Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet**, v. 379, n. 9817, p. 721-728, 2012.

MIRANDA, A. S.; MOREIRA, F. A.; TEIXEIRA, A. L. The preclinical discovery and development of quetiapine for the treatment of mania and depression. **Expert opinion on drug discovery**, v. 12, n. 5, p. 525-535, 2017.

MONTI, J. M. The effect of second-generation antipsychotic drugs on sleep parameters in patients with unipolar or bipolar disorder. **Sleep medicine**, v. 23, p. 89-96, 2016.

MUNEER, A. Pharmacotherapy of acute bipolar depression in adults: an evidence based approach. **Korean journal of family medicine**, v. 37, n. 3, p. 137-148, 2016.

NERY, L.R. *et al.* Sustained behavioral effects of lithium exposure during early development in zebrafish: involvement of the Wnt- β -catenin signaling pathway. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 55, p.101-8, 2014.

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE. **Levels of Evidence and Grades of Recommendations**. Disponível em URL: http://cebm.jr2.ox.ac.uk/docs/old_levels.html. Acesso em 20 de janeiro de 2019.

PIGOTT, K. *et al.* Topiramate for acute affective episodes in bipolar disorder in adults. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003384.pub3>. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003384.pub3/abstract>. Acesso em: 15 de novembro de 2018.

PRICKAERTS, J. *et al.* Transgenic mice overexpressing glycogen synthase kinase 3 β : a putative model of hyperactivity and mania. **Journal of Neuroscience**, v. 26, n. 35, p. 9022-9029, 2006.

RAJAGOPALAN, K. *et al.* Effects on health-related quality of life in patients treated with lurasidone for bipolar depression: results from two placebo controlled bipolar depression trials. **Bmc Psychiatry**, v. 16, n. 157, p. 1-9, 2016.

REJ, S. *et al.* Attitudes towards pharmacotherapy in late-life bipolar disorder. **International Psychogeriatrics**, v. 28, n. 6, p.945-950, 2016.

REILLY-HARRINGTON, N. A. *et al.* The Medication Recommendation Tracking Form: A novel tool for tracking changes in prescribed medication, clinical decision making, and use in comparative effectiveness research. **Journal of Psychiatric Research**, v. 47, n. 11, p.1686-1693, 2013.

RICHARDSON, R. J. **Pesquisa Social: métodos e técnicas**. São Paulo: Ed. Atlas, 1985.

SAMALIN, L. *et al.* Efficacy of shared decision-making on treatment adherence of patients with bipolar disorder: a cluster randomized trial (ShareD-BD). **Bmc Psychiatry**, v. 18, n. 103, p. 1-10, 2018.

SAWYER, L. *et al.* Cost-effectiveness of asenapine in the treatment of bipolar I disorder patients with mixed episodes. **Journal of Medical Economics**, v. 17, n. 7, p.508-519, 2014.

SEEMAN, P. Atypical antipsychotics: mechanism of action. **Focus**, v. 47, n. 1, p. 27-58, 2004.

SOUZA, M.; SILVA, M.; CARVALHO, R. **Integrative review: what is it? How to do it?**. Einstein (São Paulo), v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010.

STETLER, C.B. *et al.* Utilization-focused integrative reviews in a nursing service. **Applied Nursing Research**, v. 11, n. 4, p.195-206, 1998.

STYCZEŃ, K. *et al.* The place of quetiapine extended release in the treatment of mental disorders. **Psychiatria Polska**, v. 49, n. 1, p.67-80, 2015.

SUTTAJIT, S. *et al.* Quetiapine for acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. **Drug design, development and therapy**, v. 8, p. 827-838, 2014.

SYLVIA, L. G. *et al.* Association of exercise with quality of life and mood symptoms in a comparative effectiveness study of bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 151, n. 2, p.722-727, 2013.

SYLVIA, L. G. *et al.* The effect of personalized guideline-concordant treatment on quality of life and functional impairment in bipolar disorder. **Journal of affective disorders**, v. 169, p. 144-148, 2014.

TEMMINGH, H. S. *et al.* Risperidone versus other antipsychotics for people with severe mental illness and co-occurring substance misuse. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011057.pub2>. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011057.pub2/abstract>. Acesso em 15 de novembro de 2018.

VIETA, E.; MONTES, J. A Review of Asenapine in the Treatment of Bipolar Disorder. **Clinical Drug Investigation**, v. 38, n. 2, p.87-99, 2017.

WHITTEMORE, R.; KNAFL K. The integrative review: update methodology. **Journal of Advanced Nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

YATHAM, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. **Bipolar disorders**, v. 15, n. 1, p. 1-44, 2013.

YOUNG, A. H.; GRUNZE, H. Physical health of patients with bipolar disorder. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 127, p.3-10, 2013.

ANEXO A – NORMAS PARA SUBMISSÃO NA REVISTA DEBATES EM PSQUIATRIA

Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores.

- A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao editor".
- O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Diretrizes para Autores, na página Sobre a Revista.

Diretrizes para Autores

Envio do Manuscrito Para Submissão

Tipos de Trabalhos:

- Editorial: Comentário crítico a convite dos Editores. O texto deve conter até 900 palavras e um máximo de 5 referências.
- Artigos Originais: Artigos destinados a comunicar resultados de pesquisa original inédita, experiências clínicas ou outras contribuições originais. O texto deve conter até 4.500 palavras (excluindo resumo e referências). No caso de trabalho experimental incluir introdução, material e métodos, resultados, discussão, conclusões e agradecimentos. O resumo deverá ter um máximo de 250 palavras e 3 palavras-chaves, incluindo uma versão em inglês. O texto deverá conter até 40 referências e no máximo 5 tabelas ou figuras. Em agradecimentos, adicionar uma breve declaração de conflito de interesses.
- Comunicação breve: Artigos originais destinados a comunicar pequenas experiências ou comunicações preliminares abordando campos de interesse para a psiquiatria. O texto deve conter até 1500 palavras sem resumo e sem palavras-

chaves, um máximo de 10 referências e 1 tabela ou figura.

- Artigo de revisão: Artigos que constituem de avaliação crítica e sistemática da literatura sobre um assunto atual ou relativo ao progresso da psiquiatria. O texto deve conter até 4.500 palavras (excluindo resumo e referências), resumo com 3 palavras-chaves e respectivas versões em inglês, 80 referências e no máximo 5 tabelas ou figuras.

- Artigo de Atualização: Artigos destinados a descrever informações atuais sobre tema de interesse para uma determinada especialidade, uma nova técnica ou método. O texto deve conter até 3000 palavras (excluindo resumo e referências) e 30 referências.

- Cartas: Comunicações que visam a discutir artigos publicados na revista, sua linha editorial ou sobre temas de relevância científica. Os autores dos artigos citados serão convidados a responder. O texto deve conter até 600 palavras, um máximo de 5 referências e 1 tabela ou figura.

- Casos clínicos: Trabalhos contendo dados descritivos de um ou mais casos clínicos de grande interesse e raros e que apresentem uma breve revisão da literatura sobre os aspectos clínicos e terapêuticos. O texto deve conter até 1500 palavras e 15 referências.

- Casos referentes a intervenções (diagnósticas ou terapêuticas) em seres humanos serão aceitos da seguinte forma: (1) Nas condições em que existir a possibilidade de o paciente assinar um termo de consentimento, esta é a documentação preferencial. Isto inclui paciente que de imediato o clínico vê interesse no seu relato e que está acessível quando da decisão pelo clínico do relato; (2) Nas condições em que o paciente não tiver a possibilidade de assinar. Isto inclui casos em que o paciente já teve alta ou está inacessível ou por alguma razão não apresenta condições cognitivas de ler ou assinar uma documentação nem seus familiares. Neste caso, duas alternativas serão aceitas: uma carta da comissão de ética do Hospital ou da Instituição na qual o médico atendeu o caso; em casos que não houver esta comissão, uma carta assinada pelo médico responsabilizando-se pela divulgação dos dados e explicitamente demonstrando que está tomando todos os cuidados para tornar o caso não identificável, trocando e omitindo dados que permitam a sua identificação.

- Resenhas de livros: Revisão breve e crítica de livros recentes de interesse para a

área da psiquiatria e que possam dar ao leitor uma visão geral da obra. O texto deve contar até 900 palavras.

Requisitos Técnicos:

- a) Arquivo em Word, digitado em espaço simples, fonte Arial, tamanho 12, com páginas numeradas em algarismos arábicos, iniciando cada seção em uma nova página, na sequência: página de título, resumo, palavra-chaves (descritores), abstract, keywords, texto, agradecimentos, referências, tabelas e legendas.
- b) permissão para reprodução do material fotográfico do paciente ou retirado de outro autor aprovando a utilização das imagens em periódicos científicos.
- c) aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), quando referente a pesquisas com seres humanos. É obrigatória a apresentação do número do protocolo de aprovação da Comissão de Ética da instituição onde a pesquisa foi realizada.
- d) carta assinada por todos os autores afirmando o ineditismo do trabalho assim como a responsabilidade pelo conteúdo enviado e cedendo o direito de exclusividade à Associação Brasileira de Psiquiatria. Todas as pessoas designadas como autores devem ter participado suficientemente no trabalho para assumir responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve ser baseado somente em 1) contribuições substanciais para a concepção e delineamento, coleta de dados ou análise e interpretação dos dados; 2) redação ou revisão crítica do artigo em relação ao conteúdo intelectualmente importante; 3) aprovação final da versão a ser publicada. Os editores podem solicitar aos autores que justifiquem quando o total de autores excederem a oito. Não será permitida a inclusão de um novo autor após o recebimento da primeira revisão feita pelos pareceristas. Caso haja, devem ser declaradas na seção de agradecimentos.
- e) declaração de conflito de interesse e fonte de financiamento deve ser declarada na seção de agradecimentos. A não existência de conflito de interesse também deve ser declarada.

Termo de Responsabilidade – Modelo

Eu (nós), autor (autores) do trabalho intitulado (colocar o título), o qual submetemos à apreciação da Revista Debates em Psiquiatria declaramos que trata-se de um artigo original que nunca foi publicado ou enviado a outra revista, e cedemos a Associação Brasileira de Psiquiatria o direito de exclusividade sobre a comercialização, edição e publicação na forma impressa e online.

Data, Assinatura de todos os Autores

Forma e preparação de manuscritos

As normas da revista são baseadas no formato proposto pelo International Committee of Medical Journal Editors e publicado no artigo: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals, versão de fevereiro de 2006 disponível em: <http://www.icmje.org/> .

Estrutura Geral do Manuscrito

1. Página de Identificação: deve conter: a) título do manuscrito em português e inglês que deverá ser conciso, porém informativo; b) título resumido em português com até 50 caracteres; c) nome completo dos autores numerados e suas afiliações acadêmicas ou institucionais; d) nome, endereço completo, e e-mail do autor responsável e a quem deve ser encaminhada a correspondência; e) identificar o tipo de manuscrito: artigo original, artigo de revisão etc. ; f) citar fontes de auxílio à pesquisa ou indicação de financiamentos relacionados ao trabalho assim como conflito de interesse (caso não haja, colocar inexistentes).
2. Resumo e descritores: a segunda página deve conter o resumo, em português e inglês com no máximo 250 palavras. O resumo tem por objetivo fornecer uma visão clara das principais partes do trabalho, ressaltando os dados mais significativos, aspectos novos do conteúdo e conclusões do trabalho. Não devem ser utilizados símbolos, fórmulas, equações e abreviaturas. Abaixo do resumo/abstrac, especificar os descritores/keywords que definam o

assunto do trabalho: três palavras-chaves. Os descritores deverão ser baseados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) publicado pela Bireme, que é uma tradução do MeSH (Medical Subject Headings) da National Library of Medicine e disponível no endereço eletrônico: www.bireme.br, seguir para: terminologia em saúde – consulta ao DeCS; ou diretamente no endereço: <http://decs.bvs.br>. Deverão ser utilizados sempre os descritores exatos.

3. Texto: deverá obedecer à estrutura exigida para cada tipo de trabalho. Abreviaturas devem ser evitadas. Quando necessária a utilização de siglas, as mesmas devem ser precedidas pelo referido termo na íntegra em sua primeira aparição no texto. Os trabalhos devem estar referenciados no texto, em ordem de entrada sequencial numérica, com algarismos arábicos, sobrescritos, evitando indicar o nome dos autores.

- Introdução: deve conter sucinta descrição da relevância do tema estudado, o objetivo do estudo e breve revisão da literatura que se relaciona diretamente com o tema em tela.

- Métodos: deve descrever o modelo do trabalho, indicando qual o instrumento estatístico utilizado para análise dos resultados e, descrevendo os testes utilizados e o valor considerado significativo. No caso de não ter sido utilizado teste de hipótese, especificar como os resultados serão apresentados.

- Resultados: deve ser apresentado de forma lógica, sequencial, clara e concisa. As tabelas, figuras e quadros devem guardar relação direta com o texto.

- Discussão: a discussão limitar-se-á aos resultados obtidos, com destaque para a concordância ou discordância com os dados presentes na literatura, ressaltar sua importância e significado destacando as limitações por acaso existentes e, se possível, quais as expectativas futuras que o tema estudado permite.

- Conclusões: apresentadas em um parágrafo com não mais que 10 linhas e limitar-se aos dados obtidos.

4. Agradecimentos: inclui colaborações de pessoas que merecem reconhecimento, mas que não justificam a inclusão como autores; agradecimentos por apoio financeiro, auxílio técnico, entre outros.

5. Referências: A apresentação deverá estar em conformidade com o estilo estabelecido na página NLM's International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References (alguns exemplos são

apresentados a seguir). Os títulos dos periódicos devem ser abreviados de acordo com o estilo adotado na base de dados MEDLINE (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals).

Devem ser numeradas consecutivamente, na mesma ordem em que foram citadas no texto e identificadas com números arábicos sobrescritos. Se forem sequenciais, precisam ser separadas por hífen. Se forem aleatórias, a separação deve ser feita por vírgulas.

Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento e outros trabalhos não publicados poderão ser citados quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas citados no texto ou em nota de rodapé.

Artigos de Periódicos

Caldirola D, Namia C, Micieli W, Carminati C, Bellodi L, Perna G. Cardiorespiratory response to physical exercise and psychological variables in panic disorder. Rev Bras Psiquiatr. 2011;33:385-9.

Livros

Laranjeira R, Pinsky I. O alcoolismo: mitos e verdades. São Paulo: Contexto; 1997.

Capítulos de Livro

Cantilino A, Sougey EB. Psicofarmacologia durante a gravidez e a lactação. In: Sena EP, Miranda-Scippa AM, Quarantini LC, Oliveira IR, editores. Psicofarmacologia clínica. 3ª ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2010. p. 575-84.

Comunicação em Congressos

Verztman, JS. Comparação entre pacientes melancólicos e pacientes portadores de lúpus eritematoso sistêmico. In: XXII Congresso Brasileiro de Psiquiatria; 2004; Salvador, BA, Brazil. Rio de Janeiro: ABP; 2004.

Dissertação, Tese e Trabalho de Conclusão de curso
Cantarelli A. Língua: que órgão é este? [monografia]. São Paulo: CEFAC – Saúde e Educação; 1998.

Documentos eletrônicos

American Speech-Language-Hearing Association. Ear infections (otitis media) [Internet]. [cited 2014 Sep 04]. <http://www.asha.org/public/hearing/O>

6. Tabelas – Cada tabela deve ser enviada em folhas separadas e numeradas consecutivamente, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto. Devem ser auto-explicativas, dispensando consultas ao texto ou outras

tabelas. O título deve vir na parte superior e, abaixo de cada tabela, no mesmo alinhamento do título, devem constar a legenda, testes estatísticos utilizados (nome do teste e o valor de p), e a fonte de onde foram obtidas as informações (quando não forem do próprio autor). Explicações complementares às tabelas devem ser apresentadas como notas de rodapé, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta sequência: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, etc.

7. Figuras (gráficos, fotografias e ilustrações etc.) - Devem ser enviadas em folhas separadas e numeradas consecutivamente, em algarismos arábicos, na ordem em que foram citadas no texto e em formato JPG - Graphics Interchange Format (em alta resolução - mínimo 300 dpi). As legendas devem ser apresentadas, de forma clara, descritas abaixo das figuras. Gráficos, preferencialmente, apresentados na forma de colunas. Verificar como preferem. Reproduções de ilustrações já publicadas devem ser acompanhadas de autorização. Somente serão aceitas ilustrações em preto e branco.

8. Análise estatística - Os autores devem demonstrar que os procedimentos estatísticos utilizados foram não somente apropriados para testar as hipóteses do estudo, mas também corretamente interpretados. Os níveis de significância estatística (ex.: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$) devem ser mencionados.

9. Abreviaturas e Siglas - devem ser precedidas do nome completo quando citadas pela primeira vez. Nas legendas das tabelas e figuras devem ser acompanhadas de seu nome por extenso. Quando presentes em tabelas e figuras, as abreviaturas e siglas devem estar com os respectivos significados nas legendas. Não devem ser usadas no título e no resumo.

10. Nome do medicamento – Usar o nome genérico

11. Unidades: Valores de grandezas físicas devem ser referidos nos padrões do Sistema Internacional de Unidades, disponível no endereço: <http://www.inmetro.gov.br/infotec/publicacoes/Si/si.htm>.

12. Aceitamos pedidos de separata após a publicação do artigo

Declaração de Direito Autoral

Eu (nós), autor (autores) do trabalho intitulado (colocar o título), o qual submetemos à apreciação da Revista Debates em Psiquiatria declaramos que trata-se de um

artigo original que nunca foi publicado ou enviado a outra revista, e cedemos a Associação Brasileira de Psiquiatria o direito de exclusividade sobre a comercialização, edição e publicação na forma impressa e online.