



Brasília, DF | Setembro de 2025

# Relatório de Recomendação

---

## PROTOCOLOS & DIRETRIZES

### Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Transtorno Bipolar

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

**Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

**Elaboração**

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES  
TERAPÊUTICAS – CGPCDT/DGITS/SCTIE/MS

## Marco Legal

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

As diretrizes clínicas são documentos baseados em evidências científicas, que visam a garantir as melhores práticas para o diagnóstico, tratamento e monitoramento dos pacientes no âmbito do SUS, tais como protocolo clínico e diretrizes terapêuticas, protocolo de uso e diretrizes brasileiras ou nacionais. Podem ser utilizadas como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

As Diretrizes Clínicas devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravamento à saúde de que se trata, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração desses documentos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

O Anexo XVI Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de analisar os critérios para priorização da atualização de diretrizes clínicas vigentes, contribuir para o aprimoramento das diretrizes metodológicas que norteiam a elaboração de diretrizes clínicas do Ministério da Saúde, acompanhar, em conjunto com as áreas competentes do Ministério da Saúde, a elaboração de diretrizes clínicas, indicar especialistas para elaboração e revisão de diretrizes clínicas, dentre outras.

A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo das diretrizes clínicas, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Comitê de PCDT, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias antes da deliberação final e publicação. Esse prazo pode ser reduzido a 10 dias em casos de urgência. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa das diretrizes clínicas.

O Comitê de PCDT é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de diretrizes clínicas. É composto por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde

Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencente à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde- Rebrats. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde deverá submeter as diretrizes clínicas à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## Apresentação

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Bipolar é uma demanda que cumpre o Decreto nº 7.508 de 28 de junho de 2011 e as orientações previstas no artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Esta versão do PCDT apresenta alternativas medicamentosas e não medicamentosas para o cuidado dos pacientes com Transtorno Bipolar, com base nas evidências mais recentes.

## Deliberação inicial

Os membros do Comitê de PCDT, presentes na 144ª Reunião da Conitec, realizada no dia 05 de setembro de 2025, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação deste Protocolo.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5

## ANEXO

# PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS TRANSTORNO BIPOLAR

## 1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar é uma condição mental crônica, recorrente e potencialmente incapacitante, caracterizada por flutuações de humor, que variam entre períodos de mania ou hipomania e episódios depressivos<sup>1-3</sup>. Os primeiros episódios de humor geralmente são depressivos e, quando ocorrem, é difícil distingui-los de um episódio depressivo unipolar, mesmo para profissionais de saúde altamente treinados. Assim, na maioria das vezes, os primeiros episódios depressivos são tratados como unipolares, com prescrição de antidepressivos, e não de estabilizadores de humor, o que gera dificuldades no cuidado, pior prognóstico, e sofrimento para pacientes e cuidadores<sup>2</sup>. A mera presença de episódios depressivos sem nunca ter apresentado sintomas maníacos ou hipomaníacos não permite o diagnóstico de transtorno bipolar<sup>1-3</sup>.

Um resumo das definições relevantes para a caracterização e classificação do transtorno bipolar pode ser consultado no **Quadro 1**.

**Quadro 1.** Definições para a caracterização e classificação do transtorno bipolar.

|                                   |  |
|-----------------------------------|--|
| <b>Mania</b>                      | Humor anormalmente elevado, com sentimentos de exaltação, grandiosidade ou irritabilidade e comprometimento funcional severo ou sintomas psicóticos por 7 dias ou mais   |
| <b>Hipomania</b>                  | Humor elevado ou irritabilidade com sintomas de aumento ou diminuição de funcionalidade por 4 dias ou mais   |
| <b>Episódios depressivos</b>      | Predominância de sentimentos de tristeza, inibição psicomotora e pensamentos de morte  |
| <b>Episódios mistos</b>           | Fases que compartilham sintomas maníacos e depressivos   |
| <b>Transtorno Bipolar Tipo I</b>  | Requer a presença de pelo menos um episódio maníaco ou misto, com ou sem história prévia de episódio depressivo maior  |
| <b>Transtorno Bipolar Tipo II</b> | Requer a presença de pelo menos um episódio hipomaníaco, com história de pelo menos um episódio depressivo maior anterior  |
| <b>Ciclotimia</b>                 | Um transtorno de humor flutuante, com numerosos períodos de sintomas hipomaníacos e depressivos subclínicos, não sendo suficientes em intensidade, persistência ou duração para diagnosticar o transtorno bipolar; no entanto, pacientes com esse quadro apresentam maior risco para desenvolver Transtorno Bipolar <sup>2,3</sup> . |

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.*<sup>1-6</sup>

Dados do *Global Burden of Diseases* (2019) estimam que o Transtorno Bipolar afete 39,5 milhões de pessoas em todo o mundo (incerteza de 95% 32,9 a 46,8). Destes casos, 2,6 milhões

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

na população brasileira (incerteza de 95% 18,3 a 25,6)<sup>7, 8</sup>. Trata-se da 16ª principal causa de anos perdidos por incapacidade em todo o mundo, ocupando o 6º lugar na população entre 10 e 24 anos<sup>3</sup>. A ocorrência do Transtorno Bipolar Tipo I é mais frequente, seja por maior prevalência, seja porque o Tipo II é mais difícil de diagnosticar<sup>9</sup>.

As pessoas que vivem com Transtorno Bipolar costumam apresentar comprometimento funcional importante, sendo sintomáticas por, aproximadamente, metade de suas vidas. Cerca de 30% dos pacientes apresentam limitações importantes para manter-se funcional no trabalho na maior parte do tempo, sendo que a qualidade de vida é reduzida tanto em pacientes sintomáticos quanto em assintomáticos. Diversos domínios de suas vidas podem ser comprometidos, incluindo capacidade física, sono, humor, cognição, lazer, funcionalidade social, espiritualidade, finanças, autoestima, independência, identidade, trabalho e educação<sup>3</sup>. Além de limitação na capacidade funcional, o transtorno bipolar implica um enorme ônus socioeconômico e está associado a alta morbidade e mortalidade, razão pela qual é fundamental seu diagnóstico e tratamento precoces<sup>2, 3</sup>. Devido à frequente abertura do quadro com episódios depressivos, rara procura de ajuda para períodos hipomaníacos ou maníacos, ciclicidade dos sintomas e altas taxas de comorbidade, o diagnóstico preciso e oportuno do Transtorno Bipolar pode ser difícil, o que leva em torno 30% dos quadros de Transtorno Bipolar serem inicialmente diagnosticados como depressão maior, esquizofrenia, ou outros transtornos psicóticos. Diagnósticos preliminares levam à instituição inadequada do tratamento inicial e, conseqüentemente, pior prognóstico<sup>3</sup>. É comum o atraso diagnóstico devido ao longo período para busca de um serviço de saúde mental, sendo que o início do tratamento para bipolaridade ocorre, frequentemente, depois de 5 a 10 anos após o início dos sintomas<sup>1, 2</sup>.

As comorbidades psiquiátricas são comuns em pacientes com Transtorno Bipolar, sendo as principais os transtornos de ansiedade, relacionados ao uso de substâncias, de personalidade e de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH)<sup>1, 3</sup>. A presença de comorbidades aumenta a complexidade da doença e pode dificultar um diagnóstico preciso<sup>3</sup>.

Quanto aos fatores de risco para a doença, destaca-se a existência de um componente genético compartilhado entre Transtorno Bipolar, depressão unipolar e esquizofrenia<sup>2</sup>. O pós-parto também é um período de risco para a manifestação do Transtorno Bipolar em pessoas com genética suscetível, com possível relação hormonal como desencadeadora da doença. Dentre os fatores ambientais que apresentam influência, podem ser citados complicações obstétricas perinatais, algumas infecções virais e uso de drogas psicoativas. Estressores psicossociais posteriores, como a morte de um familiar ou ente querido, o fim de um relacionamento ou estresse ocupacional, podem atuar como gatilhos ambientais para episódios de humor, e afetar o curso da doença<sup>2</sup>.

A Atenção Primária à Saúde (APS), como porta de entrada preferencial e ordenadora do cuidado na rede de atenção à saúde, exerce papel fundamental na promoção da saúde, na prevenção de doenças, na identificação de fatores de risco e na detecção precoce, oportunizando, desta forma, a promoção de intervenções oportunas e o encaminhamento adequado para o nível especializado de atenção à saúde quando necessário. O vínculo contínuo com os usuários e a atuação direta no território, princípios e diretrizes basilares da APS, possibilitam uma abordagem longitudinal e integral, favorecendo, por conseguinte, melhores desfechos terapêuticos e o prognóstico dos casos, além de fortalecer a coordenação do cuidado ao longo do tempo.

## 2. METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações das Diretrizes Metodológicas de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice 1. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice 2.

## 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- F31.0 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual hipomaníaco
- F31.1 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco sem sintomas psicóticos
- F31.2 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual maníaco com sintomas psicóticos
- F31.3 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo leve ou moderado
- F31.4 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave sem sintomas psicóticos
- F31.5 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual depressivo grave com sintomas psicóticos
- F31.6 Transtorno afetivo bipolar, episódio atual misto
- F31.7 Transtorno afetivo bipolar, atualmente em remissão
- F31.8 Outros transtornos afetivos bipolares

## 4. DIAGNÓSTICO

### 4.1. Diagnóstico clínico

Ao atender um paciente com suspeita de Transtorno Bipolar, deve ser realizada uma avaliação psiquiátrica completa, com documentação detalhada das alterações de humor, episódios de hiperatividade e desinibição e mudanças anormais de comportamento. Aos adultos com diagnóstico prévio de depressão no contexto da APS, convém indagar sobre períodos anteriores de hiperatividade ou comportamento desinibido. O ideal é que sejam investigados gatilhos para início dos episódios maníacos e/ou depressivos e se há presença de sintomas no período entre as crises<sup>1,3</sup>. Os profissionais de saúde devem incentivar seus pacientes a convidarem um membro da família ou cuidador para que colaborem com a história clínica e na observação de sintomas talvez não perceptíveis ao paciente, ajudando na discussão de possíveis fatores associados a alterações de humor, incluindo relacionamentos, fatores psicossociais e mudanças no estilo de vida<sup>1,2</sup>.

Durante a anamnese, é importante investigar o histórico familiar de transtornos mentais, avaliar se o transtorno de humor é oscilante e se houve problemas clínicos associados ao longo da vida da pessoa, como transtornos do desenvolvimento ou disfunções cognitivas, além de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



traumas na infância. Ainda, na consulta, deve ser avaliado o comprometimento funcional do paciente, tanto pessoal quanto social; a presença ou ausência de estressores psicossociais atuais; comorbidades mentais e físicas; uso de medicamentos e seus eventos adversos; e histórico de tratamentos prévios<sup>1,2</sup>. Um exame físico com solicitação de exames laboratoriais complementares deve ser realizado, mas esses procedimentos podem ser adiados para pacientes não cooperativos<sup>1,2</sup>.

A consulta também deve contemplar a avaliação do risco de suicídio, grau de discernimento, capacidade de aderir ao tratamento, comorbidades (incluindo uso de substâncias que podem ser agravantes ou que estejam contribuindo para a apresentação clínica) e a estrutura da rede de apoio psicossocial do paciente. Cerca de 6% a 7% dos pacientes identificados com Transtorno Bipolar morrem por suicídio, sendo o risco substancialmente maior nesses indivíduos do que na população geral, bem como a fatalidade das tentativas<sup>3</sup>.

Os profissionais de saúde devem frequentemente monitorar o **risco e ideação suicida**, visto que é uma das principais causas de morte nos pacientes com Transtorno Bipolar (**Quadro 2**).

**Quadro 2.** Principais fatores associados à tentativa de suicídio no transtorno bipolar.

|   |
|---|
| Ser do sexo feminino;   |
| Idade precoce de início da doença;  |
| Polaridade depressiva no primeiro episódio da doença;   |
| Polaridade depressiva do episódio atual ou mais recente;  |
| Transtorno de ansiedade, transtorno por abuso de substâncias, transtorno de personalidade <i>borderline</i> (ou transtorno de personalidade com instabilidade emocional); |
| História familiar de suicídio em primeiro grau e tentativas anteriores de suicídio.   |

Uma avaliação abrangente do risco de suicídio deve ocorrer durante todas as consultas, com abordagem dos fatores de risco de cada paciente<sup>3</sup>.

**Cabe ressaltar que embora as mulheres apresentem maiores taxas de ideação e tentativas de suicídio, as mortes por suicídio são mais frequentes entre os homens<sup>10-15</sup>.** A explicação está na escolha dos métodos de suicídio, geralmente mais violentos entre os homens, e não há ainda a compreensão do motivo pelo qual essa escolha seja diferente<sup>15-17</sup>.

Instrumentos validados, como o Questionário de Transtorno de Humor (*Mood Disorders Questionnaire* – MDQ, traduzido e disponibilizado no Material Suplementar), podem ser usados como uma ferramenta de triagem para médicos da atenção primária identificar pacientes que precisam de avaliação psiquiátrica<sup>1, 3, 18</sup>.

Os sintomas depressivos estão presentes em 10 a 30% dos quadros maníacos, sendo indicativos de um curso mais grave e incapacitante, bem como uma maior taxa de suicídio<sup>1-3</sup>. Caso um paciente adulto apresente quadro depressivo, o profissional de saúde da Atenção

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Primária deve perguntar ativamente a respeito de períodos de hiperatividade ou comportamento desinibido, principalmente durante um tempo maior que 4 dias, a fim de realizar o diagnóstico precoce de Transtorno Bipolar.

Há elementos que devem chamar a atenção para a possibilidade de que um episódio depressivo possa ser bipolar, tais como os elencados no **Quadro 3**<sup>1-6</sup>:

**Quadro 3.** Sinais e sintomas de atenção na avaliação de episódio depressivo.

início precoce de episódios depressivos (antes dos 25 anos);  
comportamento agressivo incomum para o paciente ou irritabilidade;  
sintomas psicóticos;  
períodos de exaltação ou remissão sintomática extremamente rápida (menos de uma semana) coincidindo com o início dos antidepressivos;  
episódios depressivos altamente recorrentes;  
agitação psicomotora;  
sintomas depressivos atípicos (hipersonia, hiperfagia, paralisia de chumbo); e  
histórico familiar de transtorno bipolar.

Dada a mudança no Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (DSM-5) que incluiu a possibilidade de um episódio depressivo se manifestar com sintomas hipomaníacos subclínicos associados (especificador misto), também é importante investigar se o paciente deprimido pode estar apresentando sintomas mistos<sup>1-3</sup>. A agitação é comum na mania e é particularmente frequente em pacientes que têm características mistas. Definida no DSM-5 como "atividade motora excessiva associada a um sentimento de tensão interna", a agitação pode se manifestar como andar de um lado para o outro ou inquietação, em casos leves, a comportamentos não cooperativos, ameaçadores ou agressivos, em casos graves. Sintomas graves de agitação requerem atenção imediata a fim de reduzir o sofrimento e mitigar comportamento potencialmente perigoso<sup>3</sup>.

No caso de episódios maníacos graves, é recomendada a avaliação quanto à indicação de se iniciar tratamento em acolhimento noturno em CAPS III ou internação em leito de saúde mental em hospital geral, se houver riscos consideráveis para o indivíduo ou terceiros, e a permanência diurna intensiva no CAPS não for suficiente para evitá-los, a fim de se proporcionar um ambiente seguro para seu cuidado<sup>6</sup>.

No geral, os modelos de estadiamento descrevem três estágios clínicos amplos do Transtorno Bipolar (Quadro 4):

**Quadro 4.** Estágios clínicos descritos nos modelos de estadiamento do Transtorno Bipolar.

| Estágio | Características |
|---------|-----------------|
|---------|-----------------|

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

|          |   |
|----------|---|
| <b>1</b> | Indivíduos com maior risco de desenvolver Transtorno Bipolar devido à história familiar, apresentando alguns sintomas subsindrômicos preditivos de conversão para Transtorno Bipolar pleno. |
| <b>2</b> | Pacientes com alguns episódios de humor, porém capacidade funcional preservada nos períodos interepisódicos.  |
| <b>3</b> | Pacientes com episódios recorrentes, declínio funcional e cognitivo <sup>3</sup> .  |

O Transtorno Bipolar abrange um espectro de subgrupos diagnósticos dividido principalmente de acordo com a gravidade da elevação do humor experimentada durante os episódios agudos. O Transtorno Bipolar do Tipo I apresenta episódios maníacos com características que podem incluir autoestima inflada, diminuição da necessidade de sono, fala e pensamentos acelerados, distração, agitação psicomotora e comportamento de risco que leva a prejuízo funcional significativo, podendo ser acompanhado de psicose e/ou necessitar de hospitalização. O Transtorno Bipolar do Tipo II apresenta hipomania, qualitativamente considerada como períodos de elevação de humor que não são de gravidade suficientes para causar prejuízo funcional significativo, hospitalização ou psicose<sup>3</sup>. Geralmente o transtorno se manifesta no final da adolescência e no começo da idade adulta, sendo raro o aparecimento da doença em menores de 12 anos<sup>1,3</sup>. A idade média para realização do diagnóstico é aos 25 anos de idade, sendo que, em média, o Transtorno Bipolar Tipo I tem o seu início mais precoce que o do tipo II<sup>1,3</sup>. Os indivíduos com idade de início mais precoce tendem a demorar mais para buscar tratamento, apresentar maior gravidade dos sintomas depressivos, níveis mais altos de ansiedade comórbida, e uso de substâncias ilícitas<sup>3</sup>.

#### **O diagnóstico de Transtorno Bipolar Tipo I é realizado quando<sup>19</sup>:**

Foram atendidos os critérios para pelo menos um episódio maníaco; e

A ocorrência do(s) episódio(s) maníaco(s) e depressivo(s) maior(es) não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante ou transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico com outras especificações ou não especificado.

**No Material Suplementar, há uma descrição detalhada dos critérios para diagnóstico do Transtorno Bipolar Tipo I.**

#### **O diagnóstico de Transtorno Bipolar Tipo II é realizado quando<sup>19</sup>:**

Foram atendidos os critérios para pelo menos um episódio hipomaníaco; e

Jamais houve um episódio maníaco; e

A ocorrência do(s) episódio(s) hipomaníaco(s) e depressivo(s) maior(es) não é mais bem explicada por transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme, transtorno delirante, outro transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico especificado ou transtorno do espectro da esquizofrenia e outro transtorno psicótico não especificado; e

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os sintomas de depressão ou a imprevisibilidade causada por alternância frequente entre períodos de depressão e hipomania causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outra área importante da vida do indivíduo.

**No Material Suplementar, há uma descrição detalhada dos critérios para diagnóstico do Transtorno Bipolar Tipo II.**

O diagnóstico de Transtorno Bipolar em crianças e adolescentes deve ser feito após um período de acompanhamento intensivo e prospectivo por um profissional de saúde e/ou equipe multidisciplinar experiente na avaliação, diagnóstico e tratamento da doença nessa faixa etária. A infância e a adolescência são períodos de intensa neuroplasticidade e mudanças emocionais, cognitivas e sociais. Sintomas como irritabilidade, instabilidade do humor, impulsividade e crises de raiva podem fazer parte do desenvolvimento típico ou estar presentes em outros transtornos, ou ainda decorrentes do ambiente onde a criança se insere. O diagnóstico de Transtorno Bipolar em crianças e adolescentes deve considerar o mesmo conjunto de sintomas aplicados a adultos. A mania deve estar presente na maior parte dos dias e do tempo, por pelo menos 7 dias, sendo que irritabilidade não é um critério diagnóstico básico. O diagnóstico de Transtorno Bipolar nessa população não deve considerar apenas episódios depressivos com histórico familiar de Transtorno Bipolar<sup>1,3</sup>. Caso haja suspeita do diagnóstico em pacientes com idade inferior a 14 anos, o ideal é que sejam encaminhados a um serviço de saúde mental para crianças e adolescentes<sup>1,3</sup>.

**É imprescindível a colaboração, durante todo o processo, dos pais, responsáveis ou cuidadores do paciente.**

Estudos longitudinais<sup>20, 21</sup> mostram que muitas crianças inicialmente rotuladas com TAB acabam evoluindo para outros diagnósticos psiquiátricos na vida adulta, principalmente depressão maior recorrente, TDAH ou transtornos de conduta, reforçando a necessidade de prudência e acompanhamento clínico contínuo, em vez de uma definição precoce de Transtorno Afetivo Bipolar. Há ainda o risco de hipermedicalização, pois um diagnóstico precoce pode levar ao uso inadequado e exagerado de estabilizantes do humor e antipsicóticos, medicamentos de alto impacto metabólico e neurológico, aumentando o risco de iatrogenia.

Pode ser considerado manter o diagnóstico de TAB como “em investigação” até a maioridade para proteger contra a exposição desnecessária a terapias farmacológicas, favorecendo o acompanhamento multidisciplinar e reduzindo o risco de rótulos psiquiátricos precoces que podem impactar em seu desenvolvimento, na vida social, escolar e familiar da criança/adolescente.

É fundamental que o profissional de saúde possa identificar e reconhecer marcadores de determinantes sociais como identidade de gênero, de raça, orientação sexual, etnia, questões laborais e iniquidades sociais e econômicas como os indicadores de saúde que podem contribuir ou desenvolver situações de agravos e condições de adoecimento.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 4.2. Diagnóstico diferencial

Ao avaliar a possibilidade do diagnóstico de Transtorno Bipolar, os principais diagnósticos diferenciais psiquiátricos incluem transtornos do espectro da esquizofrenia, de personalidade, relacionados ao uso de substâncias ou álcool, de déficit de atenção e hiperatividade e de ansiedade<sup>1-6</sup>. Os principais diagnósticos e características diferenciais estão listados no **Quadro 5**<sup>3</sup>.

**Quadro 5.** Principais diagnósticos e características diferenciais no Transtorno Bipolar.

| Diagnóstico  | Características diferenciais  |
|--|---|
| Transtorno depressivo maior ou Transtorno depressivo persistente                         | Episódios maníacos ou hipomaníacos investigados e não presentes.  |
| Transtorno bipolar devido à outra condição médica ou doença                              | Os episódios são considerados uma consequência de uma condição médica, como trauma ou lesão cerebral, tumores cerebrais, esclerose múltipla, acidente vascular cerebral, doença de Cushing ou hipertireoidismo. O início ou exacerbação do humor coincide com o da condição médica. |
| Transtorno de humor induzido por substância ou medicamento                               | Os episódios são considerados consequência de uma substância, como drogas ilícitas, medicamentos (estimulantes, esteroides, levodopa ou antidepressivos) ou exposição a toxinas. Os episódios podem ser relacionados à intoxicação ou abstinência.                                  |
| Transtorno ciclotímico   | Os sintomas hipomaníacos não preenchem todos os critérios para um episódio hipomaníaco e os sintomas depressivos não preenchem os critérios para um episódio depressivo maior.  |
| Transtornos psicóticos (transtorno esquizoafetivo, esquizofrenia e transtorno delirante) | Períodos de sintomas psicóticos na ausência de sintomas de humor proeminentes. Considere o início, sintomas acompanhantes, curso anterior e história familiar.  |
| Transtorno de personalidade emocionalmente instável ( <i>borderline</i> )                | Instabilidade das relações interpessoais, autoimagem e humor, com acentuada impulsividade e intenso medo de abandono. Início precoce e curso de longa duração. Verdadeira euforia e intervalos prolongados de boa capacidade funcional são extremamente raros.                      |
| Transtorno de personalidade narcisista   | Grandiosidade, necessidade de admiração e falta de empatia de início precoce. A grandiosidade não é associada a alterações de humor ou deficiências funcionais.   |
| Transtorno de personalidade antissocial  | Início precoce do desrespeito e violação dos direitos dos outros, o que não ocorre apenas no contexto de um episódio maníaco.   |

**Fonte:** Yatham *et al.*<sup>3</sup>

Cerca de 90% a 95% dos idosos com Transtorno Bipolar têm seu episódio inicial antes dos 50 anos, embora uma minoria tenha um início tardio. O início tardio está frequentemente relacionado a doenças neurológicas ou comorbidades físicas; os sintomas de mania ou hipomania

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

geralmente são menos proeminentes em adultos mais velhos e os sintomas depressivos e cognitivos são mais frequentes<sup>3</sup>.

Os sintomas de transtorno de personalidade emocionalmente instável (*borderline*), transtorno por uso de substâncias, e TDAH se sobrepõem significativamente aos de hipomania/mania, podendo ser confundidas ou associadas ao Transtorno Bipolar, o que torna o diagnóstico da doença desafiador<sup>3</sup>. O diagnóstico de comorbidades psiquiátricas deve ser cuidadoso para evitar equívocos diagnósticos com sintomas que, na verdade, são decorrentes do transtorno bipolar. Como exemplo, ressalta-se que a distratibilidade pode ser um sintoma dos episódios de mania, e não o déficit de atenção característico do TDAH.

### 4.3. Comorbidades

A maioria dos pacientes diagnosticados com Transtorno Bipolar também apresenta pelo menos um outro diagnóstico psiquiátrico associado. As comorbidades mais comuns são transtorno por uso de substâncias, transtorno de ansiedade, transtorno de personalidade e TDAH. As comorbidades impactam o curso dos transtornos mentais como um todo, aumentando a probabilidade de resistência ao tratamento e risco de suicídio, além de tempo maior de sintomas<sup>3</sup>.

Pacientes com Transtorno Bipolar têm em média três a quatro comorbidades médicas, sendo síndrome metabólica, hipertensão, diabetes melito, doença cardiovascular, artrite e anormalidades endócrinas as mais comuns. Juntas, elas contribuem para uma redução na expectativa de vida de 10 a 15 anos em pacientes com Transtorno Bipolar em comparação com populações não psiquiátricas<sup>3</sup>.

A síndrome metabólica, em particular, é altamente prevalente e está presente em 20 a 65% dos pacientes com Transtorno Bipolar, aumentando o risco individual para doença cardiovascular, diabetes melito e mortalidade prematura, e contribuindo para piores desfechos no tratamento do Transtorno Bipolar. Embora medicamentos usados para tratar o Transtorno Bipolar, particularmente os antipsicóticos atípicos, também possam levar à disfunção metabólica e aumento de peso, o acesso insuficiente a cuidados de saúde primários e preventivos, baixo nível socioeconômico, sedentarismo, resistência à insulina, inflamação periférica e neuroinflamação, estresse oxidativo e adversidades na infância também são fatores que contribuem para seu desenvolvimento<sup>3</sup>.

Nos casos de comorbidades psiquiátricas, os pacientes devem receber o tratamento adequado para ambas as condições. O gerenciamento de comorbidades geralmente requer a implementação de uma abordagem hierárquica, dependendo das necessidades e preferências individuais de cada paciente. Em geral, o distúrbio ou sintoma associado à maior morbidade e mortalidade - como mania aguda, psicose ou ideação suicida - deve ser gerenciado primeiro. Cabe mencionar que algumas condições podem ser controladas com o mesmo tratamento empregado para Transtorno Bipolar (por exemplo, quetiapina para ansiedade associada a Transtorno Bipolar), enquanto outras podem exigir tratamentos distintos (como, TDAH). Por outro lado, alguns medicamentos usados no tratamento de transtornos associados podem levar à desestabilização dos sintomas de humor (como no caso dos antidepressivos empregados para tratar um transtorno de ansiedade). Portanto, a decisão quanto ao tratamento medicamentoso exige inevitavelmente exercício do juízo clínico<sup>3</sup>.



Os transtornos por uso de substâncias podem ser tratados simultaneamente ou sequencialmente, dependendo da gravidade e contribuição à instabilidade de humor. Uma vez alcançada a estabilidade do humor, o tratamento de comorbidades adicionais, como TDAH, por exemplo, devem seguir com base em seu impacto e na preferência do paciente<sup>3</sup>. Os sintomas de ansiedade frequentemente acompanham episódios maníacos e depressivos e são um preditor de piores desfechos, incluindo maior gravidade, um tempo mais longo para a remissão e maior ocorrência de eventos adversos com o tratamento<sup>3</sup>.

A presença de Transtorno Bipolar associado a TDAH é mais comum em crianças e adolescentes em comparação com adultos. Já nas mulheres, existe uma associação entre Transtorno Bipolar, e outros transtornos psiquiátricos graves, e síndrome dos ovários policísticos<sup>3, 6</sup>.

## 5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Devem ser incluídos nesse PCDT todos os pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar.

No caso de paciente em internação psiquiátrica hospitalar ou com grave prejuízo funcional, é necessária a presença de um familiar ou responsável legal. No caso de paciente cronicamente asilado, é requerida a presença de um funcionário da instituição disponível e capaz de gerenciar estressores do ambiente de forma contínua.

## 6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação a medicamento neste Protocolo deverão ser excluídos ao uso do respectivo medicamento preconizado. Ainda, pacientes com diagnóstico de Transtorno Bipolar e impossibilidade de adesão ao tratamento e acompanhamento contínuo, devem ser excluídos do tratamento medicamentoso.

## 7. ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Devido à natureza crônica, recidivante e remitente do Transtorno Bipolar, geralmente é necessário um tratamento de longo prazo, com uma abordagem multidisciplinar. A avaliação diagnóstica, das comorbidades e da saúde clínica, a farmacoterapia e a educação em saúde são essenciais para todos os pacientes<sup>3</sup>.

Estabelecer uma forte aliança terapêutica é fundamental para melhorar a adesão e os resultados do tratamento, embora possa ser difícil, especialmente durante períodos de mania e na presença de sintomas psicóticos<sup>1, 3, 6</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A escolha do tratamento deve ser individualizada, devendo ser considerados o histórico pessoal ou familiar de resposta a cada intervenção, as preferências do paciente, a presença de comorbidades clínicas e metabólicas, assim como a definição da modalidade de tratamento indicada – ambulatorial ou em âmbito hospitalar<sup>2</sup>.

Os pacientes possuem o direito de participar das discussões sobre seu tratamento e das decisões compartilhadas a respeito do Projeto Terapêutico Singular. Transmitir uma mensagem de recuperação positiva desde o diagnóstico, além de construir uma relação de apoio e empatia é parte essencial da terapêutica. O incentivo à participação ativa dos indivíduos no planejamento do tratamento (por exemplo, usando a abordagem de decisão compartilhada), contribui com a melhora na adesão, além de ajudar na identificação dos períodos de alto risco de recaída e possibilitar ajustes oportunos no tratamento para reduzir a intensidade e a duração de um episódio agudo emergente<sup>1, 3, 6</sup>.

É importante que o usuário tenha acesso aos tratamentos medicamentosos e que o serviço responsável pelo cuidado de pacientes com Transtorno Bipolar tenha a capacidade de oferecer serviços psicológicos, sociais, ocupacionais e intervenções educativas. O tratamento e os cuidados necessitam ser revisados anualmente e com maior frequência caso o usuário, cuidador ou profissional de saúde identificarem algum problema relevante. Espera-se que o ambiente seja o menos restritivo e estigmatizante possível. A internação involuntária pode ser inevitável quando a saúde e a vida do paciente ou de outros podem estar em risco; no entanto, a dignidade, os direitos humanos e o espaço pessoal do paciente devem ser respeitados<sup>1, 6</sup>.

**Ao longo desses processos de tratamento, é fundamental engajar a rede de apoio, como familiares, amigos e pessoas de confiança. A participação ativa fortalece a adesão ao tratamento, amplia o monitoramento de sinais precoces de recaída e oferece suporte emocional contínuo. Uma rede de apoio bem orientada contribui para que a pessoa se sinta compreendida e acolhida, favorecendo tanto a manutenção dos hábitos saudáveis quanto a recuperação funcional do indivíduo.**

## 7.1 Tratamento não medicamentoso

Os tratamentos não-medicamentosos contribuem para promover hábitos de vida saudáveis, adesão ao tratamento medicamentoso, redução dos sintomas residuais, identificação dos sinais precoces de recaída e contribuição na recuperação funcional<sup>1, 3</sup>. O acompanhamento psicológico estruturado (individual, em grupo ou familiar) por pelo menos 3 meses é importante para reduzir o risco de recaídas. Essa intervenção deve fornecer informações sobre Transtorno Bipolar; considerar o impacto dos pensamentos e comportamentos no humor e nas recaídas; incluir automonitoramento de humor, pensamentos e comportamento; desenvolver estratégias para recuperar a funcionalidade e para o gerenciamento de recaídas<sup>1</sup>.

Embora a farmacoterapia seja a base para o tratamento bem-sucedido do Transtorno Bipolar, intervenções psicossociais adjuvantes são úteis especialmente para episódios depressivos e no tratamento de manutenção, para prevenir recaídas e melhorar a qualidade de vida<sup>1</sup>.



Em geral, a literatura recomenda o fornecimento de psicoeducação a todos os pacientes e familiares para prevenção de recaídas, particularmente no início da doença, com seleção de quaisquer terapias psicossociais adicionais com base em vulnerabilidade ou déficits individuais<sup>3</sup>. A psicoeducação inclui o fornecimento de informações para o paciente e a família sobre a natureza da doença, seus tratamentos e as principais estratégias de enfrentamento. Os modelos psicoeducacionais atuais são voltados para o desenvolvimento de habilidades para detecção e tratamento dos sintomas de depressão e mania, gestão do estresse, resolução de problemas, maneiras de diminuir os efeitos do estigma e não-aceitação da doença, estratégias para melhorar a adesão aos medicamentos e desenvolver estilos de vida saudáveis. O objetivo principal é a criação de estratégias de enfrentamento personalizadas para prevenir recaídas, podendo ser realizada individualmente ou em grupos. Independente do modelo e conteúdo incluídos, deve ser dada prioridade para fortalecer a aliança terapêutica, transmitir empatia e monitorar consistentemente os sintomas<sup>3</sup>.

Considerar um recorte de gênero também é uma das estratégias no tratamento e acompanhamento do transtorno bipolar. As variações hormonais normais do ciclo menstrual, como a queda do estrogênio na fase pré-menstrual, podem afetar neurotransmissores ligados ao humor e intensificar os sintomas. Alguns estudos indicam mulheres com transtorno bipolar relatam piora nesse período como irritabilidade, insônia, ansiedade e episódios depressivos ou mistos<sup>22-24</sup>. O monitoramento do ciclo pode ajudar na prevenção de crises por meio de intervenções mais precisas. Vale ressaltar que mesmo as mulheres não estando sujeitas a um risco uniforme ou inevitável de desenvolver sintomas psicológicos ao longo do ciclo menstrual, por ser uma experiência altamente individual e variar significativamente, acompanhar o ciclo menstrual pode ser uma estratégia eficaz na prevenção de riscos à saúde mental de mulheres. Há relatos sobre a variação do risco de desfechos graves, como suicídios, tentativas de suicídio e internações psiquiátricas, e o período pré-menstrual e menstrual<sup>25,26</sup>. Por isso, profissionais de saúde devem adotar uma abordagem cuidadosa, individualizada e baseada em evidências para o manejo clínico, com especial atenção em casos já com diagnósticos confirmados para mapear potenciais riscos.

Ainda, é importante que pessoas com Transtorno Bipolar, especialmente aquelas que utilizam antipsicóticos atípicos, tenham uma alimentação saudável e pratiquem atividade física. Nesse sentido, os pacientes devem ser aconselhados quanto ao estilo de vida e orientados a interromper o uso de estimulantes (como a cafeína), álcool, tabaco e drogas ilícitas<sup>1-6</sup>.

Em uma crise, é importante que os pacientes com mania ou hipomania tenham acesso a locais calmos e com poucos estímulos, caso estejam em crise. Eles devem ser aconselhados a não tomarem decisões importantes durante esse período até que haja recuperação completa do quadro, além de recorrerem aos seus cuidadores se precisarem de ajuda<sup>1</sup>.

Os profissionais de saúde devem oferecer apoio psicossocial à pessoa com Transtorno Bipolar e a seus familiares. Em caso de necessidade de procedimentos de proteção, os profissionais devem conhecer os serviços locais para encaminhamento adequado<sup>1</sup>.

## 7.2 Tratamento medicamentoso

Antes de iniciar o tratamento medicamentoso ou, no caso de uma situação clínica aguda, assim que o paciente estiver em condições de cooperar, deve-se realizar a avaliação do índice de

massa corporal (IMC), pulso e pressão arterial, e as seguintes investigações laboratoriais basais<sup>1-6</sup>:

- Hemograma;
- Glicemia em jejum ou teste de hemoglobina glicada (HbA1c);
- Perfil lipídico (colesterol total, C, vLDL, LDL, HDL, triglicérides);
- Dosagem de eletrólitos e cálcio;
- Dosagem de enzimas hepáticas;
- Dosagem de bilirrubina sérica;
- Tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial;
- Exame de urina tipo I;
- Dosagem de ureia e creatinina sérica;
- Taxa de filtração glomerular estimada;
- Depuração de creatinina 24 horas (se paciente apresentar história de doença renal);
- Dosagem do Hormônio tireoestimulante;
- Eletrocardiograma (se idade for maior que 40 anos ou se, durante o exame físico, for identificado um risco cardiovascular específico - como hipertensão, síncope, arritmias; história familiar de doença cardiovascular; ou se a pessoa está internada);
- Teste de gravidez (para mulheres em idade fértil);
- Dosagem de prolactina (exceto para gestantes)

As alternativas terapêuticas são apresentadas de acordo com seu perfil de eficácia e segurança e a sequência preconizada nas demais diretrizes clínicas. Cabe ressaltar que a escolha do tratamento medicamentoso deve considerar o contexto clínico, incluindo comorbidades, resposta a terapias prévias e eventos adversos<sup>1</sup>.

Não há um algoritmo de tratamento definido e, portanto, não é obrigatório **o uso de uma alternativa terapêutica antes de outro tratamento em monoterapia ou em associação**. A exceção é a clozapina, que deve ser prescrita apenas após a falha terapêutica de no mínimo duas associações de estabilizador e antipsicótico, por apresentar maior risco de surgimento de eventos adversos graves.

Outros antipsicóticos com evidência de eficácia no tratamento do Transtorno Bipolar, como aripiprazol, asenapina, cariprazina, lurasidona, ziprasidona e paliperidona, não são preconizados por este Protocolo por não terem apresentado superioridade em relação à eficácia e segurança.

Além dos achados da revisão sistemática de diretrizes clínicas sobre o cuidado do Transtorno Bipolar, foi conduzida uma revisão de revisões sistemáticas (*overview*) sobre eficácia e segurança dos medicamentos preconizados nas diretrizes para o tratamento de qualquer uma das fases do Transtorno Bipolar registrados no Brasil (Apêndice 1).

As revisões sistemáticas incluídas concluíram que o aripiprazol é mais eficaz que o placebo e apresenta perfil de eficácia e segurança comparável aos demais antipsicóticos, o que é coerente com os achados de revisões sistemáticas anteriormente publicadas - incluindo a revisão de Cipriani et al. (2011)<sup>27</sup>. Não foram identificados resultados para os desfechos de interesse da

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

meta-análise de comparação direta envolvendo aripiprazol e risperidona, quetiapina e outros antipsicóticos além do haloperidol, bem como não foram identificados resultados de comparação especificamente para crianças e adolescentes.

Os eventos adversos cardiometabólicos relacionados aos antipsicóticos têm suscitado preocupação, principalmente, em populações jovens, que podem ser especialmente vulneráveis ao ganho de peso induzido por antipsicóticos. Revisões sistemáticas identificaram maior risco cardiovascular para essa classe de medicamentos<sup>28-30</sup>. Contudo, esse risco pode ter sido superestimado, já que se constatou maior prevalência de síndrome metabólica mesmo em pacientes antes do tratamento com antipsicóticos<sup>31</sup>. Dessa forma, foi também conduzida uma revisão de revisões sistemáticas que descrevessem resultados para desfechos relacionados a eventos adversos cardiometabólicos para antipsicóticos recomendados para o tratamento de Transtorno Bipolar e que tivessem registro sanitário no país (Apêndice 1).

Foram selecionadas revisões sistemáticas que incluíssem ECR e estudos observacionais. Os resultados das meta-análises em rede em uma revisão de alta qualidade metodológica<sup>32</sup> sugerem que, comparado ao aripiprazol, outros antipsicóticos podem apresentar: maior ganho de peso (DM: 3,24 kg; IC95% 2,38 a 4,17) e alteração de IMC (DM: 1,19 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,90 a 2,56) com o uso de olanzapina (considerando 441 pacientes de 2 ECR); e maior ganho de peso (DM: 0,98 kg; IC95% 0,25 a 1,75) e alteração do IMC em relação ao basal (DM: 0,27 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,01 a 0,56) com a risperidona (resultados são bem menos expressivos que aqueles observados na comparação entre aripiprazol e olanzapina); ao aumento do IMC (DM: 1,65 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,21 a 3,05) comparado à clozapina.

De forma geral, os principais resultados relatados nas revisões são ganho de peso e aumento de IMC. Algumas das revisões sistemáticas avaliaram a incidência de diabetes melito, de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral, descrevendo os resultados de estudos primários únicos e sem que tenham sido observadas diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das comparações e desfechos. Portanto, ainda que o aripiprazol pareça ter menor potencial de aumento de peso, IMC e, conseqüentemente, cause menos eventos adversos cardiometabólicos, a evidência disponível ainda é baseada em desfechos substitutos e comparações indiretas, o que resultou na decisão de não avaliar sua incorporação no SUS. Essa decisão também considerou que o aripiprazol é recomendado entre os antipsicóticos que podem ser usados no tratamento do Transtorno Bipolar mas sem que as diretrizes o recomendem como primeira opção para qualquer uma das subpopulações<sup>33</sup>. Em 2013, o NICE publicou um documento recomendando-o no tratamento de episódios maníacos moderados a graves em adolescentes com 13 anos ou mais, mas sem especificar seu uso preferencial em relação aos demais<sup>33</sup>.

Para a lurasidona, a *overview* que descreveu resultados de eficácia somente encontrou resultados de três revisões sistemáticas<sup>34-36</sup>, ambas apresentando a comparação com placebo e baseadas nos resultados de dois ECR<sup>34-36</sup>. Nas revisões sistemáticas, o medicamento mostra-se mais efetivo que placebo para melhora da depressão e resposta da depressão. Diante da escassez de resultados comparando lurasidona aos demais medicamentos usados no tratamento da depressão no Transtorno Bipolar e do fato de que esse medicamento é recomendado apenas como uma das opções terapêuticas nas diretrizes clínicas, sua incorporação não foi avaliada, não sendo recomendada neste Protocolo.

## 7.2.1 Tratamento medicamentoso do Transtorno Bipolar Tipo I

Estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico e carbamazepina), antipsicóticos convencionais (haloperidol, clorpromazina) e antipsicóticos atípicos (quetiapina, risperidona, olanzapina) são os medicamentos recomendados para o tratamento da mania por este Protocolo e por diretrizes clínicas internacionais e para os quais há mais evidência de eficácia e segurança<sup>1-6</sup>. Em casos excepcionais e a critério clínico, outros medicamentos, como a clozapina, também podem ser usados<sup>1-6</sup>.

**Antes de iniciar o tratamento medicamentoso para um episódio maníaco, é imperativo descartar que os sintomas sejam secundários** ao uso de drogas de abuso ou medicamentos, doenças clínicas, como doença de Cushing, esclerose múltipla ou acidente vascular encefálico (embora, mesmo nesses casos, o tratamento sintomático possa ser aplicado por curto prazo). Devem ser adotadas medidas para controlar quaisquer outros fatores que possam estar perpetuando os sintomas, como outros medicamentos prescritos, uso de drogas ilícitas ou distúrbios endócrinos, como hipertireoidismo<sup>3</sup>.

Considerando as evidências disponíveis quanto à eficácia, segurança e risco de virada tímica ou maníaca, as primeiras opções terapêuticas no tratamento da mania do Transtorno Bipolar Tipo I incluem o uso, em monoterapia, de carbonato de lítio, ácido valproico, risperidona ou quetiapina, a menos que outros fatores sejam impeditivos para sua indicação - como falta de resposta anterior ou preferências do paciente<sup>3</sup>. Outras possibilidades são a associação de um estabilizador de humor (carbonato de lítio ou ácido valproico) e um antipsicótico (como quetiapina ou risperidona).

Em caso de falha terapêutica ou resposta incompleta, pode-se optar pela monoterapia com carbamazepina, haloperidol ou olanzapina ou a terapia combinada (carbonato de lítio + olanzapina, carbonato de lítio + ácido valproico ou ácido valproico + olanzapina).

Em caso de nova falha terapêutica ou resposta incompleta, a terapia combinada com carbonato de lítio + haloperidol, carbonato de lítio + carbamazepina, ácido valproico + haloperidol ou ácido valproico + carbamazepina. Também podem ser considerados, a critério clínico, o uso de clozapina e clorpromazina associadas a outros medicamentos.

A decisão entre monoterapia ou terapia combinada para o tratamento de mania deve considerar a rapidez de resposta necessária (por exemplo, tratamentos combinados tendem a funcionar mais rápido), se o paciente tem história anterior de resposta parcial à monoterapia, gravidade da mania, problemas de tolerabilidade com a combinação de medicamentos e disposição do paciente para adesão à terapia combinada. Aproximadamente 50% dos pacientes com mania respondem à monoterapia com estabilizador de humor em primeira linha de tratamento, com melhora significativa nos sintomas dentro de três a quatro semanas. Porém, a terapia combinada é preferível, uma vez que os ensaios clínicos sugerem que, em média, cerca de 20% a mais dos pacientes respondem ao tratamento quando da associação de medicamentos em primeira linha de tratamento, apesar de apresentarem maior risco de eventos adversos. A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

20

efetividade e a tolerabilidade do tratamento devem ser avaliadas após uma a duas semanas, sendo ajustados quando pertinente<sup>3</sup>.

A **Figura 1** ilustra as opções de tratamento da fase de mania. É importante destacar que não é necessário utilizar todos os medicamentos recomendados em cada um dos “blocos” da figura antes de se considerar a terapia do “bloco” seguinte.

Relatório preliminar



**Figura 1.** Opções terapêuticas disponíveis no SUS para tratamento do Transtorno Bipolar Tipo I na fase de mania.

a- A associação de ziprasidona não é recomendada por este Protocolo, apesar de recomendada pelas diretrizes internacionais como opção para segunda linha de tratamento. b- De acordo com o *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018*, a evidência é muito limitada, razão pela qual o uso desses medicamentos ou combinações é à critério médico<sup>3</sup>;

c- Também de acordo com o CANMAT, o clonazepam é uma opção de terceira linha para tratamento da mania<sup>3</sup>.

Nota: Ressalta-se que esse algoritmo de tratamento não é imperativo.

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.* <sup>1-6</sup>

O carbonato de lítio ainda é o estabilizador de humor mais recomendado entre as primeiras opções terapêuticas nas diretrizes clínicas, tanto no tratamento da mania quanto no tratamento de manutenção<sup>1-3</sup>. É o único medicamento para o qual já foi comprovada redução de risco de suicídio e de mortalidade entre pacientes com transtornos de humor<sup>37, 38</sup>. O maior desafio no uso do carbonato de lítio é a necessidade de monitoramento de seus níveis séricos<sup>1-3</sup>.

A lamotrigina não deve ser utilizada para tratar mania, sendo reservada para os episódios depressivos<sup>1</sup>.

O uso de medicamentos antidepressivos deve ser interrompido em pacientes com sintomas maníacos<sup>1,3</sup>.

Para tratamento da depressão bipolar, preconiza-se o uso de estabilizadores de humor (carbonato de lítio, ácido valproico e lamotrigina), antipsicóticos atípicos (quetiapina e olanzapina) e antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (fluoxetina). Os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



antidepressivos são medicamentos adjuvantes ao tratamento, devendo ser associados aos medicamentos antimaníacos<sup>3</sup>. Neste caso, o tratamento também pode ser realizado com o uso de um ou mais medicamentos.

A escolha do(s) medicamento(s) deve ser discutida com o paciente/cuidadores e considerar o uso atual e anterior de medicamentos e suas respectivas respostas, preferência e características clínicas do paciente, segurança e tolerabilidade dos medicamentos<sup>3</sup>.

As primeiras opções terapêuticas no tratamento da depressão no Transtorno Bipolar Tipo I incluem o uso, em monoterapia ou associado, de carbonato de lítio, quetiapina ou lamotrigina.

Outras alternativas são a monoterapia com ácido valproico ou terapia combinada (carbonato de lítio + fluoxetina, carbonato de lítio + quetiapina, carbonato de lítio + fluoxetina + quetiapina, ácido valproico + fluoxetina, ácido valproico + quetiapina, ácido valproico + quetiapina + fluoxetina, olanzapina + fluoxetina), bem como carbamazepina, olanzapina, amitriptilina ou nortriptilina ou clomipramina.

A **Figura 2** ilustra as opções de tratamento da fase de depressão bipolar. É importante destacar que não é necessário utilizar todos os medicamentos recomendados em cada um dos “blocos” da figura antes de se considerar a terapia do “bloco” seguinte.



**Figura 2.** Opções terapêuticas disponíveis no SUS para o Transtorno Bipolar Tipo I na fase de depressão.

- a- A associação de carbonato de lítio/ácido valproico + bupropiona não é recomendada por este Protocolo, apesar de ser recomendada pelas diretrizes internacionais como opção para segunda linha de tratamento;
- b- A evidência é muito limitada, razão pela qual o uso desses medicamentos é à critério médico e deve ser avaliado de forma individualizada<sup>3</sup>;
- c- Pode-se considerar a prescrição de tratamento adjuvante também com amitriptilina, nortriptilina ou clomipramina, mas, é essencial garantir uma profilaxia anti-mania, pois estes medicamentos têm maior propensão para induzir virada maníaca e causar desestabilização do humor do que outros antidepressivos<sup>3</sup>;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

d- O uso de inibidores de monoaminoxidase e pramipexol não é recomendado por este Protocolo, apesar de recomendado como tratamento adjuvante em diretrizes internacionais.

Nota: Ressalta-se que esse algoritmo de tratamento não é imperativo.

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.*<sup>1-6</sup>

Quase todos os indivíduos com Transtorno Bipolar requerem tratamento de manutenção para prevenir episódios subsequentes, reduzir sintomas residuais e restaurar o funcionamento e a qualidade de vida. Apesar de o tratamento medicamentoso ser eficaz, 19% a 25% dos pacientes experimentarão uma recorrência todos os anos, o que justifica a necessidade de reavaliação rotineira e ajustes na prescrição de acordo com a evolução individual de cada caso<sup>3</sup>.

As primeiras opções terapêuticas no tratamento de manutenção no Transtorno Bipolar Tipo I incluem uso em monoterapia de carbonato de lítio, ácido valproico, quetiapina ou lamotrigina, ou terapia combinada (carbonato de lítio + quetiapina ou ácido valproico + quetiapina). Outras alternativas, com menor certeza da evidência são a monoterapia ou terapia combinada olanzapina e carbamazepina. Em caso de falha terapêutica ou resposta incompleta, pode-se considerar associar clozapina.

A **Figura 3** ilustra as opções de tratamento da fase de manutenção. É importante destacar que não é necessário utilizar todos os medicamentos recomendados em cada um dos “blocos” da figura antes de se considerar a terapia do “bloco” seguinte.



**Figura 3.** Opções terapêuticas disponíveis no SUS para o Transtorno Bipolar Tipo I na fase de manutenção.

a- A associação ácido valproico OU carbonato de lítio + ziprasidona não é recomendada por este Protocolo, apesar de ser recomendada pelas diretrizes internacionais como opção para segunda linha de tratamento;

b- Os medicamentos que se mostraram eficazes na fase aguda da doença devem ser priorizados na fase de manutenção, com o intuito de prevenir recaídas - mesmo que relacionados mais adiante na hierarquia das opções de tratamento<sup>1,3</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



Neste caso, pode ser necessário reduzir a dose para mitigar eventos adversos, contudo, esta decisão deve ser ponderada pelo médico, devido ao risco de doses mais baixas poderem ser menos eficazes<sup>3</sup>; Há uma escassez de dados de ensaios clínicos para subsidiar recomendações para o tratamento de pacientes refratários. Contudo, há evidências que a terapia adjuvante com clozapina é eficaz na redução dos sintomas e no uso total de medicamentos em pacientes resistentes ao tratamento<sup>1, 3</sup>.

Nota: Ressalta-se que esse algoritmo de tratamento não é imperativo.

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.*<sup>1-6</sup>

O tratamento combinado com **mais de um antipsicótico não é recomendado**, exceto por curtos períodos, como nos casos de troca de medicamentos<sup>1</sup>.

A maioria dos medicamentos recomendados para o tratamento de episódios maníacos ou depressivos têm eficácia profilática. O monitoramento clínico contínuo, incluindo dosagem de níveis séricos de medicamentos conforme apropriado, é uma parte crucial do tratamento de manutenção e deve ser usado para apoiar a adesão aos medicamentos, detecção dos primeiros sintomas de recorrência e monitoramento dos eventos adversos<sup>3</sup>. O fluxo de tratamento (**Figura 6**) representa a estratégia terapêutica para o tratamento medicamentoso de Transtorno Bipolar<sup>3</sup>.

Ressalta-se a importância do acompanhamento dos usuários em relação ao uso dos medicamentos preconizados neste PCDT para que alcancem os resultados positivos em relação à efetividade do tratamento e para monitorar o surgimento de problemas relacionados à segurança. Nesse aspecto, a prática do Cuidado Farmacêutico, por meio de orientação, educação em saúde e acompanhamento contínuo, contribui diretamente para o alcance dos melhores resultados em saúde, ao incentivar o uso apropriado dos medicamentos que sejam indicados, seguros e efetivos, ao estimular a adesão ao tratamento, ao fornecer apoio e informações que promovam a autonomia e o autocuidado dos pacientes. Como a adesão ao tratamento é essencial para que o usuário alcance os resultados esperados, é fundamental que sejam fornecidas, no momento da dispensação dos medicamentos, informações acerca do processo de uso do medicamento, interações medicamentosas e possíveis reações adversas. A integração do Cuidado Farmacêutico aos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas é, portanto, fundamental para proporcionar uma assistência à saúde mais segura, efetiva e centrada na pessoa, abordando de forma abrangente as necessidades de cada indivíduo.

## Controle emergencial da agitação

A agitação é uma manifestação do episódio maníaco e consiste em uma “atividade motora excessiva associada a uma sensação de tensão interna”<sup>19</sup>. Sintomas graves de agitação requerem atenção imediata para reduzir o sofrimento, mitigar comportamentos potencialmente perigosos e permitir uma avaliação dos sintomas maníacos subjacentes. Em casos leves, pode se manifestar como andar de um lado para o outro ou inquietação. Em casos graves, com comportamentos não cooperativos, ameaçadores ou agressivos<sup>3</sup>.

Se o paciente aceitar, medicamentos antimaníacos de uso oral com eficácia rápida devem ser considerados como primeira opção. Se a agitação persistir, farmacoterapia adicional de ação rápida é indicada<sup>3</sup>. As alternativas disponíveis no SUS são: antipsicótico convencional

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

(haloperidol); benzodiazepínicos: clonazepam, diazepam, midazolam) e antipsicóticos atípicos (risperidona, olanzapina e quetiapina).

Se as preparações orais forem ineficazes ou não puderem ser administradas de forma segura ou confiável, formulações intramusculares devem ser consideradas para alívio da agitação<sup>3</sup>. As alternativas disponíveis no SUS são: antipsicótico convencional (haloperidol); antipsicótico convencional anti-histamínico (haloperidol + prometazina); e benzodiazepínico (midazolam).

É necessária uma avaliação abrangente do paciente agitado (ou seja, condições médicas, tratamentos, uso de drogas, possibilidade de intoxicação, entre outros) para prescrição dos medicamentos, com a determinação da dose segura em cada caso<sup>3</sup>.

## 7.2.2 Tratamento medicamentoso do Transtorno Bipolar Tipo II

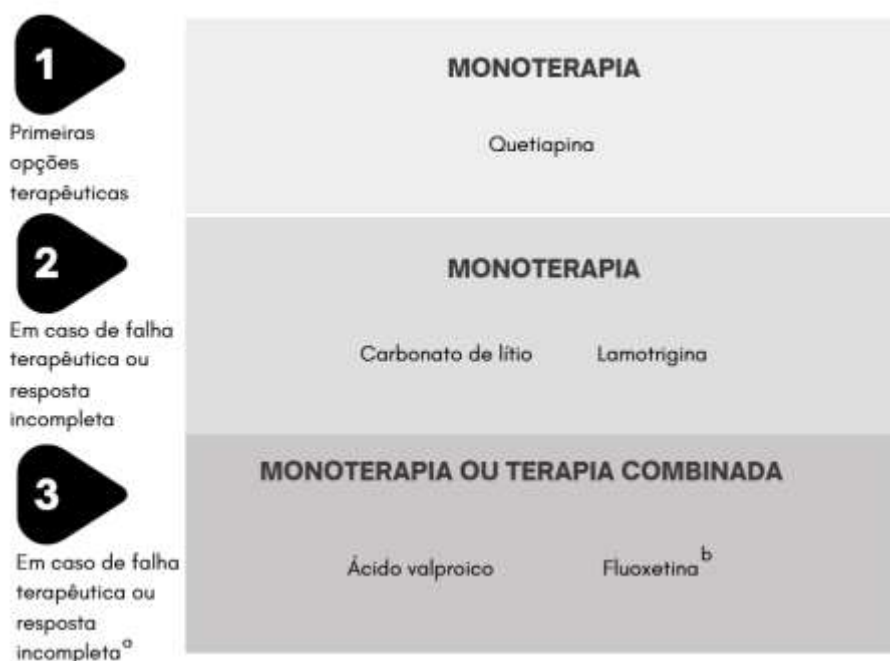
O tratamento do Transtorno Bipolar tipo II tem sido menos estudado que o tipo I, conforme evidenciado pelo número de ensaios clínicos randomizados disponíveis. Apesar disso, há consensos internacionais, baseados nas evidências disponíveis e na experiência clínica de especialistas, que direcionam a prática clínica. A estratégia terapêutica é similar, contemplando medicamentos de primeira, segunda e terceira linha de tratamento<sup>3</sup>.

No caso da hipomania, o tratamento é indicado nos casos em que há prejuízo funcional - hipomania frequente, grave ou incapacitante. O tratamento consiste em considerar a interrupção dos antidepressivos e estimulantes, que podem piorar ou prolongar os sintomas, e iniciar o uso de medicamentos antimaníacos, a critério clínico. Os medicamentos a serem considerados são antipsicóticos (haloperidol, olanzapina, quetiapina ou risperidona) e os estabilizadores de humor (carbonato de lítio ou ácido valproico)<sup>1-3</sup>. Se o primeiro antipsicótico for mal tolerado em qualquer dose – incluindo ganho de peso, ou for ineficaz na dose máxima recomendada em bula, deve-se oferecer um medicamento antipsicótico alternativo. Se o medicamento antipsicótico alternativo não for suficientemente eficaz na dose máxima, a adição de carbonato de lítio ou ácido valproico deve ser considerada<sup>1,2</sup>.

Os medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento da depressão bipolar e da manutenção de Transtorno Bipolar Tipo II são elencados, respectivamente, nas **Figuras 4 e 5**, conforme a sequência preferencial em que devem ser considerados para o tratamento, a menos que outros fatores sejam impeditivos para sua indicação<sup>3</sup>.

As primeiras opções terapêuticas no tratamento da depressão no Transtorno Bipolar Tipo II incluem uso em monoterapia de quetiapina. Em caso de falha terapêutica ou resposta incompleta, pode-se optar pela monoterapia com carbonato de lítio ou lamotrigina.

Em caso de nova falha terapêutica ou resposta incompleta, considerar monoterapia ou terapia combinada com ácido valproico e fluoxetina.



**Figura 4.** Opções terapêuticas disponíveis no SUS para o Transtorno Bipolar Tipo II na fase de depressão.

a- A bupropiona não é recomendada por este Protocolo, apesar de ser recomendada pelas diretrizes internacionais como opção para segunda linha de tratamento; b- para pacientes com depressão pura – não mista.

Nota: Ressalta-se que esse algoritmo de tratamento não é imperativo.

**Fonte:** A Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.*<sup>1-6</sup>

O tratamento de manutenção é importante para prevenir recaídas, reduzir sintomas subsindrômicos e melhorar a qualidade de vida. Deve-se considerar o mesmo racional que no Tipo I da doença, em que os medicamentos que se mostraram eficazes na fase aguda da doença devem ser continuados na fase de manutenção, com eventual ajuste de dose quando da ocorrência de eventos adversos<sup>3</sup>.

As primeiras opções terapêuticas no tratamento da manutenção no Transtorno Bipolar Tipo II incluem uso em monoterapia de quetiapina, carbonato de lítio ou lamotrigina. Em caso de falha terapêutica ou resposta incompleta, pode-se optar pela monoterapia com fluoxetina.

Em caso de nova falha terapêutica ou resposta incompleta, considerar monoterapia ou terapia combinada com ácido valproico, carbamazepina, risperidona e outros antidepressivos.



**Figura 5.** Opções terapêuticas disponíveis no SUS para o Transtorno Bipolar Tipo II na fase de manutenção.

a- Principalmente para prevenção de hipomania.

Nota: Ressalta-se que esse algoritmo de tratamento não é imperativo.

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.*<sup>1-6</sup>

### 7.2.3 Contraindicações

A contraindicação refere-se a qualquer condição de saúde, relativa a uma doença ou ao doente, que leva a uma limitação do uso do medicamento (contraindicação relativa), ou até a não utilização (contraindicação absoluta)<sup>39</sup>. As contraindicações absolutas e relativas aos medicamentos preconizados nesse PCDT estão descritas no **Quadro 6**.

**Quadro 6.** Contraindicações absolutas e relativas ao uso dos medicamentos para tratamento do Transtorno Bipolar.

| Medicamento            | Contraindicações absolutas<br>- <i>excluem o paciente do uso do medicamento</i>  | Contraindicações relativas<br>- <i>risco-benefício deve ser avaliado</i> |
|------------------------|--|--|
| <b>Ácido valproico</b> | Insuficiência hepática grave, Síndrome de Alpers-Huttenlocher (mutação na DNA polimerase mitocondrial $\gamma$ ), distúrbio do ciclo da ureia, porfiria, deficiência de carnitina primária sistêmica (hipocarnitinemia não corrigida), gravidez (é teratogênico) <sup>40</sup> . | Hepatopatia leve, lactação <sup>40</sup> .                               |
| <b>Amitriptilina*</b>  | Não deve ser utilizada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase. Em  | Pacientes com história de crise convulsiva. Gravidez. Pacientes com      |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| <b>Medicamento</b>        | <b>Contraindicações absolutas<br/>- excluem o paciente do uso do medicamento</b>   | <b>Contraindicações relativas<br/>- risco-benefício deve ser avaliado</b>   |
|---------------------------|--|---|
|                           | pacientes que recebem cisaprida (por causa da possibilidade de eventos adversos cardíacos, inclusive prolongação do intervalo QT, arritmias cardíacas e distúrbios do sistema de condução). Menores de 11 anos. Lactação <sup>41</sup> . | função hepática comprometida, histórico de retenção urinária ou naqueles com glaucoma de ângulo estreito ou pressão intraocular aumentada. Usuários de lentes de contato, portadores de porfiria. Pacientes com distúrbios cardiovasculares, hipertireoideanos ou que recebem medicação tireoideana. É recomendada cautela em pacientes portadores de diabetes melito. Esquizofrenia (os sintomas psicóticos podem ser agravados) <sup>41</sup> .   |
| <b>Carbamazepina</b>      | Pacientes com bloqueio atrioventricular, histórico de depressão da medula óssea, histórico de porfirias hepáticas, uso em associação com inibidores da monoaminoxidase (IMAO) <sup>42</sup> .  | Doenças cardiovasculares, hepáticas ou renais, reações adversas hematológicas a outros medicamentos, agranulocitose e anemia aplástica, aumento da pressão intraocular, retenção urinária, gravidez e lactação <sup>42</sup> .  |
| <b>Carbonato de lítio</b> | Insuficiência renal grave, bradicardia sinusal, arritmias ventriculares graves, insuficiência cardíaca congestiva <sup>43</sup> .  | Doenças renais e cardiovasculares, indivíduos debilitados ou desidratados, quadros de depleção de sódio, indivíduos em uso de diuréticos, hipotireoidismo, síndrome de Brugada, gravidez e lactação <sup>43</sup> .   |
| <b>Clomipramina*</b>      | Não deve ser administrado em associação, 14 dias antes ou 14 dias após o tratamento com um inibidor da monoaminoxidase. Infarto do miocárdio recente. Síndrome congênita do QT prolongado. Lactação <sup>44</sup> .                      | Distúrbios cardíacos e vasculares. Pacientes com epilepsia e outras predisposições tais como danos cerebrais de etiologia variada, uso concomitante de neurolépticos, abstinência de álcool ou medicamentos com propriedades anticonvulsivantes (ex.: benzodiazepínicos). Pacientes com história de pressão intraocular aumentada, glaucoma de ângulo agudo ou retenção urinária (ex.: doenças da próstata). Doença hepática grave e tumores da medula adrenal. Hipertireoidismo ou em pacientes em tratamento concomitante com agentes tireoidianos. Doenças hepáticas e renais recomenda-se monitoração periódica dos níveis das enzimas hepáticas e função renal. Cuidado em pacientes com constipação crônica. Gravidez <sup>44</sup> . |
| <b>Clorpromazina</b>      | Glaucoma de ângulo fechado <sup>45</sup> .   | Discrasias sanguíneas, câncer da mama, histórico de convulsões; úlcera péptica, fatores de risco de acidentes vasculares cerebrais, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, Doença de Parkinson, insuficiência renal e hepática, fatores de riscos para tromboembolismo venoso, gravidez e lactação <sup>45</sup> .   |

| <b>Medicamento</b>              | <b>Contraindicações absolutas<br/>- excluem o paciente do uso do medicamento</b>   | <b>Contraindicações relativas<br/>- risco-benefício deve ser avaliado</b>  |
|---------------------------------|--|--|
| <b>Clozapina</b>                | Contagem de Leucócitos abaixo de 3.550 células/mm <sup>3</sup> ou contagem de neutrófilos abaixo de 2.000 células/mm <sup>3</sup> , hipersensibilidade conhecida à clozapina ou a outros excipientes da formulação, pacientes incapazes de realizarem hemogramas regulares, pacientes com antecedentes de granulocitopenia/agranulocitose tóxica ou idiossincrática (com exceção de granulocitopenia/agranulocitose causadas por quimioterapia prévia), transtornos hematopoiéticos, epilepsia não controlada, psicoses alcoólicas e tóxicas, intoxicação por drogas, afecções comatosas, colapso circulatório e/ou depressão do Sistema Nervoso Central de qualquer origem, transtornos renais ou cardíacos graves (miocardite, por exemplo), hepatopatia ativa associada à náusea, anorexia ou icterícia, hepatopatia progressiva, insuficiência hepática, íleo paralítico <sup>46</sup> . | Pacientes com história de transtornos primários na medula óssea, baixa contagem de glóbulos brancos causada por neutropenia benigna étnica, doença cardiovascular conhecida ou história familiar de prolongamento do intervalo QT, fatores de risco para acidente cerebrovascular, insuficiência hepática, gravidez <sup>46</sup> .  |
| <b>Decanoato de haloperidol</b> | -  | Doença de Parkinson, Demência com corpos de Lewy, paralisia supranuclear progressiva, história de convulsões, gravidez e lactação, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma <sup>47</sup> .  |
| <b>Fluoxetina</b>               | Em combinação com um IMAO ou dentro de 14 dias da suspensão do tratamento com um IMAO <sup>48</sup> .  | Pacientes com síndrome congênita do QT longo, síndrome do QT longo adquirida (por exemplo, devido ao uso concomitante de um medicamento que prolonga o QT), histórico familiar de prolongamento do QT ou outras condições clínicas que predisõem a arritmias (por exemplo: hipocalcemia ou hipomagnesemia) ou exposição aumentada ao medicamento (por exemplo: insuficiência hepática). Pacientes com histórico de convulsões, tendência a sangramentos, gravidez, pressão intraocular elevada ou aqueles com risco de glaucoma de ângulo estreito agudo <sup>48</sup> . |
| <b>Haloperidol</b>              | Síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia <sup>49</sup> .   | Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, estados comatosos, depressão do Sistema Nervoso Central, Doença de Parkinson, Demência com corpos de Lewy, paralisia supranuclear progressiva, história de convulsões, gravidez e lactação, prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma <sup>49</sup> .   |
| <b>Lamotrigina</b>              | -  | Síndrome de Brugada, doença cardíaca estrutural ou funcional clinicamente importante, insuficiência renal, insuficiência hepática moderada (Child-Pugh grau B) e grave (Child-Pugh grau C), gravidez e lactação <sup>50</sup> .  |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



| Medicamento           | Contraindicações absolutas<br>- <i>excluem o paciente do uso do medicamento</i>  | Contraindicações relativas<br>- <i>risco-benefício deve ser avaliado</i>  |
|-----------------------|--|---|
| <b>Nortriptilina*</b> | Não deve ser administrada simultaneamente com um inibidor da monoaminoxidase. Período de recuperação aguda após infarto do miocárdio. Síndrome de Brugada ou aqueles com suspeita de síndrome de Brugada. Glaucoma de ângulo fechado <sup>51</sup> . | Pacientes com história de crises convulsivas; hipertireoidismo; diminuição da concentração ou da capacidade de execução de tarefas arriscadas. Associação com quinidina. Uso concomitante com substâncias serotoninérgicas ou que inibem o metabolismo da serotonina. Em pacientes com distúrbio bipolar, cloridrato de nortriptilina pode induzir à manifestação de sintomas de mania. Se possível, deve-se interromper o medicamento por vários dias antes de cirurgias eletivas. Gravidez e lactação <sup>51</sup> .   |
| <b>Olanzapina</b>     | Síndrome neuroléptica maligna (SNM), discinesia tardia, Síndrome DRESS (Reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos) <sup>52</sup> .  | Histórico de convulsões, glaucoma de ângulo estreito, pacientes que têm ou tiveram íleo paralítico, hiperplasia prostática, doenças cardíacas ou cerebrovasculares, doenças hepáticas, acometimento hematológico, gravidez e lactação <sup>52</sup> .   |
| <b>Quetiapina</b>     | Síndrome neuroléptica maligna, pacientes com contagem de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$ , reações adversas cutâneas graves <sup>53</sup> .   | Pacientes com doença cardiovascular conhecida, doenças vascular cerebral ou outras condições que predisponham à hipotensão, histórico ou em risco para apneia do sono e que recebem concomitantemente depressivos do sistema nervoso central, risco de pneumonia por aspiração, histórico de convulsões ou com condições que potencialmente diminuam o limiar convulsivo (por exemplo, Alzheimer), distúrbios cardiovasculares ou histórico familiar de prolongamento de intervalo QT, diagnóstico atual ou histórico de retenção urinária, hipertrofia prostática clinicamente significativa, obstrução intestinal ou condições relacionadas, pressão intraocular elevada ou glaucoma de ângulo fechado, pacientes recebendo medicamentos que apresentam efeitos anticolinérgicos (muscarínicos), gravidez, diabetes <sup>53</sup> . |
| <b>Risperidona</b>    | Síndrome neuroléptica maligna, discinesia tardia <sup>54</sup> .   | Prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma, doença cardiovascular ou cerebrovascular que predisponham à hipotensão ortostática, Doença de Parkinson, Demência de Corps de Lewy, hipotermia ou hipertermia, história de convulsões, fatores de riscos para tromboembolismo venoso, hipotermia ou hipertermia, insuficiência renal ou hepática, gravidez e lactação <sup>54</sup> .   |

Nota: \* Estes medicamentos são indicados para o tratamento sintomático de depressão. A evidência sobre sua utilização no tratamento adjuvante do transtorno bipolar é muito limitada, portanto, a prescrição deve ser avaliada de forma individualizada.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

## 7.3 Tratamento em populações específicas

### 7.3.1 Gestantes

Durante a gravidez existem riscos associados ao uso dos medicamentos para Transtorno Bipolar e à interrupção do tratamento, devido à possibilidade de recaídas. Assim, cabe a equipe multiprofissional avaliar os benefícios de cada tratamento, considerando a gravidade do caso; os riscos que a mulher e o bebê estarão sujeitos ao permanecer sem tratamento para comorbidades psiquiátricas; a possibilidade do aparecimento súbito de sintomas bipolares na gravidez e o período pós-natal, particularmente nas primeiras semanas após parto; os riscos ou danos à mulher e ao feto associados a cada opção de tratamento, à interrupção abrupta ou à mudança terapêutica<sup>55</sup>.

O Transtorno Bipolar apresenta uma **taxa aumentada de recaída e aparecimento do primeiro episódio no período pós-natal**, além de aumentar a chance do desenvolvimento de psicose pós-parto. Se a paciente apresentar sintomas sugestivos de psicose pós-parto, recomenda-se encaminhá-la para um serviço secundário de saúde mental para avaliação dentro de quatro horas após o encaminhamento<sup>55</sup>.

Em caso da necessidade de início de tratamento com um medicamento psicotrópico na gravidez ou no período pós-natal, recomenda-se escolher o medicamento com o menor perfil de risco para a mulher e para o feto e usar a menor quantidade possível de medicamentos na menor dose eficaz<sup>55</sup>. No **Quadro 7** constam os medicamentos para Transtorno Bipolar e as respectivas categorias de risco na gravidez.

**Quadro 7.** Categoria de risco na gestação dos medicamentos para tratamento do Transtorno Bipolar, de acordo com suas bulas registradas na Anvisa <sup>40, 42, 43, 45-50, 52-54</sup>

| Classificação de risco na gravidez*  | Medicamentos   |
|--|--|
| <b>B</b><br>Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas   | Clozapina  |
| <b>C</b><br>Não foram realizados estudos em animais nem em mulheres grávidas; ou<br>Os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas | Amitriptilina<br>Clorpromazina<br>Clomipramina<br>Decanoato de haloperidol<br>Fluoxetina<br>Haloperidol<br>Lamotrigina<br>Nortriptilina<br>Olanzapina<br>Quetiapina<br>Risperidona |
| <b>D</b><br>O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo,      | Ácido valproico (teratogênico)<br>Carbamazepina<br>Carbonato de lítio  |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



|  |  |
|--|--|
| em casos de doenças graves ou que ameçam a vida e para as quais não existem outros medicamentos mais seguros |  |
|--|--|

Legenda: \* Quanto à descrição das categorias de risco na gravidez, conforme legislação sanitária vigente<sup>56</sup>:

### Ácido valproico

O ácido valproico apresenta um alto potencial teratogênico. As crianças expostas ao medicamento em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico<sup>40</sup>. Assim, o uso medicamento deve ser interrompido durante a gestação<sup>55</sup>. Ainda, é fundamental garantir medida contraceptiva eficaz para mulheres em idade fértil em uso do medicamento<sup>40</sup>.

### Carbonato de lítio

Os benefícios potenciais para a gestante podem justificar seu uso<sup>43</sup>. Existe um risco de malformações cardíacas fetais quando o lítio é utilizado no primeiro trimestre da gestação, mas o tamanho desse risco é incerto<sup>55</sup>. O **Quadro 8** resume alguns cuidados relacionados ao uso desse medicamento e a gestação.

**Quadro 8.** Cuidados relacionados ao uso de carbonato de lítio durante a gestação.

| Situação   | Cuidado   |
|--|---|
| Paciente estável em uso de lítio engravidou            | Considerar a interrupção gradual do medicamento ao longo de quatro semanas <sup>55</sup> .  |
| Paciente em uso de lítio engravidou e não está estável | Realizar a mudança gradual para um antipsicótico, interromper o carbonato de lítio e reiniciá-lo no segundo trimestre de gestação, ou manter o lítio se o risco de recaída for muito alto e o uso de antipsicótico for ineficaz <sup>55</sup> .   |
| Continuidade do uso de lítio durante a gestação        | Os níveis plasmáticos devem ser verificados a cada quatro semanas, e após, semanalmente, a partir da 36ª semana;<br>A dose deve ser ajustada para manter os níveis plasmáticos na faixa terapêutica;<br>A manutenção de equilíbrio hídrico adequado é fundamental;<br>O parto deve ser realizado em ambiente hospitalar. Quando o trabalho de parto for iniciado, verificar os níveis plasmáticos de lítio e o equilíbrio de fluidos, devido ao risco de desidratação e toxicidade do lítio. Ainda, o carbonato de lítio deve ser interrompido durante o trabalho de parto e os níveis plasmáticos verificados 12 horas depois da última dose <sup>55</sup> . |

### Antipsicóticos

Embora a clozapina esteja classificada na categoria B, devido ao maior potencial de eventos adversos gerais, não há justificativas para priorizar seu uso em relação aos demais medicamentos<sup>46</sup>. Segundo a diretriz do NICE para cuidados de gestantes e puérperas, caso a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

paciente grávida esteja estável com o uso de um antipsicótico (haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona ou clozapina) e seja possível a recaída sem medicamento, a equipe multiprofissional deve considerar a manutenção do antipsicótico<sup>55</sup>.

Quando do uso de antipsicóticos por gestantes, deve-se considerar os fatores de risco para diabetes gestacional (por meio da realização de um teste oral de tolerância à glicose (TOTG); já recomendado no pré-natal, entre 24 e 28 semanas) e ganho excessivo de peso (com orientação para realização de dieta).

### 7.3.2 Lactentes e lactantes

Os medicamentos para o tratamento de Transtorno Bipolar são excretados no leite humano, tendo seu uso contraindicado ou realizado de forma criteriosa durante no aleitamento ou na doação de leite humano<sup>56</sup>.

Não é aconselhável a amamentação natural durante o tratamento com os medicamentos descritos no **Quadro 9**.

**Quadro 9.** Medicamentos contraindicados durante a amamentação natural.

| Antipsicóticos   | Estabilizadores de humor  |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>- amitriptilina<sup>41</sup></li> <li>- clorpromazina<sup>45</sup></li> <li>- clomipramina<sup>44</sup></li> <li>- clozapina<sup>46, 55</sup></li> <li>- quetiapina<sup>53</sup></li> <li>- risperidona<sup>54</sup></li> <li>- olanzapina (1,8% da dose materna é excretada no leite humano)<sup>52</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- ácido valproico (entre 1% e 10% dos níveis séricos maternos são excretados no leite humano, podendo causar transtornos hematológicos no bebê)<sup>40</sup></li> <li>- carbonato de lítio (risco de toxicidade para o bebê)<sup>43, 55</sup></li> </ul> |

A amamentação natural pode ser realizada durante o tratamento com carbamazepina (cerca de 25 a 60% da concentração plasmática materna é excretada no leite humano). Há remota possibilidade de ocorrerem eventos adversos no lactente, por isso, é recomendada que os bebês sejam observados para identificar seu eventual surgimento (como sonolência excessiva, reação alérgica cutânea e eventos adversos hepatobiliares)<sup>42</sup>.

Em relação a outros medicamentos, se a administração do medicamento é considerada essencial para a mãe, os benefícios da amamentação e os riscos potenciais aos bebês devem ser avaliados: haloperidol (pequenas quantidades do fármaco foram detectadas no plasma e na urina de recém-nascidos)<sup>49</sup>, decanoato de haloperidol (sintomas extrapiramidais têm sido observados em bebês que recebem leite materno de mulheres tratadas com o medicamento)<sup>47</sup>, lamotrigina (em alguns casos, as concentrações séricas em alguns bebês podem atingir níveis nos quais ocorrem efeitos farmacológicos)<sup>50</sup> e fluoxetina<sup>48</sup>. No caso de administração de midazolam injetável, o aleitamento deverá ser interrompido por 24 horas<sup>57</sup>.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

### 7.3.3 Crianças e adolescentes

A indicação em bula dos medicamentos psicotrópicos geralmente exclui as crianças menores, ainda que seu uso seja frequente na prática clínica. O *British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre* reforça que os benefícios de uso dos medicamentos ácido valproico, carbamazepina, carbonato de lítio, clozapina, lamotrigina, olanzapina, quetiapina e risperidona para redução de sintomas de transtorno bipolar, em faixas etárias inferiores às previstas em bula, superam os riscos de eventos adversos potenciais, razão pela qual recomenda sua utilização em caráter *off-label* em diversos distúrbios mentais em crianças e adolescentes<sup>58-65</sup>.

A relevância clínica do uso de olanzapina, quetiapina e risperidona na população pediátrica também é reconhecida nas diretrizes clínicas do NICE e nas recomendações da *International Society for Bipolar Disorders*<sup>1, 66</sup>. Segundo a *American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, a associação de olanzapina e fluoxetina é amplamente utilizada para o tratamento de depressão bipolar em crianças e adolescentes entre 10 e 17 anos de idade, mediante avaliação clínica<sup>66-68</sup>.

No **Quadro 10**, constam os medicamentos para Transtorno Bipolar e as respectivas faixas etárias para as quais estes medicamentos possuem registro sanitário no Brasil.

**Quadro 10.** Medicamentos para o tratamento do Transtorno Bipolar e respectivas informações sanitárias relativas à população pediátrica, de acordo com suas bulas registradas na Anvisa<sup>40, 42, 43, 45-50, 52-54</sup>.

| Medicamento              | Informação sobre indicação de uso em crianças   |
|--------------------------|---|
| Ácido valproico          | Uso pediátrico acima de 10 anos   |
| Amitriptilina            | Uso pediátrico acima de 12 anos   |
| Carbamazepina            | Uso pediátrico  |
| Carbonato de lítio       | Não informado; há alerta sobre a eficácia e segurança terem sido estabelecidas em crianças acima de 12 anos   |
| Clorpromazina            | Uso pediátrico acima de 2 anos  |
| Clomipramina             | Não existem dados clínicos disponíveis para crianças abaixo de 5 anos de idade.<br>O cloridrato de clomipramina deve ser utilizado com precaução em adolescentes e as doses devem ser aumentadas com cautela. |
| Clozapina                | Não informado   |
| Decanoato de haloperidol | Não informado   |
| Fluoxetina               | Não informado   |
| Haloperidol              | Uso pediátrico  |
| Lamotrigina              | Uso pediátrico acima de 12 anos   |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| Medicamento          | Informação sobre indicação de uso em crianças   |
|----------------------|---|
| <b>Nortriptilina</b> | A segurança e eficácia de cloridrato de nortriptilina em pacientes pediátricos ainda não foram estabelecidas. Portanto, o uso deste medicamento em crianças deve ser avaliado, considerando os potenciais riscos contra as necessidades clínicas do paciente. |
| <b>Olanzapina</b>    | Não informado   |
| <b>Quetiapina</b>    | Uso pediátrico acima de 10 anos   |
| <b>Risperidona</b>   | Uso pediátrico acima de 5 anos para diversas indicações, porém não há estudos específicos sobre risperidona no tratamento de mania em crianças com menos de 10 anos de idade  |

### 7.3.4 Idosos

De acordo com os Critérios de Beers da Sociedade Americana de Geriatria (AGS Beers *Criteria*®), antipsicóticos, carbamazepina e inibidores seletivos de recaptação de serotonina devem ser usados com cautela na população idosa, pois podem exacerbar ou causar síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIHAD) ou hiponatremia - é necessário monitorar o nível de sódio ao iniciar ou mudar as dosagens em adultos mais velhos<sup>69</sup>.

O **Quadro 11** resume os principais achados da literatura sobre as particularidades da farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos usados no tratamento do Transtorno Bipolar em idosos.

**Quadro 11.** Literatura sobre particularidades da farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos usados no tratamento do Transtorno Bipolar em idosos.

| Medicamento ou classe farmacológica | Achados da literatura e sugestões de conduta  |
|-------------------------------------|---|
| <b>Ácido valproico</b>              | <p>Pacientes idosos (entre 68 e 89 anos) tem uma capacidade diminuída de eliminação de valproato quando comparada com adultos jovens (entre 22 e 26 anos). A depuração intrínseca é reduzida em 39%; a fração livre de valproato aumenta em 44%<sup>40</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A dose inicial deverá ser reduzida, sendo aumentada mais lentamente, com monitorização regular do consumo de líquidos e alimentos, desidratação, sonolência e outros eventos adversos.</li> </ul> <p>Reduções de dose ou interrupção do valproato devem ser consideradas em pacientes com menor consumo de líquidos ou alimentos e em pacientes com sonolência excessiva<sup>40</sup>.</p> |
| <b>Amitriptilina</b>                | Em geral, recomendam-se as posologias mais baixas para estes pacientes por serem especialmente sensíveis aos seus eventos. Para adolescentes e pacientes idosos que podem não tolerar doses mais altas, pode-se utilizar 50 mg por dia. A dose diária necessária pode ser administrada em doses divididas ou como uma única dose.   |
| <b>Antipsicóticos atípicos</b>      | Estudos incluindo pacientes idosos com demência relataram que os participantes tratados com antipsicóticos atípicos, incluindo a risperidona, tiveram um aumento na mortalidade quando comparados a placebo <sup>54</sup> .   |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

| Medicamento ou classe farmacológica | Achados da literatura e sugestões de conduta  |
|-------------------------------------|---|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Devem ser usados com cautela em pacientes idosos, especialmente durante o período inicial. Pode ser necessário ajustar a dose lentamente e a dose terapêutica diária pode ser menor do que a usada por pacientes jovens, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente<sup>53</sup>.</li> <li>▪ A dose inicial deve ser ainda mais baixa na presença de fatores que possam diminuir a depuração ou aumentar a resposta farmacodinâmica<sup>52, 53</sup>.</li> </ul>  |
| <b>Carbamazepina</b>                | <p>Não há indicação de alteração da farmacocinética da carbamazepina em pacientes idosos, quando comparados com adultos jovens.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ A dose deve ser titulada com cautela em pacientes idosos devido a interações medicamentosas e farmacocinéticas<sup>42</sup>.</li> </ul>  |
| <b>Carbonato de lítio</b>           | <p>A taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O carbonato de lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio-induzido e hipotireoidismo clínico<sup>43</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Doses mais baixas e um acompanhamento mais frequente</li> <li>▪ Avaliar a ocorrência de sede excessiva e poliúria (eventos adversos precoces)<sup>43</sup>.</li> </ul>  |
| <b>Clomipramina</b>                 | <p>Os antidepressivos tricíclicos podem provocar psicose farmacogênicas (delírios), especialmente à noite, que desaparecem poucos dias após a retirada do medicamento. O monitoramento da função cardíaca e do ECG é indicada em pacientes idosos.</p> <p>Deve-se ter cuidado em pacientes com constipação crônica. Antidepressivos tricíclicos podem causar íleo paralítico, especialmente em pacientes idosos ou acamados</p>   |
| <b>Clozapina</b>                    | <p>Estudos clínicos com o fármaco não incluem número de indivíduos suficiente com idade igual ou superior a 60 anos para determinar se eles respondem ou não diferentemente dos indivíduos mais jovens. Hipotensão ortostática pode ocorrer e houve raros relatos de taquicardia. Pacientes com 60 anos de idade ou mais, particularmente aqueles com função cardiovascular comprometida, possivelmente são mais susceptíveis a estes eventos<sup>46</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evitar o uso pois os idosos podem ser particularmente susceptíveis aos efeitos anticolinérgicos, tais como retenção urinária e constipação<sup>46</sup>. Assim, a equipe de saúde deve avaliar os riscos e benefícios de seu uso.</li> </ul> |
| <b>Fluoxetina</b>                   | <p>Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia da fluoxetina entre pacientes idosos e jovens. Outros relatos de experiências clínicas não identificaram diferenças nas respostas de pacientes jovens ou idosos, mas uma sensibilidade maior de alguns indivíduos mais idosos não pode ser excluída<sup>48</sup>.</p>  |

| Medicamento ou classe farmacológica | Achados da literatura e sugestões de conduta   |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>A dose inicial pode ser mais baixa para avaliar se há resposta terapêutica<sup>48</sup>.</li> </ul>   |
| <b>Haloperidol</b>                  | <p>As concentrações plasmáticas de haloperidol foram maiores do que em adultos jovens que receberam a mesma dose. Os resultados de pequenos estudos clínicos sugerem uma depuração menor e uma meia-vida de eliminação mais longa do haloperidol em pacientes idosos.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recomenda-se ajuste posológico em pacientes idosos e prudência na posologia a fim de se evitar efeitos secundários extrapiramidais e possíveis alterações do apetite e do sono<sup>49</sup>.</li> </ul>   |
| <b>Lamotrigina</b>                  | <p>A farmacocinética da lamotrigina em idosos (acima de 65 anos de idade) não difere significativamente da população de adultos não idosos<sup>50</sup>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nenhum ajuste de dose é necessário<sup>50</sup>.</li> </ul>  |
| <b>Nortriptilina</b>                | <p>Eventos adversos hepáticos (caracterizados principalmente por icterícia e enzimas hepáticas elevadas) são observados muito raramente em pacientes idosos e mortes associadas a lesão hepática colestática foram relatadas em casos isolados.</p> <p>A função cardiovascular, particularmente arritmias e flutuações na pressão arterial, deve ser monitorada. Há relatos de estados confusionais após a administração de antidepressivos tricíclicos em idosos. Concentrações plasmáticas mais elevadas do metabólito nortriptilina ativo, 10-hidroxinortriptilina, também foram relatadas.</p> |

## 7.4 Medicamentos

- ácido valproico/valproato de sódio: cápsulas de 250 mg, comprimidos de 250 mg e 500 mg, xarope e solução oral de 50 mg/mL;
- amitriptilina: comprimido 25 mg e 75 mg;
- carbamazepina: comprimidos de 200 mg e 400 mg, suspensão oral de 20 mg/mL;
- carbonato de lítio: comprimidos de 300 mg;
- clomipramina: comprimido 10 mg e 25 mg;
- clorpromazina: solução injetável de 5 mg/mL, solução oral de 40 mg/mL; comprimidos de 25 mg e 100 mg;
- clozapina: comprimidos de 25 mg e 100 mg;
- decanoato de haloperidol: solução injetável de 50 mg/mL;
- fluoxetina: cápsulas de 20 mg e comprimidos de 20 mg;
- haloperidol: comprimidos de 1 e 5 mg, solução oral de 2 g/mL, solução injetável de 5 mg/mL;
- lamotrigina: comprimidos de 25 mg, 50 mg e 100 mg;
- nortriptilina: cápsula 10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg;
- olanzapina: comprimidos de 5 mg e 10 mg;
- quetiapina: comprimidos de 25 mg, 100 mg, 200 mg e 300 mg;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- risperidona: comprimidos de 1 mg, 2 mg e 3 mg.

### 7.4.1 Esquemas de administração

As doses sugeridas são doses médias e devem ser adequadas de acordo com a resposta do paciente, o que implica em titulação de aumento da dose na fase aguda e redução gradual na fase de manutenção, a fim de determinar a dose mínima eficaz (**Quadro 12**). Doses maiores devem ser administradas apenas em pacientes que não respondem bem às doses menores. Também é recomendável avaliar a necessidade de adequação de dose considerando as interações potenciais envolvendo os medicamentos para Transtorno Bipolar e para as comorbidades que o paciente possa apresentar.

**Quadro 12.** Dose de medicamentos de uso oral para o tratamento do Transtorno Bipolar, de acordo com suas bulas registradas na Anvisa <sup>40, 42, 43, 45, 46, 48-50, 52-54</sup>

| Medicamento                  | Dose inicial  | Faixa de dose   | Dose máxima  |
|------------------------------|---|---|--|
| Ácido valproico <sup>a</sup> | 10 a 15 mg/kg/dia   | 10 mg/kg/dia a 60 mg/kg/dia<br>- A dose deve ser aumentada de 5 a 10 mg/kg/semana até atingir uma resposta clínica ótima.<br>- Se a dose total diária exceder 250 mg, ela deve ser administrada de forma fracionada.  | De maneira geral, a resposta ótima é alcançada com doses menores que 60 mg/kg/dia <sup>b</sup> . |
| Amitriptilina*               | Adultos: 5 mg/dia<br><br>Idosos: 10 a 50 mg/dia<br><br>Hospitalizados: 100 mg/dia | Adultos: a dose pode ser aumentada até 150 mg/dia. A dose de manutenção é de 50 a 100 mg/dia, até melhora clínica.<br><br>Idosos: metade da dose usual de manutenção de adultos.<br><br>Hospitalizados: aumentar gradualmente conforme a necessidade até 200 mg/dia | Adultos: 150 mg/dia<br><br>Idosos: 50 mg/dia<br><br>Hospitalizados: 300 mg/dia                   |
| Carbamazepina                | 200 mg/dia  | 400 mg a 600 mg/dia.<br><i>Incremento de 200 mg a cada 2 dias até chegar à dose ideal.</i>  | 1.600 mg/dia   |
| Carbonato de lítio           | 300 mg/dia  | 300 mg a 1.800 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico<br><i>Incremento de 300 mg a cada 2 dias até chegar na dose ideal.</i>   | 1.800 mg/dia, com ajuste de dose de acordo com o nível sérico                                    |
| Clorpromazina – uso oral     | 25 mg/dia   | 25 mg a 1.600 mg/dia<br><i>Iniciar o tratamento com doses baixas de 25 a 100 mg, 3 a 4 vezes ao dia, se necessário, até atingir a dose ideal em alguns dias.</i><br><i>A maioria dos pacientes responde à dose diária de 0,5 a 1 g c.</i>                           | 2.000 mg/dia   |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



| Medicamento    | Dose inicial  | Faixa de dose   | Dose máxima  |
|----------------|---|---|--|
| Clozapina      | 25 mg/dia.  | 300 mg a 400 mg/dia.<br><i>Até 200 mg/dia, pode-se administrar em dose única à noite. Após, utilizar doses fracionadas (fracionamento pode ser forma desigual, administrando-se a parte maior à noite).<br/>Incremento de 25 mg a 50 mg/dia até atingir 300 mg/dia. Posteriormente, se necessário, acréscimos de 50 mg a 100 mg, com intervalos de 3 a 4 dias ou, preferencialmente, de uma semana.</i> | 800 mg/dia   |
| Clomipramina*  | 50 a 75 mg/dia, 2 a 3 vezes ao dia  | <i>Aumentar a posologia diária gradualmente, por exemplo, 25 mg nos primeiros dias (dependendo de como o medicamento for tolerado) para 100-150 mg (4 a 6 comprimidos revestidos) durante a primeira semana de tratamento.</i>  | 250 mg/dia   |
| Fluoxetina     | 20 mg/dia   | 20 a 40 mg, dose única pela manhã.<br><i>Incremento de 20 mg a cada 1 a 2 semanas de acordo com resposta/tolerabilidade.</i>  | 80 mg/dia  |
| Haloperidol    | 0,5 a 2 mg, 2 a 3 vezes ao dia  | 1 mg a 15 mg/dia <sup>d</sup>   | Não descrita em bula   |
| Lamotrigina    | 25 mg/dia   | 25 mg a 200 mg/dia<br><i>25 mg/dia na primeira e segunda semanas de tratamento<br/>50 mg/dia, na terceira e quarta semana de tratamento<br/>Após, aumento da dose em 50 a 100 mg/dia, a cada uma a duas semanas, até ser atingida a dose-alvo (100 a 200 mg/dia).</i>   | 500 mg/dia   |
| Nortriptilina* | Adultos: 25 mg, três a quatro vezes ao dia<br><br>Idosos e adolescentes: 30 a 50 mg/dia, duas a três vezes ao dia | <i>Adulto: Como esquema posológico alternativo, a dose diária total pode ser administrada uma vez ao dia. Quando forem administradas doses diárias superiores a 100 mg, os níveis plasmáticos de nortriptilina deverão ser monitorizados e mantidos na faixa de 50 a 150 ng/mL.<br/><br/>Idoso e adolescente: a dose total diária pode ser administrada uma vez ao dia.</i>                             | Adultos: 150 mg/dia<br><br>Idosos e adolescentes: 50 mg/dia                    |
| Olanzapina     | 10 a 15 mg/dia<br>5 mg para pacientes idosos ou com disfunção renal ou hepática                                   | 5 a 20 mg/dia<br><i>Incremento de 5 mg/dia até atingir dose alvo.</i>   | 20 mg/dia  |
| Risperidona    | 2 ou 3 mg/dia   | 2 a 6 mg/dia<br><i>Incremento de 1 a 2 mg/dia, com intervalo de 1 a 2 dias, até atingir dose alvo .<sup>e</sup></i>   | Avaliar o efeito do medicamento por uma semana ou mais, antes de avançar até 8 |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



| Medicamento | Dose inicial  | Faixa de dose | Dose máxima                 |
|-------------|---|---------------|-----------------------------|
|             |   |               | mg/dia (dose máxima usual). |
| Quetiapina  | Uma vez que os valores mudam de acordo com a população a ser tratada e indicação de uso, as informações serão descritas no <b>Quadro 13</b> . |               |                             |

a- O valproato de sódio é convertido a ácido valproico, que se dissocia no íon valproato no trato gastrointestinal. (57,624 mg de valproato de sódio são equivalentes à 50 mg de ácido valproico). Este esquema de administração se baseia em mg de ácido valproico.

b- Se uma resposta clínica satisfatória não for alcançada, os níveis plasmáticos deverão ser medidos para avaliar se estão dentro dos limites terapêuticos aceitáveis (50 a 100 mcg/mL).

c- Em crianças, o tratamento deve ser iniciado com 1 mg/kg/dia, divididos em 2 ou 3 ao dia, até atingir a dose ideal (dose máxima 40 mg, em crianças abaixo de 5 anos, ou 75 mg, em crianças mais velhas).;

d- Em crianças o tratamento deve ser iniciado com 0,1 mg/3 kg de peso, duas vezes ao dia, por via oral, podendo ser ajustada, se necessário.;

e- Em crianças recomenda-se uma dose inicial de 0,5 mg/dia, administrada em dose única diária pela manhã ou à noite. Essa dose pode ser então ajustada em intervalos de, no mínimo, 24 horas com incrementos de 0,5 ou 1 mg/dia, conforme tolerado, até a dose recomendada de 2,5 mg/dia. A eficácia foi demonstrada em doses de 0,5 mg/dia e 6 mg/dia. Os pacientes que apresentarem sonolência persistente podem se beneficiar da administração de metade da dose diária duas vezes por dia. Nota: \* Estes medicamentos são indicados para o tratamento sintomático de depressão. A evidência sobre sua utilização no tratamento adjuvante do transtorno bipolar é muito limitada, portanto, a prescrição deve ser avaliada de forma individualizada.

### Carbonato de lítio

As doses de carbonato de lítio devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. Para mania aguda, o nível sérico terapêutico é de 0,8 a 1,2 mEq/L [3] ou, no máximo, 1,4 mEq/L, conforme bula aprovada pela Anvisa<sup>43</sup>.

Em relação à fase de manutenção, o nível sérico padrão de lítio deve ser de 0,60 a 0,80 mEq/L<sup>1, 71</sup>, com a opção de reduzi-lo para 0,40 a 0,60 mEq/L em caso de boa resposta, mas baixa tolerância<sup>71</sup>, ou aumentá-lo para 0,80 a 1,00 mmol/L em caso de resposta insuficiente e boa tolerância<sup>71</sup>. O nível sérico terapêutico máximo é de 1,20 mmol/L<sup>43</sup>. Pacientes idosos geralmente respondem bem a doses mais baixas<sup>43</sup>, assim, sugere-se considerar uma abordagem mais conservadora entre 0,40 a 0,60 mmol/L, com a opção de atingir o máximo de 0,70 ou 0,80 mmol/L nas idades de 65 a 79 anos, e no máximo 0,70 mmol/L acima de 80 anos, porém não há consenso na literatura<sup>71</sup>.

### Quetiapina

Sendo a quetiapina usada em mais que uma indicação no tratamento de Transtorno Bipolar, o **Quadro 13** resume as informações sobre dose para esse medicamento.

**Quadro 13.** Dose de quetiapina de acordo com a indicação de uso no tratamento do Transtorno Bipolar, de acordo com sua bula registrada na Anvisa<sup>53</sup>.

| Episódios de mania associados ao transtorno bipolar  |
|--|
| <p><b>Crianças e adolescentes (10 a 17 anos de idade)</b></p> <p>A dose total diária para os cinco dias iniciais do tratamento é de 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3), 300 mg (dia 4) e 400 mg (dia 5). Após o 5º dia de tratamento, a dose deve ser ajustada até atingir a faixa de dose considerada eficaz de 400 a 600 mg/dia dependendo da</p> |

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente. Ajustes de dose podem ser em incrementos não maiores que 100 mg/dia.

### **Adultos**

A dose total diária para os quatro primeiros dias do tratamento é de 100 mg (dia 1), 200 mg (dia 2), 300 mg (dia 3) e 400 mg (dia 4). Ajustes de dose adicionais não devem ser maiores que 200 mg/dia, atingindo até 800 mg/dia no 6º (sexto) dia. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente, dentro do intervalo de dose de 200 a 800 mg/dia. A dose usual efetiva está na faixa de dose de 400 a 800 mg/dia.

### **Episódios de depressão associados ao transtorno bipolar**

A dose deve ser titulada : 50 mg (dia 1), 100 mg (dia 2), 200 mg (dia 3) e 300 mg (dia 4).

### **Manutenção do transtorno bipolar - em monoterapia**

**Monoterapia:** Os pacientes que apresentam boa resposta ao uso de quetiapina na terapia combinada a um estabilizador de humor (carbonato de lítio ou ácido valproico) para o tratamento agudo de transtorno bipolar devem manter o uso de quetiapina na mesma dose. A dose pode ser ajustada dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual de cada paciente (300 a 800 mg/dia).

**Pacientes com insuficiência hepática:** Iniciar o tratamento com 25 mg/dia. A dose pode ser aumentada em incrementos de 25 a 50 mg até atingir a dose eficaz, dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade de cada paciente.

**Idosos:** O tratamento deve ser iniciado com 25 mg/dia, aumentando a dose diariamente em incrementos de 25 a 50 mg até atingir a dose eficaz, que provavelmente será menor que a dose para pacientes mais jovens.

**Em combinação com os estabilizadores de humor:** Os pacientes que apresentam boa resposta ao uso de quetiapina para tratamento agudo de transtorno bipolar devem manter o uso do medicamento na mesma dose, sendo que esta pode ser reajustada dependendo da resposta clínica e tolerabilidade individual de cada paciente, na faixa de 300 mg a 800 mg/dia.

### **Medicamentos de uso intramuscular**

O **Quadro 14** resume as informações sobre dose para os medicamentos de uso intramuscular no tratamento do Transtorno Bipolar.

**Quadro 14.** Dose de medicamentos de uso intramuscular para o tratamento do Transtorno Bipolar, de acordo com suas bulas registradas na Anvisa <sup>47, 49</sup>.

### **Decanoato de Haloperidol**

Este medicamento é indicado para o tratamento de manutenção em pacientes estabilizados<sup>47</sup>. A dose é calculada a partir da dose oral de haloperidol ou da dose equivalente de outros antipsicóticos. A cada quatro semanas deve ser administrada uma dose correspondente a cerca de 20 vezes a dose oral diária de haloperidol, expressa em miligramas. Na prática clínica, pode-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

se estabelecer que uma dose de 1 a 3 mL (50 a 150 mg) a cada quatro semanas é suficiente para condições psicóticas de grau leve a moderado. Nos casos mais graves, necessita-se de doses mais elevadas, podendo-se chegar até 6 mL (300 mg)<sup>47</sup>. De acordo com a evolução dos sintomas, as doses podem ser aumentadas ou diminuídas nas injeções subsequentes<sup>47</sup>.

#### **Haloperidol**

É indicado nos estados agudos de agitação psicomotora ou quando a via oral é impraticável. Recomenda-se o uso de 2,5 a 5 mg por injeção intramuscular. Repetir esta dose após cada hora, se necessário. Intervalos de 4 a 8 horas são satisfatórios. Tão logo seja possível, esta via deve ser substituída pela via oral<sup>49</sup>.

## 7.4.2 Critérios de interrupção

Algumas manifestações são indicativas para redução de dose ou interrupção do uso do medicamento (**Quadro 15**).

**Quadro 15.** Manifestações indicativas de redução de dose ou interrupção do uso do medicamento, de acordo com suas bulas registradas na Anvisa<sup>40, 42, 43, 45-50, 52-54</sup>.

| <b>Medicamento</b>        | <b>Manifestações indicativas para redução de dose ou interrupção do uso do medicamento</b>  |
|---------------------------|---|
| <b>Ácido valproico</b>    | Evidências de hemorragia, manchas roxas ou desordem na hemostasia/coagulação; presença de disfunção hepática significativa, suspeita ou aparente; pancreatite; elevação de amônia; hipotermia; sinais de atrofia cerebral, Síndrome de Hipersensibilidade Sistêmica a Drogas (síndrome DRESS ou SHSD), também conhecido como reação de hipersensibilidade de múltiplos órgãos.  |
| <b>Amitriptilina</b>      | Pacientes com piora do quadro clínico, ou que sofram de ideação suicida ou sintomas que possam ser precursores do agravamento da depressão ou suicídio.   |
| <b>Carbamazepina</b>      | Reações cutâneas graves (como síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Lyell); crises convulsivas mistas que incluam crises de ausência típica ou atípica; agravamento de disfunção hepática ou em doenças hepáticas ativas.  |
| <b>Clomipramina</b>       | Eventos adversos neurológicos ou psiquiátricos graves.  |
| <b>Carbonato de lítio</b> | Quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia; toxicidade neurológica.   |
| <b>Clorpromazina</b>      | Hepatotoxicidade grave, eosinofilia, tromboembolismo venoso.  |
| <b>Clozapina</b>          | Suspeita de toxicidade cardíaca causada por clozapina (por exemplo, miocardite e cardiomiopatia); contagem dos leucócitos inferior a 3.000/mm <sup>3</sup> ou contagem total de neutrófilos inferior a 1.500/mm <sup>3</sup> durante as 18 primeiras semanas de tratamento; contagem de leucócitos inferior a 2.500/mm <sup>3</sup> ou contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm <sup>3</sup> após as primeiras 18 semanas de tratamento; contagem de eosinófilos superior a 3.000/mm <sup>3</sup> ; contagem de plaquetas inferior a 50.000/mm <sup>3</sup> ; síndrome neuroléptica maligna. |
| <b>Fluoxetina</b>         | Erupção de pele; reações anafilatóides; reações sistêmicas progressivas.  |

| Medicamento                                   | Manifestações indicativas para redução de dose ou interrupção do uso do medicamento  |
|---|--|
| <b>Haloperidol e Decanoato de haloperidol</b> | Síndrome neuroléptica maligna; discinesia tardia; em pacientes tratados concomitantemente com carbonato de lítio, na presença de encefalopatia, sintomas extrapiramidais, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, distúrbios do tronco cerebral, síndrome cerebral aguda e coma. |
| <b>Lamotrigina</b>                            | Reações cutâneas graves (como síndrome de Stevens-Johnson, exantema, necrólise epidérmica tóxica/Síndrome de Lyell); síndrome de hipersensibilidade; Linfocitose hemofagocítica (HLH).   |
| <b>Nortriptilina</b>                          | Eventos adversos graves ou manifestações alérgicas.  |
| <b>Olanzapina</b>                             | Síndrome neuroléptica maligna; discinesia tardia; Síndrome DRESS (Reação à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos).   |
| <b>Quetiapina</b>                             | Pacientes com contagem de neutrófilos menor que $1,0 \times 10^9/L$ ; Síndrome Neuroléptica Maligna; reações adversas cutâneas graves.   |
| <b>Risperidona</b>                            | Queda clinicamente significativa na contagem de células brancas na ausência de outros fatores causadores; discinesia tardia; Síndrome Neuroléptica Maligna.  |

**O ideal é que a retirada dos medicamentos ocorra de forma gradual**, por pelo menos 4 semanas, a fim de minimizar o risco de recaídas. O monitoramento dos sintomas, humor e estado mental deve persistir por 2 anos após a interrupção completa do tratamento medicamentoso<sup>1</sup>.

No caso da interrupção de uso do carbonato de lítio, deve-se reduzir a dose gradualmente ao longo de pelo menos 4 semanas até 3 meses (diminuir em média 25% da dose por semana), mesmo que o paciente tenha iniciado o uso de outro medicamento antimaníaco. Durante a redução de dose e por 3 meses após a interrupção do tratamento com carbonato de lítio, é essencial o monitoramento de sinais precoces de mania e depressão<sup>1,43</sup>. Destaca-se que a interrupção abrupta do tratamento com este medicamento está associada a alto risco de recaídas, com 50% mais chances de haver episódios maníacos em pacientes bipolares<sup>43</sup>.

## 8. MONITORAMENTO

Durante o tratamento medicamentoso, todos os pacientes devem ser monitorados regularmente quanto a alterações de peso<sup>1,3</sup>.

### 8.1 Monitoramento do quadro clínico

O registro diário de sintomas de humor pode ajudar a identificar sinais precoces de recaída e delinear as relações entre humor e tratamento ou fatores de estilo de vida, como dieta, exercício ou estresse. A *Young Mania Rating Scale* pode ser usada para avaliar a gravidade dos sintomas

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

maníacos e para monitoramento do tratamento psicológico e/ou medicamentoso. Sua versão traduzida para o português foi denominada de Escala de Avaliação de Mania (EAM) (Material Suplementar)<sup>72</sup>. A aplicação deste instrumento é realizada por entrevista, sendo considerado geralmente os relatos referentes às últimas 48 horas. O tempo de aplicação pode variar de 15 a 30 minutos com avaliadores experientes no tratamento de pacientes com mania<sup>72-74</sup>.

A escala possui onze itens e baseia-se no relato subjetivo do paciente sobre sua condição clínica, geralmente limitada às últimas 48 horas. Existem quatro itens que são classificados em uma escala de 0 a 8 e sete itens que são classificados em uma escala de 0 a 4<sup>75-77</sup>. A pontuação total da EAM é resultante da soma das pontuações individuais de cada pergunta e varia entre 0 e 60. Pontuações mais altas indicam mania mais grave, portanto, uma mudança negativa (ou redução de 50%) da linha de base indica uma redução (ou melhora) nos sintomas maníacos. A versão brasileira da escala apresenta a mesma estrutura e características psicométricas semelhantes ao instrumento original, assim, assume-se que o mesmo ponto de corte deve ser usado<sup>72-74, 78</sup> (**Quadro 16**).

**Quadro 16.** Escore da Escala de Avaliação de Mania (EAM)

| ≤ 12                            | 13 a 19           | 20 a 25     | 26 a 37         | 38 a 60     |
|---------------------------------|-------------------|-------------|-----------------|-------------|
| remissão dos sintomas maníacos; | sintomas mínimos; | mania leve; | mania moderada; | mania grave |

Nos quadros de depressão bipolar, as escalas utilizadas para acompanhamento dos sintomas e do tratamento são a *Hamilton Scale for Depression* (HDRS ou HAM-D) e a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS), cujas versões traduzidas para o português estão disponíveis no Material Suplementar<sup>1, 3, 79</sup>.

A escala HDRS ou HAM-D investiga como o paciente está se sentindo nos últimos sete dias (incluindo o dia da aplicação). A versão da HAM-D mais utilizada é composta por 17 itens. Estes itens podem ser pontuados com um escore que varia de 0 a 2 ou 0 a 4, conforme a intensidade do sintoma e a análise do profissional<sup>74, 80, 81</sup>. O tempo de aplicação desta escala pode variar de 15 a 30 minutos e é recomendada que a entrevista seja realizada por dois clínicos treinados e experientes (um para conduzir a entrevista e o outro para fazer perguntas adicionais ao final)<sup>80</sup>. A versão da HAM-D mais utilizada é composta por 17 itens. Estes itens podem ser pontuados com um escore que tem variação de 0 a 2 ou 0 a 4, conforme a intensidade do sintoma e a análise do profissional<sup>74, 81</sup>. O escore total de pontos da escala HDRS ou HAM-D é resultante da soma das pontuações individuais de cada pergunta e varia de 0 e 52 (**Quadro 17**)<sup>74, 80, 81</sup>:

**Quadro 17.** Escore da *Hamilton Scale for Depression* (HDRS ou HAM-D).

| ≤ 7   | 7 a 17          | 18 a 24             | 25 ou mais       |
|---|-----------------|---------------------|------------------|
| geralmente representam a ausência ou remissão da depressão; | depressão leve; | depressão moderada; | depressão grave. |

Em relação à aplicação prática para monitoramento do tratamento, a maioria dos estudos considera que um paciente apresentou resposta ao tratamento se a pontuação na escala HDRS ou HAM-D diminuir em mais de 50%<sup>76</sup>.

A MADRS é utilizada para analisar a gravidade da depressão do paciente. A ferramenta pode ser utilizada em qualquer intervalo de tempo (semanal ou não)<sup>2,3</sup>. O questionário contém 10 itens, e cada item recebe pontuação de 0 a 6, sendo o escore máximo igual a 60 pontos. Para aplicação da ferramenta, os examinadores realizam perguntas abertas durante a entrevista para incentivar os pacientes a relatarem suas experiências. O avaliador deve decidir se o escore é 0, 2, 4, 6 ou 1, 3, 5. Caso não obtenha respostas por parte do paciente, as informações coletadas na prática clínica devem ser usadas como base. As orientações da pontuação da escala MADRS indicam o grau de depressão<sup>2,3</sup> (**Quadro 18**):

**Quadro 18.** Escore da *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS),

| 0 a 6          | 7 a 19          | 20 a 34             | 35 a 59          | 60 ou mais             |
|----------------|-----------------|---------------------|------------------|------------------------|
| sem depressão; | depressão leve; | depressão moderada; | depressão grave; | depressão muito grave; |

Alguns estudos evidenciam que uma alteração de dois pontos, para mais ou menos, é considerada algo clinicamente relevante<sup>2,3,82-84</sup>. Caso não obtenha respostas por parte do paciente, as informações coletadas na prática clínica devem ser usadas como base.

#### **Risco de suicídio**

Todos os pacientes devem ser monitorados para detecção de sinais de ideação e comportamentos suicidas. Os pacientes e/ou seus cuidadores devem ser aconselhados a buscar auxílio médico caso apareçam sinais de ideação ou comportamento suicidas<sup>78</sup>.

Em todo o mundo, aproximadamente 43% dos pacientes com Transtorno Bipolar relatam ideação suicida, 21% um plano elaborado e 16% uma tentativa de suicídio anterior. Atenção especial deve ser dada durante e após a internação hospitalar, visto que representam um período de risco mais alto<sup>3</sup>.

## **8.2 Monitoramento do tratamento medicamentoso**

As orientações para o monitoramento do uso de cada medicamento estão descritas no **Quadro 19**.



**Quadro 19.** Monitoramento e frequência de monitoramento para cada medicamento usado no tratamento do Transtorno Bipolar

| Classe                   | Medicamento                            | Após cada mudança de dose                               | Primeiro ano ou início do tratamento   |   |  | Anual  | Se necessário   |
|--------------------------|--|---|--|---|--|--|---|
|                          |  |   | Mensal   | Três meses  | Seis meses   |  |   |
| Estabilizadores de humor | Ácido valproico/<br>Valproato de sódio |   |  | - Peso;<br>- Hemograma completo;<br>- Função hepática <sup>a</sup> ;<br>- História menstrual<br>mulheres em idade fértil em tratamento de manutenção <sup>a, b</sup><br>- Exames de gravidez (Beta hCG quantitativo), se necessário | - Hemograma com contagem de plaquetas;<br>- Testes de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial);<br>- Dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO). <sup>c</sup>             | - Peso;<br>- Hemograma completo;<br>- Função hepática <sup>a</sup> ;<br>- História menstrual mulheres em idade fértil em tratamento de manutenção<br>- Testes de coagulação (tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial);<br>- Dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO). | - Pressão arterial, glicose em jejum, perfil lipídico, se houver fator de risco;<br>- Densitometria óssea, se houver fator de risco<br><br>Em caso de evidência de ineficácia, baixa adesão ao tratamento ou toxicidade: Níveis plasmáticos de valproato <sup>d</sup> |
|                          | Carbamazepina                          |   | - Hemograma completo;<br>- Função renal;<br>- Eletrólitos, ureia e creatinina <sup>f</sup> |   | - Hemograma com contagem de plaquetas;<br>- Dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO);<br>- Dosagem de eletrólitos<br>- Função renal (exame de urina tipo I, ureia, creatinina sérica) <sup>b</sup> | - Hemograma completo;<br>- Função renal;<br>- Dosagem de eletrólitos, ureia e creatinina<br>- Dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO);  | - Densitometria óssea, se houver fator de risco<br>- Exames de gravidez (Beta hCG quantitativo)   |
|                          | Carbonato de Lítio                     | - Litemia (níveis séricos de lítio) - uma semana após o |  | - Dosagem de eletrólitos,   | - Função renal (exame de urina tipo I, ureia, creatinina   | - Função renal (exame de urina tipo I, ureia, creatinina sérica, taxa  |   |

| Classe         | Medicamento   | Após cada mudança de dose   | Primeiro ano ou início do tratamento   |  |  | Anual  | Se necessário  |
|----------------|---------------|---|--|--|--|--|--|
|                |               |   | Mensal   | Três meses   | Seis meses   |  |  |
|                |               | início do medicamento e uma semana após cada mudança de dose; mantendo avaliação semanal até que haja estabilização do quadro clínico do paciente.  |  | ureia e creatinina)<br>- Litemia (níveis séricos de lítio) para populações específicas | sérica, taxa de filtração glomerular estimada) e tireoidiana (TSH);<br>- Dosagem de eletrólitos e cálcio plasmático <sup>c</sup> ;<br>- Litemia (níveis séricos de lítio) para população geral | de filtração glomerular estimada) e tireoidiana (TSH);<br>- Dosagem de eletrólitos e cálcio plasmático |  |
|                | Lamotrigina   | Monitorar a ocorrência de erupção cutânea, úlcera nas mucosas ou manifestações de hipersensibilidade precoce, como febre, linfadenopatia e edema facial quando o aumento de dose do medicamento for realizado |  |  |  |  |  |
| Antipsicóticos | Clorpromazina | Aferição de pulso e pressão arterial  | - Peso ou IMC <sup>g</sup><br>- Hemograma com contagem de plaquetas <sup>g</sup> | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c                 | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c   | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c                                 | - Exame oftalmológico <sup>h</sup><br>- Eletrocardiograma <sup>i</sup> |
|                | Clozapina     | Aferição de pulso e pressão arterial  | Peso ou IMC <sup>g</sup>   | - Aferição de pulso e pressão arterial   | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico  | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico            | Eletrocardiograma <sup>i</sup>   |

| Classe | Medicamento                                | Após cada mudança de dose            | Primeiro ano ou início do tratamento |   |   | Anual   | Se necessário   |
|--------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|
|        |  |                                      | Mensal                               | Três meses  | Seis meses  |   |   |
|        |  |                                      |                                      | - Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico   |   |   |   |
|        | Haloperidol<br>Decanoato de<br>Haloperidol | Aferição de pulso e pressão arterial | Peso ou IMC <sup>g</sup>             | Aferição de pulso e pressão arterial  | Aferição de pulso e pressão arterial  | Aferição de pulso e pressão arterial  | Eletrocardiograma <sup>i</sup>  |
|        | Olanzapina                                 | Aferição de pulso e pressão arterial | Peso ou IMC <sup>g</sup>             | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico<br>- Dosagem de enzimas hepáticas (ALT/TGP e AST/TGO) | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | - Eletrocardiograma <sup>i</sup><br>- Dosagem de prolactina (mediante juízo clínico - relato de sintomas compatíveis com alterações hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia) |
|        | Quetiapina                                 | Aferição de pulso e pressão arterial | Peso ou IMC <sup>g</sup>             | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico   | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | Eletrocardiograma <sup>i</sup>  |
|        | Risperidona                                | Aferição de pulso e pressão arterial | Peso ou IMC <sup>g</sup>             | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico   | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | - Aferição de pulso e pressão arterial<br>- Glicemia de jejum ou HbA1c<br>- Perfil lipídico | - Eletrocardiograma <sup>i</sup><br>- Dosagem de prolactina (mediante juízo clínico - relato de sintomas compatíveis com alterações   |

| Classe | Medicamento | Após cada mudança de dose | Primeiro ano ou início do tratamento |            |            | Anual | Se necessário   |
|--------|-------------|---------------------------|--------------------------------------|------------|------------|-------|---|
|        |             |                           | Mensal                               | Três meses | Seis meses |       |   |
|        |             |                           |                                      |            |            |       | hormonais, como diminuição da libido, alterações menstruais, impotência e galactorreia) |

a. A cada três meses durante o primeiro ano, depois anualmente; b. Amenorreia, ovários policísticos e níveis de testosterona elevados foram relatados em mulheres usando ácido valproico<sup>40</sup>; c. após seis meses do início do tratamento, e posteriormente, a cada ano ou conforme indicação clínica; d. O nível sérico deve ser dosado com uso contínuo de dose estável do medicamento por uma semana e a coleta do sangue deve ser realizada 12 horas após a última dose do medicamento<sup>1, 3</sup>; e. Idosos; pacientes em uso de medicamentos que tenham potencial de interação medicamentosa com lítio (ex.: anti-inflamatórios não esteroidais); pacientes com alterações na função tireoideana ou renal; pacientes com níveis séricos de cálcio aumentados, complicações, pouco controle dos sintomas, baixa adesão ao tratamento e/ou cujo último nível plasmático de lítio foi de 0,8 mmol por litro ou superior; f. mensalmente nos primeiros três meses, depois anualmente; g. mensalmente nos primeiros três meses, depois trimestralmente; h. Devido ao risco crises oculogíras e depósito pigmentar no segmento anterior do olho; i. Associados a prolongamento do intervalo QT, arritmias e outros eventos adversos cardiovasculares.

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HbA1c: hemoglobina glicada; hCG: hormônio gonadotrófico coriônico humano; IMC: índice de massa corporal; TGO: transaminase oxalacética; TGP: transaminase pirúvica; TSH: hormônio tireoestimulante.

**Fonte:** Diretrizes clínicas e bulas registradas na Anvisa<sup>1-6, 9, 40, 42, 43, 45-47, 49, 50, 52-54, 59, 85</sup>.

## Ácido valproico

Paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico imediato, em caso de: aparecimento de sinais e sintomas de distúrbios sanguíneos (como hemorragia, manchas roxas) e hepáticos (como mal-estar, fraqueza, letargia, ataxia, alterações de consciência, edema facial, anorexia, vômito)<sup>1, 3, 40</sup>; sedação, tremores e distúrbio de marcha devem ser monitorados cuidadosamente em idosos<sup>1</sup>.

## Carbamazepina

*Em pacientes com hipotireoidismo:* a função tireoidiana (TSH) deve ser monitorada para ajuste de dose na terapia de reposição da tireoide<sup>42</sup>.

*Em pacientes idosos, em pacientes com condições renais associadas com baixo teor de sódio pré-existent ou em pacientes tratados concomitantemente com medicamentos para redução de sódio (como diuréticos hidroclorotiazida e furosemida):* os níveis séricos de sódio devem ser medidos após aproximadamente duas semanas e, depois, em intervalos mensais durante os primeiros três meses de tratamento, ou de acordo com a necessidade clínica. Esse monitoramento se deve ao risco conhecido de hiponatremia quando do uso de carbamazepina<sup>42</sup>.

*Paciente deve ser orientado a procurar atendimento médico imediato, em caso de:* sinais e sintomas de distúrbios sanguíneos, reações dermatológicas ou hepáticas (exemplo, febre, dor de garganta, erupção na pele, úlceras na boca, equimose, púrpura petequial ou hemorrágica). Deve-se ainda buscar orientação médica se sinais de ideação ou comportamento suicida aparecerem durante o tratamento<sup>42</sup>.

*Se a posologia inicial for elevada ou durante o tratamento de pacientes idosos:* são frequentes eventos adversos relacionados ao sistema nervoso central (vertigem, cefaleia, ataxia, sonolência, fadiga e diplopia), distúrbios gastrintestinais (náusea e vômito), e reações alérgicas na pele. Os eventos adversos relacionados à dose geralmente diminuem dentro de poucos dias, espontaneamente, ou após redução transitória da posologia<sup>42</sup>.

*Mulheres em idade fértil:* devem ser orientadas a utilizarem métodos contraceptivos alternativos, devido a possibilidade de a carbamazepina afetar a eficácia dos contraceptivos orais<sup>3, 42</sup>.

## Carbonato de lítio

*Para pacientes em terapia de manutenção com lítio:* a função renal e tireoidiana, a dosagem de eletrólitos e de cálcio plasmático devem ser monitoradas pois o lítio é eliminado pela urina e tem um potencial reconhecido para toxicidade renal<sup>1, 3</sup>. Ainda, o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão, e o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide<sup>1, 43</sup>. Em relação ao sistema cardiovascular, o lítio pode aumentar o risco de prolongamento anormal do intervalo QT ou anormalidades na onda T vistas pelo eletrocardiograma, porém esta é um evento adverso raro (>1/10.000 e <1/1.000)<sup>3, 43</sup>.

**Ressalta-se que os níveis plasmáticos de lítio devem ser monitorados regularmente para o ajuste de doses<sup>1,3</sup>.**

Os níveis plasmáticos de lítio devem ser medidos uma semana após o início do medicamento e uma semana após cada mudança de dose. A avaliação semanal dos níveis plasmáticos de lítio deve ser realizada até que haja estabilização do quadro clínico do paciente. Em seguida, durante o primeiro ano de tratamento, as litemias devem ser monitoradas a cada 6 meses. Deve-se reduzir a periodicidade de monitoramento para a cada 3 meses em populações específicas, como idosos; pacientes em uso de medicamentos que tenham potencial de interação medicamentosa com lítio (por exemplo, anti-inflamatórios não esteroidais); pacientes com alterações na função tireoideana ou renal; pacientes com níveis séricos de cálcio aumentados, pacientes com complicações ou pouco controle dos sintomas, baixa adesão ao tratamento ou cujo último nível plasmático de lítio foi igual ou superior a 0,8 mmol/L ou superior<sup>1,3</sup>.

*Caso haja aumento importante nos níveis de ureia e creatinina ou redução significativa da taxa de filtração glomerular estimada*, o monitoramento dos níveis plasmáticos de lítio e a revisão de dose do medicamento devem ser mais frequentes. Nessa situação, também deve ser avaliada a taxa de declínio da função renal<sup>1</sup>.

*Os pacientes e cuidadores devem ser orientados a procurar atendimento médico caso apresentem*: vômito, diarreia ou outra mudança repentina no estado de saúde. A administração concomitante de carbonato de lítio e haloperidol, carbamazepina, bloqueadores de canal de cálcio pode aumentar os efeitos neurotóxicos<sup>43</sup>. Também deve-se monitorar sintomas de neurotoxicidade, como letargia, ataxia, tremores, confusão mental, vômito e diarreia, os quais podem ocorrer mesmo em níveis terapêuticos de lítio<sup>1,43</sup>.

A ingestão de líquido deve ser aumentada após exercício físico, durante dias quentes, após longos períodos de imobilização, e caso tenham febre, pneumonia ou infecções no geral<sup>1</sup>.

### **Lamotrigina**

Aproximadamente 10% dos pacientes tratados com lamotrigina apresentarão uma erupção cutânea não grave, especialmente nas primeiras oito semanas de tratamento. Há risco de erupções cutâneas graves (como Necrólise Epidérmica Tóxica/Síndrome de Lyell e Síndrome de Stevens-Johnson) em 0,3% a 1% dos casos, sendo que este valor pode ser reduzido para 0,01% a 0,02% quando é realizada a titulação de dose adequada no início do tratamento<sup>1,3,50</sup>. A associação de lamotrigina com ácido valproico aumenta o risco de rash cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson – devido ao aumento da meia-vida média de eliminação de 24 a 35 horas para aproximadamente 70 horas, devendo em princípio ser evitada. No entanto, se a associação for necessária, após a introdução da lamotrigina, o aumento de dose deve ser lento<sup>1</sup>.

*Mulheres em idade fértil*: devem ser orientadas a utilizarem métodos contraceptivos alternativos, devido à possibilidade de a lamotrigina afetar a eficácia dos contraceptivos orais<sup>3,50</sup>.

### **Antipsicóticos**

O ressurgimento de sintomas clínicos, bem como sinais de disfunção hematológica, hepática, cardiovascular e neurológica sinalizam a necessidade de investigações adicionais, conforme juízo clínico<sup>3</sup>. Ainda, é recomendado monitoramento de outros eventos adversos, como



sintomas extrapiramidais (SEP), incluindo tremor e hipertonia, sonolência, agitação, por serem um dos principais sintomas de intoxicação aguda<sup>45-47, 49, 52, 53</sup>.

Dentre os medicamentos com potencial de causar eventos adversos hematológicos, destaca-se que a clozapina pode causar agranulocitose. O monitoramento sistemático durante o tratamento é essencial. Além disso, deve ser mantido por 4 semanas após a interrupção do tratamento<sup>3, 46</sup>. Ainda, os pacientes em uso de clozapina devem ser orientados a procurar atendimento médico imediato em caso de febre, dor de garganta, feridas em região oral, anal ou pele ou qualquer outra evidência de infecção, pois tais sintomas podem ser indicativos de neutropenia<sup>46</sup>.

Na ocorrência de febre alta, deve-se considerar a possibilidade de síndrome neuroléptica maligna (SNM), a qual indica a necessidade de interrupção de tratamento com os antipsicóticos<sup>45-47, 49, 52, 53</sup>.

## 9. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes neste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento, bem como para a verificação periódica das doses de medicamento(s) prescritas e dispensadas e da adequação de uso e do acompanhamento pós-tratamento. Pacientes com Transtorno Bipolar devem ser atendidos em serviços especializados em saúde mental, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Considerando as diretrizes da Rede de Atenção Psicossocial (RAPS) e a complexidade do acompanhamento terapêutico das pessoas com diagnóstico de Transtorno Bipolar, é essencial a articulação dos pontos de atenção à saúde para o cuidado integral a esses usuários no SUS. Nesse sentido, a responsabilidade pelo acolhimento e acompanhamento de pessoas com Transtorno Bipolar deve ser compartilhada entre as equipes de Atenção Primária, as equipes multiprofissionais (eMulti), os serviços estratégicos em saúde mental (Centros de Atenção Psicossocial – CAPS) e outros serviços da RAPS (serviços hospitalares de referência com leitos de saúde mental).

Pacientes com risco de suicídio agudo, agitação psicomotora, auto- ou heteroagressividade, risco de exposição moral ou sintomas psicóticos devem ser encaminhados ao Serviço de Emergência de referência.

Pacientes com Transtorno Bipolar devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica. A existência de serviços especializados em saúde mental facilita o tratamento em si, bem como o ajuste de doses conforme necessário e o controle de eventos adversos. O monitoramento dos níveis terapêuticos de medicamentos, por meio de dados de farmacocinética clínica, é uma das atribuições clínicas do farmacêutico, que pode contribuir, dentre outras ações, com a equipe assistente para segurança no uso de medicamentos para Transtorno Bipolar<sup>86</sup>.

Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

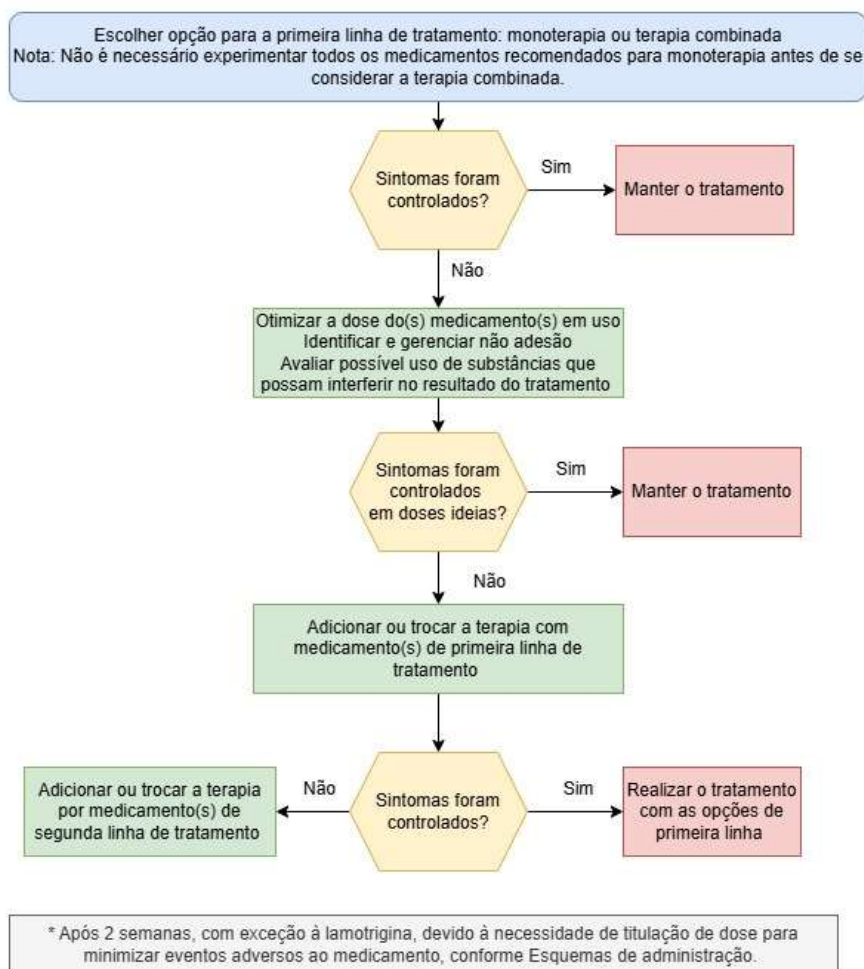
Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição e dispensação do(s) medicamento(s) e encaminhar estas

informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.

Os procedimentos diagnósticos (Grupo 02), terapêuticos clínicos (Grupo 03) e terapêuticos cirúrgicos (Grupo 04 e os vários subgrupos cirúrgicos por especialidades e complexidade) da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS podem ser acessados, por código ou nome do procedimento e por código da CID-10 para a respectiva neoplasia maligna, no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento dessa Tabela (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>), com versão mensalmente atualizada e disponibilizada<sup>87</sup>.

O financiamento de medicamentos para controle emergencial da agitação, complementares a RENAME (como o midazolam injetável para uso intramuscular), pode ser realizado pelos pontos de atenção da Rede de Atenção Psicossocial por meio dos valores de custeio previstos na Portaria de Consolidação nº 06, de 28 de setembro de 2017 (Título VIII – Do Financiamento das Redes de Atenção, Capítulo III – Do financiamento da rede de atenção psicossocial aos CAPS). Pode-se também considerar também os recursos relacionados aos procedimentos vigentes da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

## 10. FLUXO DE TRATAMENTO



**Figura 6.** Estratégia terapêutica para o tratamento medicamento de Transtorno Bipolar.

**Fonte:** Adaptado de NICE, Grunze *et al.*, Yatham *et al.*, Ministerio de Salud de Chile, VA/DoD, Fountoulakis *et al.* <sup>1-6</sup>

## 11. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE – TER

Recomenda-se informar o paciente ou seu responsável legal sobre os potenciais riscos, benefícios e efeitos adversos relacionados ao uso dos medicamentos preconizados neste Protocolo, levando-se em consideração as informações contidas no Termo de Esclarecimento e Responsabilidade (TER).

## 12. REFERÊNCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Publicado em 24 de setembro de 2014. Atualizada em 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
2. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(1):2-58.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
4. Ministerio de Salud. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Santiago: MINSAL, 2013. Atualizada em 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-563354>.
5. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder. Department of Veterans Affairs Department of Defense. 2023. Disponível em: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/VA-DoD-CPG-BD-Full-CPGFinal508.pdf>.
6. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180-95.
7. Collaborators GBDMD. Supplementary appendix. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; published online Jan 10. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
8. Collaborators GBDMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
9. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
10. Berardelli I, Rogante E, Sarubbi S, Erbuto D, Cifrodelli M, Concolato C, et al. Is Lethality Different between Males and Females? Clinical and Gender Differences in Inpatient Suicide Attempters. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20).
11. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387(10024):1227-39.
12. Henderson JP, Mellin C, Patel F. Suicide - a statistical analysis by age, sex and method. *J Clin Forensic Med*. 2005;12(6):305-9.
13. Beautrais AL. A case control study of suicide and attempted suicide in older adults. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32(1):1-9.
14. Murphy GE. Why women are less likely than men to commit suicide. *Compr Psychiatry*. 1998;39(4):165-75.
15. Canetto SS, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1998;28(1):1-23.
16. Callanan VJ, Davis MS. Gender differences in suicide methods. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(6):857-69.
17. Tsirigotis K, Gruszczynski W, Tsirigotis M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Med Sci Monit*. 2011;17(8):PH65-70.
18. Castelo M.S., Carvalho E.R., Gerhard E.S., Costa C.M.C., Ferreira E.D., Carvalho A.F. Validity of the Mood Disorder Questionnaire in a Brazilian psychiatric population. *Braz J Psychiatry [Internet]*. 2010; Dec; 32(4): 424–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000024>.

19. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5. Porto Alegre, 2014. 5ª Ed, 123-154.
20. National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of electroconvulsive therapy. Publicado em 26 de abril de 2003. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/ta59](http://www.nice.org.uk/guidance/ta59)
21. Nordenskjold A, von Knorring L, Ljung T, Carlborg A, Brus O, Engstrom I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: a randomized controlled trial. *J ECT*. 2013;29(2):86-92.
22. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):41-51.
23. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):727-32.
24. Bjoerke-Bertheussen J, Schoeyen H, Andreassen OA, Malt UF, Oedegaard KJ, Morken G, et al. Right unilateral electroconvulsive therapy does not cause more cognitive impairment than pharmacologic treatment in treatment-resistant bipolar depression: A 6-month randomized controlled trial follow-up study. *Bipolar Disord*. 2018;20(6):531-8.
25. Black DW, Winokur G, Hulbert J, Nasrallah A. Predictors of immediate response in the treatment of mania: the importance of comorbidity. *Biol Psychiatry*. 1988;24(2):191-8.
26. Chu CW, Chien WC, Chung CH, Chao PC, Chang HA, Kao YC, et al. Electroconvulsive Therapy and Risk of Dementia-A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Front Psychiatry*. 2018;9:397.
27. Liang CS, Chung CH, Ho PS, Tsai CK, Chien WC. Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2018;20(6):539-46.
28. McCabe MS. ECT in the treatment of mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1976;133(6):688-91.
29. Cloutier AA, Seiner SJ, Solomon HV, Jin SS, Chen A, Stolyar A, et al. Treatment of Electroconvulsive Therapy-Emergent Hypomania and Mania: A Systematic Review of the Literature. *J Clin Psychiatry*. 2021;83(1).
30. Zhang J, Wang G, Yang X, Gao K. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus medication alone in acute mania: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Res*. 2021;302:114019.
31. Wilkinson ST, Trujillo Diaz D, Rupp ZW, Kidambi A, Ramirez KL, Flores JM, et al. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2022;39(2):100-12.
32. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
33. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420. Erratum in: *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):120. doi: 10.1002/wps.20503. PMID: 28498599; PMCID: PMC5428179.
34. Lindekilde N, Rutters F, Erik Henriksen J, Lasgaard M, Schram MT, Rubin KH, et al. Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;176:108855.
35. Ma T, Mackinnon T, Dean K. The prevalence of cardiometabolic disease in people with psychotic disorders in secure settings – a systematic review. *The Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*. 2020;32:1-27.
36. Garrido-Torres N, Rocha-Gonzalez I, Alameda L, Rodriguez-Gangoso A, Vilches A, Canal-Rivero M, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M. Metabolic syndrome in antipsychotic-



naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(14):2307-2320. doi: 10.1017/S0033291721002853.

37. Pillay J, Boylan K, Newton A, Hartling L, Vandermeer B, Nuspl M, et al. Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update. *Can J Psychiatry*. 2018;63(10):661-78.

38. National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. Technology appraisal guidance; Reference number: TA292. Publicado em 24 Julho 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta292/chapter/1-Recommendations>.

39. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths With Bipolar Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(2):243-54.

40. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;269:154-84.

41. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2021;21(1):249.

42. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.

43. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162(10):1805-19.

44. Brasil, Ministério da saúde. Resolução RDC nº 140, de 29 de maio de 2003. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0140\\_29\\_05\\_2003.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0140_29_05_2003.html).

45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ácido valproico [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/475939?nomeProduto=valproato%20de%20s%C3%B3dio>.

46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbamazepina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=carbamazepina>.

47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbonato de lítio [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CARBONATO%20DE%20L%C3%DTIO>.

48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de clorpromazina [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato de clorpromazina>.

49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Clozapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=clozapina>.

50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decanoato de haloperidol [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=decanoato de haloperidol>.

51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fluoxetina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20FLUOXETINA>.

52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Haloperidol [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=haloperidol>.

53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lamotrigina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=lamotrigina>.

54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Olanzapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=olanzapina>.



55. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Quetiapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=HEMIFUMARATO%20DE%20QUETIAPINA>.
56. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risperidona [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=risperidona>.
57. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Publicado em 17 de dezembro de 2014. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/cg192](http://www.nice.org.uk/guidance/cg192)
58. Brasil, Ministério da saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 770, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece frases de alerta para substâncias, classes terapêuticas e listas de controle em bulas e embalagem de medicamentos. Brasília; 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-770-de-12-de-dezembro-de-2022-450308284>
59. Huang J., Chen M., Chen C., Lin X., Jiang D., Zhang Y., Wang L., Zhuo C., Tian H., Du C. Efficacy and acceptability of three prolactin-sparing antipsychotics in patient with schizophrenia: a network meta-analysis, *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. [Internet]. 29;4, 369-378; 2019; DOI: 10.1080/24750573.2019.1662629.
60. Andrade C. Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotic Drugs and the Risk of Fracture and Fragility Fracture in Patients With Schizophrenia, Dementia, and Other Disorders. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(1).
61. Dogan Bulut S, Bulut S, Tuzer V, Ak M, Ak E, Kisa C, et al. The Effects of Prolactin-Raising and Prolactin-Sparing Antipsychotics on Prolactin Levels and Bone Mineral Density in Schizophrenic Patients. *Noro Psikiyatr Ars*. 2014;51(3):205-10.
62. Montejo AL. Prolactin awareness: an essential consideration for physical health in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18 Suppl 2:S108-14.
63. Gupta S., Lakshmanan D.A.M., Khastgir U., Nair R.. Gestão da hiperprolactinemia induzida por antipsicóticos. *BJPsych Advances*. [Internet]. 2017;23(4):278–86. doi:10.1192/apt.bp.115.014928.
64. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Midazolam solução injetável [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MIDAZOLAM>.
65. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Valproic Acid. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/ValproicAcid\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/ValproicAcid_MedicationSheet2022.pdf).
66. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Carbamazepine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Carbamazepine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Carbamazepine_MedicationSheet2022.pdf).
67. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Lithium. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lithium\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lithium_MedicationSheet2022.pdf).
68. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Clozapine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Clozapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Clozapine_MedicationSheet2022.pdf).
69. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Lamotrigine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lamotrigine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lamotrigine_MedicationSheet2022.pdf).
70. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Olanzapine. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Olanzapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Olanzapine_MedicationSheet2022.pdf).
71. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Quetiapine. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Quetiapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Quetiapine_MedicationSheet2022.pdf).

72. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Risperidone. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Risperidone\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Risperidone_MedicationSheet2022.pdf).
73. Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord.* 2017;19(7):524-43.
74. McClellan J, Kowatch R, Findling RL, Work Group on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(1):107-25.
75. Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health.* 2018;21(4):177-81.
76. The American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
77. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord.* 2019;21(5):394-409.
78. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1429-39.
79. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry.* 1978;133:429-35.
80. MEDSCAPE. Young Mania Rating Scale (YMRS): 11 question scale to grade the severity of mania. Acesso em: 8 de junho de 2023. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/473/young-mania-rating-scale-ymrs>.
81. TABWIN. Dispensação de medicamentos para Transtorno Afetivo Bipolar em menores de 18 anos, de 2016 a 2020, no Brasil. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/transferecia-de-arquivos/>.
82. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D or HDRS). Determine severity of depression. Calculator is created by QxMD. 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/146/hamilton-depression-rating-scale-ham-d-or-hdrs#>.
83. Young Mania Rating Scale (YMRS). 11 question scale to grade the severity of mania. Calculator is created by QxMD. 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/473/young-mania-rating-scale-ymrs>.
84. Adult Bipolar Mania. An International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Study of the Safety and Efficacy of Lithium Versus Placebo as an Add on to SEROQUEL XR (Quetiapine Fumarate) in Adult Patients With Acute Mania. Acesso em: 13 de junho de 2023. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00931723. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931723>.
85. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Reed C, Novick D, Barbeito S, Vega P, et al. Validity and reliability of the Hamilton depression rating scale (5 items) for manic and mixed bipolar disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2009;197(9):682-6.
86. Gallucci Neto J., Campos Júnior M.S., Hübner C. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. *Revista Faculdade Ciências Médicas Sorocaba.* [Internet]. 25º de maio de 2007; 3(1):10-4. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/259>.
87. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23(1):56-62.
88. Fernandes F, Carneiro A, Campos RN, Soeiro-de-Souza MG, Barros VB, Moreno RA. SIGMA-VB: Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS. *Braz J Psychiatry.* 2019;41(4):297-302.

89. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Acesso em: 12 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.veale.co.uk/wp-content/uploads/2010/10/MADRS.pdf>.
90. Aripiprazole (Abilify): Depression, Major Depressive Disorder (MDD). Appendix 5. Validity of outcome measures. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409740/#:~:text=Montgomery%E2%80%935sberg%20Depression%20Rating%20Scale,-Next%20to%20the&text=This%20scale%20is%20clinician%20rated,indicative%20of%20greater%20depressive%20symptomology>.
91. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):559-95.
92. Conselho Federal de Farmácia. RESOLUÇÃO Nº 585, de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.
93. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Fonte dos dados: Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de informática do SUS, SIH/SUS. DATASUS. Auditoria própria. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

## TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE

**AMITRIPTILINA, CLORPROMAZINA, CLOMIPRAMINA,  
HALOPERIDOL, DECANOATO DE HALOPERIDOL,  
RISPERIDONA, OLANZAPINA, QUETIAPINA, CLOZAPINA,  
CARBONATO DE LÍTIO, NORTRIPTILINA, ÁCIDO  
VALPROICO/VALPROATO DE SÓDIO, CARBAMAZEPINA,  
LAMOTRIGINA, FLUOXETINA**

Eu, \_\_\_\_\_  
(nome do[a] paciente), declaro ter sido informado(a) sobre benefícios, riscos, contraindicações e principais eventos adversos relacionados ao uso de **amitriptilina, clorpromazina, clomipramina, haloperidol, decanoato de haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, clozapina, carbonato de lítio, nortriptilina, ácido valproico, valproato de sódio, carbamazepina, lamotrigina e fluoxetina**, indicado(s) para o tratamento de **Transtorno Bipolar**.

Os termos médicos foram explicados e todas as dúvidas foram esclarecidas pelo médico  
\_\_\_\_\_  
(nome do médico que prescreve).

Assim, declaro que fui claramente informado (a) de que o medicamento que passo a receber pode trazer os seguintes benefícios:

- redução dos sintomas e da frequência das crises;
- redução das internações hospitalares.

Fui também claramente informado (a) a respeito das seguintes contraindicações, potenciais eventos adversos e riscos:

- Medicamento clozapina: classificado na gestação como categoria B (os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas).
- Medicamentos clorpromazina, haloperidol, decanoato de haloperidol, risperidona, olanzapina, quetiapina, lamotrigina, fluoxetina: medicamentos classificados na gestação como categoria C (não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas).
- Medicamentos carbonato de lítio, ácido valproico, valproato de sódio e carbamazepina: medicamentos classificados na gestação como categoria D (O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que

ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras). Destaca-se que o ácido valproico/valproato de sódio apresenta um alto potencial teratogênico. As crianças expostas ao produto em ambiente intrauterino têm um alto risco de malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico.

- Os eventos adversos mais comuns da amitriptilina são: ganho de peso, boca seca, visão borrada, sonolência, tontura, cefaleia, confusão mental e agressividade. Ocorrem distúrbios cardiovasculares relevantes como taquicardia, arritmias, prolongamento do intervalo QT, hipotensão ortostática e risco de infarto ou AVC. O quadro inclui sintomas gastrointestinais severos como constipação e íleo paralítico, além de náusea, vômito e alterações hematológicas como agranulocitose e trombocitopenia. Somam-se a isso disfunções sexuais, hepatotoxicidade, convulsões, movimentos involuntários, fraturas ósseas e risco de suicídio ou agravamento da depressão.
- Os eventos adversos mais comuns da carbamazepina são: vertigem, cefaleia, ataxia (dificuldade ou falta de coordenação motora), sonolência, fadiga, diplopia (percepção de duas imagens de um único objeto), visão borrada, cefaleia, náusea e vômito, reações alérgicas na pele, leucopenia (quantidade reduzida das células de defesa no sangue), trombocitopenia (quantidades reduzidas de plaqueta no sangue), eosinofilia (aumento das células de eosinófilos no sangue), edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia, redução de osmolaridade do sangue, boca seca, aumento da fosfatase alcalina do sangue.
- Os eventos adversos mais comuns da clorpromazina são: ganho de peso, sedação, sonolência, sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), efeitos atropínicos (como boca seca), hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), discinesias tardias (movimentos involuntários e repetitivos do corpo), prolongamento do intervalo QT, convulsões, hiperprolactinemia e amenorreia (ausência de menstruação), intolerância à glicose.
- Os eventos adversos mais comuns da clomipramina são: fadiga, tontura, tremores, sonolência e distúrbios gastrointestinais como boca seca, náusea e constipação. São frequentes o ganho de peso, aumento do apetite, visão borrada e suor excessivo, além de manifestações cardiovasculares como taquicardia e palpitações. O quadro pode incluir ainda alterações psiquiátricas, a exemplo de inquietação, ansiedade e insônia, bem como disfunções sexuais e urinárias.
- Os eventos adversos mais comuns do haloperidol são: sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), tontura, sonolência, acatisia e hipercinesia (incapacidade de controlar o movimento excessivo, incapacidade de ficar quieto), hipocinesia (redução da capacidade de movimentar-se), hipertonia (rigidez muscular), distonia (contrações musculares involuntárias e espasmos incontroláveis), bradicinesia (mobilidade reduzida), discinesia tardia (movimentos involuntários e repetitivos), distúrbios visuais, crise oculogírica (espasmos nos globos



oculares, olhos em posição fixa, normalmente olhando para cima ou para os lados), hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), hipotensão, boca seca, constipação, hipersecreção salivar, disfunção erétil e aumento de peso.

- Os eventos adversos mais comuns do decanoato de haloperidol são: sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), sonolência, fáceis em máscara (disfunção da expressão facial, paralisia), acatisia (impossibilidade de estar parado), sedação, boca seca, constipação, hipersecreção salivar, rigidez muscular, disfunção sexual, aumento de peso.
- Os eventos adversos mais comuns da risperidona são: insônia, ansiedade, sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), acatisia (incapacidade de controlar o movimento excessivo, incapacidade de ficar quieto), letargia e sonolência, tontura, sedação, distonia (contrações musculares involuntárias e espasmos incontroláveis), discinesia (movimentos involuntários e repetitivos), tontura postural, visão turva, taquicardia, hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), congestão nasal, náusea, constipação, má digestão, vômito, diarreia, hipersecreção salivar, boca seca, desconforto abdominal, dor nas costas, artralgia (dor nas articulações), dor nas extremidades, fadiga, astenia, febre,
- Os eventos adversos mais comuns da quetiapina são: dislipidemia (elevação de colesterol total - predominantemente colesterol LDL colesterol e de triglicérides, diminuição de colesterol HDL sangue), ganho de peso, sintomas de abstinência por descontinuação (insônia, náusea e vômito), tontura, sonolência, boca seca, sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), diminuição da hemoglobina, leucopenia (quantidade reduzida das células de defesa no sangue), taquicardia e palpitações, visão borrada, constipação, dispepsia (má digestão), fraqueza, edema periférico, irritabilidade, febre, elevação das alaninas aminotransaminases (ALT) no sangue, elevação nos níveis de gama GT no sangue, redução da contagem de neutrófilos, aumento de eosinófilos, hiperglicemia (aumento da glicose no sangue), elevação da prolactina no sangue, alteração na função tireoidiana (diminuição do T4 total, diminuição do T3 total, aumento do TSH), disartria (perda da capacitação de articular palavras), aumento do apetite, dispneia (falta de ar), hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), sonhos anormais e pesadelos.
- Os eventos adversos mais comuns da olanzapina são: ganho de peso, hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), dislipidemia (elevação do colesterol total, colesterol LDL e triglicérides, diminuição de colesterol HDL sangue), hiperglicemia (aumento da glicose no sangue), fraqueza, fadiga, febre, constipação, boca seca, aumento de apetite, edema periférico, artralgia (dor nas articulações), tontura, aumento das enzimas hepáticas (TGO, TGP,



fosfatase alcalina), glicosúria (presença de glicose na urina), elevação nos níveis de gama GT no sangue, elevação do ácido úrico, leucopenia (quantidade reduzida das células de defesa no sangue), elevação da prolactina no sangue. Em idosos, marcha anormal, queda, incontinência urinária e pneumonia.

- Os eventos adversos mais comuns do clozapina são: sonolência, sedação, vertigem, convulsões, sintomas extrapiramidais (movimentos involuntários, tremores, dificuldade de movimento e alterações no comportamento), acatisia (incapacidade de controlar o movimento excessivo, incapacidade de ficar quieto), rigidez, dor de cabeça, taquicardia, constipação, hipersalivação, alterações nas células do sangue (leucopenia, redução de glóbulos brancos, neutropenia, eosinofilia, leucocitose/agranulocitose), ganho de peso, alterações no eletrocardiograma, disartria (perda da capacitação de articular palavras), síncope, hipotensão ortostática (queda repentina de pressão arterial ao se levantar), hipertensão (pressão alta), náusea, vômito, boca seca, elevação nas enzimas hepáticas, retenção urinária, incontinência urinária, febre, distúrbios na sudorese/regulação de temperatura, fadiga. Procurar atendimento médico imediato em caso de febre, dor de garganta, feridas em região oral, anal e/ou pele ou qualquer outra evidência de infecção. São necessários exames de sangue periódicos durante o tratamento (semanalmente nos seis primeiros meses, e após quinzenalmente, ou em menor periodicidade, conforme avaliação médica).
- Os eventos adversos mais comuns do carbonato de lítio são: tremor involuntário dos membros, excesso de sede, hipotireoidismo; bócio, poliúria; incontinência urinária, diarreia, náusea. Procurar atendimento médico imediato caso apresente diarreia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular, tremores, falta de concentração, confusão mental.
- Os eventos adversos mais comuns da nortriptilina são: distúrbios cardiovasculares como hipotensão, taquicardia e arritmias, somados a quadros psiquiátricos de confusão mental, ansiedade, agitação e insônia. Destacam-se os efeitos anticolinérgicos e neurológicos, caracterizados por boca seca, visão turva, constipação, retenção urinária, tremores e parestesias. O perfil abrange ainda sintomas gastrointestinais como náusea e variações de peso, disfunções sexuais e endócrinas, além de manifestações gerais frequentes como sonolência, tontura, fadiga e sudorese.
- Os eventos adversos mais comuns do ácido valproico/valproato de sódio são: sonolência, tremor, amnésia, ataxia (dificuldade ou falta de coordenação motora), tontura, disgeusia (alteração de paladar), cefaleia, nistagmo (movimentos involuntários e repetitivos dos olhos), parestesia (sensação de formigamento ou dormência nas mãos, pés, pernas e braços, ou outras partes do corpo), alteração da fala, trombocitopenia (quantidades reduzidas de plaqueta no sangue), zumbido no ouvido, náusea, dor abdominal, constipação, diarreia, dispepsia (má digestão), flatulência, vômitos, aumentou ou diminuição do apetite, aumento ou perda de peso, alopecia, equimose (manchas roxas no corpo), prurido, rash cutâneo, alteração de marcha, edema periférico, insônia, sonhos

anormais, estado de confusão, instabilidade emocional, nervosismos ou pensamento anormal, ambliopia (diminuição da visão de um olho) e diplopia (percepção de duas imagens de um único objeto), Procurar atendimento médico imediato caso apresente sinais e sintomas de distúrbios sanguíneos (como, hemorragia, manchas roxas) e hepáticos (exemplo, mal-estar, fraqueza, letargia, ataxia, alterações de consciência, edema facial, anorexia, vômito. Este medicamento é teratogênico (pode causar malformações congênitas e distúrbios no desenvolvimento neurológico dos bebês dentro do útero). Não deve ser usado por mulheres grávidas. São necessários exames de gravidez (Beta HCG quantitativo) periódicos durante o tratamento, além do uso de métodos contraceptivos sem interrupção - pelo menos um método contraceptivo eficaz e único (como dispositivo intrauterino) ou dois métodos complementares de contracepção, incluindo um método de barreira (preservativos).

- Os eventos adversos mais comuns da carbamazepina são: alterações nas células sanguíneas (leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia), edema, retenção de líquido, aumento de peso, hiponatremia, redução de osmolaridade do sangue, vômito, cefaleia (dor de cabeça), confusão e distúrbios neurológicos, ataxia (falta de coordenação), vertigem, sonolência, diplopia (percepção de duas imagens de um único objeto), visão borrada, vômito, náusea, boca seca, urticária, dermatite alérgica, aumento da fosfatase alcalina do sangue. Este medicamento pode afetar a eficácia dos contraceptivos orais, por isso, é recomendado o uso de métodos alternativos para evitar a gravidez (como preservativos ou dispositivo intrauterino). Procurar atendimento médico imediato caso haja o aparecimento de sinais e sintomas de distúrbios sanguíneos, reações dermatológicas ou hepáticas (exemplo, febre, dor de garganta, erupção na pele, úlceras na boca, equimose, púrpura petequial ou hemorrágica). Buscar orientação médica se sinais de ideação ou comportamento suicida aparecerem durante o tratamento.
- Os eventos adversos mais comuns do medicamento lamotrigina são: reações alérgicas, com aparecimento de lesões de pele (rash cutâneo) relacionadas com aumento abrupto da dose, dor de cabeça, agressividade, irritabilidade, fadiga, sonolência, insônia, tontura, sonolência, tremores, náusea, vômitos e diarreia, visão turva ou dupla. Procurar atendimento médico imediato caso apresente erupção cutânea, úlcera nas mucosas ou manifestações de hipersensibilidade precoce, como febre, surgimento de gânglios no pescoço, nas axilas ou na virilha e inchaço no rosto. Este medicamento pode afetar a eficácia dos contraceptivos orais, por isso, é recomendado o uso de métodos alternativos para evitar a gravidez (como preservativos ou dispositivo intrauterino).
- Os eventos adversos mais comuns do medicamento fluoxetina são: diarreia, náusea, fadiga, dor de cabeça e insônia (incluindo despertar cedo, insônia inicial e insônia de manutenção), síndrome gripal, faringite, sinusite, palpitações, visão turva, boca seca, dispepsia (má digestão), vômitos, calafrios, sensação de tremor, diminuição de peso, diminuição do apetite, alterações no eletrocardiograma (prolongamento do intervalo QT), distúrbio de atenção, vertigem, disgeusia (alteração ou diminuição

do paladar), letargia e sonolência, tremores, sonhos anormais e pesadelos, ansiedade, diminuição da libido, nervosismo, instabilidade emocional, inquietação, tensão, micções frequentes, distúrbios da ejaculação, sangramento ginecológico, hiperidrose, coceira, erupção cutânea, urticária, rubor (incluindo fogachos). Procurar atendimento médico imediato em caso de alterações do estado mental (agitação, alucinações, delirium e coma), instabilidade autonômica (taquicardia, pressão arterial instável, tontura, sudorese, rubor, hipertermia), sintomas neuromusculares (tremor, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, falta de coordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (náusea, vômito, diarreia).

- Se observarem erupção de pele, reações anafilatóides e reações sistêmicas progressivas, algumas vezes graves e envolvendo pele, fígado, rins ou pulmões, foram relatadas por pacientes tratados com cloridrato de fluoxetina.
- Esses medicamentos podem causar eventos adversos. Consultas e exames durante o tratamento são necessários.
- Todos esses medicamentos são contraindicados em casos de hipersensibilidade (alergia) aos fármacos ou aos componentes da fórmula.

Estou ciente de que este medicamento somente pode ser utilizado por mim, comprometendo-me a devolvê-lo caso não queira ou não possa utilizá-lo ou se o tratamento for interrompido. Sei também que continuarei a ser atendido (a), inclusive em caso de desistência do uso do medicamento.

Autorizo o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde a fazerem uso de informações relativas ao meu tratamento, desde que assegurado o anonimato.

( ) Sim ( ) Não

Meu tratamento constará do seguinte medicamento:

- |                              |                        |
|------------------------------|------------------------|
| ( ) amitriptilina            | ( ) clozapina          |
| ( ) clorpromazina            | ( ) carbonato de lítio |
| ( ) clomipramina             | ( ) nortriptilina      |
| ( ) haloperidol              | ( ) ácido valproico    |
| ( ) decanoato de haloperidol | ( ) valproato de sódio |
| ( ) risperidona              | ( ) carbamazepina      |
| ( ) olanzapina               | ( ) lamotrigina        |
| ( ) quetiapina               | ( ) fluoxetina         |

|                   |       |
|-------------------|-------|
| Local:            | Data: |
| Nome do paciente: |       |

|  |      |     |
|--|------|-----|
| Cartão Nacional de Saúde:  |      |     |
| Nome do responsável legal:   |      |     |
| Documento de identificação do responsável legal:   |      |     |
| <div style="text-align: center;"> <hr/> Assinatura do paciente ou do responsável legal </div>  |      |     |
| Médico responsável:  | CRM: | UF: |
| <div style="text-align: center;"> <hr/> Assinatura e carimbo do médico<br/> Data: _____ </div> |      |     |

**Nota 1:** Verificar na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

**Nota 2:** O financiamento de medicamentos para controle emergencial da agitação, complementares a RENAME (como o midazolam injetável para uso intramuscular), pode ser realizado pelos pontos de atenção da Rede de Atenção Psicossocial por meio dos valores de custeio previstos na Portaria de Consolidação nº 06, de 28 de setembro de 2017 (Título VIII – Do Financiamento das Redes de Atenção, Capítulo III – Do financiamento da rede de atenção psicossocial aos CAPS). Pode-se também considerar também os recursos relacionados aos procedimentos vigentes da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

### QUESTIONÁRIO DE TRANSTORNO DE HUMOR

**Fonte:** Castelo M.S., Carvalho E.R., Gerhard E.S., Costa C.M.C., Ferreira E.D., Carvalho A.F. Validity of the Mood Disorder Questionnaire in a Brazilian psychiatric population. *Braz J Psychiatry* [Internet]. 2010; Dec; 32(4): 424–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000024>.

Se você marcou SIM em mais de uma das perguntas acima: várias delas ocorreram

| Perguntas   | Sim | Não |
|---|-----|-----|
| 1 Já ocorreu algum período na sua vida em que seu jeito de ser mudou? E que...  |     |     |
| 2 ... você se sentia tão bem ou tão para cima a ponto de outras pessoas pensarem que você não estava no seu jeito normal, ou você estava tão para cima que a ponto de se envolver em problemas? |     |     |
| 3 ... você ficava tão irritado a ponto de gritar com pessoas ou começava brigas ou discussões?  |     |     |
| 4 ... você se sentia muito mais confiante em você mesmo do que o normal?  |     |     |
| 5 ... você dormia menos que de costume e nem sequer sentia falta de sono?   |     |     |
| 6 ... você falava muito mais ou falava mais rápido que o seu normal?  |     |     |
| 7 ... os pensamentos corriam rapidamente em sua cabeça ou você não conseguia acalmar a sua mente?   |     |     |
| 8 ... você se distraía com tanta facilidade com as coisas ao seu redor, a ponto de ter dificuldade em manter a concentração ou o foco em uma atividade?   |     |     |
| 9 ... você se sentia com muito mais energia que o seu normal?   |     |     |
| 10 ... você ficava mais dado com mais pessoas e mais expansivo que o seu normal, por exemplo, telefonava para os amigos no meio da noite?   |     |     |
| 11 ... você ficava mais interessado em sexo que o normal?   |     |     |
| 12 ... você fazia coisas que não eram comuns para você ou que faziam outras pessoas pensarem que você era exagerado, bobo ou se arriscava demais?   |     |     |
| 13 ... gastar dinheiro causava problemas para você ou para sua família?   |     |     |

durante o mesmo período de tempo? *Por favor, circule apenas uma das respostas.*

SIM

NÃO

Até que ponto o problema o afetou – como sentir-se incapaz de trabalhar, ter dificuldades com a família, com dinheiro ou com problemas com a justiça, envolver-se em discussões ou brigas?

- Nenhum problema
- Problema pouco grave
- Problema mais ou menos grave
- Problema muito grave

### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE TRANSTORNO BIPOLAR TIPO I

**Fonte:** American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5. Porto Alegre, 2014. 5ª Ed, 123-154.

Para diagnosticar transtorno bipolar tipo I, é necessário o preenchimento dos critérios a seguir para um episódio maníaco. O episódio maníaco pode ter sido antecedido ou seguido por episódios hipomaníacos ou depressivos maiores.

### **Episódio Maníaco**

**A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade dirigida a objetivos ou da energia, com duração mínima de uma semana e presente na maior parte do dia, quase todos os dias (ou qualquer duração, se a hospitalização se fizer necessária).

**B.** Durante o período de perturbação do humor e aumento da energia ou atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) estão presentes em grau significativo e representam uma mudança notável do comportamento habitual:

1. *Autoestima inflada ou grandiosidade.*
2. *Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).*
3. *Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.*
4. *Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.*
5. *Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.*
6. *Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora (i.e., atividade sem propósito não dirigida a objetivos).*
7. *Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).*

**C.** A perturbação do humor é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização a fim de prevenir dano a si mesmo ou a outras pessoas, ou existem características psicóticas.

**D.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento) ou a outra condição médica.

**Nota:** Um episódio maníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um episódio maníaco e, portanto, para um diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.

**Nota:** Os Critérios A-D representam um episódio maníaco. Pelo menos um episódio maníaco na vida é necessário para o diagnóstico de transtorno bipolar tipo I.



## Episódio Hipomaníaco

**A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.

**B.** Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:

1. *Autoestima inflada ou grandiosidade.*
2. *Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).*
3. *Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.*
4. *Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.*
5. *Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.*
6. *Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.*
7. *Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).*

**C.** O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.

**D.** A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.

**E.** O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.

**F.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

**Nota:** Um episódio hipomaníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaníaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.

**Nota:** Os Critérios A-F representam um episódio hipomaníaco. Esses episódios são comuns no transtorno bipolar tipo I, embora não necessários para o diagnóstico desse transtorno.



## Episódio Depressivo Maior

**A.** Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

**Nota:** Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.

*1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)*

*2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).*

*3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)*

*4. Insônia ou hipersonia quase diária.*

*5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).*

*6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.*

*7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).*

*8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).*

*9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.*

**B.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

**C.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

**Nota:** Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior. Esse tipo de episódio é comum no transtorno bipolar tipo I, embora não seja necessário para o diagnóstico desse transtorno.

**Nota:** Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A, que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercício do juízo clínico, baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.

## CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE TRANSTORNO BIPOLAR TIPO II

**Fonte:** American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5. Porto Alegre, 2014. 5ª Ed, 123-154.

Para diagnosticar transtorno bipolar tipo II, é necessário o preenchimento dos critérios a seguir para

um episódio hipomaníaco atual ou anterior e os critérios a seguir para um episódio depressivo maior atual ou anterior:

### Episódio Hipomaníaco

**A.** Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável e aumento anormal e persistente da atividade ou energia, com duração mínima de quatro dias consecutivos e presente na maior parte do dia, quase todos os dias.

**B.** Durante o período de perturbação do humor e aumento de energia e atividade, três (ou mais) dos seguintes sintomas (quatro se o humor é apenas irritável) persistem, representam uma mudança notável em relação ao comportamento habitual e estão presentes em grau significativo:

1. *Autoestima inflada ou grandiosidade.*
2. *Redução da necessidade de sono (p. ex., sente-se descansado com apenas três horas de sono).*
3. *Mais loquaz que o habitual ou pressão para continuar falando.*
4. *Fuga de ideias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão acelerados.*
5. *Distratibilidade (i.e., a atenção é desviada muito facilmente por estímulos externos insignificantes ou irrelevantes), conforme relatado ou observado.*
6. *Aumento da atividade dirigida a objetivos (seja socialmente, no trabalho ou escola, seja sexualmente) ou agitação psicomotora.*
7. *Envolvimento excessivo em atividades com elevado potencial para consequências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos desenfreados de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros insensatos).*

**C.** O episódio está associado a uma mudança clara no funcionamento que não é característica do indivíduo quando assintomático.

**D.** A perturbação do humor e a mudança no funcionamento são observáveis por outras pessoas.

**E.** O episódio não é suficientemente grave a ponto de causar prejuízo acentuado no funcionamento social ou profissional ou para necessitar de hospitalização. Existindo características psicóticas, por definição, o episódio é maníaco.

**F.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., droga de abuso, medicamento, outro tratamento).

**Nota:** Um episódio hipomaníaco completo que surge durante tratamento antidepressivo (p. ex., medicamento), mas que persiste em um nível de sinais e sintomas além do efeito fisiológico desse tratamento, é evidência suficiente para um diagnóstico de episódio hipomaníaco. Recomenda-se, porém, cautela para que 1 ou 2 sintomas (principalmente aumento da irritabilidade, nervosismo ou agitação após uso de antidepressivo) não sejam considerados suficientes para o diagnóstico de episódio hipomaníaco nem necessariamente indicativos de uma diátese bipolar.

### **Episódio Depressivo Maior**

**A.** Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de duas semanas e representam uma mudança em relação ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer.

**Nota:** Não incluir sintomas que sejam claramente atribuíveis a outra condição médica.

- 1. Humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, conforme indicado por relato subjetivo (p. ex., sente-se triste, vazio ou sem esperança) ou por observação feita por outra pessoa (p. ex., parece choroso). (Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável.)*
- 2. Acentuada diminuição de interesse ou prazer em todas, ou quase todas, as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (conforme indicado por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).*
- 3. Perda ou ganho significativo de peso sem estar fazendo dieta (p. ex., mudança de mais de 5% do peso corporal em um mês) ou redução ou aumento no apetite quase todos os dias. (Nota: Em crianças, considerar o insucesso em obter o ganho de peso esperado.)*
- 4. Insônia ou hipersonia quase diária.*
- 5. Agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observável por outras pessoas; não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento).*
- 6. Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.*
- 7. Sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva ou inapropriada (que podem ser delirantes) quase todos os dias (não meramente autorrecriminação ou culpa por estar doente).*
- 8. Capacidade diminuída para pensar ou se concentrar, ou indecisão quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outra pessoa).*
- 9. Pensamentos recorrentes de morte (não somente medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio.*

**B.** Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, profissional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

**C.** O episódio não é atribuível aos efeitos fisiológicos de uma substância ou a outra condição médica.

**Nota:** Os Critérios A-C representam um episódio depressivo maior.

**Nota:** Respostas a uma perda significativa (p. ex., luto, ruína financeira, perdas por desastre natural, doença médica grave ou incapacidade) podem incluir sentimentos de tristeza intensos, ruminação acerca da perda, insônia, falta de apetite e perda de peso observados no Critério A,

que podem se assemelhar a um episódio depressivo. Embora tais sintomas possam ser entendidos ou considerados apropriados à perda, a presença de um episódio depressivo maior, além da resposta normal a uma perda significativa, deve ser também cuidadosamente considerada. Essa decisão exige inevitavelmente exercício do juízo clínico, baseado na história do indivíduo e nas normas culturais para a expressão de sofrimento no contexto de uma perda.

Relatório preliminar

# ESCALA DE AVALIAÇÃO DE MANIA (EAM) – ROTEIRO DE ENTREVISTA

**Fonte:** Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1429-39.

## INSTRUÇÕES

A entrevista de avaliação para preenchimento da EAM é, a priori, não estruturada. As perguntas descritas aqui são APENAS um roteiro para que, na avaliação do paciente maníaco, nenhum dos itens da EAM deixe de ser avaliado. Portanto, o avaliador tem liberdade de realizar outras perguntas que julgar necessárias para avaliação de um determinado item, ou então, omitir outras, se o paciente (ou a observação direta) já tiverem oferecido informações sobre o item a que elas se referem.

As perguntas em parênteses devem ser feitas somente para complementar informações, podendo ser omitidas se o avaliador as julgar desnecessárias para a avaliação do item em questão.

O entrevistador deve julgar as condições do paciente no momento da entrevista, a partir do seu relato, mas privilegiando a observação direta.

Antes de iniciar a entrevista, deve-se observar no prontuário do paciente dados referentes ao seu nome, idade, endereço de moradia, data e hora de entrada no serviço, bem como dados referentes a suas condições socioculturais. Além disso, considerar relatos referentes a insônia, comportamento agressivo, agitação, irritabilidade e comportamento sexual inadequado nas últimas 48h. Essas informações são importantes para avaliação de itens como conteúdo do pensamento (neste caso sempre considerar a condição sociocultural do paciente), irritabilidade, atividade psicomotora e interesse sexual, quando o paciente nega alterações. Nesses casos, confrontar gentilmente o paciente e observar suas respostas. Lembrar-se, contudo, que SEMPRE deve ser privilegiada a resposta do paciente e a observação direta.

A escala deve ser pontuada somente após o término da entrevista, e não no decorrer dela. Não é necessário que o paciente tenha todos os itens descritos numa determinada chave de gradação, mas apenas um, o que basta para que esta chave seja marcada. Considerar a alteração que permeia a maior parte da entrevista.

## ENTREVISTA (Itens e perguntas-guia)

Qual o seu nome completo? E sua idade? Onde você mora? Com quem você mora? Está trabalhando atualmente? (Já trabalhou anteriormente? Em quê?)

### 11. *Insight*

Quanto tempo faz que você está aqui? Conte-me por que motivo você foi internado. Quando isso começou? O que aconteceu depois? O seu comportamento [jeito de agir ou de ser] tem sido diferente ultimamente? (Como?) (Você está doente? Quais são os sintomas da sua doença? Tem

algum problema na cabeça? Você precisa de tratamento? Precisa tomar remédios?) [Confrontar se necessário].

#### *04. Sono*

Ultimamente, você tem sentido dificuldade para dormir? Quantas horas à noite você tem dormido? Quantas horas você normalmente costuma dormir? (Quantas horas a menos você tem dormido?) Ultimamente, você precisa de menos horas de sono para se sentir descansado e bem-disposto? [Confrontar se necessário].

#### *05. Irritabilidade*

Nos últimos dias você está impaciente ou irritável com as outras pessoas? (As pessoas têm deixado você nervoso?) Você está tão irritado [ou nervoso] que começa a brigar com as pessoas ou a gritar com elas? (Conseguiu manter o controle? Tolerou as provocações? Chegou a agredir alguém ou a quebrar objetos?) [OBSERVAR e confrontar se necessário].

#### *02. Atividade psicomotora*

Ultimamente, você tem se sentido mais disposto ou animado que o habitual? Você está se sentindo com muita energia? Sente-se inquieto ou agitado? Você sente vontade de fazer várias coisas ao mesmo tempo? [OBSERVAR e confrontar se necessário].

#### *03. Interesse sexual*

Você tem pensado muito em sexo? Tem tido algum tipo de comportamento sexual que não era habitual antes, ou que tem causado problemas com as outras pessoas? (Você tem estado muito “paquerador”? Alguém reclamou de algo que você tenha feito, neste sentido? Alguém reclamou do seu comportamento sexual?) [OBSERVAR e confrontar se necessário].

#### *06. Fala*

Ultimamente, você está mais falante que o normal? As pessoas falam que você está muito falante ou mais falante que o habitual? (As pessoas têm dificuldade de entender ou interromper você? As pessoas têm dificuldades em conversar com você?) [OBSERVAR].

#### *08. Conteúdo do pensamento*

Ultimamente, você tem tido pensamentos diferentes ou estranhos, ou idéias ou planos que antes não passavam pela sua cabeça? Quais seus planos para o futuro? (O que você tem vontade de fazer?) Nos últimos dias você tem se sentido com algum talento ou habilidade que a maioria das

peças não tem? (Como você sabe disso?) Você acha que as peças têm inveja de você? Você acredita que tem alguma coisa importante para fazer no mundo? Você se considera famoso? Você tem alguma relação especial com alguém importante ou famoso? Você tem a impressão de que as outras peças estão falando ou rindo de você? (De que forma você percebe isso?) Você acha que tem alguém com más intenções contra você ou se esforçando para lhe causar problemas? (Quem? Por quê? Como você sabe disso?).

#### 08. Conteúdo do pensamento

Você acredita que alguém ou alguma coisa fora de você esteja controlando seus pensamentos ou suas ações contra sua vontade? Você tem a impressão de que o rádio ou a televisão mandam mensagens para você? Você sente que alguma coisa incomum está acontecendo ou para acontecer? Você sente que tem alguma coisa incomum acontecendo no seu corpo ou cabeça?

#### 01. Humor elevado

Ultimamente, como você se sente? Como tem estado o seu humor (alegre, triste, irritável?) (Se deprimido: Você acredita que pode melhorar?) Como este sentimento tem afetado o seu dia a dia? (Você está mais alegre [confiante ou otimista] que o habitual? Ultimamente, você está tão bem ou alegre, que as outras peças acham que você não está no seu normal? Você está tão alegre que isto lhe trouxe problemas?) [OBSERVAR].

**Encerramento:** Estas eram as perguntas que eu precisava fazer. Tem alguma que você acha importante dizer, que eu não perguntei, ou alguma coisa que gostaria de perguntar?

**Observação:** Os itens 07, 09 e 10 da EAM são preenchidos exclusivamente a partir da observação direta.

#### ITENS - Definição e Graus

| Definição   | Graus  |
|---|--|
| <p><b>01. Humor e afeto elevados</b><br/>Este item compreende uma sensação difusa e prolongada, subjetivamente experimentada e relatada pelo indivíduo, caracterizada por sensação de bem-estar, alegria, otimismo, confiança e ânimo. Pode haver um afeto expansivo, ou seja, uma expressão dos sentimentos exagerada ou sem limites, associada a intensa relação com sentimentos de grandeza (euforia). O humor pode ou não ser congruente ao conteúdo do pensamento.</p> | <p>(0) Ausência de elevação do humor ou afeto<br/>(1) Humor ou afeto discreta ou possivelmente aumentados, quando questionado<br/>(2) Relato subjetivo de elevação clara do humor; mostra-se otimista, autoconfiante, alegre; afeto apropriado ao conteúdo do pensamento.<br/>(3) Afeto elevado ou inapropriado ao conteúdo do pensamento; jocoso<br/>(4) Eufórico; risos inadequados, cantando<br/>(X) Não avaliado</p> |
| <p><b>02. Atividade motora - energia aumentada</b><br/>Este item compreende a psicomotricidade - e expressão corporal - apresentada pelo paciente, incluindo a sua capacidade em controlá-la, variando desde um grau de normalidade, até um estado de agitação, com atividade motora sem finalidade, não influenciada por estímulos externos. O item</p>  | <p>(0) Ausente<br/>(1) Relato subjetivo de aumento da energia ou atividade motora<br/>(2) Apresenta-se animado ou com gestos aumentados<br/>(3) Energia excessiva; às vezes hiperativo; inquieto (mas pode ser acalmado)</p>   |



| Definição   | Graus  |
|---|--|
| compreende ainda o relato subjetivo do paciente, quanto à sensação de energia, ou seja, capacidade de produzir e agir.  | (4) Excitação motora; hiperatividade contínua (não pode ser acalmado)<br>(X) Não avaliado  |
| <p><i>03. Interesse sexual</i></p> <p>Este item compreende ideias e/ou impulsos persistentes relacionados a questões sexuais, incluindo a capacidade do paciente em controlá-los. O interesse sexual pode restringir-se a pensamentos e desejos não concretizados, em geral verbalizados apenas após solicitação, podendo chegar até a um comportamento sexual frenético e desenfreado, sem qualquer controle ou crítica quanto a riscos e normas morais.</p> | <p>(0) Normal; sem aumento<br/>(1) Discreta ou possivelmente aumentado<br/>(2) Descreve aumento subjetivo, quando questionado<br/>(3) Conteúdo sexual espontâneo; discurso centrado em questões sexuais; autorrelato de hipersexualidade<br/>(4) Relato confirmado ou observação direta de comportamento explicitamente sexualizado, pelo entrevistador ou outras pessoas<br/>(X) Não avaliado</p>   |
| <p><i>04. Sono</i></p> <p>Este item inclui a redução ou falta da capacidade de dormir, e/ou a redução ou falta de necessidade de dormir, para sentir-se bem-disposto e ativo.</p>   | <p>(0) Não relata diminuição do sono<br/>(1) Dorme menos que a quantidade normal, cerca de 1 hora a menos do que o seu habitual<br/>(2) Dorme menos que a quantidade normal, mais que 1 hora a menos do que o seu habitual<br/>(3) Relata diminuição da necessidade de sono<br/>(4) Nega necessidade de sono<br/>(X) Não avaliado</p>  |
| <p><i>05. Irritabilidade</i></p> <p>Este item revela a predisposição afetiva para sentimentos/emoções como raiva ou mau-humor, apresentados pelo paciente frente a estímulos externos. Inclui baixo-limiar à frustração, com reações de ira exagerada, podendo chegar a um estado constante de comportamento desafiador, querelante e hostil.</p>   | <p>(0) Ausente<br/>(2) Subjetivamente aumentada<br/>(4) Irritável em alguns momentos durante a entrevista; episódios recentes (nas últimas 24 horas) de ira ou irritação na enfermaria<br/>(6) Irritável durante a maior parte da entrevista; ríspido e lacônico o tempo todo<br/>(8) Hostil; não cooperativo; entrevista impossível<br/>(X) Não avaliado</p>  |
| <p><i>06. Fala (velocidade e quantidade)</i></p> <p>Este item compreende a velocidade e quantidade do discurso verbal apresentado pelo paciente. Inclui sua capacidade de percebê-lo e controlá-lo, por exemplo, frente a solicitações para que permaneça em silêncio ou permita que o entrevistador fale.</p>  | <p>(0) Sem aumento<br/>(2) Percebe-se mais falante do que o seu habitual<br/>(4) Aumento da velocidade ou quantidade da fala em alguns momentos; verborreico, às vezes (com solicitação, consegue-se interromper a fala)<br/>(6) Quantidade e velocidade constantemente aumentadas; dificuldade para ser interrompido (não atende a solicitações; fala junto com o entrevistador)<br/>(8) Fala pressionada, ininterruptível, contínua (ignora a solicitação do entrevistador)<br/>(X) Não avaliado</p> |
| <p><i>07. Linguagem - Distúrbio do pensamento</i></p> <p>Este item refere-se a alterações da forma do pensamento, avaliado pelas construções verbais emitidas pelo paciente. O pensamento pode estar mais ou menos desorganizado, de acordo com a gravidade das alterações formais do pensamento, descritas a seguir:</p> <p>• Circunstancialidade: fala indireta que demora para atingir o ponto desejado, mas eventualmente vai</p>                         | <p>(0) Sem alterações<br/>(1) Circunstancial; pensamentos rápidos<br/>(2) Perde objetivos do pensamento; muda de assuntos frequentemente; pensamentos muito acelerados<br/><br/>(3) Fuga de ideias; tangencialidade; dificuldade para acompanhar o pensamento; ecolalia consonante</p>   |

| Definição  | Graus  |
|--|--|
| <p>desde o ponto de origem até o objetivo final, a despeito da superinclusão de detalhes;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tangencialidade: incapacidade para manter associações do pensamento dirigidas ao objetivo - o paciente nunca chega do ponto inicial ao objetivo final desejado;</li> <li>• Fuga de ideias: verbalizações rápidas e contínuas, ou jogos de palavras que produzem uma constante mudança de uma ideia para outra; as ideias tendem a estar conectadas e, mesmo em formas menos graves, podem ser difíceis de ser acompanhadas pelo ouvinte;</li> <li>• Ecolalia consonante: repetição automática de palavras ou frases, com entonação e forma que produzem efeito sonoro de rima;</li> <li>• Incoerência: fala ou pensamento essencialmente incompreensíveis aos outros, porque as palavras ou frases são reunidas sem uma conexão com lógica e significado.</li> </ul>  | <p>(4) Incoerência; comunicação impossível<br/>(X) Não avaliado</p>  |
| <p><b>08. Conteúdo</b><br/>Este item compreende ideias e crenças apresentadas pelo paciente, variando, de acordo com a intensidade, de ideias novas e/ou incomuns ao paciente, ideiação supervalorizada (ou seja, crença falsa, intensamente arraigada, porém suscetível à argumentação racional), a delírios (crenças falsas, baseadas em inferências incorretas sobre a realidade, inconsistentes com a inteligência e antecedentes culturais do paciente, e que não podem ser corrigidas pela argumentação). Conteúdos comumente encontrados no paciente maníaco, incluem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideias místicas: de conteúdo religioso;</li> <li>• Ideias paranoides: crença de estar sendo molestado ou perseguido;</li> <li>• Ideias de grandeza: concepção exagerada da própria importância, poder ou identidade, incluindo posses materiais, qualidades incomuns e relacionamentos especiais com personalidades famosas ou entidades místicas;</li> <li>• Ideias de referência: crença de que o comportamento dos outros tem relação consigo próprio ou de que eventos, objetos ou outras pessoas possuem um significado particular e incomum para si.</li> </ul> | <p>(0) Normal<br/>(2) Novos interesses e planos compatíveis com a condição sociocultural do paciente, mas questionáveis<br/>(4) Projetos especiais totalmente incompatíveis com a condição socioeconômica do paciente; hiper-religioso<br/>(6) Ideias supervalorizadas<br/>(8) Delírios<br/>(X) Não avaliado</p> |
| <p><b>09. Comportamento disruptivo agressivo</b><br/>Este item compreende a atitude e as respostas do paciente ao entrevistador e à situação da entrevista. O paciente pode apresentar-se desconfiado ou irônico e sarcástico, mas ainda assim respondendo aos questionamentos, ou então não cooperativo e francamente agressivo, inviabilizando a entrevista.</p>   | <p>(0) Ausente, cooperativo<br/>(2) Sarcástico; barulhento, às vezes, desconfiado<br/>(4) Ameaça o entrevistador; gritando; entrevista dificultada<br/>(6) Agressivo; destrutivo; entrevista impossível<br/>(X) Não avaliado</p>   |
| <p><b>10. Aparência</b><br/>Este item compreende a apresentação física do paciente, incluindo aspectos de higiene, asseio e</p>  | <p>(0) Arrumado e vestido apropriadamente<br/>(1) Descuidado minimamente; adornos ou roupas minimamente inadequados ou exagerados</p>  |

| Definição   | Graus   |
|---|---|
| modo de vestir-se.  | (2) Precariamente asseado; despenteado moderadamente; vestido com exagero<br>(3) Desgrenhado; vestido parcialmente; maquiagem extravagante<br>(4) Completamente descuidado; com muitos adornos e adereços; roupas bizarras<br>(X) Não avaliado  |
| <b>11. Insight (discernimento)</b><br>Este item refere-se ao grau de consciência e compreensão do paciente quanto ao fato de estar doente. Varia de um entendimento adequado (afetivo e intelectual) quanto à presença da doença, passando por concordância apenas frente à argumentação, chegando a uma negação total de sua enfermidade, referindo estar em seu comportamento normal e não necessitando de qualquer tratamento. | (0) Insight presente: espontaneamente refere estar doente e concorda com a necessidade de tratamento<br>(1) Insight duvidoso: com argumentação, admite possível doença e necessidade de tratamento<br>(2) Insight prejudicado: espontaneamente admite alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença, ou discorda da necessidade de tratamento<br>(3) Insight ausente: com argumentação, admite de forma vaga alteração comportamental, mas não a relaciona com a doença e discorda da necessidade de tratamento<br>(4) Insight ausente: nega a doença, qualquer alteração comportamental e necessidade de tratamento<br>(X) Não avaliado |

## ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D 17)

**Fonte:** Freire M, Figueiredo VL, Gomide A, Jansen K, Silva R, Magalhães P, et al. Hamilton Scale: study of the psychometric characteristics in a sample from Southern Brazil. J. bras. psiquiatr ; 63(4): 281-289, Oct-Dec/2014.

| ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE HAMILTON (HAM-D 17)   |
|---|
| Nome:   |
| Data de realização: ____/____/____  |
| <b>Todos os itens devem ser preenchidos.</b><br><b>Assinalar o número que melhor caracteriza o paciente na última semana.</b>   |
| <b>1. Humor deprimido (tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade):</b>   |
| ( ) 0. Ausente.<br>( ) 1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.<br>( ) 2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.<br>( ) 3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.<br>( ) 4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não verbal do paciente. |
| <b>2. Sentimentos de culpa:</b>   |
| ( ) 0. Ausente.<br>( ) 1. Autorrecreminação; sente que decepcionou os outros.<br>( ) 2. Ideias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.<br>( ) 3. A doença atual é um castigo.<br>( ) 4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.   |
| <b>3. Suicídio:</b>   |
| ( ) 0. Ausente.<br>( ) 1. Sente que a vida não vale a pena.<br>( ) 2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.<br>( ) 3. Ideias ou gestos suicidas.<br>( ) 4. Tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).  |
| <b>4. Insônia inicial:</b>  |
| ( ) 0. Sem dificuldades para conciliar o sono.<br>( ) 1. Queixa-se de dificuldade ocasional para iniciar o sono, isto é, mais de meia hora.<br>( ) 2. Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.   |
| <b>5. Insônia intermediária:</b>  |
| ( ) 0. Sem dificuldades.<br>( ) 1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.<br>( ) 2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto para urinar).   |
| <b>6. Insônia tardia:</b>   |
| ( ) 0. Sem dificuldades.<br>( ) 1. Acorda no início da manhã, mas volta a dormir.<br>( ) 2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.  |

|   |
|---|
| <b>7. Trabalho e atividades:</b>  |
| <input type="radio"/> 0. Sem dificuldades.<br><input type="radio"/> 1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.<br><input type="radio"/> 2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade)<br><input type="radio"/> 3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).<br><input type="radio"/> 4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda. |
| <b>8. Retardo (lentidão de ideias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída):</b>   |
| <input type="radio"/> 0. Pensamento e fala normais.<br><input type="radio"/> 1. Leve retardo à entrevista.<br><input type="radio"/> 2. Retardo óbvio à entrevista.<br><input type="radio"/> 3. Entrevista difícil.<br><input type="radio"/> 4. Estupor completo.  |
| <b>9. Agitação:</b>   |
| <input type="radio"/> 0. Nenhuma.<br><input type="radio"/> 1. Inquietude.<br><input type="radio"/> 2. Mexe com as mãos, com os cabelos, etc.<br><input type="radio"/> 3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.<br><input type="radio"/> 4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.  |
| <b>10. Ansiedade psíquica:</b>  |
| <input type="radio"/> 0. Sem dificuldade.<br><input type="radio"/> 1. Tensão e irritabilidade subjetivas.<br><input type="radio"/> 2. Preocupação com trivialidades.<br><input type="radio"/> 3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.<br><input type="radio"/> 4. Medos expressos sem serem questionados.   |
| <b>11. Ansiedade somática:</b>  |
| <p>Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;</li> <li>• Cardiovasculares: palpitações, cefaleia;</li> <li>• Respiratórios: hiperventilação, suspiros; frequência urinária; sudorese.</li> </ul>   |
| <input type="radio"/> 0. Ausente.<br><input type="radio"/> 1. Leve.<br><input type="radio"/> 2. Moderada.<br><input type="radio"/> 3. Grave.<br><input type="radio"/> 4. Incapacitante.   |
| <b>12. Sintomas somáticos gastrointestinais:</b>  |
| <input type="radio"/> 0. Nenhum.<br><input type="radio"/> 1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdômen.<br><input type="radio"/> 2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.   |
| <b>13. Sintomas somáticos em geral:</b>   |
| <input type="radio"/> 0. Nenhum.<br><input type="radio"/> 1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaleia, mialgias.<br><input type="radio"/> 2. Perda de energia e cansaço.<br><p>(Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2).</p>  |

**14. Sintomas genitais:**

• Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais, etc.

( ) 0. Ausentes.

( ) 1. Leves.

( ) 2. Intensos.

**15. Hipocondria:**

( ) 0. Ausente.

( ) 1. Maior percepção de alterações sensoriais em seu corpo.

( ) 2. Preocupação com a saúde.

( ) 3. Queixas frequentes, pedidos de ajuda etc.

( ) 4. Ideias delirantes hipocondríacas.

**16. Perda de peso (marcar A ou B)**

**A. Quando avaliada pela história clínica.**

( ) 0. Sem perda de peso.

( ) 1. Provável perda de peso associada ao transtorno atual.

( ) 2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente).

( ) 3. Não avaliada.

**B. Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso.**

( ) 0. Menos de 0,5 kg de perda por semana.

( ) 1. Mais de 0,5 kg de perda por semana.

( ) 2. Mais de 1 kg de perda por semana.

( ) 3. Não avaliada.

**ESCORE TOTAL: \_\_\_\_\_**



## ESCALA DE AVALIAÇÃO DE DEPRESSÃO DE MONTGOMERY-ÅSBERG (MADRS)

**Fonte:** Escala de avaliação para depressão de Montgomery-Asberg (MADRS) em português. Entrevista estruturada desenvolvida por Gary Sachs e Paul Desan com base na entrevista estruturada para a escala de Hamilton (Janet Williams). Acesso em: 12 de junho de 2023. Disponível em: <https://doceru.com/doc/8svcx58>.

| 1 - TRISTEZA APARENTE   |   |   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|---|---|--|
| Pontuação baseada na observação durante a entrevista. Representando desânimo, tristeza e desespero (mais que um abatimento simples e transitório), refletidos na fala, na expressão facial e na postura. Avalie pela profundidade e incapacidade de alegrar-se. |   |   |   |   |   |  |
| 0   | 1 | 2   | 3 | 4   | 5 | 6  |
| Nenhuma tristeza.   |   | Parece abatido, mas alegra-se sem dificuldades. |   | Parece triste e infeliz a maior parte do tempo. |   | Parece muito triste todo o tempo. Extremamente desanimado. |

| 2 - TRISTEZA RELATADA  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Como tem sido seu humor nessa semana que se passou? Você tem se sentido para baixo ou deprimido? Triste? Sem esperança?</li><li>• Na última semana, com que frequência você (se) sentiu (descrição do paciente)? Todos os dias? O dia inteiro?</li><li>• Você tem chorado?</li><li>• Você se sente melhor quando coisas agradáveis acontecem? (frequentemente, ocasionalmente, nunca)</li><li>• Uma boa piada consegue melhorar seu humor?</li><li>• Há alguma coisa que faz você se sentir melhor, mesmo que por alguns momentos?</li></ul> |  |  |  |  |  |  |

| 3 - TENSÃO INTERIOR   |   |   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Você tem se sentido especialmente tenso ou nervoso nessa última semana?</li><li>• Você tem se preocupado demais com coisas pequenas e não muito importantes com as quais você normalmente não se preocuparia?</li><li>• Se sim: Como o quê, por exemplo?</li><li>• Com que frequência você tem se sentido tenso ou nervoso?</li><li>• Você tem conseguido lidar com essa tensão?</li><li>• Você tem tido ataques de pânico?</li></ul> |   |   |   |   |   |  |
| Representando sentimentos de desconforto indefinido, inquietação, agitação interior e tensão mental crescente, chegando até pânico, pavor ou angústia. Avaliar de acordo com intensidade, frequência e duração do grau de reassentamento necessário.  |   |   |   |   |   |  |
| 0   | 1 | 2   | 3 | 4   | 5 | 6  |
| Tranquilo, somente tensão interior fugaz.   |   | Sentimentos ocasionais de inquietação e desconforto indefinido. |   | Sentimentos contínuos de tensão interna ou de pânico intermitente, em que no paciente só consegue dominar com alguma dificuldade. |   | Apreensão ou angústia persistente. Pânico incontrolável. |

#### 4 - SONO DIMINUÍDO

- Como você tem dormido ultimamente?
- Você tem tido algum problema para conseguir dormir à noite? (logo após você ir para a cama, quanto tempo demora para você conseguir dormir?)
- Em quantas noites nessa semana você teve dificuldade para conseguir dormir?
- Nessa última semana, você tem acordado no meio da noite?

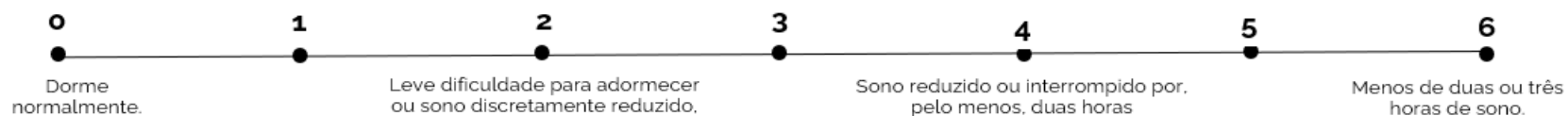
**Se sim:** Você levanta da cama? O que você faz? (só vai ao banheiro?)

- Quando você volta para a cama, consegue dormir logo?
- Seu sono tem sido agitado ou perturbado em algumas noites?
- A que horas você tem acordado de manhã (pela última vez) nessa semana?

**Se cedo:** você acorda com alarme ou espontaneamente?

- A que horas você costumava acordar? (antes de ficar deprimido ou maníaco)
- Você tem dormindo duas horas ou mais a menos que o normal?
- Você dorme pelo menos três horas por noite?

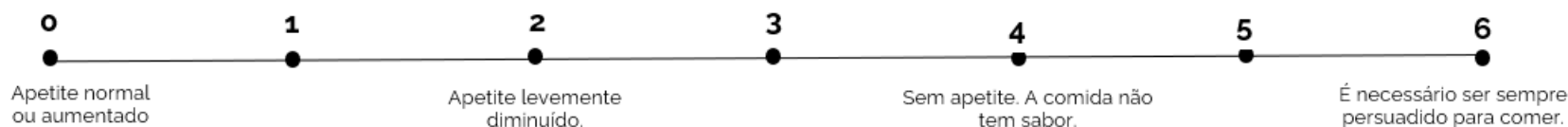
Representando a experiência de redução de duração ou profundidade do sono comparado com o padrão normal próprio do indivíduo quando está bem.



## 5 - DIMINUIÇÃO DO APETITE

- Como tem estado seu apetite nessa semana?
- E em comparação com seu apetite normal?
- Você teve que se forçar a comer?
- Outras pessoas tiveram que insistir para você se alimentar?

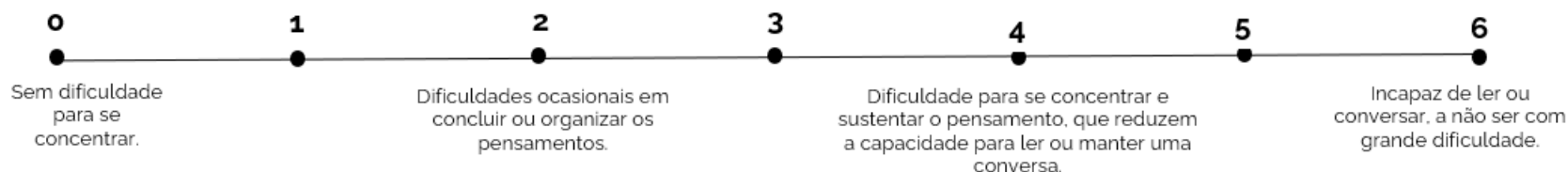
Representando o sentimento de perda de apetite quando comparado ao seu normal. Avalie pela perda da vontade de comer ou necessidade de forçar-se a comer.



## 6 - DIFICULDADE DE CONCENTRAÇÃO

- Você tem tido dificuldade para se concentrar ou organizar seus pensamentos?
- Você tem tido dificuldade para se concentrar durante uma conversa ou enquanto lê?

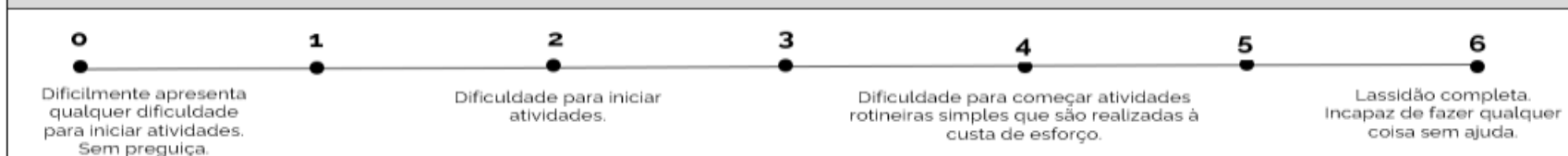
Representando dificuldades em concluir ou organizar os pensamentos chegando à falta de concentração incapacitante. Avalie de acordo com a intensidade, a frequência e o grau de incapacidade resultante.



## 7 - LASSIDÃO

- Você tem dificuldade para começar a fazer as coisas?
- Você tem dificuldade até para iniciar atividades simples?

Representando a dificuldade ou lentidão para iniciar e realizar atividades rotineiras.



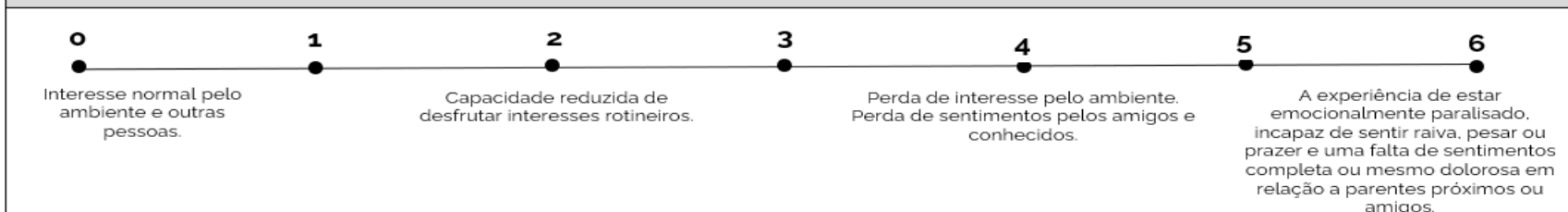
## 8 - INCAPACIDADE DE SENTIR

- Como você tem passado seu tempo nessa semana? (quando não está trabalhando)
- Você sentiu interesse ou ficou interessado em fazer (essas coisas) ou você teve que se esforçar para fazê-las?
- Você parou de fazer coisas que costumava fazer?

**Se sim:** por quê?

- Existe alguma coisa que você espera ou gostaria que acontecesse no futuro? Você tem expectativa de algo no futuro?
- Você perdeu seus sentimentos por amigos e conhecidos?

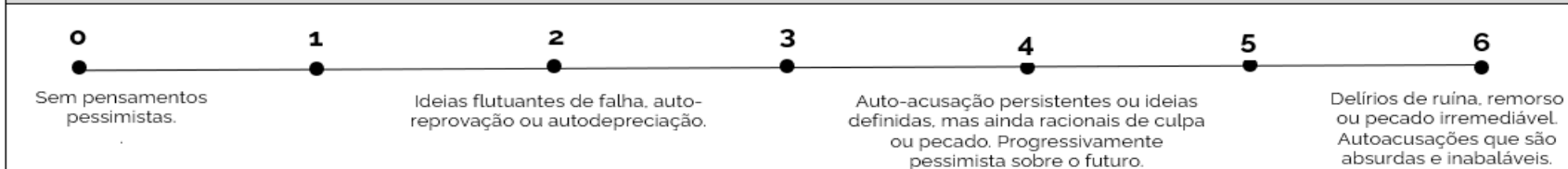
Representando a experiência subjetiva de interesse reduzido pelo ambiente ou atividades que são normalmente prazerosas. A capacidade de reagir com emoção apropriada às circunstâncias ou às pessoas está reduzida.



## 9 - PENSAMENTOS PESSIMISTAS

- Você tem sido particularmente crítico de si mesmo? (Você tem se criticado muito?) Achando que fez coisas erradas ou que decepcionou outras pessoas?
- Você tem se sentido culpado por alguma coisa que você fez ou deixou de fazer?
- Você está pessimista em relação ao futuro?
- Com que frequência você se sente assim?

Representando pensamentos de culpa, interioridade, autoreprovação, pecado, remorso e ruína.



# INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DOS MEDICAMENTOS USADOS NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

## Ácido valproico:

- outros anticonvulsivantes: principalmente carbamazepina (redução dos níveis séricos de carbamazepina em 17% quando do uso concomitante) e lamotrigina (aumento de 165% na meia vida da lamotrigina quando do uso concomitante, com relato de reações adversas graves de pele como síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica, exigindo redução da dose de lamotrigina)<sup>1, 2</sup>.
- barbitúricos (fenitoína, fenobarbital): os pacientes devem ser monitorados quanto à toxicidade neurológica, pois os níveis dos metabólitos de ácido valproico podem aumentar.
- quetiapina: pode aumentar o risco de neutropenia/ leucopenia<sup>2</sup>.
- diminuem os níveis plasmáticos de ácido valproico: antibióticos carbapenêmicos (como, ertapenem, imipenem e meropenem) aumentam ao risco de redução clínica significativa na concentração sérica de ácido valproico<sup>2</sup>; dipirona, o metotrexato, a rifampicina, os inibidores de protease (lopinavir e ritonavir), os contraceptivos hormonais contendo estrogênio, e a colestiramina - caso a associação não possa ser evitada, deve-se monitorar a resposta clínica (controle do humor), considerar monitoramento dos níveis séricos de valproato e ajuste de dose conforme apropriado<sup>2</sup>.

## Antipsicóticos:

| Medicamento                | Principais interações com medicamentos  |
|----------------------------|---|
| Clorpromazina <sup>7</sup> | <p>Levodopa: pode agravar as alterações psicóticas, devido ao antagonismo recíproco da levodopa e dos neurolépticos.</p> <p>Lítio: pode causar síndrome confusional, hipertonia, hiper-reflexia, provavelmente devido ao aumento rápido da litemia.</p> <p>Antidiabéticos: em doses elevadas de clorpromazina (100 mg/dia) pode ocorrer elevação da glicemia, devido à diminuição da liberação de insulina.</p> <p>Medicamentos gastrintestinais de ação tópica: (óxidos e hidróxidos de magnésio, de alumínio e de cálcio): diminuição da absorção do clorpromazina. Recomenda-se intervalo de mais de 2 horas entre a administração dos medicamentos.</p> <p>inibidores do CYP1A2 (como ciprofloxacina, contraceptivos orais): leva a um aumento das concentrações plasmáticas de clorpromazina, podendo ocasionar reações adversas dose-dependentes relacionadas à clorpromazina.</p> <p>Substrato da CYP2D6 (amitriptilina): clorpromazina é um potente inibidor da CYP2D6; em caso de associação, deve-se monitorar reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.</p> |
| Clozapina <sup>12</sup>    | <p>Uso contraindicado: Fármacos que deprimem a medula óssea, risco de agranulocitose.</p> <p>Risco de prolongamento do QTc ou desequilíbrio eletrolítico: Evitar antiarrítmicos, alguns antibióticos (ex.: macrolídeos), antipsicóticos, antidepressivos tricíclicos.</p>   |

| Medicamento  | Principais interações com medicamentos   |
|--|--|
|  | <p>Risco de colapso cardiovascular/respiratório: Benzodiazepínicos e outros psicotrópicos.</p> <p>Risco de síndrome neuroléptica maligna (SNM): Lítio e outros psicoativos.</p> <p>Convulsões e delírio: Ácido valproico, o mecanismo ainda é desconhecido.</p> <p>Potencialização de efeitos depressores do SNC: Álcool, IMAOs, opioides, anti-histamínicos, benzodiazepínicos.</p> <p>Efeitos anticolinérgicos aditivos: Antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos anticolinérgicos.</p> <p>Redução do efeito hipertensor: Agonistas alfa-adrenérgicos, como norepinefrina.</p> <p>Interações Farmacocinéticas</p> <p>Metabolismo: Substrato para isoenzimas CYP1A2 e CYP3A4.</p> <p>Indutores enzimáticos (diminuem os níveis de clozapina): CYP1A2 – Tabaco, omeprazol; CYP3A4 - Carbamazepina, fenitoína, rifampicina.</p> <p>Inibidores enzimáticos (aumentam níveis de clozapina): CYP1A2 - Fluvoxamina, ciprofloxacino, cafeína; CYP3A4 - Eritromicina, cimetidina, antifúngicos azólicos (exemplo cetoconazol); outros medicamentos - Contraceptivos orais, ISRSs (exemplo paroxetina, fluoxetina, sertralina).</p> |
| Haloperidol <sup>8</sup><br>Decanoato de<br>haloperidol <sup>9</sup> | <p>O haloperidol pode prejudicar o efeito antiparkinsoniano da levodopa e outros medicamentos agonistas dopaminérgicos</p> <p>Inibidores do CYP3A4 (como alprazolam; itraconazol, cetoconazol); inibidores da CYP2D6 (como clorpromazina; prometazina; sertralina); inibidores combinados de CYP3A4 e CYP2D6 (como fluoxetina, ritonavir): podem aumentar as concentrações plasmáticas de haloperidol, resultando em maior risco de eventos adversos.</p> <p>Indutores do CYP3A4 (como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina): pode diminuir as concentrações plasmáticas – e redução da eficácia do haloperidol, recomenda-se ajuste de dose de haloperidol.</p> <p>Substrato da CYP2D6 (amitriptilina): haloperidol é inibidores da CYP2D6; em caso de associação, deve-se monitorar reações adversas dose-dependente associadas com amitriptilina.</p>  |
| Olanzapina <sup>11</sup>   | <p>A olanzapina pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos</p> <p>Indutores da CYP1A2 (carbamazepina): pode diminuir as concentrações plasmáticas da olanzapina, sendo recomendada revisão de dose de risperidona.</p>   |
| Risperidona <sup>10</sup>  | <p>A risperidona pode antagonizar o efeito da levodopa e de outros agonistas dopaminérgicos.</p> <p>Inibidores da CYP2D6 (fluoxetina, sertralina em doses superiores a 100 mg/dia), inibidores da CYP3A4 (itraconazol, cetoconazol, ritonavir, verapamil): pode aumentar as concentrações plasmáticas da risperidona, sendo recomendada revisão de dose de risperidona.</p> <p>Indutores da CYP3A4 (exemplo, rifampicina, carbamazepina): pode diminuir as concentrações plasmáticas da risperidona, sendo recomendada revisão de dose de risperidona.</p>   |



### **Carbamazepina:**

- é metabolizada no fígado e tem potencial de interação medicamentosa com muitos medicamentos, por ser um substrato e um indutor do citocromo P450 (CYP3A4)<sup>3</sup>. Assim, pode afetar a resposta de outros fármacos metabolizados via citocromo P450 (CYP3A4), tais como: antidepressivos, anticonvulsivantes (inclusive ácido valproico e lamotrigina), anticoagulantes orais, antibióticos (doxiciclina e rifabutina), antifúngicos (itraconazol e voriconazol), anti-helmínticos (praziquantel, albendazol), antineoplásicos (como imatinibe e ciclofosfamida), antivirais inibidores de protease para o tratamento do HIV (exemplo, indinavir, ritonavir, saquinavir), ansiolíticos (destaque ao midazolam), broncodilatadores (teofilina), medicamentos cardiovasculares bloqueadores do canal de cálcio (como, digoxina, sinvastatina, atorvastatina), corticosteroides (exemplo, prednisona, dexametasona), imunossuppressores (ciclosporina, everolimo, tacrolimo, sirolimo), levotiroxina e contraceptivos hormonais<sup>3</sup>.
- reduz o nível sérico da maioria dos antipsicóticos (haloperidol, quetiapina, olanzapina, risperidona, clozapina), por isso deve-se atentar para o ajuste de dose quando usados em combinação com carbamazepina<sup>3</sup>.
- o aumento dos níveis plasmáticos de carbamazepina e seu metabólito ativo carbamazepina-10,11-epóxido pode resultar em reações adversas (por exemplo, tontura, sonolência, ataxia, diplopia), portanto a posologia de carbamazepina deve ser ajustada quando for administrado concomitantemente com: analgésicos e anti-inflamatórios (ibuprofeno), andrógenos (danazol), antibióticos macrolídeos (como eritromicina, claritromicina e ciprofloxacino), antidepressivos (fluoxetina), antiepiléticos (ácido valproico, vigabatrina, primidona, levetiracetam), antifúngicos azóis (exemplo, itraconazol, cetoconazol, fluconazol, voriconazol), anti-histamínicos (loratadina), antipsicóticos (quetiapina, olanzapina), antituberculosos (isoniazida), antivirais inibidores da protease para o tratamento do HIV (exemplo, ritonavir), inibidores anidrase carbônicos (acetazolamida), fármacos cardiovasculares (diltiazem, verapamil), fármacos gastrintestinais (cimetidina, omeprazol) e relaxantes musculares (oxibutina)<sup>3</sup>.
- a dose de carbamazepina também poderá necessitar de ajuste quando houver uso concomitante com medicamentos que podem diminuir o nível plasmático de carbamazepina – antiepiléticos (fenobarbital, fenitoína, primidona), antineoplásicos (cisplatina ou doxorubicina), antituberculosos (rifampicina). Broncodilatadores (teofilina), isotretinoína<sup>3</sup>. O uso combinado de carbamazepina e lítio, ácido valproico ou metoclopramida pode causar aumento de reações adversas neurológicas (mesmo em presença de níveis plasmáticos terapêuticos)<sup>3</sup>.

### **Carbonato de lítio:**

- a administração concomitante de carbonato de lítio e haloperidol, carbamazepina, bloqueadores de canal de cálcio pode aumentar os efeitos neurotóxicos<sup>4</sup>;
- o uso concomitante de metronidazol com lítio pode provocar toxicidade do lítio, devido à depuração renal reduzida; o uso concomitante de fluoxetina com lítio pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de lítio; anti-inflamatórios não esteroidais podem ocasionar aumento significativo dos níveis plasmáticos do lítio<sup>4</sup>;
- caso haja necessidade de associação do lítio com fenilbutazona, diuréticos como hidroclorotiazida, ou inibidores da ECA, as doses de lítio devem ser diminuídas e seus

níveis séricos determinados com maior frequência, pois a perda de sódio pode diminuir a depuração renal do lítio, aumentando a sua concentração plasmática a níveis tóxicos<sup>4</sup>;

- o carbonato de lítio pode prolongar os efeitos de bloqueadores neuromusculares, situação que exige cautela na administração desses anestésicos<sup>4</sup>.

### **Fluoxetina:**

O desenvolvimento de uma síndrome serotoninérgica foi relatado com ISRSs e ISRSNs, incluindo cloridrato de fluoxetina, por si só, mas particularmente com o uso concomitante de outros medicamentos serotoninérgicos (incluindo triptanos, antidepressivos tricíclicos, fentanil, lítio, tramadol, triptofano, bupiriona e Erva de São João) e com medicamentos que prejudicam o metabolismo da serotonina (em particular, IMAOs, tanto as que se destinam ao tratamento de distúrbios psiquiátricos e também outros, tais como linezolida e azul de metileno intravenoso). Os sintomas da síndrome serotoninérgica podem incluir alterações do estado mental (por exemplo: agitação, alucinações, delírium e coma), instabilidade autonômica (por exemplo: taquicardia, pressão arterial instável, tontura, sudorese, rubor, hipertermia), sintomas neuromusculares (por exemplo: tremor, rigidez, mioclonia, hiperreflexia, falta de coordenação), convulsões e/ou sintomas gastrointestinais (por exemplo: náusea, vômito, diarreia). Os pacientes devem ser monitorados para o surgimento da síndrome serotoninérgica. O uso concomitante de cloridrato de fluoxetina com IMAOs com o propósito de tratar distúrbios psiquiátricos é contraindicado<sup>13</sup>.

Além disso, foram observadas alterações nos níveis sanguíneos de fenitoína, carbamazepina, haloperidol, clozapina, diazepam, alprazolam, lítio, imipramina e desipramina e, em alguns casos, manifestações clínicas de toxicidade. Deve ser considerado o uso de esquemas conservadores de titulação de medicamentos concomitantes e monitoração do estado clínico<sup>13</sup>.

Alterações na coagulação (valores de laboratório e/ou sinais clínicos e sintomas), incluindo sangramento, sem um padrão consistente, foram relatados com pouca frequência quando o cloridrato de fluoxetina e a varfarina foram coadministrados. Com a mesma prudência do uso concomitante de varfarina com muitos outros medicamentos, os pacientes em tratamento com varfarina devem ser cuidadosamente monitorados quanto à coagulação quando se inicia ou interrompe o tratamento com cloridrato de fluoxetina<sup>13</sup>.

### **Lamotrigina:**

- a associação com ácido valproico aumenta o risco de rash cutâneo e síndrome de Stevens-Johnson – devido ao aumento da meia-vida média de eliminação de 24-35 para aproximadamente 70 horas, devendo em princípio ser evitada. No entanto, se a combinação for necessária, após a introdução da lamotrigina, o aumento de dose deve ser lento<sup>1</sup>;
- pode afetar a eficácia dos contraceptivos orais<sup>5, 6</sup>;
- os indutores da enzima uridina 5' –difosfo (UDP)-glicuronil transferase (carbamazepina, fenitoína, primidona, fenobarbital, rifampicina, lopinavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir e etinilestradiol/levonorgestrel) podem diminuir a concentração da lamotrigina, sendo necessário adequação do esquema posológico conforme bula<sup>5</sup>;

## Referências:

1. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Publicado em 24 de setembro de 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ácido valproico [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/475939?nomeProduto=valproato%20de%20s%C3%B3dio>.
3. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbamazepina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=carbamazepina>.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbonato de lítio [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CARBONATO%20DE%20L%C3%8DTIO>.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lamotrigina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=lamotrigina>.
6. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disord. 2018;20(2):97-170.
7. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de clorpromazina [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato de clorpromazina>.
8. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Haloperidol [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=haloperidol>.
9. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decanoato de haloperidol [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=decanoato de haloperidol>.
10. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risperidona [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=risperidona>.
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Olanzapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=olanzapina>.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Clozapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=clozapina>.
13. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fluoxetina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20FLUOXETINA>.

# APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

## 1. Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Transtorno Bipolar contendo a descrição da metodologia de busca de evidências científicas, as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), tendo como objetivo embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

O grupo desenvolvedor desta diretriz foi composto por um painel de especialistas sob coordenação do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde - SCTIE (DGITS/SCTIE/MS). O painel de especialistas incluiu médicos da especialidade clínica geral, pediatria, neurologia e psiquiatria. Também participaram representantes do Ministério da Saúde e metodologistas.

Todos os participantes do processo de elaboração do PCDT preencheram o formulário de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões de escopo e formulação de recomendações.

O presente Apêndice tem como objetivo apresentar informações sobre a metodologia de busca e análise de literatura realizada no processo de elaboração do PCDT do Transtorno Bipolar. As revisões realizadas e as informações fornecidas nesse Apêndice têm como objetivo embasar o texto do PCDT e aumentar a sua transparência, além de prover informações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais interessados. Durante a fase de escopo, foi definido que: o PCDT não seria restritivo ao Transtorno Bipolar tipo I; o nome do PCDT seria readequado passando de “Transtorno Afetivo Bipolar” para “Transtorno Bipolar”; o painel de especialistas que participaram da delimitação de escopo do PCDT solicitou ainda uma análise das evidências sobre o uso dos medicamentos aripiprazol e lurasidona no tratamento do Transtorno Bipolar bem como da eletroconvulsoterapia em casos refratários e com risco aumentado de suicídio.

## 2. Etapas do processo de elaboração

A proposta inicial de atualização/elaboração do PCDT do Transtorno Bipolar foi inicialmente discutida durante a reunião de pré-escopo, ocorrida em 04 de novembro de 2021. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS).

Posteriormente, o escopo do documento foi discutido na reunião de escopo, ocorrida em 15 de fevereiro de 2022. A reunião teve a presença de metodologistas e especialistas do Grupo Elaborador, representantes da SCTIE, SAPS, SAES, representantes de pacientes, de sociedades médicas e especialistas convidados e foi norteada por uma revisão prévia da literatura científica sobre o tema. Foram discutidas as condutas clínicas e tecnologias em saúde que poderiam ser priorizadas para elaboração de revisão das evidências com ou sem formulação de recomendações, definindo-se que o texto incluiria evidências mais recentes sobre a epidemiologia, critérios

diagnósticos, tratamento e monitorização da doença. Após a revisão das evidências, optou-se por não seguir com a avaliação de incorporação de tecnologias em saúde para o diagnóstico ou tratamento do Transtorno Bipolar.

O público-alvo deste PCDT é composto por profissionais de saúde envolvidos no atendimento de pacientes com Transtorno Bipolar, em especial clínicos gerais, médicos de família e comunidade, psiquiatras e enfermeiros, além de gestores/farmacêuticos envolvidos na disponibilização das intervenções apresentadas. Os pacientes com diagnóstico confirmado ou casos suspeitos de Transtorno Bipolar são a população-alvo destas recomendações.

## Avaliação da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do PCDT do Transtorno Bipolar foi apresentada às 124<sup>a</sup>, 125<sup>a</sup> e 128<sup>a</sup> Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, sendo aprovada à 128<sup>a</sup> Reunião, realizada em 19 de agosto de 2025. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (SCTIE); Secretaria de Atenção Especializada em Saúde (SAES) e Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). O PCDT foi aprovado para avaliação da Conitec e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 144<sup>a</sup> Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

### 3. Busca da evidência e recomendações

O processo de desenvolvimento desse PCDT seguiu recomendações da Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde, que preconiza o uso do sistema GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da informação ou o grau de certeza dos resultados disponíveis na literatura em quatro categorias (**Quadro A**)<sup>88</sup>.

**Quadro A.** Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE

| Nível              | Definição  | Implicações  |
|--------------------|--|--|
| <b>Alto</b>        | Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado                      | É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.                            |
| <b>Moderado</b>    | Há confiança moderada no efeito estimado.  | Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa. |
| <b>Baixo</b>       | A confiança no efeito é limitada.  | Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.              |
| <b>Muito baixo</b> | A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados. | Qualquer estimativa de efeito é incerta.   |

**Fonte:** Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014<sup>88</sup>.

Com o objetivo de atualizar e ampliar o texto do PCDT, foi realizada 1) uma revisão sistemática de diretrizes clínicas; 2) para sintetizar os resultados de eficácia e segurança com o uso de cada uma das tecnologias já incorporadas no PCDT e aquelas não incorporadas ainda que recomendadas nas diretrizes clínicas internacionais, conduziu-se uma *overview* de revisões sistemáticas – o que já incluiu as tecnologias aripiprazol e lurasidona, para as quais havia maior interesse do painel de especialistas; 3) considerando que a principal justificativa do painel de especialistas para a análise de evidências sobre o aripiprazol envolvia a questão da segurança, foi também conduzida uma *overview* de revisões sistemáticas que avaliaram a segurança no uso de psicotrópicos; 4) ainda foi conduzida uma revisão sistemática das evidências sobre eficácia e segurança do uso de eletroconvulsoterapia no tratamento de pacientes com transtorno bipolar refratários ao tratamento e com risco aumentado para suicídio.

## Diretrizes Clínicas

Com o objetivo de identificar recomendações de diretrizes clínicas para o cuidado do Transtorno Bipolar, foi conduzida uma revisão sistemática da literatura. As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed) e EMBASE em 18/02/2021 e atualizada em 20/01/2025. Para todas as buscas foram considerados termos da condição clínica e termos específicos para identificação de diretrizes clínicas. Com o intuito de utilizar apenas documentos recentes e atualizados, foi utilizado filtro de data de publicação entre os anos de 2015 e 2024. No caso de diretrizes clínicas publicadas e atualizadas dentro desse mesmo período, a versão mais recente foi considerada. Não foram considerados elegíveis outros documentos como comentários ou revisões sem recomendação para a prática clínica ou ainda DC com recomendações baseadas apenas em consenso de especialistas.

A elegibilidade das publicações identificadas por meio de busca sistemática foi realizada em duas etapas. A primeira etapa consistiu na avaliação de título e resumo de cada estudo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI<sup>89</sup>. Na segunda etapa, realizou-se a leitura de texto completo, mantendo-se diretrizes clínicas com recomendações para o cuidado do Transtorno Bipolar. As divergências foram resolvidas por terceiro revisor

Foram considerados como critérios de elegibilidade:

- a) Tema: Transtorno Bipolar – qualquer tipo e qualquer fase de cuidado
- b) Tipos de estudos: Diretrizes clínicas.
- c) Idioma: português, inglês e espanhol.

A estrutura da pergunta de pesquisa de acordo com o acrônimo PICAR para identificação de diretrizes clínicas sobre sobrecarga de ferro está descrita no **Quadro B**.



**Quadro B.** Pergunta PICAR (população, intervenção, comparação, atributos das diretrizes clínicas e recomendação) para identificação de diretrizes clínicas sobre cuidado de Transtorno Bipolar

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População</b>                | Pacientes com transtorno bipolar, associado ou não a outras condições   |
| <b>Intervenção</b>              | Qualquer intervenção  |
| <b>Comparador</b>               | Qualquer comparador   |
| <b>Atributos das diretrizes</b> | Diretrizes clínicas publicadas a partir de 2017, disponíveis em inglês, espanhol ou português, desde que incluíssem recomendações sobre o cuidado do transtorno bipolar |
| <b>Recomendações</b>            | Recomendações sobre o cuidado do Transtorno Bipolar – rastreio, diagnóstico, tratamento e monitoramento, associado ou não a outras condições                            |

**Fonte:** Autoria própria.

Foram realizadas buscas em repositórios específicos de diretrizes clínicas: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (cadth.ca); *Canadian Medical Association* (cma.ca); *Institute for Clinical Systems Improvement* (icsi.org); *ECRI Guidelines* (<https://guidelines.ecri.org/>); Ministério da Saúde do Chile (bibliotecaminsal.cl/guias-clinicas-aug/); Ministério da Saúde da Colômbia (gpc.minsalud.gov.co/gpc/SitePages/default\_gpc.aspx); *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (sign.ac.uk); Portal Guía Salud (guiasalud.es); *National Institute for Health and Care Excellence* (nice.org.uk); *Australian Clinical Practice Guidelines* (clinicalguidelines.gov.au); *World Health Organization* (WHO); e *Guidelines International Network* (g-i-n.net).

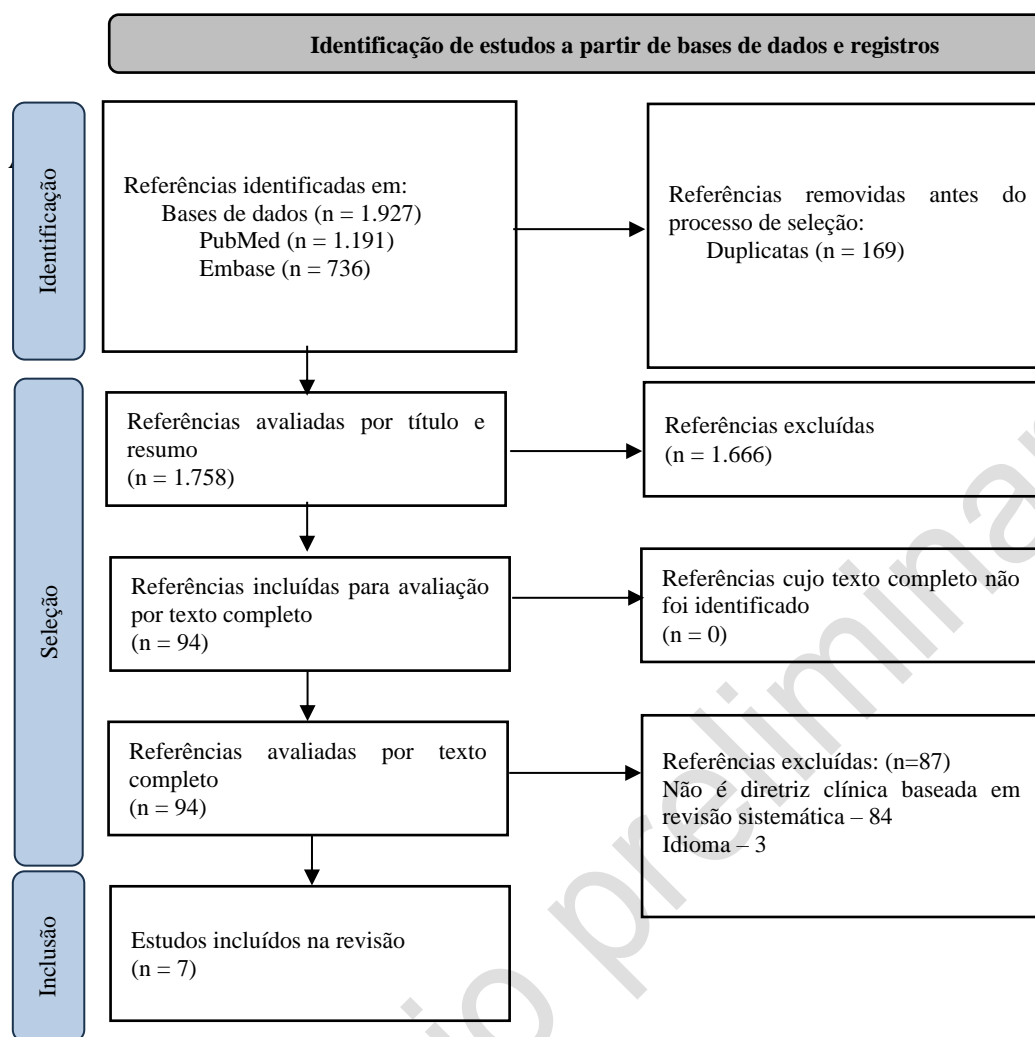
Além disso, foram conduzidas buscas sistematizadas nas bases de dados, conforme descrito no **Quadro C**.

| Bases de dados              | Estratégia de busca  | Resultados |
|-----------------------------|--|------------|
| <b>Medline (via PubMed)</b> | ("Bipolar Disorder"[Mesh] OR (Bipolar Disorders) OR (Disorder, Bipolar) OR (Psychosis, Manic-Depressive) OR (Psychosis, Manic Depressive) OR (Psychoses, Manic-Depressive) OR (Psychoses, Manic Depressive) OR (Manic-Depressive Psychosis) OR (Manic Depressive Psychosis) OR (Bipolar Mood Disorder) OR (Bipolar Mood Disorders) OR (Disorder, Bipolar Mood) OR (Mood Disorder, Bipolar) OR (Affective Psychosis, Bipolar) OR (Bipolar Affective Psychosis) OR (Psychoses, Bipolar Affective) OR (Psychosis, Bipolar Affective) OR (Depression, Bipolar) OR (Bipolar Depression) OR (Manic Depression) OR (Depression, Manic) OR (Depressions, Manic) OR (Manic Disorder) OR (Disorder, Manic) OR (Manic Disorders)) AND (("Guideline" [Publication Type] OR "Guidelines as Topic"[Mesh] OR "Practice Guideline" [Publication Type] OR "Health Planning Guidelines"[Mesh] OR Guidelines as Topics OR Clinical Practice Guideline OR "Clinical Protocols"[Mesh] OR Protocol, Clinical OR Clinical Protocol OR Protocols, Clinical OR Treatment Protocols OR Treatment Protocol OR Protocols, Treatment OR Clinical Research Protocol OR Research Protocols, Clinical OR Protocols, Clinical Research OR Research Protocol, Clinical OR Clinical Research Protocols OR Protocol, Clinical Research OR "Consensus"[Mesh] OR "Consensus Development Conference, NIH" [Publication Type] OR "Consensus Development Conference" [Publication Type] OR "Consensus Development Conferences, NIH as Topic"[Mesh] OR "Consensus Development Conferences as Topic"[Mesh] OR "Standard of Care"[Mesh] OR Care Standard OR Care Standards OR Standards of Care) Filters: from 2015/1/1 - 2024/12/31 | 1.191      |
| <b>EMBASE</b>               | ('bipolar disorder'/exp OR 'mania'/exp OR 'affective psychosis'/exp) AND ('practice guideline'/exp OR (clinical AND practice AND guidelines) OR guidelines OR (guidelines AND as AND topic) OR (practice AND guidelines) OR (practice AND guidelines AND as AND topic) OR 'clinical protocol'/exp OR 'consensus'/exp)) AND (2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)  | 736        |

**Quadro C.** Estratégias de busca, de acordo com a base de dados, para identificação de diretrizes clínicas sobre o transtorno bipolar.

**Fonte:** Autoria própria.

Dos 54 documentos de interesse identificados nos repositórios, somente 2 foram considerados elegíveis: um do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>1</sup> e outro do Chile<sup>4</sup>. Nas bases de dados, foram identificadas 1.927 publicações. Após a exclusão das duplicatas (n = 169) e triagem pela leitura de títulos e resumos, 1.758 publicações foram selecionadas para a leitura do texto completo. Ao todo, 07 diretrizes clínicas com recomendações para o cuidado do transtorno bipolar foram incluídas na avaliação de qualidade metodológica e análise de recomendações. A **Figura A** resume os resultados do processo de elegibilidade e o **Quadro D** apresenta as referências excluídas na elegibilidade por leitura de texto completo e seus motivos de exclusão.



**Figura A.** Fluxograma de seleção dos estudos incluídos sobre diretrizes clínicas sobre transtorno bipolar

**Referência:** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/><sup>90</sup>.

**Fonte:** Autoria própria.

**Quadro D.** Lista de referências excluídas após leitura do texto completo, de acordo com a razão de exclusão.

| Não é diretriz clínica baseada em revisão sistemática   |
|---|
| Al Jurdi RK. The role of anticonvulsants in late-life bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> 2015; 17: 31.   |
| Arrieta M, Molero Santos P. Diagnostic and therapeutic protocol for bipolar patient. <i>Med</i> 2019; 12: 5081–5087.  |
| Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, et al. Effectiveness of Pharmacotherapies for Bipolar Depression: A Systematic Review & Network Meta-Analysis. <i>Biol Psychiatry</i> 2020; 87: S388–S388. |
| Bastiampillai T, Gupta A, Allison S, et al. NICE guidance: Why not clozapine for treatment-refractory bipolar disorder? - Authors' reply. <i>The Lancet Psychiatry</i> 2016; 3: 503.          |
| Belzeaux R, Sanguinetti C, Murru A, et al. Pharmacotherapy for the peripartum management of bipolar disorder. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2019; 20: 1731–1741.                            |
| Bostock ECS, Kirkby KC, Garry MI, et al. Systematic review of cognitive function in euthymic bipolar disorder and pre-surgical temporal lobe epilepsy. <i>Front Psychiatry</i> ; 8.           |

| Não é diretriz clínica baseada em revisão sistemática   |
|---|
| Boyce P, Malhi GS. Managing bipolar disorder Key clinical recommendations. Med Today 2019; 20: 27–32.   |
| Castellani A, Girlanda F, Barbui C. Rigour of development of clinical practice guidelines for the pharmacological treatment of bipolar disorder: systematic review. J Affect Disord 2015; 174: 45–50.   |
| Chia MF, Cotton S, Filia K, et al. Early intervention for bipolar disorder – Do current treatment guidelines provide recommendations for the early stages of the disorder? J Affect Disord 2019; 257: 669–677.  |
| Clark C. Lamotrigine and lithium pharmacokinetics across pregnancy and postpartum and mood stability in women with bipolar disorder: Pharmacokinetic evidence to inform practical guidelines for clinical care. Bipolar Disord 2017; 19: 62.            |
| de Siqueira Rotenberg L, Nascimento C, Cohab Khafif T, et al. Psychological therapies and psychoeducational recommendations for bipolar disorder treatment during COVID-19 pandemic. Bipolar Disord 2020; 22: 644–646.                                  |
| Dols A, Kessing LV, Strejilevich SA, et al. Do current national and international guidelines have specific recommendations for older adults with bipolar disorder? A brief report. Int J Geriatr Psychiatry 2016; 31: 1295–1300.                        |
| Ferrer A, Costas J, Gratacos M, et al. Clock gene polygenic risk score and seasonality in major depressive disorder and bipolar disorder. Genes Brain Behav 2020; 19: e12683–e12683.  |
| Fitelson E, McGibbon C. Evaluation and Management of Behavioral Health Disorders in Women: An Overview of Major Depression, Bipolar Disorder, Anxiety Disorders, and Sleep in the Primary Care Setting. Obstet Gynecol Clin North Am 2016; 43: 231–246. |
| Fountoulakis KN, Moeller HJ, Kasper S. Personalised and precision psychiatry: what do the CINP bipolar guidelines suggest? Int J Psychiatry Clin Pract 2019; 23: 80–81.   |
| Fowler JC, Madan A, Allen JG, et al. Differentiating bipolar disorder from borderline personality disorder: Diagnostic accuracy of the difficulty in emotion regulation scale and personality inventory for DSM-5. J Affect Disord 2019; 245: 856–860.  |
| Frey BN, Sharma V. Management of bipolar disorder in pregnancy and the postpartum period. Bipolar Disord 2019; 21: 49–50.   |
| Frey R, Spies M, Fugger G, et al. Agitation in schizophrenia and mania: Consensus statement by the Austrian society for neuropsychopharmacology and biological psychiatry (ogpb). Eur Psychiatry 2015; 30: 1021.  |
| Gitlin MJ. The CANMAT guidelines for bipolar disorder. Bipolar Disord 2018; 20: 275–276.  |
| Goodwin G. Guidelines, new findings and research priorities in the treatment of bipolar depression. Bipolar Disord 2015; 17: 32.  |
| Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: Revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol 2016; 30: 495–553.                      |
| Gottlieb J. The chronotherapeutic treatment of bipolar disorders: A critical review and practice recommendations. Neuropsychobiology 2018; 78: 161–162.   |
| Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? J Affect Disord 2018; 228: 216–221.                            |
| Greene M, Clark OA, Paladini L, et al. A systematic literature review of clinical practice guidelines for the treatment of bipolar disorder type i (BD-I). Value Heal 2017; 20: A305–A305.  |
| Hammett S, Youssef NA. Systematic review of recent guidelines for pharmacological treatments of bipolar disorders in adults. Ann Clin Psychiatry 2017; 29: 266–282.   |
| Harpur C, Harris L, Masson N. Mood instability versus bipolar disorder: What to look for. Prescriber 2018; 29: 17–23.   |
| Hidalgo-Mazzei D, Berk M, Cipriani A, et al. Treatment-resistant and multi-therapy-resistant criteria for bipolar depression: consensus definition. Br J Psychiatry 2019; 214: 27–35.   |
| Hsu WY, Lane HY, Lin CH. Medications used for cognitive enhancement in patients with schizophrenia, bipolar disorder, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. Front Psychiatry; 9.  |
| Ichiki M, Masuya J, Inoue T. Pharmacotherapy of mania in Japan. Clin Neuropsychopharmacol Ther 2020; 11: 9–14.  |

| Não é diretriz clínica baseada em revisão sistemática  |
|--|
| Jauhar S, McKenna PJ, Laws KR. NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder: Searching for the evidence. <i>The Lancet Psychiatry</i> 2016; 3: 386–388.  |
| Jeong JH, Bahk WM, Woo YS, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2018: Comparisons with other treatment guidelines. <i>Clin Psychopharmacol Neurosci</i> 2019; 17: 155–169.  |
| Jeong JH, Lee JG, Kim MD, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014: Comparisons with other treatment guidelines. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2015; 11: 1561–1571.  |
| Johnson WM, Fields SA, Bluett E. Bipolar disorder: Managing the peaks and valleys. <i>Int J Psychiatry Med</i> 2020; 55: 349–356.  |
| Jon D-I, Woo YS, Seo J-S, et al. The Korean Medication Algorithm Project for Bipolar Disorder (KMAP-BP): Changes in preferred treatment strategies and medications over 16 years and five editions. <i>Bipolar Disord</i> 2020; 22: 461–471.   |
| Kendall T, Morriss R, Mayo-Wilson E, et al. NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder. <i>The Lancet Psychiatry</i> 2016; 3: 317–320.   |
| Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). <i>Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology</i> . 2017;128(1):56-92. PubMed PMID: rayyan-208133705. |
| Lofchy J. Agitation and CANMAT and ISBD 2018 Bipolar Guidelines. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 498.  |
| Macneil CA, Ratheesh A, Conus P, et al. Early intervention in bipolar disorder. <i>Early Interv Psychiatry</i> 2018; 12: 14.   |
| Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. <i>J Affect Disord</i> 2017; 217: 266–280.  |
| Miskowiak KW, Burdick KE, Martinez-Aran A, et al. Assessing and addressing cognitive impairment in bipolar disorder: the International Society for Bipolar Disorders Targeting Cognition Task Force recommendations for clinicians. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 184–194.   |
| Miskowiak KW, Carvalho AF, Vieta E, et al. Cognitive enhancement treatments for bipolar disorder: A systematic review and methodological recommendations. <i>Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol</i> 2016; 26: 1541–1561.   |
| Morriss R. Mandatory implementation of NICE Guidelines for the care of bipolar disorder and other conditions in England and Wales. <i>BMC Med</i> ; 13.  |
| Murray G. Adjunctive psychosocial interventions for bipolar disorder: Some psychotherapeutic context for the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) & International Society for Bipolar Disorders (ISBD) guidelines. <i>Bipolar Disord</i> .  |
| Nederlof M, Kupka RW, Braam AM, et al. Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 708–720.   |
| Ostacher MJ, Tandon R, Suppes T. Florida best practice psychotherapeutic medication guidelines for adults with bipolar disorder: A novel, practical, patient-centered guide for clinicians. <i>J Clin Psychiatry</i> 2016; 77: 920–926.  |
| Outhoff K. Bipolar Disorder: Mania and depression explained. <i>SA Pharm J</i> 2017; 84: 42–44.  |
| Parker G, Malhi GS, Hamilton A, et al. Stepwise treatment of acute bipolar depression. <i>Bipolar Disord</i> 2019; 21: 465–469.  |
| Parker G. Debate on Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorders. <i>Bipolar Disord</i> .   |
| Parker G. Non-consensual recommendations for managing bipolar II disorder. <i>Australas psychiatry Bull R Aust New Zeal Coll Psychiatr</i> 2020; 28: 335–338.  |
| Parker GB, Graham RK, Tavella G. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the management of bipolar disorder? <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2017; 135: 515–526.   |
| Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, et al. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. <i>Int J Bipolar Disord</i> ; 6.  |
| Poo SX, Agius M. Atypical Antipsychotics for Schizophrenia and/or Bipolar Disorder in Pregnancy: Current Recommendations and Updates in the NICE Guidelines. <i>Psychiatr Danub</i> 2015; 27: S255–S260.   |



| Não é diretriz clínica baseada em revisão sistemática   |
|---|
| Porter RJ, Irwin L, Hamilton A, et al. Mood disorders: Modelling and managing complexity. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 3.  |
| Rating Scales and Safety Measurements in Bipolar Disorder and Schizophrenia - A Reference Guide. <i>Psychopharmacol Bull</i> 2017; 47: 77–109.  |
| Ren Y, Chen Z-Z, Sun X-L, et al. Metabolomic analysis to detect urinary molecular changes associated with bipolar depression. <i>Neurosci Lett</i> 2021; 742: 135515.   |
| Ringen PA, Reponen EJ, Vedal TSJ, et al. Predictors for antipsychotic dosage change in the first year of treatment in schizophrenia spectrum and bipolar disorders. <i>Front Psychiatry</i> ; 10.   |
| Rybakowski J, Cubala WJ, Galecki P, et al. Recommendations of the Polish Psychiatric Association regarding the treatment of affective disorders in women of childbearing age. Part II: Bipolar disorder. <i>Psychiatria polska</i> 2019; 53: 263–276. |
| Sajatovic M, Dols A, Rej S, et al. A Delphi exercise to inform clinical use of lithium in older-age bipolar disorder (OABD). <i>Bipolar Disord</i> 2017; 19: 13.  |
| Sajatovic M, Ross R, Legacy SN, et al. Initiating/maintaining long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia/schizoaffective or bipolar disorder - expert consensus survey part 2. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> 2018; 14: 1475–1492.       |
| Sakurai H, Kato M, Yasui-Furukori N, et al. Pharmacological management of bipolar disorder: Japanese expert consensus. <i>Bipolar Disord</i> 2020; 22: 822–830.   |
| Sanches M. Bipolar disorder: How to avoid overdiagnosis. <i>Curr Psychiatr</i> 2018; 17: 29.  |
| Schneck CD, Chang KD, Singh MK, et al. A Pharmacologic Algorithm for Youth Who Are at High Risk for Bipolar Disorder. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> 2017; 27: 796–805.   |
| Schuepbach D. Pharmacotherapy of bipolar disorder and acute mania: The clinical context of selected guidelines. <i>Eur Psychiatry</i> 2015; 30: 1135.   |
| Shah N, Grover S, Rao G. Clinical Practice Guidelines for Management of Bipolar Disorder. <i>Indian J Psychiatry</i> 2017; 59: S51–S66.   |
| Sharma N. Bipolar disorder: Pharmacotherapy options with a focus on women of childbearing age. <i>Clin Pharm</i> ; 8.   |
| Sharma V, Sharma S. Peripartum management of bipolar disorder: what do the latest guidelines recommend? <i>Expert Rev Neurother</i> 2017; 17: 335–344.  |
| Shulman KI, Almeida OP, Herrmann N, et al. Delphi survey of maintenance lithium treatment in older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. <i>Bipolar Disord</i> 2019; 21: 117–123.  |
| Stevens AWM, Goossens PJJ, Knoppert-Van Der Klein EAM, et al. During pregnancy and the impact of medication: Systematic review. <i>Bipolar Disord</i> 2019; 21: 104.  |
| Strakowski SM. CANMAT and ISBD 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 393–394.   |
| Tang V, Blumberger D, Dimitrova J, et al. Magnetic Seizure Therapy in Bipolar Depression: Clinical Efficacy and Cognitive Safety. <i>Brain Stimul</i> 2019; 12: 566.  |
| Tohen M. Treatment Guidelines in Bipolar Disorders and the Importance of Proper Clinical Trial Design. <i>The international journal of neuropsychopharmacology</i> 2017; 20: 95–97.   |
| Tremblay M, Palin S. Implementing the clinical standards of the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) bipolar clinical guideline. <i>Eur Psychiatry</i> 2016; 33: S20–S21.   |
| Vaz Filho IHR, Scalco MGDS, Gomes F. What not to use in the treatment of bipolar disorder? An umbrella review of unrecommended treatments in current guidelines. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 139.   |
| Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Del Matto L, et al. Long-term treatment of bipolar disorder type I: A systematic and critical review of clinical guidelines with derived practice algorithms. <i>Bipolar Disord</i> .                                  |
| Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, et al. Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. <i>Acta Psychiatr Scand</i> 2018; 138: 196–222.   |
| Wang Z, Chen J, Yang H, et al. Assessment and management of bipolar disorder: Principal summary of updated Chinese guidelines. <i>Bipolar Disord</i> 2018; 20: 289–292.   |
| Wang Z, Chen J, Zhang C, et al. Guidelines concordance of maintenance treatment in euthymic patients with bipolar disorder: Data from the national bipolar mania pathway survey (BIPAS) in mainland China. <i>J Affect Disord</i> 2015; 182: 101–105. |
| Wendt AC, Stamper G, Howland M, et al. Indirect psychiatric consultation for perinatal bipolar disorder: A scoping review. <i>Gen Hosp Psychiatry</i> 2021; 68: 19–24.  |



| Não é diretriz clínica baseada em revisão sistemática  |  |
|--|--|
| Wieck A. Prevention of bipolar episodes with lithium in the perinatal period. The British journal of psychiatry : the journal of mental science 2017; 211: 3–4.  |  |
| Woo YS, Bahk WM, Lee JG, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder 2018 (KMAP-BP 2018): Fourth revision. Clin Psychopharmacol Neurosci 2018; 16: 434–448.  |  |
| Woo YS, Lee JG, Jeong JH, et al. Korean medication algorithm project for bipolar disorder: Third revision. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 493–506.   |  |
| Yalin N, Young AH. Pharmacological treatment of bipolar depression: What are the current and emerging options? Neuropsychiatr Dis Treat 2020; 16: 1459–1472.   |  |
| Yatham L, Milev R, Vieta E, et al. New pharmacological options for bipolar disorder-British association of psychopharmacology. Bipolar Disord 2017; 19: 19.  |  |
| Yoon B, Bahk W, Jon D, et al. Korean medication algorithm for bipolar disorder 2014. Eur Psychiatry 2015; 30: 1160.  |  |
| Youssef NA, Aquadro E, Thomas A, et al. A primary care guide to bipolar depression treatment. J Fam Pract 2020; 69: 344–352.   |  |
| Idioma   |  |
| Bauer M. [Update of the evidence and consensus-based S3 guidelines on the diagnostics and therapy of bipolar disorders]. Der Nervenarzt 2020; 91: 191–192.   |  |
| Samalin L, Guillaume S, Courtet P, et al. [French Society for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology task force. Formal consensus for the treatment of bipolar disorder: an update (2014)]. Encephale 2015; 41: 93–102. |  |
| Soltmann B, Pfennig A, Bauer M. [Methodology of the guideline update on bipolar disorders and perspective on future updates]. Nervenarzt 2020; 91: 222–226.  |  |

Fonte: autoria própria

O **Quadro E** apresenta as principais características das diretrizes clínicas incluídas e o resultado da avaliação da qualidade metodológica (domínios 3- rigor do desenvolvimento metodológico e 6- independência editorial) empregando-se a segunda versão do instrumento *Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation* (AGREE II).

**Quadro E.** Características e escore nos domínios 3- rigor do desenvolvimento metodológico e 6- independência editorial do AGREE II das diretrizes clínicas sobre o cuidado do transtorno bipolar, publicadas/atualizadas entre 2015 e 2024

| Diretriz clínica  | Ano de publicação ou atualização | País ou Região                | Tipo da instituição ou organização | Domínios do AGREE II |     |
|---|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|----------------------|-----|
|   |                                  |                               |                                    | 3                    | 6   |
| The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders <sup>91</sup> .  | 2020                             | Austrália                     | Sociedade profissional             | 40%                  | 69% |
| The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults <sup>6</sup> .  | 2017                             | Associação de diversos países | Sociedade profissional             | 50%                  | 75% |
| The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder <sup>2</sup> . | 2018                             | Associação de diversos países | Sociedade profissional             | 51%                  | 72% |
| Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder <sup>3</sup> .              | 2018                             | Associação de diversos países | Sociedade profissional             | 27%                  | 42% |

| Diretriz clínica   | Ano de publicação ou atualização | País ou Região | Tipo da instituição ou organização | Domínios do AGREE II |     |
|--|----------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------------|-----|
|  |                                  |                |                                    | 3                    | 6   |
| NICE. Bipolar disorder: assessment and management [CG185] <sup>1</sup> .   | 2023                             | Reino Unido    | Governamental                      | 85%                  | 67% |
| Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ "Tratamiento de personas de 15 años y más com Trastorno Bipolar" <sup>4</sup> . | 2019                             | Chile          | Governamental                      | 71%                  | 83% |
| VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder <sup>5</sup> .                                   | 2023                             | Estados Unidos | Governamental                      | 58%                  | 44% |

**Fonte:** Autoria própria.

Todas as diretrizes clínicas foram consideradas para a escrita do texto do PCDT, exceto a australiana<sup>91</sup> considerando que seu escore no domínio 3, referente ao rigor metodológico, foi inferior a 50%. Ainda que a diretriz CANMAT/ISBD<sup>3</sup> também tenha apresentado baixo rigor metodológico, considerando sua ampla aceitação entre os clínicos, suas recomendações foram analisadas, comparando-as com as recomendações das demais diretrizes clínicas.

## Overview sobre eficácia e segurança de intervenções medicamentosas no tratamento de transtorno bipolar

Com o objetivo de descrever os resultados apresentados em revisões sistemáticas que avaliaram desfechos de eficácia e segurança para medicamentos de maior interesse no tratamento do transtorno bipolar, foi conduzida revisão *overview* de revisões sistemáticas. Foram considerados medicamentos de interesse aqueles recomendados no PCDT vigente para transtorno bipolar<sup>92</sup> e os recomendados como primeira e segunda linha de tratamento do transtorno bipolar nas diretrizes clínicas internacionais NICE, 2020 (depois atualizada em 2023) e CANMAT, 2018.

Nesse *overview*, foram considerados os medicamentos e desfechos de interesse para as diferentes fases ou manifestações do transtorno bipolar. Assim, três perguntas PICO, com diferentes medicamentos e desfechos específicos e gerais foram consideradas (**Quadro F**).

**Quadro F.** Pergunta PICO do *overview* sobre eficácia e segurança de medicamentos no tratamento do Transtorno Bipolar

| PICO     | P (População)  | I (Intervenção)  | C (Comparador) | O (Desfecho)   |  |
|----------|--|--|----------------|--|--|
|          |  |  |                | Específico   | Geral  |
| <b>A</b> | Pacientes com transtorno bipolar - Fase aguda da mania | Haloperidol, olanzapina, quetiapina, risperidona, valproato/ácido valpróico, asenapina, aripirazol, paliperidona, lítio, cariprazina, ziprasidona, carbamazepina (oxcarbamazepina), clozapina e combinações entre esses medicamentos |                | - Resposta em mania<br>- Remissão em mania<br>- Melhora de sintomas de mania | - Internação psiquiátrica<br>- Mortalidade<br>- Qualidade de vida<br>- Ideação suicida |
| <b>B</b> | Pacientes com transtorno                               | Quetiapina, lamotrigina, lítio, lurasidona, fluoxetina, olanzapina,  |                | - Resposta em depressão  | - Taxa de descontinuação   |

| PIC<br>O | P (População)   | I (Intervenção)   | C (Comparador) | O (Desfecho)  |  |
|----------|---|---|----------------|---|--|
|          |   |   |                | Específico  | Geral  |
|          | bipolar - Fase aguda da depressão                     | cariprazina e combinações entre esses medicamentos  |                | - Remissão em depressão<br><br>- Melhora de sintomas de depressão | devido à eventos adversos<br><br>- Taxa de descontinuação por qualquer causa |
| C        | Pacientes com transtorno bipolar - Fase de manutenção | Lítio, quetiapina, valproato/ácido valproílico, lamotrigina, asenapina, aripiprazol, paliperidona, risperidona, carbamazepina (oxcarbamazepina), olanzapina, clozapina e combinações entre esses medicamentos |                | - Assistência médica psiquiátrica<br><br>- Recorrência            |  |

Sobre o tempo de seguimento, foram descritos os resultados para desfechos relacionados à fase de mania com tempo de seguimento de 4 semanas, preferencialmente, embora outros tempos também tenham sido relatados. No caso de desfechos de depressão, o tempo de seguimento preferencialmente relatado foi de 6 a 8 semanas. Para os desfechos específicos da fase de manutenção, foram preferencialmente descritos os desfechos para 6 meses de tratamento. Para os desfechos gerais, foram relatados os resultados para o tempo de seguimento considerado na revisão sistemática.

Os desfechos foram avaliados de acordo com escalas validadas: *Young Mania Rating Scale* (YMRS) para a avaliação de mania, *Hamilton Depression Scale* (HAM-D) e *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) para depressão. Quando o estudo envolvia a avaliação de transtorno bipolar em crianças, foi considerada a *Children's Depression Rating Scale, Revised* (CDRS-R). Os critérios para avaliação de desfechos de acordo com cada fase e escala foram considerados conforme a descrição apresentada no **Quadro G**.

**Quadro G.** Critérios para avaliação dos desfechos

| Desfechos   |           |                     | Critérios   |
|---|-----------|---------------------|---|
| E<br>s<br>p<br>e<br>c<br>í<br>f<br>i<br>c<br>o<br>s | Mania     | Resposta            | Redução dos sintomas $\geq 50\%$ a partir da linha de base da escala <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS)   |
|   |           | Remissão            | Score final $< 12$ pontos na escala <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS)  |
|   |           | Melhora de sintomas | Mudança a partir da linha de base (desfecho contínuo) - de acordo com a escala <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS) ou pela combinação de resultados de diferentes escalas (diferença padronizada das médias)   |
|   | Depressão | Resposta            | Redução dos sintomas $\geq 50\%$ a partir da linha de base da escala <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> (MADRS) e/ou da escala <i>Hamilton Depression Scale</i> (HAM-D) e/ou da escala <i>Children's Depression Rating Scale Revised</i> (CDRS-R) |
|   |           | Remissão            | Score final $< 10$ pontos na escala <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i> (MADRS) e/ou $< 7$ pontos na escala <i>Hamilton Depression Scale</i> (HAM-D) e/ou $\leq 28$ pontos na escala <i>Children's Depression Rating Scale Revised</i> (CDRS-R)    |

| Desfechos |            |  | Critérios   |
|-----------|------------|--|---|
|           |            | Melhora de sintomas                              | Mudança a partir da linha de base (desfecho contínuo) - de acordo com a escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) e/ou Hamilton Depression Scale (HAM-D) e/ou da escala Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R)                      |
|           | Manutenção | Assistência médica psiquiátrica                  | Necessidade de internação hospitalar ou de assistência médica de emergência   |
|           |            | Recorrência                                      | Apresentar piora de quadra previamente estável de acordo com escalas validadas - >10 pontos na Young Mania Rating Scale (YMRS) ou >9 na Escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ou ≤ 28 na Children's Depression Rating Scale Revised (CDRS-R) |
| Gerais    |            | Internação psiquiátrica                          | Nada a reportar   |
|           |            | Mortalidade                                      | Nada a reportar   |
|           |            | Qualidade de vida                                | Resultado apresentado para qualquer escala validada   |
|           |            | Ideação suicida                                  | Avaliada no item 10 da escala 10- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) ou pela Columbia Suicide Severity Scale ou outra escala validada  |
|           |            | Taxa de descontinuação devido à eventos adversos | Nada a reportar   |
|           |            | Taxa de descontinuação por qualquer causa        | Nada a reportar   |

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library e Epistemonikos, usando uma estratégia que incluía termos indexados e sinônimos para transtorno bipolar e filtros para o tipo de estudo “revisão sistemática” (primeira busca em 20/02/2021 e atualizada em 20/11/2024). A estratégia de busca, incluindo todas as palavras-chave e descritores, foi adaptada para cada banco de dados (**Quadro H**). Não foi aplicada restrição de tempo e de idioma na busca, nem em relação aos medicamentos e desfechos de interesse.

Após a busca, todas as citações identificadas foram extraídas no Mendeley® e as duplicatas foram removidas. Após um teste piloto, os títulos e resumos foram então selecionados por dois ou mais revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão para a revisão, por meio do Rayyan®<sup>89</sup>. O texto completo das citações selecionadas foi avaliado em detalhes em relação aos critérios de elegibilidade por dois ou mais revisores independentes. Na avaliação por texto completo, foram incluídas apenas revisões sistemáticas com análise de risco de viés dos estudos incluídos. As razões para a exclusão de fontes de evidência no texto completo que não preencham os critérios de inclusão foram relatadas. Quaisquer discordâncias que surgissem entre os revisores em cada etapa do processo de seleção foram resolvidas por discussão ou um terceiro revisor. Os resultados da pesquisa e do processo de inclusão do estudo foram relatados em formato fluxograma sugerido pela *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>90</sup>.

## Quadro H. Estratégias de busca

| Base                        | Estratégia   | Resultados – total |
|-----------------------------|--|--------------------|
| <b>Medline (via Pubmed)</b> | ("Bipolar Disorder"[Mesh] OR (Bipolar Disorders) OR (Disorder, Bipolar) OR (Psychosis, Manic-Depressive) OR (Psychosis, Manic Depressive) OR (Psychoses, Manic-Depressive) OR (Psychoses, Manic Depressive) OR (Manic-Depressive Psychosis) OR (Manic Depressive Psychosis) OR (Bipolar Mood Disorder) OR (Bipolar Mood Disorders) OR (Disorder, Bipolar Mood) OR (Mood Disorder, Bipolar) OR (Affective Psychosis, Bipolar) OR (Bipolar Affective Psychosis) OR (Psychoses, Bipolar Affective) OR (Psychosis, Bipolar Affective) OR (Depression, Bipolar) OR (Bipolar Depression) OR (Manic Depression) OR (Depression, Manic) OR (Depressions, Manic) OR (Manic Disorder) OR (Disorder, Manic) OR (Manic Disorders)) AND (systematic [sb]) | 1.889              |
| <b>Embase</b>               | ('bipolar disorder'/exp OR 'mania'/exp OR 'affective psychosis'/exp) AND ('systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)  | 2.304              |
| <b>Epistemonikos</b>        | Full query: (title:(bipolar depression) OR abstract:(bipolar depression)) OR (title:(mania) OR abstract:(mania)) OR (title:(manic depression) OR abstract:(manic depression)) OR (title:(manic disorder) OR abstract:(manic disorder)) OR (title:(affective psychosis) OR abstract:(affective psychosis)) OR abstract:(bipolar depression) OR abstract:(bipolar depression)) OR (title:(mania) OR abstract:(mania)) OR (title:(manic depression) OR abstract:(manic depression)) OR (title:(manic disorder) OR abstract:(manic disorder)) OR (title:(affective psychosis) OR abstract:(affective psychosis))<br>Filter: Systematic review  | 1.694              |
| <b>Cochrane Library</b>     | #1 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees<br>#2 MeSH descriptor: [Mania] explode all trees<br>#3 #1 OR #2<br>Filter: Cochrane systematic review   | 25                 |

Fonte: autoria própria

Nesse *overview*, foram consideradas somente revisões sistemáticas, como aqueles documentos que apresentam resultados de busca estruturada e abrangente, com critérios claros de elegibilidade e avaliação de risco de viés dos estudos primários incluídos, como previsto nos critérios adotados por instituições reconhecidas como Cochrane, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), Oxford e outras. Entre os critérios de exclusão, foram considerados: a) Assunto: Revisões que não apresentaram os resultados de pelo menos um medicamento de interesse (por exemplo, apresentaram os resultados apenas para a classe farmacológica), revisões que avaliaram populações com comorbidades ou de países específicos, ou quando avaliam apenas terapia adjuvante; b) Tipo de estudo/publicação: Estudos primários, como ensaios controlados aleatorizados e estudo de coorte; cartas ao editor; apresentação/resumos de conferências; revisões de escopo, overviews de revisões sistemáticas ou revisões de diretrizes clínicas; c) Idioma: revisões publicadas em outros idiomas que não fossem inglês, português e espanhol; e d) Falta de acesso ao texto completo: revisões para as quais não foram obtidos os textos completos.

Inicialmente, foram extraídos dados gerais sobre as revisões e, após a avaliação da qualidade metodológica, foram extraídos resultados por desfecho de interesse. Assim, os dados foram extraídos por dois revisores usando formulários, via RedCap®, considerando três fases:

Fase I- dados gerais: título; autores; ano de publicação; data da última busca; tipo de estudo incluído; número de estudos e de participantes incluídos na revisão sistemática,



características/tipo de atendimento (ambulatorial/hospitalar) dos participantes incluídos, intervenções, comparadores utilizados, ferramenta usada para avaliação de risco de viés, se foi realizada avaliação da certeza da evidência com o GRADE e desfechos avaliados;

**Fase II – avaliação de qualidade metodológica:** avaliação de qualidade com o AMSTAR 2 (avaliação realizada para todas as revisões sistemáticas incluídas). Dois revisores avaliaram as revisões sistemáticas incluídas usando o AMSTAR-2<sup>93</sup>. Os estudos foram classificados em alta, moderada, baixa ou muito baixa qualidade. Um estudo foi considerado de baixa qualidade se não incluísse nenhum dos seguintes domínios críticos: adequação da pesquisa bibliográfica (item 4); avaliação do risco de viés nos estudos individuais incluídos na revisão (item 9); e adequação de métodos meta-analíticos (item 11). Os estudos foram classificados em alta, moderada, baixa ou muito baixa, considerando as limitações em relação aos domínios críticos, tal qual preconizado no AMSTAR-2<sup>93</sup>.

**Fase III- resultados por desfecho e comparação,** sendo mantidas apenas as revisões sistemáticas mais recentemente publicadas e de melhor qualidade metodológica quando apresentavam a mesma comparação (desfecho e medicamentos): número de estudos incluídos, número de participantes, resultados com efeito de tratamento (risco relativo ou *odds ratio* para desfechos dicotômicos e diferença média ou diferença média padronizada em relação ao basal para desfechos contínuos), para estudos com meta-análise e medida I<sup>2</sup> (heterogeneidade), certeza da evidência (GRADE) - se disponível. *Não foram extraídos dados de resultados de meta-análise em rede, portanto, todos os resultados apresentados proveem de comparações diretas, uma vez que os ensaios clínicos são poucos e a grande maioria comparando medicamentos a placebo.*

Após busca abrangente e exclusão das duplicatas, 4.364 publicações foram avaliadas na elegibilidade por título e resumo e 175 passaram pela elegibilidade por texto integral. A lista de estudos excluídos nessa fase está disponível no **Quadro I**. Ao final, 70 revisões sistemáticas foram incluídas no *overview* (**Figura B**).

**Quadro I.** Publicações excluídas na fase de elegibilidade por leitura do texto completo

| Assunto   |
|---|
| Al-Wandi A, Holmberg C, Landén M, Nordenskjöld A. A systematic review and meta-analysis of maintenance treatment for psychotic depression. <i>Nord J Psychiatry</i> . 2022;76(6):442-450.   |
| Alberich S, Fernández-Sevillano J, González-Ortega I, Usall J, Sáenz M, González-Fraile E, et al. A systematic review of sex-based differences in effectiveness and adverse effects of clozapine. <i>Psychiatry Res</i> . 2019;280:112506.  |
| Amerio A, Maina G, SN G, Ghaemi SN. Updates in treating comorbid bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: A systematic review. <i>J Affect Disord [Internet]</i> . 2019;256:433–40. Available from: <a href="http://www.epistemonikos.org/documents/c0ec1faab5fe990939bf3274c64b17629954da8b">http://www.epistemonikos.org/documents/c0ec1faab5fe990939bf3274c64b17629954da8b</a>                              |
| Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G, ER H, et al. Comparative Efficacy and Tolerability of Adjunctive Pharmacotherapies for Acute Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacité Et Tolérabilité Comparatives Des Pharmacothérapies D'appoint Pour La Dépression Bipolaire Aiguë. <i>Can J Psychiatry [Internet]</i> . 2020;706743720970857–706743720970857.           |
| Bond DJ, Noronha MM, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Yatham LN. Antidepressant-associated mood elevations in bipolar II disorder compared with bipolar I disorder and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2008 Oct;69(10):1589-601. doi: 10.4088/jcp.v69n1009.  |
| Chiorean A, Jones BDM, Murong M, et al. Prescribed psychostimulants and other pro-cognitive medications in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of recurrence of manic symptoms. <i>Bipolar Disord</i> . 2024;26(5):418-430  |
| Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. <i>BMJ</i> . 2013;346:f3646–f3646.  |
| Coles AS, Sasiadek J, George TP. Pharmacotherapies for co-occurring substance use and bipolar disorders: A systematic review. <i>Bipolar Disord</i> . 2019;21(7):595–610.   |
| Cullen C, Kappelmann N, Umer M, Abdolizadeh A, Husain MO, Bonato S, et al. Efficacy and acceptability of pharmacotherapy for comorbid anxiety symptoms in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. <i>Bipolar Disord [Internet]</i> . 2021 Dec 15;23(8):754–66. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.13125">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.13125</a> |



Dong S, Lv W, Fengli S, Weidong J. Systematic Review and Meta-Analysis of Salt Valproate Preventing Switch Associated with Antidepressants in Chinese Patients With Depressive Episodes. *Altern Ther Health Med*. 2023;29(3):282-288.

Giménez A, Pacchiarotti I, Gil J, Murru A, Gomes SP, Pinzón JE, et al. Adverse outcomes during pregnancy and major congenital malformations in infants of patients with bipolar and schizoaffective disorders treated with antiepileptic drugs: A systematic review. *Psychiatr Pol*. 2019;53(2):223-44.

Hu Y, Zhang H, Wang H, Wang C, Kung S, Li C. Adjunctive antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2022;311:114468.

John M. Eisenberg Center for Clinical Decisions and Communications Science. Second-Generation Antidepressants for Treating Adult Depression: An Update [Internet]. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. 2007. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/42d9ce3a75ff6de04ca02635b12e750f6bc71807>

Kishi T, Yoshimura R, Sakuma K, Okuya M, Iwata N. Lurasidone, olanzapine, and quetiapine extended-release for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 trials in Japan. *Neuropsychopharmacol reports* [Internet]. 2020;40(4):417-22. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/207bdb5ecf03f38fd3416e8ebbae3f34e72fb822>

Leichsenring F, Steinert C, Rabung S, Ioannidis JPA. The efficacy of psychotherapies and pharmacotherapies for mental disorders in adults: an umbrella review and meta-analytic evaluation of recent meta-analyses. *World Psychiatry*. 2022;21(1):133-145.

Li J, Ma L, Sun H, et al. Efficacy of racemic ketamine or esketamine monotherapy for reducing suicidal ideation in uni- or bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. Published online October 9, 2024.

Li XB, Tang YL, Wang CY, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. *Bipolar Disord*. 2015 May;17(3):235-47. doi: 10.1111/bdi.12272.

Lin K, Cao VFS, Au C, Dahri K. Clinical Pharmacokinetic Monitoring of Free Valproic Acid Levels: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet*. 2022;61(10):1345-1363.

Liu B, Zhang Y, Fang H, Liu J, Liu T, Li L. Efficacy and safety of long-term antidepressant treatment for bipolar disorders - A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Affect Disord* [Internet]. 2017;223:41-8. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2fe4f0e6648c74a03c8369fec88c79bf9adee9d2>

McGirr A, PA V, SN G, RW L, LN Y, Vöhringer PA, et al. Safety and efficacy of adjunctive second-generation antidepressant therapy with a mood stabiliser or an atypical antipsychotic in acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016;3(12):1138-46. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/add0abac47387015f166f064fcb192096299968b>

Miskowiak K, Obel Z, Guglielmo R, Bonnin C, Bowie C, Balanzá-Martínez V, et al. Efficacy and safety of established and off-label ADHD drug therapies for cognitive impairment or attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in bipolar disorder: A systematic review by the ISBD Targeting Cognition Task Force. *Bipolar Disorders*. 2024;26(3).

Nestsiarovich A, Gaudiot CES, Baldessarini RJ, Vieta E, Zhu Y, Tohen M. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2022;54:75-89.

Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord*. 2019;21(5):394-409.

Shafiee A, Moltazemi H, Amini MJ, et al. Adjunctive antidepressants for the treatment of bipolar depression: An updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Asian J Psychiatr*. 2024;91:103839.

Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D, LA S, et al. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. *Acta Psychiatr Scand* [Internet]. 2007;115(1):12-20. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/35bb19f64bf64a13cb73790f4681ba4d53646b8>

Ulrichsen A, Hampsey E, Taylor RH, Gadelrab R, Strawbridge R, Young AH. Comparing measurements of lithium treatment efficacy in people with bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. *BJPsych Open*. 2023 May 25;9(3):e98.

Vieta E. Antidepressant use in bipolar disorder: ISBD task force consensus report. *Bipolar Disord*. 2013;15:12-3.

Xue HBH, Liu L, Zhang H, Montgomery W, Treuer T. Olanzapine in Chinese patients with schizophrenia or bipolar disorder: a systematic literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:841-64.

**Idioma**

Amato L, Vecchi S, Barbui C, Cruciani F, D'Amico R, C DG, et al. Systematic review to evaluate the efficacy, acceptability and safety of second-generation antipsychotics for the treatment of unipolar and bipolar depression. *Recenti Prog Med* [Internet]. 2018;109(10):474-86. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0f9a61185d2da56fdc51ce6649983f417d83bb1e>

**Não avaliou risco de viés**

Amerio A, Ossola P, Scagnelli F, Odone A, Allinovi M, Cavalli A, et al. Safety and efficacy of lithium in children and adolescents: A systematic review in bipolar illness. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2018;54:85-97. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2e872ac1e66be4cec201ab302f6bef937d02c5fc>

Azorin J-M, Kaladjian A, JM A, Kaladjian A. An update on the treatment of bipolar depression. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2009;10(2):161-72. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/24cd3b6d2e1d96a3b930f548e7e850cd2f9e735a>

Bartoli F, Cavaleri D, Nasti C, et al. Long-acting injectable antipsychotics for the treatment of bipolar disorder: evidence from mirror-image studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2023;13:20451253231163682. Published 2023 Mar 25

Bersudsky Y, Belmaker RH. Treatment of bipolar disorder: A systematic review of available data and clinical perspectives by Fountoulakis & Vieta (2008). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2009;12(2):281–2.

Beynon S, Soares-Weiser K, Woolacott N, Duffy S, JR G. Pharmacological interventions for the prevention of relapse in bipolar disorder: a systematic review of controlled trials. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2009;23(5):574–91. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/212ff65cb9d177c0c535cc5554baad48be5d66ea>

Bond DJ, Lam RW, Yatham LN. Divalproex sodium versus placebo in the treatment of acute bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Aug;124(3):228–34. doi: 10.1016/j.jad.2009.11.008.

Buoli M, Serati M, Altamura AC. Is the combination of a mood stabilizer plus an antipsychotic more effective than mono-therapies in long-term treatment of bipolar disorder? A systematic review. *J Affect Disord*. 2014;152:12–8.

Cerullo MA, Strakowski SM. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectr*. 2013 Aug;18(4):199–208. doi: 10.1017/S1092852913000102.

Channing J, Mitchell M, Cortese S. Lurasidone in Children and Adolescents: Systematic Review and Case Report. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2018;28(7):428–36.

Coyac M, Jalabert L, Declèves X, Etain B, Bellivier F. Relevance of red blood cell Lithium concentration in the management of Lithium-treated bipolar and unipolar disorders: a systematic narrative review. *Int J Bipolar Disord*. 2024;12(1):35.

Csehi R, Dombi ZB, Sebe B, Molnár MJ. Real-Life Clinical Experience With Cariprazine: A Systematic Review of Case Studies. *Front Psychiatry*. 2022;13:827744

Cuartas CF, Davis M. Valproic Acid in the Management of Delirium. *Am J Hosp Palliat Care*. 2022;39(5):562–569

Dassa D, Dubois M, Maurel M, Fakra E, Pringuey D, Belzeaux R, et al. [Antimanic treatments in bipolar mixed states]. *Encephale*. 2013;39:S172–8.

Dundar Y, Greenhalgh J. Short-term management of agitation associated with psychotic or bipolar disorders: A systematic review. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2013;28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71172170&from=export>

Edwards SJ, Smith CJ. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder: a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2009 Jun;31 Pt 1:1345–59. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.004.

Escudero MAG, Gutiérrez-Rojas L, Lahera G. Second Generation Antipsychotics Monotherapy as Maintenance Treatment for Bipolar Disorder: a Systematic Review of Long-Term Studies. *Psychiatr Q*. 2020;91(4):1047–60.

Fellendorf FT, Caboni E, Paribello P, et al. Pharmacological Treatment of Bipolar Depression: A Review of Observational Studies. *Pharmaceuticals* (Basel). 2023;16(2):182

Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E, Schmidt F. Treatment of psychotic symptoms in bipolar disorder with aripiprazole monotherapy: a meta-analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2009 Dec 31;8:27. doi: 10.1186/1744-859X-8-27.

Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;262:1–48.

Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2022 Jan;54:100–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X21007744>

Fountoulakis KN, Vieta E, KN F, Vieta E. Efficacy and safety of aripiprazole in the treatment of bipolar disorder: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry*. 2009;8:16.

Fountoulakis KN, Vieta E, KN F, Vieta E. Treatment of bipolar disorder: a systematic review of available data and clinical perspectives. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2008;11(7):999–1029. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/cdad944aeac2e977825e1f6230ec87221589262>

Galling B, MA G, Osuchukwu U, Hagi K, CU C, Garcia MA, et al. Safety and tolerability of antipsychotic-mood stabilizer co-treatment in the management of acute bipolar disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2015;14(8):1–19. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/da878f7a28fcc61cfa9f626c6ba7c6e918da4c7a9>

Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):217–22. doi: 10.1176/appi.ajp.161.2.217.

Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry*. 2009 Jan;194(1):4–9. doi: 10.1192/bjp.bp.107.048504.

Hede V, Favre S, Aubry J-M, Richard-Lepouriel H. Bipolar spectrum disorder: What evidence for pharmacological treatment? A systematic review. *Psychiatry Res*. 2019;282:112627.

Hui PS, Yi SM, Kuswanto CN, Kang S. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Ann Acad Med Singapore*. 2012;41(9):S230–S230.

Jamala F, Raja SA, Khan E. et al.. Impact of atypical antipsychotic medication continuation on maternal metabolic health during pregnancy, a systematic review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*, 2024 31(6), 479–487.

Jones RM, Thompson C, Bitter I, RM J, Thompson C, Bitter I. A systematic review of the efficacy and safety of second generation antipsychotics in the treatment of mania. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2006;21(1):1–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/2f987d88d0733102a569feea3eb791013108641b>

Keramatian K, Chakraborty T, LN Y, Yatham LN. Long-Acting Injectable Second-Generation/Atypical Antipsychotics for the Management of Bipolar Disorder: A Systematic Review. *CNS Drugs* [Internet]. 2019;33(5):431–56. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/0cf061cb00db5f851e2faba720a6f9ff970f9aa9>

Kleindienst N, Engel R, Greil W. Which clinical factors predict response to prophylactic lithium? A systematic review for bipolar disorders. *Bipolar Disord*. 2005;7(5):404–17.

Llach, Cristian; Giménez Palomo, Anna; Vieta i Pascual, Eduard. Use of cariprazine in bipolar disorder: A systematic review and practical considerations. *Psiquiatria Biológica*, 2022, vol. 29, num.3

Malhi GS, Adams D, Berk M. The pharmacological treatment of bipolar disorder in primary care. *Med J Aust*. 2010;193:S24–30.

Malt U. Lithium treatment during pregnancy and the postpartum period. *J Psychosom Res*. 2011;70(6):605.

Martinotti G, Sepede G, Signorelli M, Aguglia E, Di Giannantonio M, M DG. Efficacy and safety of fluoxetine monotherapy in bipolar depression: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2013;14(8):1065–75. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c5e997a48024801218d83213765f160e7a2a5db7>

Mazza M, Di Nicola M, Martinotti G, Taranto C, Pozzi G, Conte G, et al. Oxcarbazepine in bipolar disorder: a critical review of the literature. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(5):649–56.

Moro MF, Carta MG. Evaluating aripiprazole as a potential bipolar disorder therapy for adults. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014;23(12):1713–30.

Muneer A. The Treatment of Adult Bipolar Disorder with Aripiprazole: A Systematic Review. *Curēus* [Internet]. 2016;8(4):e562–e562. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/209b8c657fcb028d76f3680d86c6b14e8b7abd7d>

Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *World J Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;19(8):1–11. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/aff13f1fddfe822a5e05d64a5ad87cc45bad55ec>

Ostacher MJ, Ng-Mak D, Patel P, Ntais D, Schlueter M, Loebel A. Comparative efficacy and tolerability of lurasidone for the management of bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *Value Heal* [Internet]. 2016;19(3):A183–A183. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72311686&from=export>

Pacchiarotti I, León-Caballero J, Murru A, Verdolini N, Furio MA, Pancheri C, et al. Mood stabilizers and antipsychotics during breastfeeding: Focus on bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2016;26(10):1562–78.

Reinares M, AR R, Franco C, JM G, Fountoulakis K, Siamouli M, et al. A systematic review on the role of anticonvulsants in the treatment of acute bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013;16(2):485–96.

Rey Souto D, Pinzón Espinosa J, Vieta E, Benabarre Hernández A. Clozapine in patients with schizoaffective disorder: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2020;

Riedinger MA, van der Wee NJA, Giltay EJ, de Leeuw M. Lithium in bipolar depression: A review of the evidence. *Hum Psychopharmacol*. 2023;38(5):e2881.

Roosen L, Sienaert P. Evidence-based treatment strategies for rapid cycling bipolar disorder, a systematic review. *J Affect Disord*. 2022;311:69–77.

Samalin L, Nourry A, Charpeaud T, Llorca P-M, PM L. What is the evidence for the use of second-generation antipsychotic long-acting injectables as maintenance treatment in bipolar disorder? *Nord J Psychiatry* [Internet]. 2014;68(4):227–35. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b4b00dd499ed4d2076177ef827de7998d1134c93>

Sepede G, Lorusso M, Spano MC, Di Nanno P, Di Iorio G, Di Giannantonio M. Efficacy and Safety of Atypical Antipsychotics in Bipolar Disorder With Comorbid Substance Dependence: A Systematic Review. *Clin Neuropharmacol*. 2018;41(5):181–91.

Sidor MM, Macqueen GM, MM S, GM M. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2011;72(2):156–67. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/b76f9ed39a06813cb92ea058260805a3adc58772>

Sienaert P, Lambrichts L, Dols A, De Fruyt J, J DF. Evidence-based treatment strategies for treatment-resistant bipolar depression: a systematic review. *Bipolar Disord* [Internet]. 2013;15(1):61–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/14631a257b97760178934a49a7c8087c56081397>

Spanemberg L, Massuda R, Lovato L, Paim L, EA V, N S da R, et al. Pharmacological treatment of bipolar depression: qualitative systematic review of double-blind randomized clinical trials. *Psychiatr Q* [Internet]. 2012;83(2):161–75.

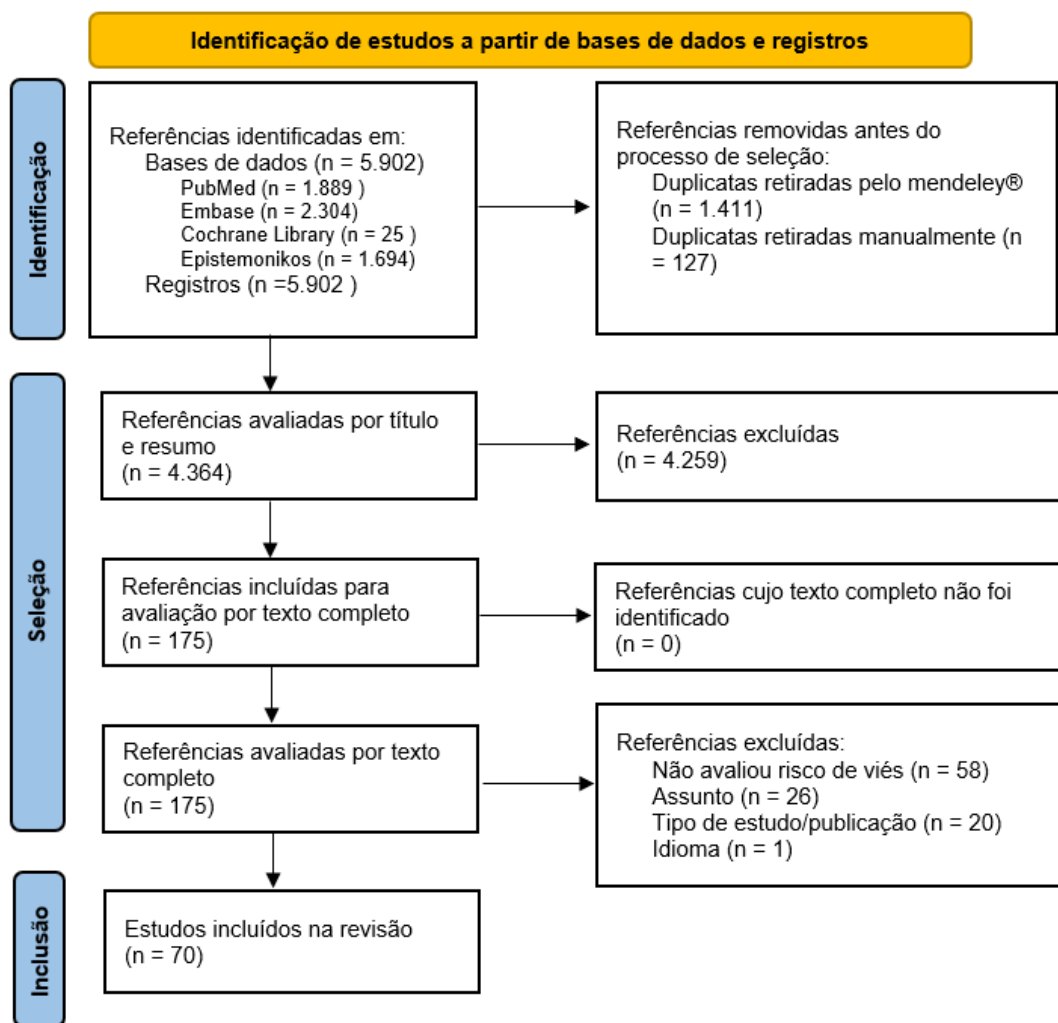
Srinivas S, Parvataneni T, Makani R, RS P, Patel RS. Efficacy and Safety of Quetiapine for Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Cureus* [Internet]. 2020;12(6):e8407–e8407.

Tamayo JM, Mejía-Rodríguez D, Navarro-Montoya AM, Álvarez-Arboleda LM, Vázquez G, Vieta E. Therapy of No-Type I bipolar spectrum disorders: A systematic review. *Curr Psychiatry Rev* [Internet]. 2013;9(1).

Tao H, Wang J, Shen D, Sun F, Jin W. Is aripiprazole similar to quetiapine for treatment of bipolar depression? Results from meta-analysis of Chinese data. *Front Psychiatry*. 2022;13:850021.

|  |
|--|
| Uguz F. Pharmacological prevention of mood episodes in women with bipolar disorder during the perinatal period: A systematic review of current literature. <i>Asian J Psychiatr.</i> 2020;52:102145.   |
| Vieta E, Locklear J, Günther O, Ekman M, Miltenburger C, ML C, et al. Treatment options for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. <i>J Clin Psychopharmacol</i> [Internet]. 2010;30(5):579–90. Available from: <a href="http://www.epistemonikos.org/documents/4815f774dfdac79d0d3845e8347fc85849b33e2c">http://www.epistemonikos.org/documents/4815f774dfdac79d0d3845e8347fc85849b33e2c</a> |
| Vieta E, Pacchiarotti I, Scott J, Sánchez-Moreno J, Di Marzo S, Colom F. Evidence-based research on the efficacy of psychologic interventions in bipolar disorders: a critical review. <i>Curr Psychiatry Rep.</i> 2005;7(6):449–55.   |
| Yee CS, Vázquez GH, Hawken ER, Biorac A, Tondo L, Baldessarini RJ. Long-Term Treatment of Bipolar Disorder with Valproate: Updated Systematic Review and Meta-analyses. <i>Harv Rev Psychiatry</i> [Internet]. 2021 May;29(3):188–95. Available from: <a href="https://journals.lww.com/10.1097/HRP.0000000000000292">https://journals.lww.com/10.1097/HRP.0000000000000292</a>  |
| Yu X, Correll CU, Xiang Y-T, Xu Y, Huang J, Yang F, et al. Efficacy of Atypical Antipsychotics in the Management of Acute Agitation and Aggression in Hospitalized Patients with Schizophrenia or Bipolar Disorder: Results from a Systematic Review. <i>Shanghai Arch psychiatry.</i> 2016;28(5):241–52.  |
| <b>Tipo de estudo/publicação</b>   |
| Anmella G, De Prisco M, Oliva V, Sanabra M, Fortea L, Ortuño M, Fico G, Murru A, Vieta E, Hidalgo-Mazzei D, Solanes A, Radua J. Meta-analysis of the variability in the individual response to pharmacological treatments for mania in bipolar disorder. <i>Eur Psychiatry.</i> 2023 Jul 19;66(Suppl 1):S84.   |
| Cavaleri D, Bartoli F, Crocamo C and Carrà G. Drug repurposing as add-on treatment strategy for mania and bipolar depression: systematic synthesis and qualitative appraisal of the existing meta-analytic evidence; August 2024. <i>European Psychiatry</i> 67(S1):S323-S324  |
| Chiorean, Andreea et al. 229. Do Prescribed Psychostimulants Induce Manic Recurrence in Bipolar Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Biological Psychiatry, Volume 93, Issue 9, S186</i>  |
| Cipriani A. Comparative efficacy and acceptability of anti-manic drugs in acute mania: A network meta-analysis. <i>Acta Neuropsychiatr.</i> 2017;29:10–1.  |
| Croatto G, Vancampfort D, Miola A, et al. The impact of pharmacological and non-pharmacological interventions on physical health outcomes in people with mood disorders across the lifespan: An umbrella review of the evidence from randomised controlled trials. <i>Mol Psychiatry.</i> 2023;28(1):369-390   |
| Cullen C, Kappelmann N, Umer M, et al. Efficacy and acceptability of pharmacotherapy for comorbid anxiety symptoms in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. <i>Bipolar Disord.</i> 2021   |
| Duffy A, Patten S, Goodday S, Weir A, Heffer N, Cipriani A. Efficacy and tolerability of lithium in treating acute mania in youth with bipolar disorder: protocol for a systematic review. <i>Int J Bipolar Disord.</i> 2017;5(1).   |
| Gonzalez-Torres C, Mulsant BH, Husain MI, Alda M, Young RC, Ortiz A. Challenges in defining treatment-resistant mania in adults: A systematic review. <i>Bipolar Disord.</i> 2024;26(1):7-21.  |
| Hagi K, Nosaka T, Pikalov A, Loebel A. Benefits and harms of atypical antipsychotics in the treatment of bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled monotherapy and adjunctive therapy trials. <i>Bipolar Disord.</i> 2019;21:129–30.   |
| Janiri D, Sampogna G, Albert U, et al. Lithium use in childhood and adolescence, peripartum, and old age: an umbrella review. <i>Int J Bipolar Disord.</i> 2023;11(1):8.   |
| Jay J, Sareen A, Hassan N, Dumlaio N, Jose K, Haza I, Wadhwa A, Gunturu S. Tolerability of Ziprasidone Use in Children and Adolescents: A Prisma Model: Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Eur Psychiatry.</i> 2022 Sep 1;65(Suppl 1):S142.   |
| Malo PK, Bhaskarapillai B, Kesavan M. Multivariate network meta-analysis of pharmacological interventions for the treatment of acute bipolar mania: a bayesian approach using lognormal prior distribution. <i>European Psychiatry.</i> 2023;66(S1):S577-S578.   |
| Mari J, Dieckmann LHJ, Prates-Baldez D, Haddad M, Rodrigues da Silva N, Kapczinski F. The efficacy of valproate in acute mania, bipolar depression and maintenance therapy for bipolar disorder: an overview of systematic reviews with meta-analyses. <i>BMJ Open.</i> 2024;14(11):e087999.   |
| Tarchi L, Bugini S, Dani C, et al. Efficacy of Cariprazine in the Psychosis Spectrum: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials in Schizophrenia and Bipolar Disorder [published correction appears in <i>CNS Drugs.</i> 2025 Feb;39(2):211.   |
| Vasiliu O. Evidence-based Pharmacological Treatment in the Maintenance Phase of the Type I Bipolar Disorder: Anticonvulsants or Antipsychotics? <i>European Psychiatry.</i> 2022;65(S1):S406-S406.   |
| Young AH, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Bowden C, Cornelius V, et al. Valproate for acute bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. <i>Eur Neuropsychopharmacol.</i> 2009;19:S463–S463.   |
| Desfecho/Não relata os resultados de forma separada  |
| Garcia-Rodriguez L, Burton DJ, Leonards CA, Davey CG. Effectiveness of atypical antipsychotics for unipolar and bipolar depression in adolescents and young adults: A systematic review and meta-analysis. <i>J Affect Disord.</i> 2023;339:633-639.   |
| Maruki T, Utsumi T, Takeshima M, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy to lamotrigine, lithium, or valproate monotherapy in bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Int J Bipolar Disord.</i> 2022;10(1):24.  |
| Park JH, Nuñez NA, Gardea-Resendez M, et al. Short Term Second-Generation Antidepressant Monotherapy in Acute Depressive Episodes of Bipolar II Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Psychopharmacol Bull.</i> 2022;52(2):45-72.  |





Fonte: Autoria própria.

**Figura B** – Fluxograma PRISMA da seleção das revisões sistemáticas incluídas na *overview* sobre eficácia e seguranças dos medicamentos para transtorno bipolar

Todas as revisões foram avaliadas com o AMSTAR-2<sup>93</sup> e os resultados estão apresentados no **Quadro J**. Depois de novo processo de avaliação para determinar quais eram as revisões sistemáticas mais recentes e de melhor qualidade metodológica, foram elencadas 24 revisões sistemáticas cujos resultados para comparações e desfechos eram de interesse para a *overview*.

**Quadro J.** Avaliação da qualidade metodológica das 70 revisões sistemáticas incluídas na *overview*, empregando-se AMSTAR-2

| Domínio                           | 1        | 2        | 3        | 4        | 5        | 6        | 7        | 8        | 9        | 10        | 11        | 12        | 13        | 14        | 15        | 16        | Avaliação Geral        |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------------------|
| Amerio, 2021 <sup>94</sup>        | Sim      | Parcial  | Não      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Parcial  | Sim      | Não       | *         | *         | Não       | Sim       | *         | Sim       | Baixa                  |
| Atkin, 2017 <sup>95</sup>         | Sim      | Parcial  | Sim      | Parcial  | Não      | Não      | Sim      | Sim      | Não      | Não       | *         | *         | Não       | Não       | *         | Sim       | Criticamente baixa     |
| Bahji, 2020 <sup>35</sup>         | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Parcial  | Parcial  | Sim      | Não       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Alta                   |
| Bartoli, 2017 <sup>96</sup>       | Sim      | Parcial  | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Sim      | Sim      | Não       | Sim       | Não       | Sim       | Sim       | Não       | Não       | Baixa                  |
| Besag, 2021 <sup>97</sup>         | Sim      | Parcial  | Não      | Não      | Não      | Não      | Não      | Sim      | Sim      | Não       | *         | *         | Sim       | Não       | *         | Sim       | Criticamente baixa     |
| Burgess, 2001 <sup>98</sup>       | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Não       | *         | *         | Sim       | Sim       | *         | Sim       | Moderada               |
| Butler, 2018 <sup>99</sup>        | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Alta                   |
| Cai, 2023 <sup>100</sup>          | Sim      | Parcial  | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Parcial  | Sim      | Não       | *         | *         | Sim       | Não       | *         | Sim       | Baixa                  |
| Ceron-Litvoc, 2009 <sup>101</sup> | Sim      | Não      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Parcial  | Não       | Sim       | Não       | Não       | Sim       | Não       | Sim       | Baixa                  |
| Chiesa, 2012 <sup>102</sup>       | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Parcial  | Parcial  | Não       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Baixa                  |
| Cipriani, 2006 <sup>103</sup>     | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Não       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Alta                   |
| Cipriani, 2010 <sup>104</sup>     | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Não      | Parcial  | Sim      | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Não       | Não       | Sim       | Moderada               |
| Cipriani, 2011 <sup>27</sup>      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Não      | Sim      | Sim      | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Não       | Sim       | Alta                   |
| DelBello, 2022 <sup>34</sup>      | Sim      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Não      | Não      | Sim      | Sim      | Não       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Não       | Sim       | Baixa                  |
| Delgado, 2020 <sup>105</sup>      | Não      | Não      | Não      | Parcial  | Sim      | Sim      | Não      | Parcial  | Parcial  | Não       | Sim       | Não       | Não       | Sim       | Não       | Sim       | Criticamente baixa     |
| Derry, 2007 <sup>106</sup>        | Sim      | Não      | Sim      | Parcial  | Não      | Não      | Sim      | Sim      | Parcial  | Não       | *         | *         | Não       | Não       | *         | Não       | Criticamente baixa     |
| Duffy, 2018 <sup>107</sup>        | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Sim      | Não       | Sim       | Sim       | Sim       | Sim       | Não       | Sim       | Moderada               |
| <b>Domínio</b>                    | <b>1</b> | <b>2</b> | <b>3</b> | <b>4</b> | <b>5</b> | <b>6</b> | <b>7</b> | <b>8</b> | <b>9</b> | <b>10</b> | <b>11</b> | <b>12</b> | <b>13</b> | <b>14</b> | <b>15</b> | <b>16</b> | <b>Avaliação Geral</b> |



| Domínio                           | 1   | 2       | 3       | 4       | 5   | 6   | 7       | 8       | 9       | 10  | 11  | 12  | 13      | 14      | 15  | 16  | Avaliação Geral    |
|-----------------------------------|-----|---------|---------|---------|-----|-----|---------|---------|---------|-----|-----|-----|---------|---------|-----|-----|--------------------|
| Fornaro, 2016 <sup>108</sup>      | Sim | Não     | Sim     | Não     | Sim | Sim | Não     | Parcial | Parcial | Não | Sim | Não | Não     | Não     | Sim | Sim | Criticamente baixa |
| Fountoulakis, 2011 <sup>109</sup> | Não | Parcial | Sim     | Sim     | Não | Não | Não     | Sim     | Parcial | Não | Sim | Sim | Não     | Não     | Não | Sim | Baixa              |
| Haenen, 2024 <sup>110</sup>       | Não | Parcial | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Parcial | Sim     | Sim | Não | Moderada           |
| Hashimoto, 2021 <sup>111</sup>    | Sim | Parcial | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Alta               |
| Hesapcioglu, 2024 <sup>112</sup>  | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Não | Alta               |
| Hong, 2022 <sup>113</sup>         | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Alta               |
| Hsu, 2022 <sup>114</sup>          | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Alta               |
| Huang, 2025 <sup>115</sup>        | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Alta               |
| Janiri, 2023 <sup>116</sup>       | Não | Não     | Parcial | Não     | Não | Não | Não     | Sim     | Sim     | Sim | *   | *   | Sim     | *       | *   | Não | Baixa              |
| Jochim, 2019 <sup>117</sup>       | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Não | Alta               |
| Kadakia, 2021 <sup>36</sup>       | Sim | Parcial | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Moderada           |
| Kishi, 2016 <sup>118</sup>        | Sim | Não     | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Parcial | Sim     | Parcial | Não | Sim | Não | Não     | Sim     | Não | Sim | Baixa              |
| Kishi, 2020a <sup>119</sup>       | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim     | Sim | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim | Sim | Moderada           |
| Kishi, 2020b <sup>120</sup>       | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não     | Não     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Moderada           |
| Kishi, 2021 <sup>121</sup>        | Sim | Sim     | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim     | Sim | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim | Sim | Moderada           |
| Kishi, 2022 <sup>122</sup>        | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Não | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Moderada           |
| Kishi, 2024 <sup>123</sup>        | Não | Parcial | Não     | Não     | Não | Não | Não     | Não     | Parcial | Sim | Não | Não | Não     | Não     | Não | Sim | Criticamente baixa |
| Kong, 2024 <sup>124</sup>         | Sim | Sim     | Sim     | Parcial | Não | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Moderada           |
| Lao, 2016 <sup>125</sup>          | Sim | Parcial | Não     | Não     | Sim | Sim | Parcial | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Não | Sim | Baixa              |
| Li, 2017 <sup>126</sup>           | Sim | Parcial | Sim     | Não     | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Parcial | Não | Sim | Sim | Não     | Sim     | Não | Sim | Baixa              |
| Lin, 2024 <sup>127</sup>          | Sim | Parcial | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim     | Não     | Não | Sim | Moderada           |

| Domínio                              | 1       | 2       | 3   | 4       | 5   | 6   | 7       | 8       | 9       | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | Avaliação Geral    |
|--------------------------------------|---------|---------|-----|---------|-----|-----|---------|---------|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------------------|
| Lindström, 2017 <sup>128</sup>       | Sim     | Sim     | Não | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada           |
| Liu, 2011 <sup>129</sup>             | Sim     | Parcial | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim     | Não     | Não | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | Baixa              |
| Maneeton, 2017 <sup>130</sup>        | Sim     | Não     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Moderada           |
| Martins-Correia, 2024 <sup>131</sup> | Sim     | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Moderada           |
| McKnight, 2019 <sup>132</sup>        | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Alta               |
| Meduri, 2016 <sup>133</sup>          | Sim     | Parcial | Sim | Sim     | Sim | Sim | Parcial | Sim     | Parcial | Não | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Baixa              |
| Miura, 2014 <sup>134</sup>           | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta               |
| Ogasawara, 2022 <sup>135</sup>       | Sim     | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Alta               |
| Oya, 2019 <sup>136</sup>             | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Não | Sim | Moderada           |
| Pacchiarotti, 2019 <sup>137</sup>    | Sim     | Não     | Sim | Sim     | Não | Não | Não     | Parcial | Parcial | Não | *   | *   | Sim | Sim | *   | Sim | Baixa              |
| Patel, 2021 <sup>138</sup>           | Sim     | Parcial | Não | Parcial | Sim | Não | Não     | Sim     | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Baixa              |
| Pinto, 2020 <sup>139</sup>           | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Parcial | Sim     | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada           |
| Prajapati, 2018 <sup>140</sup>       | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Parcial | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Sim | Baixa              |
| Rakofsky, 2022 <sup>141</sup>        | Sim     | Não     | Não | Sim     | Sim | Sim | Não     | Parcial | Parcial | Não | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Sim | Baixa              |
| Rapinesi, 2019 <sup>142</sup>        | Parcial | Parcial | Não | Sim     | Sim | Sim | Não     | Parcial | Sim     | Não | *   | *   | Sim | Sim | *   | Sim | Baixa              |
| Ratheesh, 2023 <sup>143</sup>        | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim     | Sim     | Não | *   | *   | Sim | *   | *   | Sim | Moderada           |
| Scherk, 2007 <sup>144</sup>          | Não     | Parcial | Sim | Parcial | Sim | Sim | Parcial | Sim     | Parcial | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Baixa              |
| Severus, 2014 <sup>145</sup>         | Sim     | Não     | Sim | Não     | Não | Sim | Não     | Sim     | Parcial | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Criticamente baixa |
| Silva, 2013 <sup>146</sup>           | Sim     | Parcial | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Moderada           |
| Smith, 2007a <sup>147</sup>          | Sim     | Parcial | Sim | Parcial | Não | Sim | Não     | Parcial | Parcial | Não | Sim | Não | Sim | Sim | Não | Sim | Baixa              |
| Smith, 2007b <sup>148</sup>          | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Parcial | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Moderada           |

| Domínio                           | 1   | 2       | 3   | 4       | 5   | 6   | 7   | 8       | 9       | 10  | 11      | 12      | 13  | 14  | 15  | 16  | Avaliação Geral |
|-----------------------------------|-----|---------|-----|---------|-----|-----|-----|---------|---------|-----|---------|---------|-----|-----|-----|-----|-----------------|
| Smith, 2010 <sup>149</sup>        | Sim | Parcial | Sim | Sim     | Não | Sim | Não | Sim     | Parcial | Não | Sim     | Sim     | Não | Sim | Não | Sim | Baixa           |
| Strawbridge, 2022 <sup>150</sup>  | Não | Parcial | Sim | Não     | Sim | Sim | Não | Sim     | Sim     | Sim | Parcial | Parcial | Não | Sim | Não | Sim | Baixa           |
| Strawbridge, 2023 <sup>151</sup>  | Não | Sim     | Sim | Não     | Sim | Sim | Não | Sim     | Sim     | Não | *       | *       | Sim | *   | *   | Sim | Baixa           |
| Suttajit, 2014                    | Sim | Não     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Parcial | Sim     | Não | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não | Sim | Baixa           |
| Tajika, 2022 <sup>152</sup>       | Sim | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Parcial | Sim     | Não | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada        |
| Van Lieshout, 2010 <sup>153</sup> | Sim | Parcial | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Parcial | Parcial | Não | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Baixa           |
| Vasudev, 2008 <sup>154</sup>      | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Parcial | Sim | *       | *       | Sim | Sim | *   | Sim | Alta            |
| Vasudev, 2011 <sup>155</sup>      | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não | Sim | Alta            |
| Vita, 2025 <sup>156</sup>         | Sim | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Sim     | Sim     | Sim | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Não | Sim | Moderada        |
| Yildiz, 2023 <sup>157</sup>       | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim     | Sim     | Não | Sim     | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta            |
| Zhang, 2022 <sup>158</sup>        | Sim | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não | Parcial | Sim     | Não | Sim     | Sim     | Sim | Não | Sim | Sim | Moderada        |

\* Não realizou meta-análise. Domínios críticos: quatro, nove e 11.

1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?

2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?

3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?

5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?

6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?

7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?

8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?

9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?

10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?

11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?

12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?

13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?

14-Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?

15-Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?

16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?

**Fonte:** Elaboração própria

As principais características das 24 revisões elencadas são apresentadas no **Quadro K**.

**Quadro K.** Descrição das características das revisões sistemáticas incluídas

| Estudo                         | População   | Crítérios de inclusão  | Crítérios de exclusão   | Intervenção   | Comparador  | Meta-análise  | AMSTAR   |
|--------------------------------|---|--|---|---|---|---|----------|
| Bahji, 2020 <sup>35</sup>      | Indivíduos de qualquer idade com TB I ou II em fase <b>depressiva</b>               | ECR duplo-cego; monoterapia  | Combinação de medicamentos; outros episódios de humor que não o depressivo e estudos sobre manutenção   | Antidepressivo, antipsicótico ou estabilizadores do humor em monoterapia* | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Alta     |
| Butler, 2018 <sup>99</sup>     | Adultos (> 18 anos) com TB de qualquer tipo em <b>qualquer fase</b>                 | ECR e OBS prospectivo com grupo comparador   | ≥ 50% de perda de seguimento (exceto para estudos de manutenção); estudos fase II ou com suplementos dietéticos   | Antidepressivos, antipsicóticos e estabilizadores do humor                | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |
| DelBello, 2022 <sup>34</sup>   | Crianças e adolescentes (10 a 18 anos) com TB I em fase <b>depressiva</b>           | ECR em inglês  | Foram excluídos os estudos que relatavam tratamentos administrados como terapia adjuvante.  | Antipsicóticos em monoterapia ou associação                               | Placebo e antipsicóticos em monoterapia ou associação | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Baixa    |
| Duffy, 2018 <sup>107</sup>     | Crianças e adolescentes (≤ 18 anos) com TB de qualquer tipo em fase de <b>mania</b> | ECR; requisito de mania confirmada em entrevista presencial com a criança  | Doença grave concomitante; distúrbio neurológico; deficiência intelectual diagnosticada ou lesão cerebral   | Lítio   | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |
| Haenen, 2025 <sup>110</sup>    | Indivíduos com TB   | ECR e estudos de coorte  | Estudos com tamanho amostral inferior a 10; publicações em idioma diferente do inglês   | Lamotrigina   | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |
| Hashimoto, 2021 <sup>111</sup> | Adultos (> 18 anos) com TB I e II em fase de <b>manutenção</b>                      | ECR ( <i>cross-over</i> foi permitido, mas apenas os dados da 1ª fase foram coletados)   | Randomização em <i>cluster</i>  | Lamotrigina   | Placebo ou lítio                                      | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |
| Huang, 2025 <sup>115</sup>     | Adultos (≥18 anos) com mania bipolar aguda  | ECR  | Contendo suplementos alimentares; com indivíduos com diagnóstico combinado de TB e outra condição mental ou que estavam parcialmente na fase de manutenção; estudos com crianças/adolescentes; estudos com 20% ou mais dos participantes com depressão psicótica ou resistente ao tratamento; amostra inferior a 10 participantes | Qualquer intervenção farmacológica aprovada                               | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Alta     |
| Jochim, 2019 <sup>117</sup>    | Indivíduos com TB sem restrição de tipo, idade em fase de <b>mania</b>              | ECR duplo-cego; estudos <i>cross-over</i> foram incluídos, mas apenas os dados de 1ª fase; randomizados em <i>cluster</i> foram permitidos, com avaliação de | Estudos em que todos os participantes tinham um diagnóstico primário concomitante de um transtorno DSM-IV Eixos I e II; doença  | Valproato/ácido valproico   | Placebo ou comparador ativo                           | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |

| Estudo                               | População   | Crítérios de inclusão   | Crítérios de exclusão   | Intervenção                                 | Comparador                                 | Meta-análise  | AMSTAR   |
|--------------------------------------|---|---|---|---|--|---|----------|
| Kadokia, 2021 <sup>36</sup>          | Adultos (> 18 anos) com TB I e II em fase <b>depressiva</b>                               | ECR duplo-cego; ≥ 50% da população diagnosticada como TB-I;   | médica concomitante grave ou depressão pós-parto ativa.<br>< 50% TB-I; < 18 anos; tratamentos diferentes dos listados no critério de inclusão; tratamentos listados nos critérios de inclusão se administrado como terapia adjuvante; estudos não-randomizados          | ASG em monoterapia                          | ASG ou placebo                             | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Moderada |
| Kishi, 2021 <sup>121</sup>           | Adultos com TB I em fase de <b>manutenção</b>   | ECR duplo-cego envolvendo terapia de manutenção com duração de ≥ 12 semanas; ou incluindo pacientes adultos com qualquer subtipo de TB na fase de manutenção; ou incluindo pacientes com quaisquer sintomas de humor no recrutamento, com ou sem um desenho enriquecido** | Estudos com crianças/adolescentes com TB; estudos que incluíram pacientes com diagnóstico duplo de TB e outros transtornos; estudos de continuação que designaram aleatoriamente pacientes com sintomas agudos para grupos de tratamento e; estudos em antidepressivos. | ASG + EH                                    | EH + Placebo (descontinuação de ASG)       | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |
| Kishi, 2022 <sup>122</sup>           | Adultos com TB, não restringe tipo, mas <b>inclui apenas mania</b> (não inclui hipomania) | ECR simples-cego ou duplo-cego  | Estudos: open-label; com alto risco de viés de seleção de acordo com o RoB; diagnóstico duplo de TB e outros transtornos; uso antipsicóticos como medicação de resgate; estudos que terminaram precocemente sem análise de eficácia.                                    | Qualquer tratamento farmacológico           | Placebo                                    | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Moderada |
| Lao, 2016 <sup>125</sup>             | Adultos (≥18) com <b>qualquer transtorno mental</b>                                       | ECR fase II e III   | Resumos de congresso e ECR simples-cego   | Cariprazina                                 | Placebo                                    | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Baixa    |
| Lindström, 2017 <sup>128</sup>       | Adultos (> 18) com TB de qualquer tipo em fase de <b>manutenção</b>                       | ECR e OBS   | Tratamento para episódios agudos; estudos com pacientes com transtornos esquizoafetivos ou psiquiátricos ou neurológicos graves; comparação com antidepressivos; estudos que não apresentaram dados quantitativos   | ASG em monoterapia ou como adjuvante        | Placebo, lítio e valproato/ácido valproico | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |
| Martins-Correia, 2024 <sup>131</sup> | Adultos (≥18 anos) com TB, com <b>episódio depressivo</b>                                 | ECR   | Ensaio quasi-randomizados, estudos observacionais e de caso-controle  | Cariprazina em monoterapia ou em combinação | Placebo ou comparador ativo                | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |

| Estudo                         | População  | Crítérios de inclusão  | Crítérios de exclusão  | Intervenção   | Comparador   | Meta-análise  | AMSTAR   |
|--------------------------------|--|--|--|---|--|---|----------|
| McKnight, 2019 <sup>132</sup>  | Indivíduos com TB sem restrição de tipo, idade em fase de <b>mania</b>                                 | ECR duplo-cego; estudos <i>cross-over</i> foram incluídos, mas apenas os dados de 1ª fase; randomizados em cluster apenas se o efeito do <i>clustering</i> pudesse ser considerado na análise estatística. | Diagnóstico com CID-9; estudos que definiram mania como pontuação acima de um determinado ponto de corte em um questionário de triagem; inclusão de outras populações (transtornos) sem estratificar a randomização para cada transtorno | Lítio   | Estabilizadores de humor, antipsicóticos, anticonvulsivantes ou sedativos    | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |
| Maneeton, 2017 <sup>130</sup>  | Crianças e adolescentes (< 18) com TB I e II em fase <b>depressiva</b>                                 | ECR  | -  | Quetiapina  | Placebo  | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |
| Miura, 2014 <sup>134</sup>     | Adultos (> 18) anos com TB de qualquer tipo em fase de <b>manutenção</b>                               | ECR  | Estudos com crianças e adolescentes; pacientes randomizados durante o episódio agudo; tratamento adjuvante ou combinação foram permitidos  | Antipsicóticos, antidepressivos e estabilizadores do humor    | Placebo ou comparador ativo  | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Alta     |
| Ogasawara, 2022 <sup>135</sup> | Adultos (≥ 18 anos) com TB e <b>episódio depressivo</b>  | ECR (single-blind e open label; double blind)  | Ensaios não randomizados; protocolos; artigos de congresso   | Antipsicóticos  | Estabilizadores de humor (lítio, lamotrigina, valproato e carbamazepina)     | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |
| Prajapati, 2018 <sup>140</sup> | Indivíduos com TB <b>sem restrição de tipo, idade ou fase</b>  | ECR  | Estudos com menos de 6 meses de seguimento   | ASG injetáveis de ação prolongada                             | Placebo, outros tratamentos via oral: antipsicóticos, EH ou tratamento usual | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Baixa    |
| Vasudev, 2011 <sup>155</sup>   | Indivíduos de qualquer idade e tipo de TB em <b>fase aguda</b> de depressão, mania ou transtorno misto | ECR envolvendo episódios agudos de humor   | Estudos <i>cross-over</i>  | Oxcarbazepina em monoterapia ou como adjuvante                | Placebo ou comparador ativo  | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Alta     |
| Vasudev, 2008 <sup>154</sup>   | Indivíduos com TB sem restrição de tipo, idade em fase de <b>manutenção</b>                            | ECR, inclusive com pacientes com outros transtornos de humor, desde que os dados pudessem ser extraídos separadamente ou > 80% dos pacientes tivessem TB   | Estudos de manutenção e fase aguda   | Oxcarbazepina   | Placebo, comparador ativo ou associação de tratamentos                       | Não realizou metanálise                                 | Alta     |
| Vita, 2025 <sup>156</sup>      | Crianças e adolescentes (≤ 18 anos) com TB tipo I e <b>episódio de mania ou misto</b>                  | ECR  | Estudos que incluíam pacientes adultos; revisões   | Antipsicóticos de segunda geração ou estabilizadores de humor | Placebo ou comparador ativo  | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Moderada |
| Yildiz, 2023 <sup>157</sup>    | Adultos (≥ 18 anos) com <b>depressão bipolar</b>   | ECR  | Estudos de clusters ou quasi-randomizados ou estudos com desenho aberto  | Qualquer intervenção farmacológica aprovada                   | Placebo ou comparador ativo  | Meta-análise em rede e convencional ( <i>pairwise</i> ) | Alta     |
| Zhang, 2022 <sup>158</sup>     | Indivíduos de qualquer idade com TB  | ECR, crossover, open-label   | Estudos observacionais, estudos de coorte, revisões, relato de caso, cartas,   | Divalproex liberação prolongada                               | Placebo  | Meta-análise convencional ( <i>pairwise</i> )           | Moderada |



| Estudo | População | Critérios de inclusão | Critérios de exclusão               | Intervenção | Comparador | Meta-análise | AMSTAR |
|--------|-----------|-----------------------|-------------------------------------|-------------|------------|--------------|--------|
|        |           |                       | editoriais, e resumos de congressos |             |            |              |        |

RDC = *Research Diagnostic Criteria*; OBS: observacional; ASG: antipsicótico de segunda geração/atípico; EH: estabilizador de humor; RoB: *Cochrane Risk of Bias Tool*; LDL: lipoproteína de baixa densidade: \*Bahji avaliou monoterapia, porém incluiu a combinação olanzapina + fluoxetina por ser muito utilizada. Nenhum estudo fez restrições quanto ao gênero dos participantes. \*\* Desenho enriquecido: os pacientes são estabilizados com medicamento de interesse durante o estudo aberto e então randomizados para receber o mesmo medicamento ou um comparador. Kishi, 2021, em seu protocolo, foi elaborado para incluir qualquer subtipo de TB, mas todos os estudos incluídos envolveram pacientes somente com TB I.

### Sobre o aripiprazol

Algumas das revisões sistemáticas incluídas em nossa elegibilidade e que tiveram a qualidade metodológica avaliada eram especificamente sobre aripiprazol, como Amerio et al. (2021)<sup>94</sup>, Li et al. (2017)<sup>126</sup>, Meduri et al. (2016)<sup>133</sup> e Fountoulakis et al. (2011)<sup>109</sup>, mas traziam resultados similares aos apresentados nas revisões selecionadas para descrição de resultados por desfecho (que eram tão ou mais recentes e de qualidade metodológica igual ou superior), e incluíam praticamente os mesmos estudos. Essas revisões concluíam que o aripiprazol era mais eficaz que o placebo e apresentava perfil de eficácia e segurança comparável aos demais antipsicóticos, o que é coerente com os achados das demais revisões, incluindo a revisão de Cipriani et al. (2011)<sup>27</sup>.

O uso do aripiprazol em pacientes adultos resultou em melhora da mania aguda em comparação ao placebo no TB de qualquer tipo (DM 3,85; IC 95% 2,27 - 5,44), em uma revisão sistemática de alta qualidade (Butler et al., 2018)<sup>99</sup>. Contudo, a certeza da evidência foi considerada muito baixa e a melhora pode não ser clinicamente significativa, uma vez que a diferença média da *Young Mania Rating Scale* (YMRS) é menor que a diferença minimamente importante de 6 pontos (Butler et al., 2018)<sup>99</sup>. Em revisões de moderada (Lindström et al., 2017)<sup>128</sup> e alta (Miura et al., 2014)<sup>134</sup> qualidade, o medicamento mostrou-se mais eficaz que o placebo ao evitar recaídas em qualquer episódio de humor e recaídas de mania. Para a redução do risco geral de recaídas de episódios depressivos, a diferença entre os grupos intervenção e controle não atingiu significância estatística (Lindström et al., 2017; Miura et al., 2014)<sup>128, 134</sup>. Foi observada ainda resposta clinicamente significativa para resposta (melhora  $\geq 50\%$  em relação ao basal na escala YMRS) na revisão sistemática de alta qualidade conduzida por Butler et al. (2018)<sup>99</sup> e de moderada qualidade de Kishi et al. (2022)<sup>122</sup>, sendo que em ambos os casos a certeza no corpo de evidências foi classificada como muito baixa. Para desfechos relacionados à depressão, não foram identificados resultados significativos. Já em relação à segurança, o aripiprazol apresentou chances maiores taxas de descontinuação em relação ao placebo devido à ocorrência de eventos adversos ao medicamento (Bahji et al., 2020<sup>35</sup> e Kadakia et al., 2021<sup>36</sup> – ambas considerando os resultados de 2 estudos primários) enquanto a revisão de alta qualidade de Butler et al. (2018)<sup>99</sup>, incluindo 3 ECR não reportou diferenças significativas para esse desfecho (OR 0,96; IC 95% 0,60 – 1,54 – certeza muito baixa); enquanto isso, a descontinuação por qualquer causa foi menor com o uso de aripiprazol em duas revisões (Lindstrom 2017 e Kishi 2022)<sup>122, 128</sup> e maior em outras duas (Bahji, 2020 e Kadakia 2021)<sup>35, 36</sup> em comparação ao placebo, já as revisões de Kish et al. (2021)<sup>121</sup>, Butler et al. (2018)<sup>99</sup> e Miura et al. (2014)<sup>134</sup> não reportaram diferenças para o desfecho.

A combinação de aripiprazol com lamotrigina mostrou menores taxas de recaída em qualquer episódio de humor quando comparada à lamotrigina em monoterapia, em uma revisão sistemática de alta qualidade (RR 0,69; IC 95% 0,49 – 0,98; Miura et al., 2014). Da mesma forma, o aripiprazol combinado à lamotrigina, lítio ou valproato na comparação com o tratamento em monoterapia com esses medicamentos também em monoterapia reduziu as taxas de recaída em qualquer episódio de humor e de recaída de episódios de mania (RR 0,65; IC95% 0,50 – 0,85 e RR 0,46; IC95% 0,26 – 0,80, respectivamente), com uma certeza moderada para essas evidências (Lindstrom et al., 2017)<sup>128</sup>. Na comparação com lítio, não foram encontradas diferenças significativas para os desfechos de remissão e resposta no tratamento de mania (certeza moderada) nem nos desfechos relacionados a descontinuação por qualquer causa (certeza moderada) ou por eventos adversos em revisão Cochrane conduzida por McKnight et al., 2019<sup>132</sup>. Na associação com valproato/ácido valproico, o aripiprazol não mostrou benefícios superiores aos observados com o uso de valproato/ácido valproico em monoterapia, para os desfechos avaliados na revisão sistemática de Miura et al., 2014<sup>134</sup>.

Dessa forma, não foram identificados resultados para os desfechos de interesse de meta-análise de comparação direta envolvendo aripiprazol e risperidona, quetiapina e outros

antipsicóticos além do haloperidol, bem como não foram identificados resultados de comparação especificamente para crianças e adolescentes.

### **Sobre a lurasidona**

Os resultados da comparação entre lurasidona e placebo em pacientes adultos mostrou que esse medicamento foi eficaz na melhora e remissão de depressão em pacientes com transtorno bipolar de acordo com os achados das revisões sistemáticas de alta e moderada qualidade, conduzidas por Bahji et al. (2020)<sup>35</sup> e Kadakia et al. (2021)<sup>36</sup>, respectivamente. Kadakia et al. (2021)<sup>36</sup> reportou DM -4,7 (IC 95% -6,33 – 3,07) com alta certeza de que haveria melhora de sintomas de depressão na escala MADRS e um OR 2,50 (IC 95% 1,81 – 3,45) de resposta nas escalas MADRS ou HDRS (com moderada certeza), além de maior chance de remissão nessas mesmas escalas com alta certeza de evidência (OR 2,05; IC 95% 1,44 – 2,92), sendo todos esses achados baseados no mesmo ECR. Já Bahji et al. (2020)<sup>35</sup> baseou seus resultados em dois ECR, tendo encontrados resultados que reforçam os achados de Kadakia et al. (2021)<sup>36</sup>, ou seja, maior chance de resposta e de remissão nas escalas MADRS ou HDRS. Nenhuma das revisões encontrou evidências de que a descontinuação devido a eventos adversos ou qualquer causa tenha sido superior com o uso da lurasidona.

Os resultados para crianças e adolescentes da revisão sistemática conduzida por DelBello et al. (2022)<sup>34</sup>, que relatou DM -5,70 (IC 95% -8,75 a -2,65) para o desfecho melhora de depressão na escala CDRS-R e razão de chances de 2,56 (IC 95% 1,66 – 3,96) de que o paciente apresente resposta (melhora igual ou superior a 50% na escala CDRS-R), com alta certeza de evidência. Na mesma revisão relatou-se moderada certeza de que o uso de lurasidona não resulte em maior descontinuação do tratamento tanto devido a eventos adversos quanto por qualquer causa – todos os resultados considerando um único ECR<sup>159</sup>.

### **Sobre os demais medicamentos**

Os resultados das revisões sistemáticas confirmam o que vem sendo recomendado nas diretrizes clínicas: lítio é um medicamento de primeira linha mas exigindo monitoramento terapêutico devido ao risco de eventos adversos e os demais medicamentos para tratamento da mania e da fase de manutenção são comparados a ele ou a placebo nos ECR analisados nas revisões sistemáticas incluídas na *overview*. Nenhum medicamento recomendado em outras diretrizes clínicas, mas não incluído no PCDT mostrou-se mais eficaz e seguro para resultar em uma avaliação pela Conitec – mesmo nas diretrizes são recomendados como opções terapêuticas e não como substitutos, tanto para adultos quanto crianças e adolescentes.

## **Overview sobre eventos adversos cardiometabólicos de antipsicóticos de maior interesse para o tratamento de transtorno bipolar**

Com o objetivo de resultados de revisões sistemáticas para desfechos relacionados a eventos adversos cardiometabólicos para antipsicóticos de maior interesse para o tratamento de transtorno bipolar, foi conduzida revisão *overview* de revisões sistemáticas. Nessa *overview*, foram considerados eventos adversos cardiometabólicos como desfechos de interesse,

independente do transtorno mental para a qual os antipsicóticos foram usados – conforme descrito na pergunta PICO apresentada no **Quadro L**.

**Quadro L.** Pergunta PICO da *overview* sobre eventos cardiometabólicos de antipsicóticos usados no tratamento de transtorno bipolar

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>População</b>    | Pacientes em uso de antipsicóticos para tratamento de transtornos psiquiátricos  |
| <b>Intervenção</b>  | Antipsicóticos (Aripiprazol, Asenapina, Cariprazina, Clozapina, Haloperidol, Lurasidona, Olanzapina, Paliperidona, Quetiapina, Risperidona, Ziprasidona)   |
| <b>Comparador</b>   | Placebo ou outros antipsicóticos   |
| <b>Desfechos</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Risco de morte devido a doença cardiovascular (dicotômico)</li> <li>- Risco de desenvolver síndrome metabólica (dicotômico)</li> <li>- Risco de acidente vascular cerebral (dicotômico)</li> <li>- Risco de infarto agudo do miocárdio (dicotômico)</li> <li>- Desenvolvimento do diabetes mellitus (dicotômico)</li> <li>- Ganho de peso <math>\geq 7\%</math> a partir da linha de base(dicotômico)</li> <li>- Alteração no peso em relação à linha de base (kg - contínuo)</li> <li>- Aumento do IMC em relação à linha de base (contínuo)</li> <li>- Alteração da glicemia em jejum em relação à linha de base (contínuo)</li> <li>- Alteração do LDL-colesterol em relação à linha de base (contínuo)</li> </ul> |
| <b>Delineamento</b> | <i>Overview</i> de revisões sistemáticas   |

As buscas foram conduzidas nas bases Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library, Epistemonikos e BVS, usando uma estratégia que incluía termos indexados e sinônimos para os antipsicóticos, os principais desfechos cardiometabólicos e filtros para o tipo de estudo “revisão sistemática” (primeira busca em 27/02/2021 e atualizada em 20/11/2024). A estratégia de busca, incluindo todas as palavras-chave e descritores, foi adaptada para cada banco de dados (**Quadro M**). Não foi aplicada restrição de tempo e de idioma na busca, nem em relação aos medicamentos e desfechos de interesse.

**Quadro M.** Estratégias de busca

| Base              | Estratégia  | Resultados – total |
|-------------------|---|--------------------|
| Medline<br>Pubmed | -(("Antipsychotic Agents"[MeSH Terms] OR "Antipsychotic*"[All Fields] OR "Tranquillizing Agents, Major" OR "Major Tranquillizing Agents"[All Fields] OR "Major Tranquilizer"[All Fields] OR "Tranquilizer, Major"[All Fields] OR "Antipsychotic Drug"[All Fields] OR "Drug, Antipsychotic"[All Fields] OR[All Fields] OR "Antipsychotic Agent"[All Fields] OR "Agent, Antipsychotic"[All Fields] OR "Antipsychotic Medication"[All Fields] OR "Medication, Antipsychotic"[All Fields] OR "Neuroleptic Agent"[All Fields] OR "Agent, Neuroleptic"[All Fields] OR "Neuroleptic Drug"[All Fields] OR "Drug, Neuroleptic"[All Fields] OR "Neuroleptic"[All Fields] OR "Antipsychotic"[All Fields] OR "Antipsychotic Drugs"[All Fields] OR "Antipsychotics"[All Fields] OR "Major Tranquilizers"[All Fields] OR "Neuroleptic Agents"[All Fields] OR "Neuroleptic Drugs"[All Fields] OR "Neuroleptics"[All Fields] OR "Tranquilizing Agents, Major"[All Fields] OR "Major Tranquilizing Agents"[All Fields] OR "Antipsychotic Effect"[All | 436                |

| Base   | Estratégia  | Resultados – total |
|--------|---|--------------------|
|        | Fields] OR "Effect, Antipsychotic"[All Fields] OR "Antipsychotic Effects"[All Fields]) OR ("Amisulpride"[All Fields] OR "Aripiprazole"[All Fields] OR "Asenapine"[All Fields] OR "Benperidol"[All Fields] OR "Brexiprazole"[All Fields] OR "Cariprazine"[All Fields] OR "Chlorpromazine"[All Fields] OR "Clopenthixol"[All Fields] OR "Clozapine"[All Fields] OR "Flupenthixol"[All Fields] OR "Fluphenazine"[All Fields] OR "Fluspirilene"[All Fields] OR "Haloperidol"[All Fields] OR "Iloperidone"[All Fields] OR "Levomepromazine"[All Fields] OR "Methotrimeprazine"[All Fields] OR "Loxapine"[All Fields] OR "Lurasidone"[All Fields] OR "Molindone"[All Fields] OR "Olanzapine"[All Fields] OR "Paliperidone"[All Fields] OR "Penfluridol"[All Fields] OR "Perazine"[All Fields] OR "Perphenazine"[All Fields] OR "Pimozide"[All Fields] OR "Quetiapine"[All Fields] OR "Risperidone"[All Fields] OR "Sertindole"[All Fields] OR "Sulpiride"[All Fields] OR "Thioridazine"[All Fields] OR "Thiothixene"[All Fields] OR "Trifluoperazine"[All Fields] OR "Ziprasidone"[All Fields] OR "Zotepine"[All Fields] OR "Zuclopenthixol"[All Fields]) AND (1947:2024[pdat])) AND ("Metabolic Syndrome"[MeSH Terms] OR "metabolic syndrome*"[All Fields] OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome"[All Fields] OR "cardiometabolic syndrome*"[All Fields] OR "Dysmetabolic Syndrome X"[All Fields] OR "Reaven Syndrome X"[All Fields] OR "Stroke"[MeSH Terms] OR "Stroke"[All Fields] OR "cerebrovascular accident*"[All Fields] OR "Myocardial Infarction"[MeSH Terms] OR "myocardial infarction*"[All Fields] OR "heart attack*"[All Fields] OR "cardiovascular stroke*"[All Fields] OR "Diabetes Mellitus"[MeSH Terms] OR "diabetes"[All Fields] OR "Weight Gain"[MeSH Terms] OR "weight gain*"[All Fields] OR "Body Mass Index"[MeSH Terms] OR "Body Mass Index"[All Fields] OR "BMI"[All Fields] OR "Cholesterol"[MeSH Terms] OR "Cholesterol"[All Fields] OR "Triglycerides"[MeSH Terms] OR "Triglycerides"[All Fields] OR "cholesterol, ldl"[MeSH Terms] OR "LDL Cholesterol"[All Fields] OR "Insulin Resistance"[MeSH Terms] OR "Insulin Resistance"[All Fields] OR "Cardiometabolic Risk Factors"[MeSH Terms] OR "cardiometabolic"[All Fields] OR "cardiometabolically"[All Fields]) AND systematic [sb] |                    |
| Embase | 'neuroleptic agent'/exp OR 'antipsychotic agent' OR 'antipsychotic agents' OR 'antipsychotic agents, butyrophenone' OR 'antipsychotic agents, phenothiazine' OR 'antipsychotic drug' OR 'antipsychotics' OR 'butyrophenone tranquilizers' OR 'classical antipsychotic' OR 'classical antipsychotic agent' OR 'classical antipsychotic drug' OR 'long acting neuroleptic' OR 'major tranquilizer' OR 'major tranquillizer' OR 'neuroleptic' OR 'neuroleptic agent' OR 'neuroleptic drug' OR 'neurolepticum' OR 'phenothiazine tranquilizers' OR 'tranquilizer, major' OR 'tranquilizing agents, major' OR 'typical antipsychotic' OR 'typical antipsychotic agent' OR 'typical antipsychotic drug' OR 'typical neuroleptic' OR 'typical neuroleptic agent' OR 'typical neuroleptic drug' OR 'aripiprazole or asenapine or benperidol or brexpiprazole or cariprazine or chlorpromazine or clopenthixol or clozapine or flupenthixol or fluphenazine or fluspirilene or haloperidol or iloperidone or levomepromazine or methotrimeprazine or loxapine or lurasidone or molindone or olanzapine or paliperidone or penfluridol or perazine or perphenazine or pimozide or quetiapine or risperidone or sertindole or sulpiride or thioridazine or thiothixene or trifluoperazine or ziprasidone or zotepine or zuclopenthixol' AND 'metabolic syndrome x'/exp OR 'metabolic syndrome' OR 'metabolic syndrome x' OR 'syndrome x, metabolic' OR 'cerebrovascular accident'/exp OR 'stroke' OR 'cerebro vascular accident' OR 'accident, cerebrovascular' OR 'diabetes mellitus'/exp OR 'diabetes' OR 'body weight change'/exp OR 'weight change' OR 'weight gain or' OR 'body mass'/exp OR 'bmi (body mass index)' OR 'body mass index' OR 'cholesterol'/exp OR 'cholesterol' OR 'triacylglycerol'/exp OR 'tryglyceride'  | 809                |

| Base             | Estratégia  | Resultados – total |
|------------------|---|--------------------|
|                  | OR 'triglycerides' OR 'low density lipoprotein'/exp OR 'ldl' OR 'low density lipoprotein' OR 'dyslipidemia'/exp OR 'dyslipaemia' OR 'dyslipemia' OR 'dyslipidaemia' OR 'dyslipidaemias' OR 'dyslipidemia' OR 'dyslipidemias' OR 'insulin resistance'/exp OR 'insulin resistance' OR 'resistance, insuline' OR 'cardiometabolic risk factor'/exp OR cardiometabolic AND 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)   |                    |
| Cochrane Library | <p>Part 1 #1 MeSH descriptor: [Antipsychotic Agents] explode all trees<br/> #2 antipsychotic*<br/> #3 Aripiprazole OR Asenapine OR Benperidol OR Brexpiprazole OR Cariprazine OR Chlorpromazine OR Clopenthixol OR Clozapine OR Flupenthixol OR Fluphenazine OR Fluspirilene OR Haloperidol OR Iloperidone OR Levomepromazine OR Methotrimeprazine OR Loxapine OR Lurasidone OR Molindone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Penfluridol OR Perazine OR Perphenazine OR Pimozide OR Quetiapine OR Risperidone OR Sertindole OR Sulpiride OR Thioridazine OR Thiothixene OR Trifluoperazine OR Ziprasidone OR Zotepine OR Zuclopenthixol</p> <p>Part 2 #4 MeSH descriptor: [Metabolic Syndrome] explode all trees 2030<br/> #5 "metabolic syndrome*" 8443<br/> #6 "cardiometabolic syndrome*" 65<br/> #7 Dysmetabolic Syndrome X 16<br/> #8 Reaven Syndrome X 5<br/> #9 MeSH descriptor: [Stroke] explode all trees 11143<br/> #10 "Stroke" 75642<br/> #11 "cerebrovascular accident*" 14550<br/> #12 MeSH descriptor: [Myocardial Infarction] explode all trees 11648<br/> #13 "Myocardial Infarction" 33761<br/> #14 "heart attack*" 1348<br/> #15 MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees 34485<br/> #16 "Diabetes" 96745<br/> #17 MeSH descriptor: [Weight Gain] explode all trees 2759<br/> #18 "Weight Gain*" 13842<br/> #19 MeSH descriptor: [Body Mass Index] explode all trees 10837<br/> #20 Body Mass Index 48223<br/> #21 BMI 46454<br/> #22 MeSH descriptor: [Cholesterol] explode all trees 10529<br/> #23 "Cholesterol" 39942<br/> #24 MeSH descriptor: [Triglycerides] explode all trees 6587<br/> #25 "Triglycerides" 17875<br/> #26 MeSH descriptor: [Cholesterol, LDL] explode all trees 4921<br/> #27 "LDL Cholesterol" 8799<br/> #28 MeSH descriptor: [Insulin Resistance] explode all trees 6948<br/> #29 "Insulin Resistance" 14668<br/> #30 MeSH descriptor: [Cardiometabolic Risk Factors] explode all trees 90<br/> #31 "Cardiometabolic" 4243<br/> #32 "cardiometabolically" 2<br/> #33 160-#32 284649</p> <p>Part 3 (#1 OR #2 OR #3 OR #4) AND #3</p> | 319                |



| Base          | Estratégia  | Resultados – total |
|---------------|---|--------------------|
|               | Part 4 ONLY <u>Cochrane Database of Systematic Reviews</u>  |                    |
| Epistemonikos | <p>((title:(Antipsychotic) OR abstract:(Antipsychotic)) OR (title:(Antipsychotic OR Aripiprazole OR Asenapine OR Benperidol OR Brexpiprazole OR Cariprazine OR Chlorpromazine OR Clopenthixol OR Clozapine OR Flupenthixol OR Fluphenazine OR Fluspirilene OR Haloperidol OR Iloperidone OR Levomepromazine OR Methotrimeprazine OR Loxapine OR Lurasidone OR Molindone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Penfluridol OR Perazine OR Perphenazine OR Pimozide OR Quetiapine OR Risperidone OR Sertindole OR Sulpiride OR Thioridazine OR Thiothixene OR Trifluoperazine OR Ziprasidone OR Zotepine OR Zuclopenthixol) OR advanced_abstract_en:(Antipsychotic OR Aripiprazole OR Asenapine OR Benperidol OR Brexpiprazole OR Cariprazine OR Chlorpromazine OR Clopenthixol OR Clozapine OR Flupenthixol OR Fluphenazine OR Fluspirilene OR Haloperidol OR Iloperidone OR Levomepromazine OR Methotrimeprazine OR Loxapine OR Lurasidone OR Molindone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Penfluridol OR Perazine OR Perphenazine OR Pimozide OR Quetiapine OR Risperidone OR Sertindole OR Sulpiride OR Thioridazine OR Thiothixene OR Trifluoperazine OR Ziprasidone OR Zotepine OR Zuclopenthixol)) AND (title:(Metabolic Syndrome) OR abstract:(Metabolic Syndrome)) OR (title:(Stroke) OR abstract:(Stroke)) OR (title:(Myocardial Infarction) OR abstract:(Myocardial Infarction)) OR (title:(diabetes) OR abstract:(diabetes)) OR (title:(Weight Gain) OR abstract:(Weight Gain)) OR (title:(Body Mass Index) OR abstract:(Body Mass Index)) OR (title:(Cholesterol) OR abstract:(Cholesterol)) OR (title:(Triglycerides) OR abstract:(Triglycerides)) OR (title:(LDL Cholesterol) OR abstract:(LDL Cholesterol)) OR (title:(Dyslipidemia) OR abstract:(Dyslipidemia)) OR (title:(Insulin Resistance) OR abstract:(Insulin Resistance)) OR (title:(Cardiometabolic) OR abstract:(Cardiometabolic))) OR abstract:(title:(Metabolic Syndrome) OR abstract:(Metabolic Syndrome)) OR (title:(Stroke) OR abstract:(Stroke)) OR (title:(Myocardial Infarction) OR abstract:(Myocardial Infarction)) OR (title:(diabetes) OR abstract:(diabetes)) OR (title:(Weight Gain) OR abstract:(Weight Gain)) OR (title:(Body Mass Index) OR abstract:(Body Mass Index)) OR (title:(Cholesterol) OR abstract:(Cholesterol)) OR (title:(Triglycerides) OR abstract:(Triglycerides)) OR (title:(LDL Cholesterol) OR abstract:(LDL Cholesterol)) OR (title:(Dyslipidemia) OR abstract:(Dyslipidemia)) OR (title:(Insulin Resistance) OR abstract:(Insulin Resistance)) OR (title:(Cardiometabolic) OR abstract:(Cardiometabolic))))</p> <p>Filter for systematic review</p> | 516                |
| BVS           | <p>(mh:("Antipsicóticos") OR "Antipsicóticos" OR Antipsychotic OR Aripiprazole OR Asenapine OR Benperidol OR Brexpiprazole OR Cariprazine OR Chlorpromazine OR Clopenthixol OR Clozapine OR Flupenthixol OR Fluphenazine OR Fluspirilene OR Haloperidol OR Iloperidone OR Levomepromazine OR Methotrimeprazine OR Loxapine OR Lurasidone OR Molindone OR Olanzapine OR Paliperidone OR Penfluridol OR Perazine OR Perphenazine OR Pimozide OR Quetiapine OR Risperidone OR Sertindole OR Sulpiride OR Thioridazine OR Thiothixene OR Trifluoperazine OR Ziprasidone OR Zotepine OR Zuclopenthixol) AND (mh:("Síndrome Metabólica") OR "Síndrome Metabólica" OR "Metabolic Cardiovascular Syndrome" OR "cardiometabolic syndrome*" OR mh:("Acidente Vascular Cerebral") OR "AVC" OR "Acidente Vascular Cerebral" OR mh:("Infarto do Miocárdio") OR "Infarto do Miocárdio" OR "myocardial infarction*" OR "heart attack*" OR "cardiovascular stroke*" OR mh:("Diabetes Mellitus") OR "Diabetes" OR mh:("Ganho de Peso") OR "Ganho de Peso" OR "Weight Gain" OR mh:("Índice de Massa Corporal") OR "Body Mass Index" OR "BMI" OR mh:("Colesterol") OR</p>  | 199                |

| Base | Estratégia   | Resultados – total |
|------|--|--------------------|
|      | "Cholesterol" OR "Cholesterol" OR mh:( "Triglicerídeos") OR "Triglicerídeos" OR "Triglycerides" OR mh:( "LDL-Colesterol") OR "LDL-Colesterol" OR "cholesterol, ldl" OR "LDL Cholesterol" OR mh:( "Resistência à Insulina") OR "Resistência à Insulina" OR "Insulin Resistance" OR mh:( "Fatores de Risco Cardiometabólico") OR "Cardiometabólico" OR "cardiometabolic" OR "cardiometabolically" ) AND "systematic review" OR "revisão sistemática" (Filter IBECS + LILACS) |                    |

**Fonte:** Autoria própria

Após a busca, todas as citações identificadas foram extraídas no Mendeley® e as duplicatas foram removidas. Após um teste piloto, os títulos e resumos foram então selecionados por dois ou mais revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão para a revisão, por meio do Rayyan®<sup>89</sup>. O texto completo das citações selecionadas foi avaliado em detalhes em relação aos critérios de elegibilidade por dois ou mais revisores independentes. Na avaliação por texto completo, foram incluídas apenas revisões sistemáticas com análise de risco de viés dos estudos incluídos. As razões para a exclusão de fontes de evidência no texto completo que não preencham os critérios de inclusão foram relatadas. Quaisquer discordâncias que surgissem entre os revisores em cada etapa do processo de seleção foram resolvidas por discussão ou um terceiro revisor. Os resultados da pesquisa e do processo de inclusão do estudo foram relatados em formato fluxograma sugerido pela *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>90</sup>.

Nessa *overview*, foram consideradas elegíveis somente revisões sistemáticas, como aqueles documentos que apresentam resultados de busca estruturada e abrangente, com critérios claros de elegibilidade e avaliação de risco de viés dos estudos primários incluídos, como previsto nos critérios adotados por instituições reconhecidas como Cochrane, *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* (DARE), Oxford e outras. Entre os critérios de exclusão, consideramos: a) Assunto: estudos avaliando apenas a eficácia do antipsicótico, ou seu uso em tratamentos adjuvantes; revisões sistemáticas que não individualizaram os resultados de pelo menos um medicamento antipsicótico (por exemplo, mencionaram os resultados apenas para a classe antipsicótica); revisões que avaliaram populações de um país específico; b) Tipo de estudo/publicação: Estudos primários, como ensaios controlados aleatorizados e estudo de coorte; cartas ao editor; apresentação/resumos de conferências; revisões de escopo, *overviews* de revisões sistemáticas ou revisões de diretrizes clínicas; c) Idioma: revisões publicadas em outros idiomas que não fossem inglês, português e espanhol; e d) Falta de acesso ao texto completo: revisões para as quais não foram obtidos os textos completos.

Os dados foram extraídos por dois revisores usando uma ferramenta de extração de dados via GoogleForms® e incluíram detalhes específicos sobre: i. dados gerais: título; autores; ano de publicação; data da última busca; tipo de estudo incluído; número de estudos e de participantes incluídos na revisão sistemática, características/estabelecimento dos participantes incluídos, intervenções, comparadores utilizados, ferramenta para avaliação de risco de viés, avaliação com o GRADE, desfechos e classificação no AMSTAR-2; e ii. dados apresentados por desfecho, considerando intervenção versus comparadores específicos: número de estudos incluídos, número de participantes, resultados com efeito de tratamento (risco relativo ou *odds ratio* para desfechos dicotômicos e diferença média em relação ao basal para desfechos contínuos), para estudos com meta-análise e medida  $I^2$  (heterogeneidade), certeza da evidência (GRADE)<sup>161</sup> - se disponível.

Após busca abrangente e exclusão das duplicatas, 1.868 publicações foram avaliadas na

elegibilidade por título e resumo e 118 passaram pela elegibilidade por texto integral – a lista de estudos excluídos nessa fase está disponível no **Quadro N**. Ao final, 12 revisões sistemáticas foram incluídas na *overview* (**Figura C**).

#### Quadro N. Publicações excluídas na fase de elegibilidade por leitura do texto completo

| Assunto   |
|---|
| Al Khalifah, R and De Long, N E and Florez, I D and Sierra, J and Orl and o Contreras, J and Sadeghirad, B and Mbuagbaw, L and Morrison KM. Effect of serotonin modulating pharmacotherapies on Body Mass Index and dysglycaemia among children and adolescents: Systematic review and network meta analysis. <i>Pediatr Diabetes</i> [Internet]. 2016 Oct;17:36–164. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12451">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pedi.12451</a>   |
| Armenteros JL, Davies M. Antipsychotics in early onset Schizophrenia. <i>Eur Child Adolesc Psychiatry</i> [Internet]. 2006 Apr 9;15(3):141–8. Available from: <a href="http://link.springer.com/10.1007/s00787-005-0515-2">http://link.springer.com/10.1007/s00787-005-0515-2</a>   |
| Barber S, Olotu U, Corsi M, Cipriani A. Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2017 Mar 23;2017(3). Available from: <a href="http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006324.pub3">http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006324.pub3</a>   |
| Carney, Rebekah and Cotter, Jack and Bradshaw, Tim and Firth, Joseph and Yung AR. Cardiometabolic risk factors in young people at ultra-high risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. <i>Schizophr Res</i> . 2016;  |
| Chadda RK, Ramshankar P, Deb KS, Sood M. Metabolic syndrome in schizophrenia: Differences between antipsychotic-naïve and treated patients. <i>J Pharmacol Pharmacother</i> . 2013 Jul;4(3):176-86. doi: 10.4103/0976-500X.114596.  |
| Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. <i>World Psychiatry</i> . 2017 Jun;16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420. Erratum in: <i>World Psychiatry</i> . 2018 Feb;17 (1):120. |
| Doménech-Matamoros P. Influence of the use of atypical antipsychotics in metabolic syndrome. <i>Rev Esp Sanid Penit</i> . 2020;22(2):80-86. doi:10.18176/resp.00014   |
| Flank, J., Sung, L., Dvorak, C.C. et al. The Safety of Olanzapine in Young Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Drug Saf</i> 37, 791–804 (2014). <a href="https://doi.org/10.1007/s40264-014-0219-y">https://doi.org/10.1007/s40264-014-0219-y</a>   |
| Galling, Britta and Garcia, Maryam A and Osuchukwu, Uzoma and Hagi, Katsuhiko and Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic-mood stabilizer co-treatment in the management of acute bipolar disorder: results from a systematic review and exploratory meta-analysis. <i>Expert Opin Drug Saf</i> . 2015;  |
| Garrido-Torres, Nathalia and Rocha-Gonzalez, Idalino and Alameda, Luis and Rodriguez-Gangoso, Aurora and Vilches, Ana and Canal-Rivero, Manuel and Crespo-Facorro, Benedicto and Ruiz-Veguilla M. Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. <i>Psychol Med</i> . 2021;  |
| Greenhalgh AM, Gonzalez-Blanco L, Garcia-Rizo C, Fernandez-Egea E, Miller B, Arroyo MB, et al. Meta-analysis of glucose tolerance, insulin, and insulin resistance in antipsychotic-naïve patients with nonaffective psychosis. <i>Schizophr Res</i> [Internet]. 2017 Jan;179:57–63. Available from: <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996416304352">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0920996416304352</a>  |
| Hsu, Wan-Ting and Esmaily-Fard, Amin and Lai, Chih-Cheng and Zala, Darshan and Lee, Sie-Huei and Chang, Shy-Shin and Lee C-C. Antipsychotics and the Risk of Cerebrovascular Accident: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. <i>J Am Med Dir Assoc</i> . 2017;  |
| Huang KL, Fang CJ, Hsu CC, Wu SI, Juang JJ, Stewart R. Myocardial infarction risk and antipsychotics use revisited: a meta-analysis of 10 observational studies. <i>J Psychopharmacol</i> . 2017 Dec;31(12):1544-1555. doi: 10.1177/0269881117714047.   |
| Huhn, Maximilian and Nikolakopoulou, Adriani and Schneider-Thoma, Johannes and Krause, Marc and Samara, Myrto and Peter, Natalie and Arndt, Thomas and Bäckers, Lio and Rothe, Philipp and Cipriani, Andrea and Davis, John and Salanti, Georgia and Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. <i>Lancet</i> (London, England). 2019.  |
| Hunter R, Kennedy E, Song F, Gadon L, Irving CB. Risperidone versus typical antipsychotic medication for schizophrenia. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> [Internet]. 2003 Apr 22; Available from: <a href="https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000440">https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000440</a>  |
| Jawad MY, Alnefeesi Y, Lui LMW, Ceban F, Chen-Li DCJ, Teopiz K, et al. Olanzapine and samidorphan combination treatment: A systematic review. <i>J Affect Disord</i> [Internet]. 2022 Mar;301:99–106. Available from: <a href="https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722000039">https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032722000039</a>   |
| Kishi T, Nakamura H, Iwata N. Differences in the incidence of lurasidone adverse events between depressive disorders and schizophrenia in double-blind, randomized, placebo-controlled trials: a meta-analysis.   |

|  |
|--|
| Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 2021 Dec 2;238(12):3585–93. Available from: <a href="https://link.springer.com/10.1007/s00213-021-05975-9">https://link.springer.com/10.1007/s00213-021-05975-9</a>  |
| Komossa K, Depping AM, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotic drugs for major depressive disorder. In: Leucht S, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. Available from: <a href="https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008121">https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008121</a>  |
| Li X-B, Tang Y-L, Wang C-Y, de Leon J. Clozapine for treatment-resistant bipolar disorder: a systematic review. Bipolar Disord [Internet]. 2015 May;17(3):235–47. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12272">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12272</a>  |
| Lindekilde N, Rutters F, Erik Henriksen J, Lasgaard M, Schram MT, Rubin KH, Kivimäki M, Nefs G, Pouwer F. Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses. Diabetes Res Clin Pract. 2021 Jun;176:108855. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108855.  |
| Ma T, Mackinnon T, Dean K. The prevalence of cardiometabolic disease in people with psychotic disorders in secure settings – a systematic review. J Forens Psychiatry Psychol [Internet]. 2021 Mar 4;32(2):281–307. Available from: <a href="https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14789949.2020.1859588">https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14789949.2020.1859588</a>                            |
| Maayan, Lawrence and Vakhrusheva, Julia and Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. Neuropsychopharmacology. 2010.  |
| Misawa, Fuminari and Kishimoto, Taishiro and Hagi, Katsuhiko and Kane, John M and Correll CU. Safety and tolerability of long-acting injectable versus oral antipsychotics: A meta-analysis of randomized controlled studies comparing the same antipsychotics. Schizophr Res. 2016.   |
| Misiak B, Stańczykiewicz B, Łaczmanski Ł, Frydecka D. Lipid profile disturbances in antipsychotic-naïve patients with first-episode non-affective psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2017 Dec;190:18–27. doi: 10.1016/j.schres.2017.03.031.  |
| Mitchell AJ, Vancampfort D, De Herdt A, Yu W, De Hert M. Is the prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities increased in early schizophrenia? A comparative meta-analysis of first episode, untreated and treated patients. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):295–305. doi: 10.1093/schbul/sbs082.   |
| Mitchell AJ, Vancampfort D, Sweers K, van Winkel R, Yu W, De Hert M. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. Schizophr Bull. 2013 Mar;39(2):306–18. doi: 10.1093/schbul/sbr148.  |
| Pillinger, T., McCutcheon, R., & Howes, O. (2022). Variability of glucose, insulin, and lipid disturbances in first-episode psychosis: A meta-analysis. Psychological Medicine, 1-7. doi:10.1017/S0033291721005213   |
| Shah, P and Iwata, Y and Caravaggio, F and Plitman, E and EE, Brown and Kim, J and Chan, N and Hahn, M and Remington, G and Gerretsen, P and Graff-Guerrero A. Alterations in body mass index and waist-to-hip ratio in never and minimally treated patients with psychosis: A systematic review and meta-analysis. Schizophr Res. 2019;   |
| Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Acute bipolar mania: a systematic review and meta-analysis of co-therapy vs. monotherapy. Acta Psychiatr Scand [Internet]. 2007 Jan;115(1):12–20. Available from: <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2006.00912.x">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0447.2006.00912.x</a>                                   |
| Solmi M, Fornaro M, Ostinelli EG, Zangani C, Croatto G, Monaco F, Krinitski D, Fusar-Poli P, Correll CU. Safety of 80 antidepressants, antipsychotics, anti-attention-deficit/hyperactivity medications and mood stabilizers in children and adolescents with psychiatric disorders: a large scale systematic meta-review of 78 adverse effects. World Psychiatry. 2020 Jun;19(2):214–232. doi: 10.1002/wps.20765. |
| Stafford, Megan R and Mayo-Wilson, Evan and Loucas, Christina E and James, Anthony and Hollis, Chris and Birchwood, Max and Kendall T. Efficacy and safety of pharmacological and psychological interventions for the treatment of psychosis and schizophrenia in children, adolescents and young adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015;   |
| Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, Sienaert P, Mitchell AJ, De Herdt A, Probst M, Scheewe TW, De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. Psychol Med. 2014 Jul;44(10):2017–28. doi: 10.1017/S0033291713002778.  |
| Vancampfort D, Vansteelandt K, Correll CU, Mitchell AJ, De Herdt A, Sienaert P, Probst M, De Hert M. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators. Am J Psychiatry. 2013 Mar;170(3):265–74. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050620.   |
| Vickers M, Ramineni V, Malacova E, Eriksson L, McMahon K, Moudgil V, Scott J, Siskind D. Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2022 May;145(5):442–455. doi: 10.1111/acps.13398.   |
| Xia L, Li W-Z, Liu H-Z, Hao R, Zhang X-Y. Olanzapine Versus Risperidone in Children and Adolescents with Psychosis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Child Adolesc Psychopharmacol [Internet]. 2018 May;28(4):244–51. Available from: <a href="http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2017.0120">http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/cap.2017.0120</a>                                      |
| <b>Idioma</b>  |
| Bou Khalil R. Syndrome métabolique chez les patients atteints de schizophrénie indépendamment de la prise d'antipsychotiques atypiques [Metabolic syndrome in patients with schizophrenia independently from atypical antipsychotics intake]. Presse Med. 2012 May;41(5):e238–43. French. doi: 10.1016/j.lpm.2011.10.013.  |
| <b>Não avaliou risco de viés</b>   |
| Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC, Weiden PJ. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. Am J Psychiatry. 1999 Nov;156(11):1686–96. doi: 10.1176/aip.156.11.1686.  |



Álvarez-Jiménez M, González-Blanch C, Crespo-Facorro B, Hetrick S, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, et al. Antipsychotic-Induced Weight Gain in Chronic and First-Episode Psychotic Disorders. *CNS Drugs* [Internet]. 2008;22(7):547–62. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00023210-200822070-00002>

Bai, Yuanhan and Liu, Tiebang and Xu, Ahong and Yang, Haichen and Gao K. Comparison of common side effects from mood stabilizers and antipsychotics between pediatric and adult patients with bipolar disorder: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Expert Opin Drug Saf*. 2019;

Bak M, Fransen A, Janssen J, van Os J, Drukker M. Almost all antipsychotics result in weight gain: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Apr 24;9(4):e94112. doi: 10.1371/journal.pone.0094112.

Barton BB, Segger F, Fischer K, Obermeier M, Musil R. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020 Mar;19(3):295-314. doi: 10.1080/14740338.2020.1713091.

Bellantuono, C and Tentoni, L and Donda P. Antipsychotic drugs and risk of type 2 diabetes: an evidence-based approach. *Hum Psychopharmacol*. 2004;

Bushe, Chris and Leonard B. Association between atypical antipsychotic agents and type 2 diabetes: review of prospective clinical data. *Br J Psychiatry Suppl*. 2004;

Citrome L, Holt RIG, Walker DJ, Hoffmann VP. Weight Gain and Changes in Metabolic Variables following Olanzapine Treatment in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2011 Jul;31(7):455–82. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/11589060-000000000-00000>

Citrome L. Lurasidone for schizophrenia: a review of the efficacy and safety profile for this newly approved second-generation antipsychotic. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2011 Feb;65(2):189–210. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2010.02587.x>

Citrome L. Paliperidone palmitate - review of the efficacy, safety and cost of a new second-generation depot antipsychotic medication. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2009 Nov 3;64(2):216–39. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1742-1241.2009.02240.x>

Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse Effects of Second-Generation Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2012 Jun;32(3):309–16. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-201206000-00002>

Edwards SJ, Smith CJ. Tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of adults with schizophrenia or bipolar disorder: a mixed treatment comparison of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 2009 Jun;31 Pt 1:1345-59. doi: 10.1016/j.clinthera.2009.07.004.

El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016 Feb;41(1):7-18. doi: 10.1111/jcpt.12357.

Fraguas D, Correll CU, Merchán-Naranjo J, Rapado-Castro M, Parellada M, Moreno C, et al. Efficacy and safety of second-generation antipsychotics in children and adolescents with psychotic and bipolar spectrum disorders: Comprehensive review of prospective head-to-head and placebo-controlled comparisons. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011 Aug;21(8):621–45. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X10001586>

Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2012 Jul 1;11(4):527–42. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740338.2012.683523>

Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ, et al. Number Needed to Treat to Harm for Discontinuation Due to Adverse Events in the Treatment of Bipolar Depression, Major Depressive Disorder, and Generalized Anxiety Disorder With Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2011 Aug 15;72(08):1063–71. Available from: <http://article.psychiatrist.com/?ContentType=START&ID=10007124>

Gentile S. A systematic review of quality of life and weight gain-related issues in patients treated for severe and persistent mental disorders: focus on aripiprazole. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2009;5:117-25. doi: 10.2147/ndt.s4167.

Gurrera RJ, Gearin PF, Love J, Li KJ, Xu A, Donaghey FH, Gerace MR. Recognition and management of clozapine adverse effects: A systematic review and qualitative synthesis. *Acta Psychiatr Scand*. 2022 May;145(5):423-441. doi: 10.1111/acps.13406.

Harrington CA, English C. Adverse Drug Events Related to Ziprasidone: A Meta-analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2011 Sep;31(9):840–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.31.9.840>

Hester EK, Thrower MR. Current Options in the Management of Olanzapine-Associated Weight Gain. *Ann Pharmacother* [Internet]. 2005 Feb 1;39(2):302–10. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1D423>

Leitão-Azevedo, Carmem Lucia et al. Weight gain and metabolic disorders in schizophrenia. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)* [online]. 2007, v. 34, suppl 2 [Accessed 1 August 2022] , pp. 184-188. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0101-60832007000800007>.

Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord* [Internet]. 2016 Feb;191:187–208. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032715307758>

Melkersson K, Dahl ML. Adverse metabolic effects associated with atypical antipsychotics: literature review and clinical implications. *Drugs*. 2004;64(7):701-23. doi: 10.2165/00003495-200464070-00003.

Pringsheim T, Lam D, Ching H, Patten S. Metabolic and neurological complications of second-generation antipsychotic use in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Saf*. 2011 Aug 1;34(8):651-68. doi: 10.2165/11592020-000000000-00000.

Ravindranath B V. Metabolic Syndrome in Patients with Severe Mental Illness Undergoing Psychiatric Rehabilitation Receiving High Dose Antipsychotic Medication. *Indian J Psychol Med* [Internet]. 2012 Jul 1;34(3):247-54. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.4103/0253-7176.106021>

Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P. Cerebrovascular accidents in elderly people treated with antipsychotic drugs: a systematic review. *Drug Saf*. 2010 Apr 1;33(4):273-88. doi: 10.2165/11319120-000000000-00000.

Safer DJ. A Comparison of Risperidone-Induced Weight Gain Across the Age Span. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2004 Aug;24(4):429-36. Available from: <https://journals.lww.com/00004714-200408000-00011>

Sepúlveda-Lizcano, L.; Arenas-Villamizar, V.V.; Jaimes-Duarte, E.B.; García-Pacheco, H.; Paredes, C.S.; Bermúdez, V.; Rivera-Porras, D. Metabolic Adverse Effects of Psychotropic Drug Therapy: A Systematic Review. *Eur. J. Investig. Health Psychol. Educ*. 2023, 13, 1505-1520. <https://doi.org/10.3390/ejihpe13080110>

Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are Weight Gain and Metabolic Side Effects of Atypical Antipsychotics Dose Dependent? *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2009 Jul 15;70(7):1041-50.

Spielmanns GI, Berman MI, Linardatos E, Rosenlicht NZ, Perry A, Tsai AC. Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. Hay PJ, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2013 Mar 12;10(3):e1001403.

Tarraf C, Naja WJ. Aripiprazole-Induced Hyperlipidemia. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2016 Aug 25;

Zhang J-P, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2013 Jul 1;16(6):1205-18. Available from: <https://academic.oup.com/ijnp/article/16/6/1205/752489>

**Tipo de publicação / estudo**

Angst J, Gamma A, Azorin J-M, Bowden Ch L, Perugi G, Vieta E, et al. Comparing second generation antipsychotics metabolic side effects in bipolar disorders and schizophrenia: A meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2012 Dec;28:e1

Azfr Ali, R and Paudyal, V and Jalal Z. Prevalence and effective interventions to manage cardiovascular and metabolic side effects in patients using antidepressants or antipsychotic medications: A systematic review. *Int J Pharm Pract* [Internet]. 2019 Apr 3;27(Supplement\_2):4-26.

Bai, Y and Yang, H and Gao K. Risk ranking for weight gain and somnolence of pharmacological monotherapy in acute treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* [Internet]. 2020 Jun 16;22(S1):93-124. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bdi.12939>

Bak, M and Drukker, M and Campforts, B and Cortenraad, S and Vandenberk, E and Viechtbauer W. Antipsychotics result in weight gain but the severity of weight gain differs between antipsychotics. *Schizophr Bull*. 2020.

Brierley B, Bak M, Drukker M, Bak M. T6. Association between the use of an antipsychotic drug and changes in lipid profile: a meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020 May;46(Suppl 1):S232-3. doi: 10.1093/schbul/sbaa029.566.

Carnovale C, Battini V, Santoro C, Riccio MP, Carucci S, Nobile M, Formisano P, Bravaccio C, Zuddas A, Clementi E, Pozzi M, Pisano S. Umbrella Review: Association Between Antipsychotic Drugs and Metabolic Syndrome Hallmarks in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2024 Mar;63(3):313-335. doi: 10.1016/j.jaac.2023.04.018.

Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. S.13.04 Second generation antipsychotics: benefice/risk ratio in adolescents with bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011 Sep;21:S206. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X11702917>

Copeli F, Copeli F, Cohen CI. Mortality and medical comorbidity in older adults with schizophrenia: a literature review. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2020 Apr;28(4):S137-8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748120301858>

Correll C. Efficacy and safety of antipsychotics in early-onset schizophrenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophr Res*. 2012.

Correll CU, Detraux J, De Lepeleire J, De Hert M. Effects of antipsychotics, antidepressants and mood stabilizers on risk for physical diseases in people with schizophrenia, depression and bipolar disorder. *World Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun;14(2):119-36.

Crins, J and Campforts, B and Drukker, M and Bak M. 7% Weight change associated with antipsychotics: A meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020.

Delbello M, Ng-Mak D, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, et al. P.653 Efficacy and safety of lurasidone and other second-generation antipsychotics for bipolar depression in children: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019 Dec;29:S443-4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924977X19315020>

Gupta D, Singh A. Olanzapine-Samidorphane for Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Indian J Psychol Med*. 2024 Jan;46(1):14-23. doi: 10.1177/02537176231201326.

Ijaz S, Blanca Bolea, Davies S, Savović J, Richards A, Sullivan S, et al. Antipsychotic Polypharmacy and Metabolic Syndrome in Schizophrenia: A Review of Systematic Reviews. *Focus (Madison)* [Internet]. 2020 Oct;18(4):482-92. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.focus.18307>



Liang, L and Zhao, Y J and Zhou, H J and Khoo, A L and Teng, M and Soh, L B and Lim, B P and Sim K. Efficacy, tolerability and cost-effectiveness of long-term antipsychotic treatment in schizophrenia. *Ann Acad Med Singapore*. 2015;

Liang, L and Zhao, Y J and Zhou, H J and Khoo, A L and Teng, M and Soh, L B and Lim, B P and Sim K. Weight gain in antipsychotic-naïve patients: A review and meta-analysis. 2010; Available from: [https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72150504&from=export%22,%22http://www.annals.edu.sg/pdf/44VolNo10Oct2015/SHBC\\_Final\\_2.pdf](https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72150504&from=export%22,%22http://www.annals.edu.sg/pdf/44VolNo10Oct2015/SHBC_Final_2.pdf)

Marino J, Caballero J. Paliperidone Extended-Release for the Treatment of Schizophrenia. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2008 Oct;28(10):1283–98.

Marino, J and Caballero J. Nutritional, metabolic and endocrine disorders in patients with bipolar disorder: A systematic review. *Int J Psychiatry Clin Pract* [Internet]. 2012 Nov 7;16(sup1):1–55. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13651501.2012.736163>

McElroy, S and Pikalov, A and Cucchiaro, J and Hsu, J and Kroger, H and Phillips, D and Loebel A. Effect of lurasidone on metabolic indices in bipolar I depression: Data from monotherapy and adjunctive therapy studies. *CNS Spectr* [Internet]. 2013 Dec 4;18(6):334–77. Available from: [https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852913000837/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1092852913000837/type/journal_article)

Millen BA, Campbell GM, Beasley CM. Weight changes over time in adults treated with the oral or depot formulations of olanzapine: a pooled analysis of 86 clinical trials. *J Psychopharmacol*. 2011 May;25(5):639-45. doi: 10.1177/0269881110370505.

Millier A, Zineddine O, Zhou J, Aballéa S, Taieb V, Toumi M. A Network Meta-Analysis to Compare the Efficacy and Safety Of Antipsychotics As Maintenance Treatment For Patients With Schizophrenia. *Value Heal* [Internet]. 2017 Oct;20(9):A709.

Nashed MG, Restivo MR, Taylor VH. Olanzapine-Induced Weight Gain in Patients With Bipolar I Disorder. *Prim Care Companion CNS Disord* [Internet]. 2011 Nov 10;

Newcomer JW, Meyer JM, Baker RA, Eudicone JM, Pikalov A, Vester-Blokland E, McQuade RD, Crandall DT, Carson WH, Marcus RN, L'italien G. Changes in non-high-density lipoprotein cholesterol levels and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratios among patients randomized to aripiprazole versus olanzapine. *Schizophr Res*. 2008 Dec;106(2-3):300-7. doi: 10.1016/j.schres.2008.09.002.

Newcomer, J and Tsai, J and Pikalov, A and Kroger, H and Cucchiaro, J and Loebel A. Effect of lurasidone on metabolic parameters in patients with bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2014 Dec 3;39(S1):S291–472. Available from: <http://www.nature.com/articles/npp2014281>

Ng-Mak, D and Arango, C and Finn, E and Byrne, A and Rajagopalan, K and Loebel A. Comparative efficacy and tolerability of lurasidone versus other atypical antipsychotics for the treatment of adolescent schizophrenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2018 Mar 1;48(S1):S141–358.

Pillinger, T and McCutcheon, R and Efthimiou, O and Cipriani, A and Howes O. Balancing effects with side effects: Examining comparative metabolic consequences of 18 antipsychotics in treatment of schizophrenia using network meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020.

Rajalakshmi AK, Pawar AKS. 2.28 A Systematic Approach to Examining the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2018 Oct;57(10):S167–8.

Roldán, A and Galling, B and Correll C. Antipsychotic co-initiation versus monotherapy in schizophrenia: A systematic review, meta-analysis and metaregression analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016.

Roldán, A and Galling, B and Correll C. Are antipsychotics a risk factor for type 2 diabetes in youth? A meta-analysis of incidence rates compared to healthy and psychiatric controls. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015.

Santos, A S and Godoi, I P and Guerra-Junior, A A and Acurcio, F A and Brandao CM. Efficacy, safety and cost-effectiveness of aripiprazole compared to olanzapine for schizophrenia: Systematic review and meta-analysis. *Value Heal*. 2017.

Sareen A, Mahfodh A Bin. Olanzapine Versus Clozapine in Treatment of Psychosis in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2019 Oct;58(10):S297. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890856719320210>

Schneider-Thoma J, Leucht S. T6. Second generation antipsychotic drugs and mortality: a meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Schizophr Bull* [Internet]. 2018 Apr 1;44(suppl\_1):S115–S115. Available from: [https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/suppl\\_1/S115/4957347](https://academic.oup.com/schizophreniabulletin/article/44/suppl_1/S115/4957347)

Shields, G and James, A and Harvey R. A systematic review and network meta-analysis to assess the relative effectiveness of antipsychotics for treatment of paediatric schizophrenia. *Eur Child Adolesc Psychiatry* [Internet]. 2015 Jun 29;24(S1):1–303. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00787-015-0714-4>

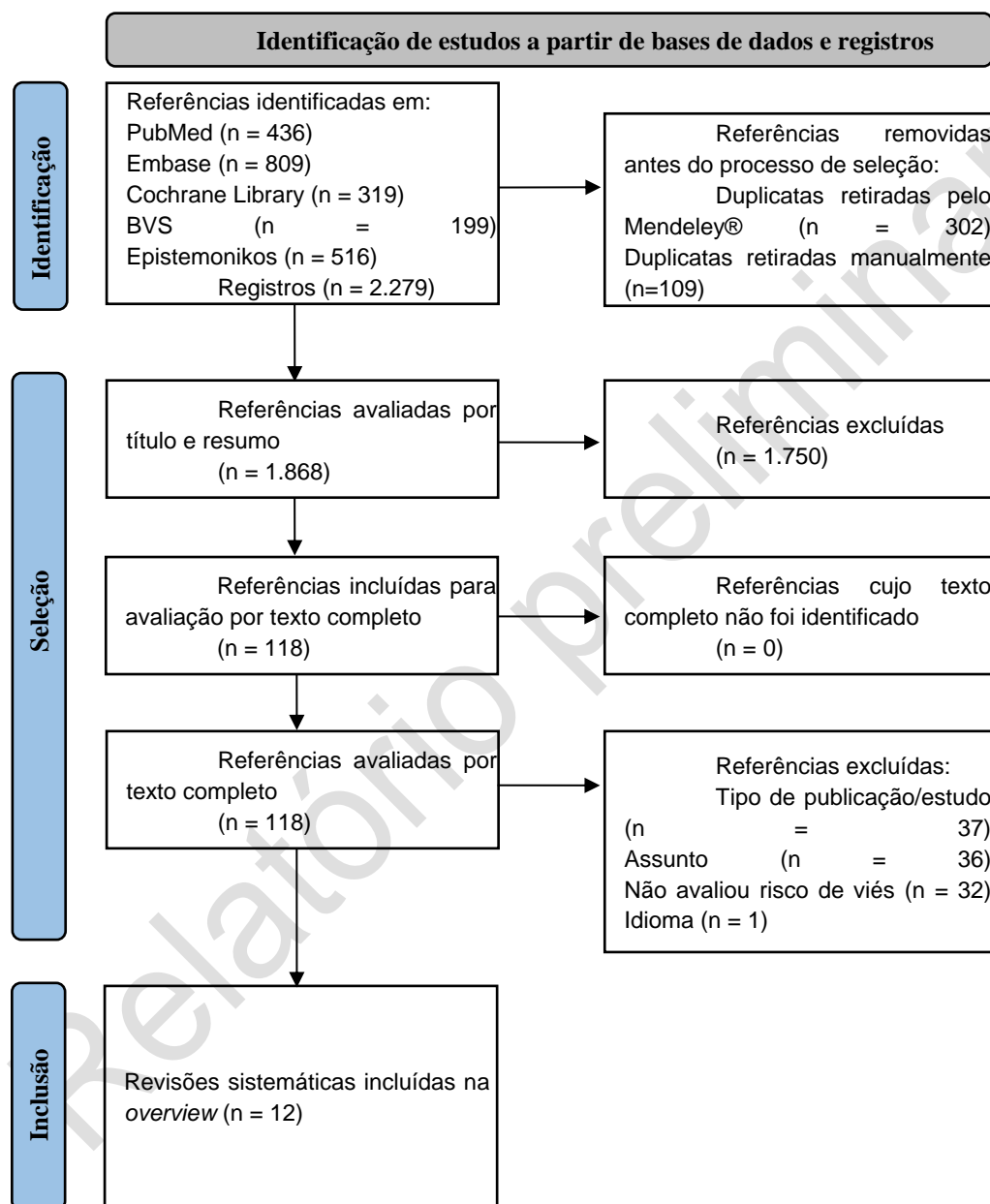
Spertus J, Horvitz-Lennon M, Abing H, Normand S-L. Risk of weight gain for specific antipsychotic drugs: a meta-analysis. *npj Schizophr* [Internet]. 2018 Dec 27;4(1):12. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41537-018-0053-9>

Tarricone, I and Ferrari Gozzi, B and Berardi D. Weight gain in antipsychotic naïve patients and metabolic side effects. *J Psychosom Res*. 2010.

Williams R, Dembek C, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Pmh5 efficacy and safety of lurasidone and other atypical antipsychotic agents for bipolar depression: updated systematic review and meta-analyses. *Value Heal* [Internet]. 2020 May;23:S200. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301520308147>

Yoon, S and Han C. Management recommendations for metabolic complications associated with second-generation antipsychotic use in children and youth. 2011; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614139137&from=export>

Yu, J and Oh, G H and Choi, K S and Joo, E J and Jeong EJ. Simultaneous comparison of efficacy and tolerability of second-generation antipsychotics in schizophrenia: A Mixed Treatment Comparison analysis. Eur Neuropsychopharmacol. 2014.



Fonte: Autoria própria.

**Figura C** – Fluxograma PRISMA<sup>90</sup> da seleção das revisões sistemáticas incluídas na *overview* sobre eventos cardiometabólicos de antipsicóticos usados no tratamento do transtorno bipolar

Todas as revisões foram avaliadas com o AMSTAR-2<sup>93</sup> e os resultados estão apresentados no **Quadro N**.

**Quadro N.** Avaliação da qualidade metodológica das 12 revisões sistemáticas incluídas na *overview*, empregando-se AMSTAR-2

| Domínio                               | 1   | 2       | 3   | 4       | 5   | 6   | 7       | 8   | 9       | 10  | 11  | 12  | 13  | 14  | 15  | 16  | Avaliação Geral |
|---------------------------------------|-----|---------|-----|---------|-----|-----|---------|-----|---------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------|
| DelBello et al., 2022 <sup>162</sup>  | Sim | Parcial | Sim | Sim     | Não | Não | Não     | Sim | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Baixa           |
| Kim et al., 2021 <sup>163</sup>       | Sim | Não     | Não | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada        |
| Rotella et al., 2020 <sup>164</sup>   | Sim | Não     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não     | Não | Sim     | Não | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim | Moderada        |
| Pillay et al., 2018 <sup>165</sup>    | Sim | Sim     | Não | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim | Parcial | Não | Sim | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Moderada        |
| Krauser et al., 2018 <sup>166</sup>   | Sim | Sim     | Não | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Não | Sim | Não | Não | Não | Não | Sim | Baixa           |
| Pillay et al., 2018 <sup>165</sup>    | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta            |
| Zhu et al., 2017 <sup>167</sup>       | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Não     | Sim | Sim     | Não | Sim | Sim | Não | Não | Sim | Sim | Moderada        |
| Kumar et al., 2013 <sup>168</sup>     | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta            |
| Seida et al., 2012 <sup>169</sup>     | Sim | Parcial | Sim | Parcial | Sim | Sim | Parcial | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta            |
| Vita, 2025 <sup>156</sup>             | Sim | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Não | Sim | Moderada        |
| Pillinger et al., 2020 <sup>170</sup> | Sim | Sim     | Sim | Parcial | Sim | Sim | Não     | Sim | Sim     | Não | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Moderada        |
| Ibragimov et al., 2024 <sup>171</sup> | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim     | Sim | Sim     | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Alta            |

\* Não realizou meta-análise. Domínios críticos: quatro, nove e 11.

1-As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?

2- A revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?

3-Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?

4-Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?

5-Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?

6-Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?

- 7- Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?
- 8- Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?
- 9- Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés em estudos individuais que foram incluídos na revisão?
- 10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?
- 11- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?
- 12- Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?
- 13- Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?
- 14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?
- 15- Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?
- 16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?

**Fonte:** Elaboração própria

As principais características das 12 revisões elencadas são apresentadas no **Quadro O**.

**Quadro O.** Descrição das características das revisões sistemáticas incluídas

| Autor, ano                           | Data da última atualização da busca | População   | Desenhos de estudos primários incluídos | Ferramenta usada para avaliar o risco de viés      | Uso do GRADE para avaliar a certeza da evidência | AMSTAR-2 |
|--------------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--|----------|
| DelBello et al., 2022 <sup>162</sup> | 30/08/2020                          | Depressão Bipolar em uso de antipsicóticos de segunda geração;<br>Adolescentes/Jovens   | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                 | Sim  | Baixa    |
| Kim et al., 2021 <sup>163</sup>      | 15/07/2020                          | Esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo curso inicial, em uso de aripiprazol versus D2 antagonista;<br>Faixa etária não especificada | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                 | Não  | Moderada |
| Rotella et al., 2020 <sup>164</sup>  | 19/12/2019                          | Esquizofrenia ou transtorno bipolar;<br>Faixa etária não especificada   | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                 | Não  | Moderada |
| Pillay et al., 2018* <sup>165</sup>  | 04/2016                             | Esquizofrenia e outros transtornos de comportamento na infância;<br>Crianças, Adolescentes/Jovens                                       | ECR Observacional                       | Outra ECR, Outra Observacional, Ferramenta própria | Não  | Moderada |
| Krause et al., 2018 <sup>166</sup>   | 12/12/2017                          | Esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou transtorno esquizoafetivo;<br>Crianças, Adolescentes                                     | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                 | Não  | Baixa    |

| Autor, ano                            | Data da última atualização da busca | População  | Desenhos de estudos primários incluídos | Ferramenta usada para avaliar o risco de viés         | Uso do GRADE para avaliar a certeza da evidência | AMSTAR-2 |
|---------------------------------------|-------------------------------------|--|---|---|--|----------|
| Pillay et al., 2018 <sup>*165</sup>   | 22/10/2015                          | Esquizofrenia e outros transtornos de comportamento na infância; Crianças, Adolescentes/Jovens           | ECR Observacional                       | Cochrane RoB (ECR), New-Castle Ottawa (Observacional) | Sim  | Alta     |
| Zhu et al., 2017 <sup>167</sup>       | 17/11/2016                          | Esquizofrenia e outros transtornos esquizoafetivos, primeiro episódio; Faixa etária não especificada     | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                    | Sim  | Moderada |
| Kumar et al., 2013 <sup>168</sup>     | 30/11/2011                          | Esquizofrenia e outros transtornos esquizoafetivos; Adolescentes/Jovens                                  | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                    | Sim  | Alta     |
| Seida et al., 2012 <sup>169</sup>     | 28/11/2011                          | Esquizofrenia e outros transtornos de comportamento na infância; Crianças, Adolescentes/Jovens           | ECR Observacional                       | Cochrane RoB (ECR), New-Castle Ottawa (Observacional) | Sim  | Alta     |
| Vita, 2025 <sup>156</sup>             | 31/12/2023                          | Crianças e adolescentes ( $\leq 18$ anos) com TB tipo I e episódio de mania ou misto                     | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                    | Não  | Moderada |
| Pillinger et al., 2020 <sup>170</sup> | 30/06/2019                          | Esquizofrenia e outros transtornos esquizoafetivos, fase aguda; Adulto                                   | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                    | Não  | Moderada |
| Ibragimov et al., 2024 <sup>171</sup> | 14/01/2023                          | Adultos (com idade não inferior a 15 anos) com esquizofrenia ou transtornos do espectro da esquizofrenia | ECR                                     | Cochrane RoB (ECR)                                    | Sim  | Alta     |

\*Atualização de Seida et al., 2012<sup>169</sup>

Na apresentação dos resultados das revisões sistemáticas para os desfechos de interesse, optou-se por não incluir os dados da revisão de Smith et al. (2007)<sup>172</sup> por ser uma revisão sistemática muito antiga e porque a maioria dos seus resultados já foram atualizados em outras revisões incluídas, exceto para alguns resultados para alterações de glicemia e de LDL. Além disso, considerando que a revisão de Seida et al. (2012)<sup>169</sup> foi atualizada pelas publicações Pillay et al. (2017)<sup>173</sup> e Pillay et al. (2018)<sup>165</sup>, também não foram apresentados seus resultados por desfecho.

Segue a síntese das evidências para os medicamentos aripiprazol e lurasidona (enfoque devido ao interesse dos especialistas na reunião de escopo) e demais antipsicóticos.

### **Sobre o aripiprazol**

Os resultados das meta-análises em rede em uma revisão de alta qualidade metodológica (Pillay et al., 2017)<sup>173</sup> sugerem que o risco de eventos adversos cardiometabólicos pode ser maior com o uso de aripiprazol comparado ao placebo, considerando-se os desfechos ganho de peso (DM: 0,88 kg; IC95% 0,26 a 1,50) e alteração no IMC (DM: 0,32 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,11 a 0,55) – dados apresentados na tabela 2. Esses resultados são coerentes com os descritos em comparações diretas de uma revisão de moderada qualidade: maior ganho de peso com aripiprazol (DM: 0,98 kg (IC95% 0,54 a 1,48), qualidade da evidência moderada – Pillay et al., 2018)<sup>165</sup>; maior risco de apresentar ganho de peso acima de 7% do basal (RR: 3,01; IC95% 1,33 a 7,10, qualidade da evidência baixa – Pillay et al., 2018)<sup>165</sup>; alteração do IMC em relação ao basal (DM: 0,33 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,07 a 0,67, qualidade da evidência baixa – Pillay J., et al., 2018)<sup>165</sup>. Esse resultado já seria esperado à medida que a classe de antipsicóticos vem sendo associada a um aumento de peso e de IMC.

Também na revisão de Pillay et al. (2017)<sup>173</sup>, os resultados das meta-análises em rede sugerem que o risco de eventos adversos cardiometabólicos pode ser maior com o uso de olanzapina quando comparada a aripiprazol uma vez que o ganho de peso se mostrou superior (DM: 3,24 kg; IC95% 2,38 a 4,17) e também foi observada alteração de IMC (DM: 1,19 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,90 a 2,56). Esse resultado foi confirmado na comparação direta apresentada na revisão sistemática de moderada qualidade conduzida por Kim et al., (2021)<sup>163</sup>, a qual mostrou que o ganho de peso foi menor para aripiprazol comparado a olanzapina (DMP: -0,73; IC95% -0,93 a -0,52 – considerando 441 pacientes de 2 ECR, qualidade da evidência não relatada).

Da mesma forma, Pillay et al. (2017)<sup>173</sup>, relatou que a risperidona levaria a maior ganho de peso (DM: 0,98 kg; IC95% 0,25 a 1,75) e alteração do IMC em relação ao basal (DM: 0,27 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,01 a 0,56) quando comparada ao aripiprazol. O que foi confirmado em meta-análises *pairwise*, através do maior ganho de peso (Kim et al., 2021)<sup>163</sup> e de uma maior alteração no IMC em relação ao basal (Rotella et al., 2020)<sup>164</sup>. Esses resultados estão disponíveis na tabela 3 e a qualidade do corpo de evidências não foi relatado. Ainda assim, chama a atenção que os resultados são bem menos expressivos que aqueles observados na comparação entre aripiprazol e olanzapina. Ainda, os resultados das meta-análises em rede em uma revisão de alta qualidade metodológica (Pillay et al., 2017)<sup>173</sup> mostram que o risco de eventos adversos cardiometabólicos pode ser maior para clozapina em relação ao aripiprazol, devido ao aumento do IMC (DM: 1,65 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,21 a 3,05). A quetiapina, por sua vez, também foi associada em uma meta-análise *pairwise* ao aumento do IMC basal, em relação ao aripiprazol (DM: 0,80 kg/m<sup>2</sup>; IC95% 0,02 a 1,58; qualidade da evidência não relatada).

De forma geral, os resultados relatados nas revisões focam no ganho de peso e aumento de IMC. Ainda que algumas das revisões sistemáticas reportem resultados para incidência de



diabetes, de infarto agudo do miocárdio e de acidente vascular cerebral, nesses casos o que se tem é a descrição de resultados de estudos primários únicos e sem que tenham sido observados diferenças estatisticamente significativas para nenhuma das comparações e desfechos. Das RS identificadas, apenas a de Vita et al., 2025<sup>156</sup> fornece resultados para a comparação direta de aripiprazol e placebo para desfechos de ganho de peso, ganho de peso >7% e alteração de IMC. No entanto, para essas comparações considerou apenas 1 ECR (este ECR também foi considerado na revisão de Pillay et al. (2017)<sup>173</sup> e todos os resultados não apresentaram diferença estatisticamente significativa – o que pode ser resultado de um tempo de seguimento insuficiente, mas o resultado também não foi expressivo nas revisões que consideraram estudos observacionais.

### Sobre a lurasidona

A meta-análise em rede da revisão sistemática conduzida por Pillay et al. (2017)<sup>173</sup> não mostrou diferença estatisticamente significativa para os desfechos ganho de peso, ganho de peso acima de 7%, alteração de LDL-colesterol e de glicemia ao comparar lurasidona e placebo. Esses resultados foram confirmados pela revisão sistemática de DelBello et al. (2022)<sup>162</sup> que reportou os resultados de um ensaio clínico onde a chance de ganho de peso acima de 7% foi semelhante (certeza de evidência moderada) entre lurasidona e placebo, assim como também para alteração da glicemia em jejum (certeza de evidência moderada), enquanto foi relatado redução de LDL-colesterol para os pacientes em uso de lurasidona (DM: -5,90 md/dL; IC95% -10,49 a -1,31 – certeza da evidência alta).

Os resultados das meta-análises em rede em uma revisão sistemática de alta qualidade (Pillay et al., 2017)<sup>173</sup> mostram que o risco cardiometabólico pode ser maior com o uso de olanzapina em relação a lurasidona, uma vez que leva a um aumento mais significativo do peso (DM: -3,66 kg; IC95% -5,59 a -1,85 – resultados apresentados na tabela 4) mesmo sem que tenha sido observada diferença estatisticamente significativa para alteração de IMC. Não foram relatados resultados de comparação em meta-análises *pairwise* para esses fármacos.

Também a revisão de Pillay et al. (2017)<sup>173</sup> evidenciou que a lurasidona leva a uma maior alteração no IMC comparada a clozapina (DM: -1,82 kg/m<sup>2</sup>; IC95% -3,28 a -0,35 – resultado de comparação em meta-análise em rede) ainda que o ganho de peso não tenha mostrado ser inferior. Não foram relatados resultados em meta-análise *pairwise* para essa comparação.

Não foram observadas diferenças no aumento do risco cardiometabólico na comparação entre lurasidona e aripiprazol nos resultados das meta-análises em rede (Pillay et al., 2017)<sup>173</sup> e não foram relatados resultados em meta-análise *pairwise* para tal comparação. Também não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas para os desfechos ganho de peso acima de 7%, alteração da glicemia em jejum e alteração de LDL na comparação entre quetiapina e lurasidona (meta-análise em rede) e para os desfechos alteração de IMC e infarto agudo do miocárdio (Rotella et al., 2020)<sup>164</sup> relatando dados de um ECR em ambos os casos).

Pillay et al. (2017)<sup>173</sup> em sua meta-análise em rede não evidenciou diferença entre lurasidona e risperidona para os desfechos ganho de peso e alteração de IMC (tabela 4), enquanto a revisão de Rotella et al. (2020)<sup>164</sup>, reportando os resultados de um ECR, mostra aumento do IMC com o uso da risperidona, mas sem observar diferença estatisticamente significativa para alteração da glicemia em jejum e a chance de ter um acidente vascular cerebral.

### Sobre os demais medicamentos

Todos os resultados estão disponíveis no **Resumo** ao final deste Apêndice.

## Revisão sistemática sobre eletroconvulsoterapia para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar refratário ao tratamento e com risco aumentado para suicídio

Foi solicitada a revisão das evidências sobre eletroconvulsoterapia (ECT) para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Bipolar, em atendimento a solicitação do painel de especialistas presentes na reunião de escopo. Neste encontro, realizado com metodologistas, especialistas e técnicos do Ministério da Saúde, foi acordado que seria realizada avaliação da ECT para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar com foco em questões de segurança e melhora de critérios relacionados à ideação suicida.

Dessa forma, foi conduzida uma revisão sistemática considerando o uso de ECT em população com transtorno, depressão e quadro maníaco bipolares com foco em questões de segurança e melhora de critérios relacionados à ideação suicida. O **Quadro P** descreve a pergunta PICO dessa revisão sistemática.

**Quadro P.** Pergunta PICO da revisão sistemática sobre eletroconvulsoterapia no tratamento de pacientes com transtorno bipolar.

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| <b>População</b>                | Pacientes com transtorno bipolar.   |
| <b>Intervenção (tecnologia)</b> | Eletroconvulsoterapia em monoterapia ou associação com outras intervenções, desde que estas estivessem presentes no grupo controle, permitindo análise dos efeitos da ECT isoladamente.   |
| <b>Comparador</b>               | placebo (ou “sham”), alternativas terapêuticas disponíveis no SUS (no PCDT do transtorno afetivo bipolar do tipo I de 2016, vigente no momento de elaboração deste PTC, estão descritas algumas opções para essa doença: lítio, ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, risperidona, quetiapina, olanzapina, clozapina, haloperidol e fluoxetina) ou grupos controles que não utilizaram ECT.  |
| <b>Desfechos (outcomes)</b>     | Efeitos desejáveis:<br>(i) Redução dos escores na escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)<br>(ii) Redução dos escores no item 10 da escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)<br>(iii) Redução dos escores da escala Beck Depression Inventory (BDI)<br><br>Efeitos indesejáveis:<br>(iv) Mortes por todas as causas<br>(v) Mortes por suicídio<br>(vi) Ocorrência de efeitos adversos graves cognitivos<br>(vii) Ocorrência de efeitos adversos graves cardiovasculares<br>(viii) Desistência ou descontinuação por qualquer razão |
| <b>Delineamento de estudo</b>   | Para que não fossem perdidas quaisquer evidências sobre o tema dessa revisão, foram considerados todos os tipos de delineamento de estudo desde que tivessem um grupo controle. Portanto, buscou-se ensaios clínicos randomizados (ECRs) paralelos ou cruzados, ensaios clínicos não randomizados e estudos observacionais (transversais, coorte, caso controle) que avaliassem ou descrevessem os resultados para o tratamento com ECT em pacientes diagnosticados com transtorno bipolar.   |

Os desfechos elencados foram considerados de alta relevância para a análise da pergunta de pesquisa, a fim de sustentar a resposta sobre a eficácia, segurança e tolerabilidade da ECT para a população de interesse. São ele:

- Eficácia: redução dos escores das escalas abaixo.

- Escala *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS): questionário de diagnóstico de 10 itens para mensuração da gravidade dos episódios depressivos em pacientes com transtornos do humor. O questionário inclui perguntas sobre os sintomas de tristeza aparente, tristeza relatada, tensão interna, redução de sono, redução de apetite, dificuldades de concentração, lassitude, incapacidade de sentir, pensamentos pessimistas e pensamentos suicidas. Esses itens são clinicamente avaliados em uma escala Likert de sete pontos e são somados a uma pontuação total que varia de 0 a 60 pontos, onde zero indica a inexistência de traços de depressão, enquanto o escore mais alto indica maior gravidade da depressão<sup>174, 175</sup>.

- Escala *Beck Depression Inventory* (BDI): questionário de auto-relato para análise da intensidade dos sintomas depressivos. Existem três versões da escala, que correspondem a BDI original, publicada em 1961, a BDI-1A e a BDI-II, publicada em 1996. A escala original consiste em 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3 pontos. O questionário inclui perguntas sobre humor (tristeza), pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, senso de punição, autodepreciação, auto acusações, desejos autopunitivos (ideação suicida), crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição de trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática e diminuição de libido. A pontuação total varia de 0 a 63 pontos, onde o escore mais alto indica maior gravidade da depressão<sup>176, 177</sup>.

- Segurança: ocorrência de eventos adversos graves cognitivos e cardiovasculares.

- Tolerabilidade: desistência ou descontinuação por qualquer razão.

- Mortalidade: mortes por todas as causas e mortes por suicídio.

Com base na pergunta PICO estruturada, foi realizada uma busca em 11 de março de 2022 (atualizada em 02/01/2025), sem restrição para comparadores, desfechos, tipos de estudo e tipo de ECT aplicado. Foram pesquisadas as seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (via BVS). Nesta etapa, não houve nenhuma restrição de idiomas e formato ou data das publicações. O **Quadro Q** apresenta as estratégias de busca utilizadas para identificar as referências e o número de publicações encontradas.

**Quadro Q.** Estratégias de busca da revisão sistemática sobre eletroconvulsoterapia no tratamento de pacientes com transtorno bipolar.

| Bases de dados       | Estratégias   | Resultado |
|----------------------|---|-----------|
| MEDLINE (via Pubmed) | ((("Electroconvulsive Therapy"[MeSH]) OR ("Electroconvulsive Therapy"[All Fields]) OR ("Electroconvulsive Therapies"[All Fields]) OR ("Therapies, Electroconvulsive"[All Fields]) OR ("Therapy, Electroconvulsive"[All Fields]) OR ("Electroshock Therapy"[All Fields]) OR ("Electroshock Therapies"[All Fields]) OR ("Therapies, Electroshock"[All Fields]) OR ("Therapy, Electroshock"[All Fields]) OR ("Convulsive Therapy, Electric"[All Fields]) OR ("Convulsive Therapies, Electric"[All Fields]) OR ("Electric Convulsive Therapies"[All Fields]) OR ("Electric Convulsive Therapy"[All Fields]) OR ("Therapies, Electric Convulsive"[All Fields]) OR ("Therapy, Electric Convulsive"[All Fields]) OR ("Shock Therapy, Electric"[All Fields]) OR ("Electric Shock Therapies"[All Fields]) OR ("Electric Shock Therapy"[All Fields]) OR ("Shock Therapies, Electric"[All Fields]) OR ("Therapies, Electric Shock"[All Fields]) OR ("Therapy, Electric Shock"[All Fields]) OR ("ECT (Psychotherapy)"[All Fields]) OR ("ECT"[All Fields]) OR ("Psychotherapy"[All Fields])) AND | 2.055     |

| Bases de dados   | Estratégias   | Resultado |
|------------------|---|-----------|
|                  | ((("Bipolar Disorder"[Mesh]) OR ("Bipolar Disorder"[All Fields]) OR ("Bipolar Disorders"[All Fields]) OR ("Disorder, Bipolar"[All Fields]) OR ("Affective Psychosis, Bipolar"[All Fields]) OR ("Bipolar Affective Psychosis"[All Fields]) OR ("Psychoses, Bipolar Affective"[All Fields]) OR ("Psychosis, Bipolar Affective"[All Fields]) OR ("Manic-Depressive Psychosis"[All Fields]) OR ("Manic Depressive Psychosis"[All Fields]) OR ("Psychosis, Manic-Depressive"[All Fields]) OR ("Bipolar Mood Disorder"[All Fields]) OR ("Bipolar Mood Disorders"[All Fields]) OR ("Disorder, Bipolar Mood"[All Fields]) OR ("Mood Disorder, Bipolar"[All Fields]) OR ("Psychoses, Manic-Depressive"[All Fields]) OR ("Psychoses, Manic Depressive"[All Fields]) OR ("Depression, Bipolar"[All Fields]) OR ("Bipolar Depression"[All Fields]) OR ("Manic Depression"[All Fields]) OR ("Depression, Manic"[All Fields]) OR ("Depressions, Manic"[All Fields]) OR ("Manic Disorder"[All Fields]) OR ("Disorder, Manic"[All Fields]) OR ("Manic Disorders"[All Fields]) OR ("Mania"[Mesh]) OR ("Mania"[All Fields]) OR ("Manias"[All Fields]) OR ("Manic State"[All Fields]) OR ("Hypomanic Episode"[All Fields]) OR ("Hypomanic Episodes"[All Fields]) OR ("Hypomania"[All Fields]) OR ("Hypomanias"[All Fields]) OR ("Manic Episode"[All Fields]) OR ("Episode, Manic"[All Fields]) OR ("Manic Episodes"[All Fields]))) |           |
| EMBASE           | #1 'bipolar disorder'/exp OR 'bipolar disorder' OR 'bipolar affective disorder' OR 'bipolar and related disorders' OR 'bipolar illness' OR 'bipolar psychosis' OR 'depression, manic' OR 'manic depressive' OR 'manic depressive disorder' OR 'manic depressive illness' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive reaction' OR 'manic depressive syndrome' OR 'manic depressive psychosis' OR 'manic depressive syndrome' OR 'psychosis, manic depressive'  | 106.735   |
|                  | #2 'mania'/exp OR 'manic behavior' OR 'manic disorder' OR 'manic episode'   | 111.053   |
|                  | #3 'bipolar mania'/exp OR 'bipolar mania' OR 'mania, bipolar'   | 2.497     |
|                  | #4 (#1 OR #2 OR #3)   | 117.942   |
|                  | #5 'electroconvulsive therapy'/exp OR 'electroconvulsive therapy' OR 'ECT' OR 'electric convulsive therapy' OR 'electroconvulsant therapy' OR 'electroconvulsive shock therapy' OR 'electroconvulsive treatment' OR 'electroshock therapy' OR 'electroshock treatment'  | 35.739    |
|                  | #6 'convulsive therapy'/exp OR 'convulsive therapy'   | 27.842    |
|                  | #7 'electric shock'/exp OR 'electric shock' OR 'electrical shock' OR 'electroconvulsive shock' OR 'electroplexy' OR 'electroshock' OR 'electric' OR 'shock' OR 'electroconvulsive'  | 807.894   |
|                  | #8 (#5 OR #6 OR #7)   | 817.281   |
|                  | #9 (#4 AND #8)  | 5.972     |
|                  | #10 (#9 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim))  | 2.158     |
| Cochrane CENTRAL | #1 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees  | 3.658     |
|                  | #2 'Bipolar Disorder' OR 'Psychoses, Manic-Depressive' OR 'Psychosis, Manic-Depressive' OR 'Disorder, Bipolar Mood' OR 'Bipolar Mood Disorder' OR 'Psychosis, Bipolar Affective' OR 'Bipolar Affective Psychosis' OR 'Mood Disorder, Bipolar' OR 'Psychosis, Manic Depressive' OR 'Bipolar Disorders' OR 'Psychoses, Manic Depressive' OR 'Manic-Depressive Psychosis' OR 'Affective Psychosis, Bipolar' OR 'Manic Depressive Psychosis' OR 'Psychoses, Bipolar Affective' OR 'Disorder, Bipolar' OR 'Bipolar Mood Disorders' OR 'Disorder, Manic' OR 'Manic Disorder' OR 'Manic Disorders' OR 'Depressions, Manic' OR 'Manic Depression' OR 'Depression, Manic' OR 'Bipolar Depression' OR 'Depression, Bipolar'   | 9.354     |
|                  | #3 MeSH descriptor: [Mania] explode all trees   | 64        |
|                  | #4 'Mania' OR 'Manic Episodes' OR 'Manic Episode' OR 'Episode, Manic' OR 'Hypomanic Episode' OR 'Hypomanic Episodes' OR 'Manic State' OR 'Manias' OR 'Hypomanias' OR 'Hypomania'  | 3.814     |
|                  | #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)   | 10.237    |
|                  | #6 MeSH descriptor: [Electroconvulsive Therapy] explode all trees   | 791       |
|                  | #7 'Electroconvulsive Therapy' OR 'Convulsive Therapies, Electric' OR 'ECT (Psychotherapy)' OR 'Electric Convulsive Therapies' OR 'Therapies, Electric Convulsive' OR   | 2.631     |

| Bases de dados   | Estratégias   | Resultado |
|------------------|---|-----------|
|                  | 'Therapy, Electroshock' OR 'Therapies, Electroshock' OR 'Therapy, Electric Shock' OR 'Electric Shock Therapy' OR 'Therapy, Electroconvulsive' OR 'Electric Shock Therapies' OR 'Electroshock Therapies' OR 'Electroconvulsive Therapies' OR 'Shock Therapy, Electric' OR 'Shock Therapies, Electric' OR 'Electric Convulsive Therapy' OR 'Therapy, Electric Convulsive' OR 'Convulsive Therapy, Electric' OR 'Electroshock Therapy' OR 'Therapies, Electroconvulsive' OR 'Therapies, Electric Shock'  |           |
|                  | #8 MeSH descriptor: [Electroshock] explode all trees  | 3.062     |
|                  | #9 'Electroconvulsive Shock' OR 'Shocks, Electroconvulsive' OR 'Shock, Electroconvulsive' OR 'Electroshocks' OR 'Electroconvulsive Shocks'  | 93        |
|                  | #10 (#6 OR #7 OR #8 OR #9)  | 4.840     |
|                  | #11 (#5 AND #10)  | 444       |
| LILACS (via BVS) | ((Mh:"electroconvulsive therapy" OR (electroconvulsive therapy) OR (eletroconvulsoterapia) OR (terapia electroconvulsiva) OR (électroconvulsivothérapie) OR (ECT (psicoterapia)) OR (eletrochoquetapia) OR (terapia electroconvulsiva) OR (terapia por choque elétrico) OR (terapia por eletrochoque) OR Mh:"electroshock" OR (electroshock) OR (eletrochoque) OR (electrochoque) OR (choque elétrico) OR (choque eletroconvulsivo) OR (eléctrochoc))) AND ((Mh:"bipolar disorder" OR (bipolar disorder) OR (transtorno bipolar) OR (trastorno bipolar) OR (trouble bipolaire) OR (depressão bipolar) OR (depressão maníaca) OR (psicose afetiva bipolar) OR (psicose maníaco-depressiva) OR (transtorno bipolar do humor) OR (transtorno maníaco) OR Mh:"mania" OR (mania) OR (manía) OR (manie) OR (episódio hipomaníaco) OR (episódio maníaco) OR (estado de loucura) OR (hipomania))) | 32        |
| TOTAL            |   | 4.689     |

Fonte: autoria própria.

Após a busca, todas as citações identificadas foram extraídas no Mendeley® e as duplicatas foram removidas. Após um teste piloto, os títulos e resumos foram então selecionados por dois ou mais revisores independentes para avaliação em relação aos critérios de inclusão para a revisão, por meio do Rayyan®<sup>89</sup>.

Os critérios de inclusão adotados foram: (a) Tipos de participantes: pacientes com transtorno bipolar; (b) Tipo de intervenção: eletroconvulsoterapia, sem limitá-la pelo tipo do procedimento; (c) Tipos de estudos: foram considerados estudos de quaisquer delineamentos desde que tivessem grupo controle; (d) Desfechos: redução dos escores nas escalas Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) e Beck Depression Inventory (BDI); ocorrência de efeitos adversos graves cognitivos e cardiovasculares; desistência ou descontinuação por qualquer razão; mortes por todas as causas; e mortes por suicídio. Para os desfechos de efeitos adversos graves cognitivos e cardiovasculares, destaca-se que não foram considerados estudos que realizaram a avaliação da função cognitiva por meio de instrumentos/escalas não foram considerados, por entender que se tratava de resultados para efetividade e não para segurança, que foi o proposto pela pergunta de pesquisa.

Foram excluídas revisões sistemáticas e narrativas (tipo de estudo), bem como estudos que não avaliassem a ECT como tecnologia principal para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar e/ou não analisassem os desfechos de interesse elencados neste PTC (assunto); e não foram incluídas referências publicadas em outros idiomas que não português, espanhol e inglês.

O texto completo das citações selecionadas foi avaliado em detalhes em relação aos critérios de elegibilidade por dois ou mais revisores independentes. As razões para a exclusão de fontes de evidência a partir da leitura do texto completo foram registradas e relatadas no **Quadro**



R. Quaisquer discordâncias que surgissem entre os revisores em cada etapa do processo de seleção foram resolvidas através de discussão, ou por um terceiro revisor. Os resultados da pesquisa e do processo de inclusão do estudo foram relatados por completo e apresentados em formato fluxograma sugerido pela *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA)<sup>90</sup>.

**Quadro R.** Lista de estudos excluídos na elegibilidade por texto completo e motivo de exclusão.

| Referências cujo texto completo não foi identificado   |
|--|
| May A. The challenges of treating catatonia in pregnancy. J Neuropsychiatry Clin Neurosci [Internet]. 2014;26(2):5. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71773251&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71773251&amp;from=export</a>  |
| Sainsbury MJ. ELECTROPLEXY IN FIRST ATTACKS OF DEPRESSION OVER THE AGE OF FIFTY. Med J Aust. 1964 Jun;1:950–2.   |
| Avery D, Winokur G. The efficacy of electroconvulsive therapy and antidepressants in depression. Biol Psychiatry. 1977 Aug;12(4):507–23.   |
| Castel B, Chamorro L, Olivares D, Huertas D. [The use of electroconvulsive therapy in acute services at the general hospital]. Actas Esp Psiquiatr. 2000;28(2):88–95.  |
| Black DW, Winokur G, Nasrallah A. Treatment of mania: a naturalistic study of electroconvulsive therapy versus lithium in 438 patients. J Clin Psychiatry. 1987 Apr;48(4):132–9.   |
| Sánchez de Carmona Luna Y Parra M, Pérez Agraz F, Nicolini Sánchez H. Clinical experience with electroconvulsive therapy at the Instituto Mexicano de Psiquiatria. Arch Med Res. 1996;27(3):339–43.  |
| Ikeji OC, Ohaeri JU, Osahon RO, Agidee RO. Naturalistic comparative study of outcome and cognitive effects of unmodified electro-convulsive therapy in schizophrenia, mania and severe depression in Nigeria. East Afr Med J. 1999 Nov;76(11):644–50.  |
| Morcos N, Maixner S, Maixner DF. Electroconvulsive Therapy for Bipolar Depression in Older Adults. J ECT. 2021 Sep;37(3):182–8.  |
| Schneekloth TD, Rummans TA, Logan KM. Electroconvulsive therapy in adolescents. Convuls Ther [Internet]. 1993;9(3):158–66. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L23284747&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L23284747&amp;from=export</a>   |
| McCabe MS, Norris B. ECT versus chlorpromazine in mania. Biol Psychiatry. 1977 Apr;12(2):245–54.   |
| Salagre E, Rohde C, Østergaard SD. Self-Harm and Suicide Attempts Preceding and Following Electroconvulsive Therapy: A Population-Based Study. J ECT. 2022 Mar;38(1):13–23.  |
| Schiele BC, Schneider RA. The selective use of electroconvulsive therapy in manic patients. Dis Nerv Syst. 1949 Oct;10(10):291–7.  |
| Erfurth A, Michael N. Treatment of bipolar disorders. Electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation. Psycho [Internet]. 2000;26(10):507–9. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L30840566&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L30840566&amp;from=export</a>   |
| Lü Q-Y, Bao C-X, Ren J-J, Zhang C, Chen X-Y, Geng R-J, et al. Effect of modified electroconvulsive treatment on oxidative stress parameters in patients with bipolar disorder. J Shanghai Jiaotong Univ (Medical Sci) [Internet]. 2017;37(10):1357–61. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L619721665&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L619721665&amp;from=export</a> |
| Moreno RA, Soares MB de M, Moreno DH, Lafer B, Pricoli V. Eletroconvulsoterapia em pacientes bipolares resistentes TT - Electroconvulsive therapy in patients with resistant bipolar disorder. Rev Psiquiatr clín (São Paulo) [Internet]. 1998;25(1):50–3. Available from: <a href="http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n1/projp251.htm">http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol25/n1/projp251.htm</a>   |
| Colín Piana R. Terapia electroconvulsiva TT - Electroconvulsive therapy. Rev méd La Salle [Internet]. 1986;7(25):29–39. Available from: <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-102223">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-102223</a>  |
| Delineamento de estudo (n = 83)  |
| Adachi R, Yang C. Electroconvulsive Therapy for Traumatic Brain Injury and Schizoaffective Disorder. Vol. 13, Cureus. 2021. p. e16390.   |
| Ahmad H, Soldani F. Risk-benefit & decision analyses of electroconvulsive therapy (ECT) in treatment refractory depression. Bipolar Disord [Internet]. 2013;15:102–3. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71096533&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71096533&amp;from=export</a>  |
| Aksoy-Poyraz C, Ozdemir A, Ozmen M, Arikan K, Ozkara C. Electroconvulsive therapy for bipolar depressive and mixed episode with high suicide risk after epilepsy surgery. Epilepsy Behav. 2008 Nov;13(4):707–9.  |



|   |
|---|
| Anand S. Ultrabrief Electroconvulsive Therapy for Manic Episodes of Bipolar Disorder. <i>J ECT</i> . 2016 Dec;32(4):267–9.  |
| Antonio Bozutti L, Gallucci-Neto J, Luiz Marchetti R. Electroconvulsive therapy for mania associated with Wilson disease: Improvement in psychiatric and motor symptoms. <i>Clin Park Relat Disord</i> . 2021;4:100090.   |
| Arora M, Praharaj SK, Prakash R. [Electroconvulsive therapy for multiple major self-mutilations in bipolar psychotic depression]. <i>Turk Psikiyatri Derg</i> . 2008;19(2):209–12.  |
| Awasthy N, Chand K. Subdural hematoma - A complication of electro convulsive therapy. <i>Pakistan J Med Sci</i> [Internet]. 2005;21(4):491–3. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L43351819&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L43351819&amp;from=export</a>   |
| Bastiampillai T, Khor LJ, Dhillon R. Complicated management of mania in the setting of undiagnosed obstructive sleep apnea. <i>J ECT</i> . 2011 Mar;27(1):e15–6.  |
| Benjelloun G, Jehel L, Abgrall G, Pelissolo A, Allilaire J. [Acute catatonic syndrome after neuroleptic malignant syndrome]. <i>Encephale</i> . 2005;31(6 Pt 1):705–9.  |
| Berner J, Elsea S. Cerebrospinal fluid metabolomics uniquely identifies pathways suggesting risk for anesthesia reactions during electroconvulsive therapy for bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> . 2020 Dec;22(8):874–5.  |
| Bhat SK, Acosta D, Swartz CM. Postictal asystole during ECT. <i>J ECT</i> . 2002 Jun;18(2):103–6.   |
| Blanken MAJT, Oudega ML, Schouws SNTM, van Zanten JS, Gatchel JR, Regenold WT, et al. Is ECT a viable option to treat depression in older adults with bipolar disorder who are vulnerable to cognitive side effects? <i>Bipolar Disord</i> . 2021 Mar;23(2):218–20.   |
| Busby KK, Dines PL, Poreh A, Sajatovic M. Assessment of mood and cognitive functioning in older adults with bipolar and unipolar depression who are undergoing an acute course of electroconvulsive therapy (ECT). <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> [Internet]. 2011;19(3):S74–5. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70372536&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70372536&amp;from=export</a> |
| Carr V, Dorrington C, Schrader G, Wale J. The use of ECT for Mania in Childhood Bipolar Disorder. <i>Br J Psychiatry</i> [Internet]. 1983 Oct 29;143(4):411–5. Available from: <a href="https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000200585/type/journal_article">https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007125000200585/type/journal_article</a>  |
| Casey DA. Electroconvulsive therapy and Friedreich’s ataxia. <i>Convuls Ther</i> [Internet]. 1991;7(1):45–7. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L21111218&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L21111218&amp;from=export</a>  |
| Chandra PA, Golduber G, Chuprun D, Chandra AB. Tako-tsubo cardiomyopathy following electroconvulsive therapy. <i>J Cardiovasc Med (Hagerstown)</i> . 2009 Apr;10(4):333–5.  |
| Chanpattana W. Combined ECT and clozapine in treatment-resistant mania. <i>J ECT</i> . 2000 Jun;16(2):204–7.  |
| Chen C-S, Lin S-L, Chang C-L. Electroconvulsive therapy for extreme mania in pregnancy. <i>West Indian Med J</i> [Internet]. 2016;65(3):569–71. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L619229181&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L619229181&amp;from=export</a>   |
| Cho D. An abnormal electrocardiogram that is shocking. <i>J Hosp Med</i> [Internet]. 2010;5:125. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71753318&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71753318&amp;from=export</a>  |
| Croarkin PE, McCaffrey P, McClintock SM, Rodez C, Husain MM. Electroconvulsive therapy in child and adolescent psychiatry. <i>Curr Psychiatry Rev</i> [Internet]. 2009;5(4):298–305. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L355641886&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L355641886&amp;from=export</a>  |
| Daoud M, Azzouz Z, Ben Fadhel S, Taamallah A, Tounsi AA, Bouzid R. The place of electroconvulsive therapy for melancholic patients with dementia. <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2018;48:S408–9. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L622873713&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L622873713&amp;from=export</a>   |
| De Alvarenga PG, Soares MM, Issler C, Lotufo-Neto F. Mixed affective state: Implications for diagnosis and therapeutics. <i>Rev Psiquiatr Clin</i> [Internet]. 2005;32(6):336–40. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L43374397&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L43374397&amp;from=export</a>   |
| Elias A, Abidi N, Bhat R. Ultrabrief ECT for mania. <i>Brain Stimul</i> [Internet]. 2015;8(2):427. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71912088&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71912088&amp;from=export</a>  |
| Everman DB, Stoudemire A. Bipolar disorder associated with Klinefelter’s syndrome and other chromosomal abnormalities. <i>Psychosomatics</i> . 1994;35(1):35–40.  |
| Fink M. ECT in long-term follow-up of BPD. Vol. 30, <i>Biological psychiatry</i> . United States; 1991. p. 1172–3.  |
| Finnerty M, Levin Z, Miller LJ. Acute manic episodes in pregnancy. <i>Am J Psychiatry</i> . 1996 Feb;153(2):261–3.  |
| Ghanizadeh A, Ghanizadeh M-J, Moini R, Ekramzadeh S. Association of vaginal bleeding and electroconvulsive therapy use in pregnancy. <i>J Obstet Gynaecol Res</i> . 2009 Jun;35(3):569–71.  |

Greenberg LB, Anand A, Roque CT, Grinberg Y. Electroconvulsive therapy and cerebral venous angioma. *Convuls Ther* [Internet]. 1986;2(3):197–202. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L16044771&from=export>

Gupta S, Austin R, Devanand DP. Lithium and maintenance electroconvulsive therapy. *J ECT*. 1998 Dec;14(4):241–4.

Guze BH, Weinman B, Diamond RP. Use of ECT to Treat Bipolar Depression in a Mental Retardate with Cerebral Palsy. *Convuls Ther*. 1987;3(1):60–4.

Hanin B, Srouf N, Margolin J, Braun P, Levitin A-L, Ritsner M. Electroconvulsive Therapy in Mania: Successful Outcome Despite Short Duration of Convulsions. *Convuls Ther*. 1993;9(1):50–3.

HASTINGS DW. Circular manic-depressive reaction modified by “prophylactic electroshock”. *Am J Psychiatry*. 1961 Sep;118:258–60.

Heeramun V, Baloch T, Chakrabarty A. ECT treatment for catatonia resulting in mania. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2016;28(3):e46–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L612157207&from=export>

Huber JP, Burke D. ECT and lithium in old age depression - cause or treatment of rapid cycling? *Australas psychiatry Bull R Aust New Zeal Coll Psychiatr*. 2015 Oct;23(5):500–2.

Husain MM, Meyer DE, Muttakin MH, Weiner MF. Maintenance ECT for treatment of recurrent mania. Vol. 150, *The American journal of psychiatry*. United States; 1993. p. 985.

Jaffe RL, Rives W, Dubin WR, Roemer RA, Siegel L. Problems in maintenance ECT in bipolar disorder: Replacement by lithium and anticonvulsants. *Convuls Ther* [Internet]. 1991;7(4):288–94. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L22026395&from=export>

Jiam NT, Li D, Kramer K, Limb CJ. Preserved Cochlear Implant Function After Multiple Electroconvulsive Therapy Treatments. *Laryngoscope*. 2021 May;131(5):E1695–8.

Kaido T, Noda T, Otsuki T, Kaneko Y, Takahashi A, Nakai T, et al. Titanium alloys as fixation device material for cranioplasty and its safety in electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2011 Mar;27(1):e27–8.

Kessler RJ. Electroconvulsive therapy for affective disorders in persons with mental retardation. *Psychiatr Q*. 2004;75(1):99–104.

Kho KH. Treatment of rapid cycling bipolar disorder in the acute and maintenance phase with ECT. *J ECT*. 2002 Sep;18(3):159–61.

Klapheke MM. Clozapine, ECT, and schizoaffective disorder, bipolar type. *Convuls Ther* [Internet]. 1991;7(1):36–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L21111216&from=export>

Kramer BA. A seasonal schedule for maintenance ECT. *J ECT* [Internet]. 1999;15(3):226–31. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L129557685&from=export>

Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S, Kifune A, Yuuki N, et al. Spikes immediately after electroconvulsive therapy in psychotic patients. *Clin Electroencephalogr*. 2003 Jan;34(1):23–7.

Kurani AP, Kellner CH, Turbin RE, Serodio P, Sheren LB, Tannen B. Transient visual loss after right unilateral ECT. *J ECT*. 2005 Sep;21(3):186–7.

Kurland HD. ECT and Acu-EST in the treatment of depression. *Am J Chin Med*. 1976;4(3):289–92.

LaGrone D. ECT in Secondary Mania, Pregnancy, and Sickle Cell Anemia. *Convuls Ther*. 1990;6(2):176–80.

Lally J, McDonald C. Refractory mania and inability to consent: an important role for involuntary ECT. *Ir J Psychol Med*. 2013 Mar;30(1):73–6.

Li T-C, Chiu H-W, Su P-Y, Chang C-W. Rapid control of manic symptoms during combination of electroconvulsive therapy and lithium. Vol. 23, *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. United States; 2011. p. E18.

Ling T 3rd, Manepalli J, Grossberg G. Electroconvulsive therapy in the presence of a metallic skull plate after meningioma resection. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):136–8.

Lippmann SB, Tao CA. Electroconvulsive therapy and lithium: Safe and effective treatment. *Convuls Ther* [Internet]. 1993;9(1):54–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L23099083&from=export>

Malmquist CP, Matthews JH. Electroshock therapy in high-risk patients. *Am J Psychiatry*. 1966 May;122(11):1265–9.

Mané A, Sánchez-Gistau V, Baeza I, Morer A, Vázquez M, Prieto T, et al. Electroconvulsive therapy use in young people. *Rev Psiquiatr la Fac Med Barcelona* [Internet]. 2004;31(5):229–32. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L40203720&from=export>

Marazziti D, Lenzi A, Raffaelli S, Falcone MF, Aglietti M, Cassano GB. A single electroconvulsive treatment affects platelet serotonin uptake in bipolar I patients. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 1993 Mar;3(1):33–6.

|  |
|--|
| McDonald WM, Thompson TR. Treatment of mania in dementia with electroconvulsive therapy. <i>Psychopharmacol Bull.</i> 2001;35(2):72–82.  |
| Modak T, Kumar S, Pal A, Gupta R, Pattanayak RD, Khandelwal SK. Chlorpromazine as Prophylaxis for Bipolar Disorder with Treatment- and Electroconvulsive Therapy-Refractory Mania: Old Horse, New Trick. Vol. 39, <i>Indian journal of psychological medicine.</i> 2017. p. 539–41.  |
| Nagalla ML, Akinyemi E, Hosanagar A, Demskey P, Nafiu I. Manic delirium-treatment considerations. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> [Internet]. 2014;22(3):S77. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71441990&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71441990&amp;from=export</a>   |
| Nascimento AL, Appolinario JC, Segenreich D, Cavalcanti MT, Brasil MAA. Maintenance electroconvulsive therapy for recurrent refractory mania. <i>Bipolar Disord.</i> 2006 Jun;8(3):301–3.  |
| Ostroff R, Katz R. Strategy for continuing ECT after status epilepticus. <i>J ECT</i> [Internet]. 2019;35(3):e26. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L629495201&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L629495201&amp;from=export</a>  |
| Perugi G, Medda P, Barbuti M, Novi M, Tripodi B. The Role of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Severe Bipolar Mixed State. <i>Psychiatr Clin North Am.</i> 2020 Mar;43(1):187–97.  |
| Ranen NG, Peyser CE, Folstein SE. ECT as a treatment for depression in Huntington’s disease. <i>J Neuropsychiatry Clin Neurosci.</i> 1994;6(2):154–9.  |
| Reininghaus B, Bengesser SA, Reininghaus E, Lackner N, Kapfhammer HP, Birner A. [Rapid cycling--finally stable but obese--target acquired?]. <i>Fortschr Neurol Psychiatr.</i> 2014 Dec;82(12):701–5.  |
| Richardson AL, Russai R, Queenan K, Murtagh J, Whelan M, Lucas DN. Electroconvulsive therapy for symptomatic bipolar disorder in the third trimester of pregnancy. <i>Int J Obstet Anesth</i> [Internet]. 2018;35:S60. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L622929814&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L622929814&amp;from=export</a> |
| Ryan S, Cassidy E. The presentation of manic catatonia in the acute hospital. <i>Ir J Med Sci</i> [Internet]. 2017;186(6):S278. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L617743767&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L617743767&amp;from=export</a>  |
| Sanders RD, Deshpande AS. Mania complicating ECT. Vol. 157, <i>The British journal of psychiatry: the journal of mental science.</i> England; 1990. p. 153–4.  |
| Scott AIF. Electroconvulsive therapy. <i>Psychiatry</i> [Internet]. 2006;5(6):208–11. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L44883262&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L44883262&amp;from=export</a>  |
| Sengul C, Kalkanci O, Simsek D, Herken H. Maintenance electroconvulsive therapy combined with long-acting risperidone in the treatment of resistant bipolar affective disorder. <i>J ECT.</i> 2009 Dec;25(4):282–3.  |
| Shaligram D, Gupte PL, Varghese M, Pandey RS. Electroconvulsive therapy in organic bipolar disorder with multiple system atrophy. Vol. 21, <i>The journal of ECT.</i> United States; 2005. p. 254.   |
| Sienaert P, Peuskens J. Electroconvulsive therapy: an effective therapy of medication-resistant bipolar disorder. <i>Bipolar Disord.</i> 2006 Jun;8(3):304–6.  |
| Silva-Dos-Santos A, Bruno Sales M, Venda D. Symptomatic improvement of acute mania associated with a single session of electroconvulsive therapy: A proposed concept of neuroversion. <i>Bipolar Disord.</i> 2021 Dec;23(8):844–6.   |
| Smith DJ, Schweitzer I, Ingram N, Loo C. Successful ultrabrief ECT for a mixed episode of bipolar disorder. Vol. 46, <i>The Australian and New Zealand journal of psychiatry.</i> England; 2012. p. 388.   |
| Sonavane S, Borade S, Gajbhiye S, Shah N, Andrade C. Cortical blindness associated with electroconvulsive therapy. <i>J ECT.</i> 2006 Jun;22(2):155–7.   |
| Srinivasan TN, Suresh TR, Jayaram V. Issues in the use of manintenance electroconvulsive therapy. <i>Indian J Psychiatry.</i> 1995 Jul;37(3):139–42.   |
| Swartz CM. Asymmetric bilateral right frontotemporal left frontal stimulus electrode placement for electroconvulsive therapy. <i>Neuropsychobiology.</i> 1994;29(4):174–8.   |
| Tavares A, Volpe FM. Attempted Suicide by Breaking Pre-Electroconvulsive Therapy Fasting. <i>J ECT.</i> 2016 Jun;32(2):e2.   |
| Tegin C, Kalayil G, Lippmann S. Electroconvulsive Therapy and Delirious Catatonic Mania. Vol. 33, <i>The journal of ECT.</i> United States; 2017. p. e33–4.  |
| Tsao CI, Jain S, Gibson RH, Guedet PJ, Lehrmann JA. Maintenance ECT for recurrent medication-refractory mania. <i>J ECT.</i> 2004 Jun;20(2):118–9.   |
| Urban-Kowalczyk M, Rudecki T, Wróblewski D, Smigielski J, Kałużyńska O, Rabe-Jabłońska J. Electroconvulsive therapy in patient with psychotic depression and multiple sclerosis. <i>Neurocase.</i> 2014 Aug;20(4):452–5.   |
| Volpe FM, Tavares AR. Lithium plus ECT for mania in 90 cases: safety issues. Vol. 24, <i>The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences.</i> United States; 2012. p. E33.   |

|  |
|--|
| Waller K, Borik A, Choi C. Breast cancer, bipolar disorder, catatonia, and life-preserving electroconvulsive therapy. <i>Psychosomatics</i> . 2000;41(5):442–5.  |
| Wang Z, Wang J. Sudden cardiac death after modified electroconvulsive therapy. Vol. 27, <i>Shanghai archives of psychiatry</i> . 2015. p. 315–8.   |
| Weintraub D, Lippmann SB. ECT for major depression and mania with advanced dementia. <i>J ECT</i> . 2001 Mar;17(1):65–7.   |
| Zaidner E, Sewell RA, Murray E, Schiller A, Price BH, Cunningham MG. New-onset dissociative disorder after electroconvulsive therapy. <i>J ECT</i> . 2010 Sep;26(3):238–41.  |
| Zavorotnyy M, Diemer J, Patzelt J, Behnken A, Zwanzger P. Occurrence of ultra-rapid cycling during electroconvulsive therapy in bipolar depression. <i>world J Biol psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry</i> . 2009;10(4 Pt 3):987–90.   |
| <b>Assunto (n = 57)</b>  |
| Abrams R. ECT as prophylactic treatment for bipolar disorder. Vol. 147, <i>The American journal of psychiatry</i> . United States; 1990. p. 373–4.   |
| Alexander RC, Salomon M, Ionescu-Pioggia M, Cole JO. Convulsive Therapy in the Treatment of Mania: McLean Hospital 1973-1986. <i>Convuls Ther</i> . 1988;4(2):115–25.  |
| Azi L de A, Dalgalarondo P, Botega NJ. Eletroconvulsoterapia: estudo retrospectivo de 50 casos no HC-UNICAMP TT - Electroconvulsive therapy: a retrospective study of 50 cases. <i>J bras Psiquiatr</i> [Internet]. 1999;48(11):493–8. Available from: <a href="https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-255005">https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-255005</a>         |
| Birkenhäger T. Similar efficacy of electroconvulsive therapy in bipolar and unipolar depression. <i>Tijdschr Psychiatr</i> [Internet]. 2012;54(6):569–70. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L365089220&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L365089220&amp;from=export</a>                  |
| Chaturvedi S, Chadda RK, Rusia U, Jain N. Effect of electroconvulsive therapy on hematological parameters. <i>Psychiatry Res</i> . 2001 Nov;104(3):265–8.  |
| Cohen D, Paillère-Martinot ML, Basquin M. Use of electroconvulsive therapy in adolescents. <i>Convuls Ther</i> . 1997 Mar;13(1):25–31.   |
| Crumley FE. More on ECT. Vol. 29, <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i> . 1990. p. 840–1.  |
| Electroconvulsive therapy. <i>Psychiatr Serv</i> [Internet]. 2001;52(9):1145–6. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L32823184&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L32823184&amp;from=export</a>  |
| Erdem M, Akarsu S, Bolu A, Çelik C, Özmenler KN. Treatment protocols in hospitalized bipolar patients. <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2013;28. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71173314&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71173314&amp;from=export</a>                            |
| Fink M. ECT in therapy-resistant mania: does it have a place? <i>Bipolar Disord</i> . 2006 Jun;8(3):307–9.   |
| Fink M. Efficacy of ECT. Vol. 2, <i>Lancet (London, England)</i> . 1979. p. 1303–4.  |
| Fink M. Electroconvulsive therapy in children and adolescents. <i>Convuls Ther</i> [Internet]. 1993;9(3):155–7. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L23284746&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L23284746&amp;from=export</a>  |
| Fink M. Treating bipolar affective disorder. ECT is effective. Vol. 322, <i>BMJ (Clinical research ed.)</i> . 2001. p. 365–6.  |
| García P, Freund N, Harkous C, De Diego B, Morón G. Electroconvulsive therapy in bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> [Internet]. 2012;14:75. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70695589&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70695589&amp;from=export</a>                             |
| Gibson AC. ECT for acute mania. Vol. 187, <i>The British journal of psychiatry: the journal of mental science</i> . England; 2005. p. 91.  |
| Gormley N. ECT should be treatment option in all cases of refractory depression. <i>Br Med J</i> [Internet]. 1998;316(7126):233–. Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01741847/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01741847/full</a>  |
| Haider SI, Haider I. Combined haloperidol and electro convulsive therapy in the treatment of selected cases of mania. <i>Pakistan J Med Sci</i> [Internet]. 2002;18(3 CC-Common Mental Disorders):215–219. Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00426045/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00426045/full</a> |
| Heshe J, Roeder E. Electroconvulsive therapy in Denmark. <i>Br J Psychiatry</i> . 1976 Mar;128:241–5.  |
| Hiremani RM, Thirthalli J, Tharayil BS, Gangadhar BN. Double-blind randomized controlled study comparing short-term efficacy of bifrontal and bitemporal electroconvulsive therapy in acute mania. <i>Bipolar Disord</i> . 2008 Sep;10(6):701–7.   |
| Hulegar A, Abhishekh, Gangadhar BN, Thirthalli J, Phutane VH, Muralidharan K. Cardiovascular responses are similar in bifrontal and bitemporal ECT. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2013;55:S114–5.   |



|  |
|--|
| Available from:<br><a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70991425&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70991425&amp;from=export</a>   |
| Ishimoto Y, Imakura A, Nakayama H. Practice of electroconvulsive therapy at University Hospital, the University of Tokushima School of Medicine from 1975 to 1997. <i>J Med Invest</i> . 2000 Aug;47(3-4):123-7.   |
| Isometsä ET, Henriksson MM, Aro HM, Lönnqvist JK. Suicide in bipolar disorder in Finland. <i>Am J Psychiatry</i> . 1994 Jul;151(7):1020-4.   |
| Kellner C, Batterson JR, Monroe R. ECT as an alternative to lithium for preventive treatment of bipolar disorder. Vol. 147, <i>The American journal of psychiatry</i> . United States; 1990. p. 953.   |
| Kellner CH, Ahle GM, Geduldig ET. Electroconvulsive therapy for bipolar disorder: evidence supporting what clinicians have long known. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2015 Sep;76(9):e1151-2.  |
| Kellner CH, Fink M. Electroconvulsive therapy versus pharmacotherapy for bipolar depression. Vol. 172, <i>The American journal of psychiatry</i> . United States; 2015. p. 295.  |
| Kellner CH, Majoka MA. Electroconvulsive Therapy as an Evidence-Based Treatment for Acute Depression in Bipolar Disorder. Vol. 36, <i>The journal of ECT</i> . United States; 2020. p. e33.  |
| Khalil DH, Said MM. Peripapillary retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex degeneration in Egyptian patients with bipolar disorder. <i>Eye (Lond)</i> . 2019 Dec;33(12):1852-8.   |
| Kotzalidis GD, Pacchiarotti I, Rapinesi C, Murru A, Colom F, Vieta E. Differential effectiveness of right unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy in resistant bipolar depression. Vol. 172, <i>The American journal of psychiatry</i> . United States; 2015. p. 294.  |
| Kurimoto N, Inagaki T, Aoki T, Kadotani H, Kurimoto F, Kuriyama K, et al. Factors causing a relapse of major depressive disorders following successful electroconvulsive therapy: A retrospective cohort study. <i>World J psychiatry</i> . 2021 Oct;11(10):841-53.  |
| Lalitanatpong D. The use of electroconvulsive therapy and the length of stay of psychiatric inpatients at King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society. <i>J Med Assoc Thai</i> . 2005 Sep;88 Suppl 4:S142-8.  |
| LINGL FA. COMBINED DRUG THERAPY COMPARED WITH ELECTRIC SHOCK IN PSYCHOTIC DEPRESSIONS. <i>Am J Psychiatry</i> . 1964 Feb;120:808-10.   |
| M'Bailara K, Van den Bulke D, Demazeau N, Demotes-Mainard J, Henry C. Depressive mixed state: Evidence for a new form of depressive state in type I and II bipolar patients. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> [Internet]. 2007;3(6):899-902. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L351082764&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L351082764&amp;from=export</a>  |
| McCall WV, Lisanby SH, Rosenquist PB, Dooley M, Husain MM, Knapp RG, et al. Effects of continuation electroconvulsive therapy on quality of life in elderly depressed patients: A randomized clinical trial. <i>J Psychiatr Res</i> . 2018 Feb;97:65-9.  |
| McClintock S, Dritschel B, Bernstein I, Bernhardt E, Wise A, Husain M, et al. The differential effects of an index course of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy on autobiographical memory specificity. <i>Neuropsychopharmacology</i> [Internet]. 2014;39:S556-7. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71714840&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71714840&amp;from=export</a> |
| Miller MC. ECT and mania. Vol. 152, <i>The American journal of psychiatry</i> . 1995. p. 654.  |
| Molina M, Vega O, Valero J, Rubio J, Povo A, Diago V, et al. Electroconvulsive therapy during pregnancy. <i>J Matern Neonatal Med</i> [Internet]. 2010;23:539. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70201245&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70201245&amp;from=export</a>   |
| Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C. Unilateral ECT in the Treatment of Manic Episodes. <i>Convuls Ther</i> . 1988;4(1):74-80.  |
| Murru A. Electroconvulsive therapy in bipolar mixed states: an overlooked option. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2015 Sep;76(9):e1149-50.  |
| Nagarajan P, Balachandar G, Menon V, Saravanan B. Effect of a Video-Assisted Teaching Program About ECT on Knowledge and Attitude of Caregivers of Patients with Major Mental Illness. <i>Indian J Psychol Med</i> . 2021 Jan;43(1):45-50.   |
| NCT03674671. Ketamine Versus Electroconvulsive Therapy in Depression. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03674671">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03674671</a> [Internet]. 2018; Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01663339/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01663339/full</a>  |
| OLTMAN JE, FRIEDMAN S. Comparison of EST and anti-depressant drugs in affective disorders. <i>Am J Psychiatry</i> . 1961 Oct;118:355-7.  |
| Perugi G, Giorgi Mariani M, Toni C, Medda P. ECT in bipolar disorder: It can be considered a mood-stabilizing treatment? <i>Brain Stimul</i> [Internet]. 2015;8(2):417. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71912059&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71912059&amp;from=export</a>  |

Post T, Kemmler G, Krassnig T, Brugger A, Hausmann A. [Efficacy of continuation and maintenance electroconvulsive therapy (c/m ECT) in the treatment of patients with therapy-resistant affective disorders: a retrospective analysis]. *Neuropsychiatr Klin Diagnostik, Ther und Rehabil Organ der Gesellschaft Osterr Nervenärzte und Psychiater*. 2015;29(3):133–8.

Regenold WT, Noorani RJ, Piez D, Patel P. Nonconvulsive Electrotherapy for Treatment Resistant Unipolar and Bipolar Major Depressive Disorder: A Proof-of-concept Trial. *Brain Stimul*. 2015;8(5):855–61.

Rodriguez-Jimenez R, Bagney A, Torio I, Caballero M, Ruiz P, Rivas-Clemente FPJ, et al. Maintenance Electroconvulsive Therapy: Cost-effectiveness and Patient/Family Satisfaction. Vol. 31, *The journal of ECT*. United States; 2015. p. 279.

Rong H, Xu S-X, Zeng J, Yang Y-J, Zhao J, Lai W-T, et al. Study protocol for a parallel-group, double-blinded, randomized, controlled, noninferiority trial: The effect and safety of hybrid electroconvulsive therapy (Hybrid-ECT) compared with routine electroconvulsive therapy in patients with depression. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2019;19(1). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02008573/full>

Roy B. Effect of modified electroconvulsive therapy on blood glucose and lipid profile and its prediction on response in psychotic mania. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2020;62(7):S51. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631116107&from=export>

Rush G, McCarron S, Lucey J V. Patient attitudes to electroconvulsive therapy. *Psychiatr Bull* [Internet]. 2007;31(6):212–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L46865010&from=export>

Sackeim HA, Prudic J. Length of the ECT course in bipolar and unipolar depression. Vol. 21, *The journal of ECT*. United States; 2005. p. 195–7.

SIEGMANN A. Electro-convulsive treatment in manic depressive psychosis: a statistical evaluation. *Can Psychiatr Assoc J*. 1959 Oct;4:213–21.

Siskind D, Charlson F, Saraf S, Scheurer R, Lie DC. Twice versus thrice weekly ECT in a clinical population: an evaluation of patient outcomes. *Psychiatry Res*. 2012 Oct;199(3):208–11.

Strömberg LS. Electroconvulsive Therapy in Aarhus, Denmark, in 1984: Its Application in Nondepressive Disorders. *Convuls Ther*. 1988;4(4):306–13.

Survesh Kumar LH, Hegde S, Thunga R. ECT in general hospital psychiatry unit - A retrospective chart review. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2011;53(5):S57. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70733128&from=export>

Thomas J, Reddy B. The treatment of mania. A retrospective evaluation of the effects of ECT, chlorpromazine, and lithium. *J Affect Disord*. 1982 Jun;4(2):85–92.

Tortella G, Sampaio-Junior B, Moreno ML, Moffa AH, da Silva AF, Lafer B, et al. Cognitive outcomes of the bipolar depression electrical treatment trial (BETTER): a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 2021;271(1):93–100. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02101783/full>

Valentí M, Benabarre A, García-Amador M, Bernardo M, Vieta E. Treatment of mania with electroconvulsive therapy. *Psiquiatr Biol* [Internet]. 2006;13(2):61–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L43953781&from=export>

Zaki H, Sentissi O, Olié J-P, Lôo H, Mouaffak F, Gaillard R. [The interest of maintenance electroconvulsive therapy in mood disorders]. *Encephale*. 2013 Oct;39(5):367–73.

**Sem comparador ou comparador de não interesse (n = 209)**

Abrams R, Taylor MA. Unipolar and bipolar depressive illness. Phenomenology and response to electroconvulsive therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1974 Mar;30(3):320–1.

Adhikari SR. ECT in mood disorders. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2010;52:S58. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70234600&from=export>

Agarkar S, Hurt S, Lisanby S, Young RC. ECT use in unipolar and bipolar depression. *J ECT*. 2012 Sep;28(3):e39–40.

Agostinho C, Duarte M, Alves R, Cunha I, Batista AM. Electroconvulsive therapy in elderly-a preliminary study. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2016;33:S230. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72291127&from=export>

Anamah C, Majeske M. COMPARISON OF THE SPEED OF REMISSION BETWEEN BILATERAL AND RIGHT UNILATERAL ECT IN A COHORT OF GERIATRIC PSYCHIATRY PATIENTS. *Am J Geriatr Psychiatry* [Internet]. 2020;28(4):S113–4. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005202848&from=export>



|  |
|--|
| Angst J, Angst K, Baruffol I, Meinherz-Surbeck R. ECT-induced and drug-induced hypomania. <i>Convuls Ther</i> [Internet]. 1992;8(3):179–85. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L22275882&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L22275882&amp;from=export</a>  |
| Anmella G, Madero S, Sagué M, Pont MT, Giménez A, Benabarre A, et al. P.404 Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in relapse prevention of bipolar disorder. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> [Internet]. 2020;31:S77–8. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2004599109&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2004599109&amp;from=export</a> |
| Antosik-Wójcinska AZ, Święcicki Ł. Use of ECT in the population of depressed patients aged 60 or over: Analysis of benefits and risks. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> [Internet]. 2016;26:S454–5. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614138904&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614138904&amp;from=export</a>   |
| Antunes PB, Fleck MP. Clinical outcomes and quality of life in patients submitted to electroconvulsive therapy. <i>J ECT</i> . 2009 Sep;25(3):182–5.   |
| Antunes PB, Fleck MP. Remission of symptoms in patients with unipolar and bipolar depression submitted to electroconvulsive therapy. Vol. 25, <i>The journal of ECT</i> . United States; 2009. p. 291.   |
| Atay ÖC, Bag S, Usta H, Çetinkaya E, Yanik M. Satisfaction and attitude of bipolar patients regarding electroconvulsive therapy: modified or unmodified. <i>Nord J Psychiatry</i> . 2020 Feb;74(2):131–7.  |
| Avery D, Lubrano A. Depression treated with imipramine and ECT: the DeCarolis study reconsidered. <i>Am J Psychiatry</i> . 1979 Apr;136(4B):559–62.  |
| Bag S, Canbek O, Atagun IM, Kutlar TM. Early effects of modern electroconvulsive therapy on subjective memory in patients with mania or depression. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2016;58(2):198–203. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L611039716&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L611039716&amp;from=export</a>                             |
| Bailine S, Fink M, Knapp R, Petrides G, Husain MM, Rasmussen K, et al. Electroconvulsive therapy is equally effective in unipolar and bipolar depression. <i>Acta Psychiatr Scand</i> . 2010 Jun;121(6):431–6.   |
| Bailine SH, Rifkin A, Kayne E, Selzer JA, Vital-Herne J, Blika M, et al. Comparison of bifrontal and bitemporal ECT for major depression. <i>Am J Psychiatry</i> . 2000 Jan;157(1):121–3.  |
| Barekattain M, Jahangard L, Haghighi M, Ranjkesh F. Bifrontal versus bitemporal electroconvulsive therapy in severe manic patients. <i>J ECT</i> . 2008 Sep;24(3):199–202.   |
| Barrocas D, Coentre R, Chendo I, Mendes T, Abreu M, Maltez J. Maintenance ECT in affective disorders. <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2009;24:S368. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70256212&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70256212&amp;from=export</a>  |
| Berg JE. Preliminary data on effect of ECT in uni- and bipolar depression as measured by Antonovsky sense of coherence test. <i>Bipolar Disord</i> [Internet]. 2010;12:8. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70138697&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70138697&amp;from=export</a>  |
| Bharadwaj V, Chakrabarti S, Grover S, Avasthi A. Clinical profile and outcome of bipolar disorder subjects receiving ECT. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2009;51(6):S136. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70367878&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70367878&amp;from=export</a>  |
| Bharadwaj V, Grover S, Chakrabarti S, Avasthi A, Kate N. Clinical profile and outcome of bipolar disorder patients receiving electroconvulsive therapy: A study from north India. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2012;54(1):41–7. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L364629830&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L364629830&amp;from=export</a>  |
| Bjølseth TM, Engedal K, Benth JS, Dybedal GS, Gaarden TL, Tanum L. Baseline cognitive function does not predict the treatment outcome of electroconvulsive therapy (ECT) in late-life depression. <i>J Affect Disord</i> . 2015 Oct;185:67–75.   |
| Black DW, Winokur G, Nasrallah A. ECT in Unipolar and Bipolar Disorders: A Naturalistic Evaluation of 460 Patients. <i>Convuls Ther</i> . 1986;2(4):231–7.   |
| Blanken M, Dols A. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in older adults with bipolar disorder: ECT in OABD. <i>Bipolar Disord</i> [Internet]. 2021;23(SUPPL 1):38. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L635466742&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L635466742&amp;from=export</a>   |
| Bodicherla KP, Mathialagan K, Caraballo-Rivera EJ, Patel RS. Predictors for Extending Hospitalization Stay in Electroconvulsive Therapy Recipients With Bipolar Disorder, Manic Episodes. <i>Cureus</i> . 2020 Jun;12(6):e8832.  |
| Bodnar A, Krzywotulski M, Lewandowska A, Chlopocka-Wozniak M, Bartkowska-Sniatkowska A, Michalak M, et al. Electroconvulsive therapy and cognitive functions in treatment-resistant depression. <i>world J Biol psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry</i> . 2016;17(2):159–64.  |
| Bolu A, Ozselek S, Akarsu S, Alper M, Balıkcı A. Is there a role of gender in electroconvulsive therapy response? <i>Klin Psikofarmakol Bul</i> [Internet]. 2015;25(3):228–32. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L606106854&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L606106854&amp;from=export</a>   |

Brancati GE, Tripodi B, Novi M, Barbuti M, Medda P, Perugi G. Association of treatment facets, severity of manic symptoms, psychomotor disturbances and psychotic features with response to electroconvulsive therapy in bipolar depression. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. 2021 Mar;22(3):194–202.

Brancati GE, Tripodi B, Novi M, Barbuti M, Medda P, Perugi G. P.310 Response to electroconvulsive therapy of different clinical features in 670 bipolar patients with depression or mixed state. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2020;40:S179. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008914229&from=export>

Brown SK, Nowlin RB, Sartorelli R, Smith J, Johnson K. Patient Experience of Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Review of Clinical Outcomes and Satisfaction. *J ECT*. 2018 Dec;34(4):240–6.

Brus O, Cao Y, Gustafsson E, Hultén M, Landén M, Lundberg J, et al. Self-assessed remission rates after electroconvulsive therapy of depressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2017 Sep;45:154–60.

Burt T, Prudic J, Peyser S, Clark J, Sackeim HA. Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000 Oct;13(4):246–53.

Çakır S, Çağlar N. Electroconvulsive therapy in the treatment of mood disorders: One-year follow-up. *Noropsikiyatri Ars* [Internet]. 2017;54(3):196–201. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618550180&from=export>

Chalhoub CA, Deng Z-D, Lisanby S. Comparison of Prolactin and Cortisol Response to Magnetic Seizure Therapy and Electroconvulsive Therapy. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2021;89(9):S288. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2011565777&from=export>

Chen Y, Liu J, Li Z, Liu B, Ji Y, Ju Y, et al. The Tendency of Modified Electroconvulsive Therapy-Related Working Memory and Subjective Memory Deficits in Depression: A Prospective Follow-up Study. *J ECT*. 2020 Sep;36(3):198–204.

Chiu N-M, Lee Y, Lee W-K. Electroconvulsive therapy without consent from patients: one-year follow-up study. *Asia-Pacific psychiatry Off J Pacific Rim Coll Psychiatr*. 2014 Mar;6(1):83–90.

Ciapparelli A, Dell’Osso L, Tundo A, Pini S, Chiavacci MC, Di Sacco I, et al. Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2001 Jul;62(7):552–5.

Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, Nobler MS, Lisanby SH, Peyser S, et al. ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response. *Bipolar Disord*. 2001 Apr;3(2):95–104.

Deng Z-D, McClintock S, Husain M, Lisanby S. Antidepressant response of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: Response trajectories by symptom clusters. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2021;46:226. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L636646432&from=export>

Dominiak M, Antosik-Wójcicka AZ, Goetz Z, Sikorska O, Stefanowski B, Gorostiza D, et al. Efficacy, safety and tolerability of formula-based unilateral vs bilateral electroconvulsive therapy in the treatment of major depression: A randomized open label controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2021 Jan;133:52–9.

Dominiak M, Antosik-Wójcicka AZ, Goetz Z, Świącicki Ł. P.337 Efficacy and safety of unilateral versus bilateral electroconvulsive therapy in the treatment of depression in elderly patients: A randomized trial. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2019;29:S240–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003780359&from=export>

Dominiak M, Goetz Z, Antosik-Wojcicka AZ, Swiecicki L. Right unilateral versus bilateral formula-based electroconvulsive therapy in the treatment of major depression in elderly patients: a randomised, open label, pilot controlled trial. *Psychogeriatrics*. 2021 Mar;21(2):175–84.

Elboğa G, Karayağmurlu E, Kocamer Şahin Ş, Altındağ A. Analysis of elderly patients treated with electroconvulsive therapy and complication rates: A single center experience. *Anadolu Psikiyatr Derg* [Internet]. 2019;20(6):613–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2003237148&from=export>

Elias A, Ramalingam J, Abidi N, Thangapandian S, Bhat R. Ultrabrief Electroconvulsive Therapy for Mania: Data From 11 Acute Treatment Courses. *J ECT*. 2016 Dec;32(4):270–2.

Engelhardt W, Carl G, Hartung E. Intra-individual open comparison of burst-suppression-isoflurane-anaesthesia versus electroconvulsive therapy in the treatment of severe depression. *Eur J Anaesthesiol*. 1993 Mar;10(2):113–8.

Eroglu MZ, Kiraz S, Yasar AB, Dogan T. ECT practices in a psychiatry clinic at a training and research hospital. *Dusunen Adam* [Internet]. 2017;30(4):325–30. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619987674&from=export>

|   |
|---|
| Esel E, Turan T, Kula M, Reyhancan M, Gonul A, Basturk M, et al. Effects of electroconvulsive therapy on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in depressed patients. <i>Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry</i> . 2002 Oct;26(6):1171–5.  |
| Ghanizadeh A, Issaee M, Sigaroodi MO, Kaviani K. The effect of electroconvulsive therapy on blood glucose, creatinine levels, and lipid profile and its association with the type of psychiatric disorders. <i>Neurochem Int</i> . 2012 Dec;61(7):1007–10.  |
| Ghaziuddin N, Laughrin D, Giordani B. Cognitive side effects of electroconvulsive therapy in adolescents. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2000;10(4):269–76.   |
| Ghaziuddin N, Shamseddeen W, Gettys G, Ghaziuddin M. Electroconvulsive Therapy for the Treatment of Severe Mood Disorders During Adolescence: A Retrospective Chart Review. <i>J Child Adolesc Psychopharmacol</i> . 2020 May;30(4):235–43.   |
| Gómez SM, Sagué M, Pons MT, Murru A, Anmella G, Bioque M, et al. P.311 Electroconvulsive therapy as maintenance treatment for bipolar disorder: a clinical and cost-effectiveness study. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> [Internet]. 2020;40:S179–80. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2009007716&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2009007716&amp;from=export</a>                             |
| Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, Hirshman S, Dannon PN. Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression? <i>Bipolar Disord</i> . 2002;4 Suppl 1:91–3.  |
| Guloksuz S, Arts B, Walter S, Drukker M, Rodriguez L, Myint A-M, et al. The impact of electroconvulsive therapy on the tryptophan-kynurenine metabolic pathway. <i>Brain Behav Immun</i> . 2015 Aug;48:48–52.   |
| Gurel SC, Mutlu E, Başar K, Yazıcı MK. Bi-temporal electroconvulsive therapy efficacy in bipolar and unipolar depression: A retrospective comparison. <i>Asian J Psychiatr</i> . 2021 Jan;55:102503.  |
| Hafner RJ, Holme G. Electroconvulsive therapy in a psychiatric intensive care unit. <i>Aust N Z J Psychiatry</i> . 1994 Jun;28(2):269–73.   |
| Hallam KT, Smith DI, Berk M. Differences between subjective and objective assessments of the utility of Electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression. <i>J Affect Disord</i> . 2009 Jan;112(1–3):212–8.   |
| Hammershøj LG, Petersen JZ, Jensen HM, Jørgensen MB, Miskowiak KW. Cognitive Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy: A Discrepancy Between Subjective and Objective Measures? <i>J ECT</i> . 2022 Mar;38(1):30–8.   |
| Health Related Quality of Life after ECT for depression: a study exploring the role of different electrode-placements and pulse-widths. <i>J Affect Disord</i> 206 (pp 268-272), 2016 Date Publ 01 dec 2016 [Internet]. 2016; Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01195306/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01195306/full</a>   |
| Hermida AP, Dhingra A, Chapman H, Lunceford A, Janjua AU, Job G, et al. RIGHT UNILATERAL ELECTROCONVULSIVE THERAPY FOR THE TREATMENT OF LATE-LIFE BIPOLAR DISORDER. <i>Am J Geriatr Psychiatry</i> [Internet]. 2020;28(4):S143–4. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2005202840&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2005202840&amp;from=export</a>   |
| Hirano J, Takamiya A, Yamagata B, Hotta S, Miyasaka Y, Pu S, et al. Frontal and temporal cortical functional recovery after electroconvulsive therapy for depression: A longitudinal functional near-infrared spectroscopy study. <i>J Psychiatr Res</i> [Internet]. 2017;91:26–35. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614736995&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614736995&amp;from=export</a> |
| Husain SS, Kevan IM, Linnell R, Scott AIF. Electroconvulsive therapy in depressive illness that has not responded to drug treatment. <i>J Affect Disord</i> . 2004 Dec;83(2–3):121–6.   |
| Huuhka K, Viikki M, Tammentie T, Tuohimaa K, Björkqvist M, Alanen H-M, et al. One-year follow-up after discontinuing maintenance electroconvulsive therapy. <i>J ECT</i> . 2012 Dec;28(4):225–8.  |
| Itagaki K, Takebayashi M, Shibasaki C, Kajitani N, Abe H, Okada-Tsuchioka M, et al. Factors associated with relapse after a response to electroconvulsive therapy in unipolar versus bipolar depression. <i>J Affect Disord</i> . 2017 Jan;208:113–9.   |
| Ittasakul P, Vora-Arporn S, Waleeprakhon P, Tor P-C. Number of electroconvulsive therapy sessions required for thai psychiatric patients: A retrospective study. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> [Internet]. 2020;16:673–9. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2003960470&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2003960470&amp;from=export</a>   |
| Janicak PG, Dowd SM, Martis B, Alam D, Beedle D, Krasuski J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: preliminary results of a randomized trial. <i>Biol Psychiatry</i> . 2002 Apr;51(8):659–67.  |
| Janicak PG, Easton MS, Comaty JE, Dowd S, Davis JM. Efficacy of ECT in psychotic and nonpsychotic depression. <i>Convuls Ther</i> [Internet]. 1989;5(4):314–20. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L20045620&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L20045620&amp;from=export</a>   |

|   |
|---|
| Jorgensen A, Magnusson P, Hanson LG, Kirkegaard T, Benveniste H, Lee H, et al. Regional brain volumes, diffusivity, and metabolite changes after electroconvulsive therapy for severe depression. <i>Acta Psychiatr Scand</i> [Internet]. 2016;133(2):154–64. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L605148110&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L605148110&amp;from=export</a> |
| Kaliora SC, Grudnikoff E, Al-Dhaheer Z, Mori N, Hirapara K, Corell CU, et al. Electroconvulsive therapy in youth in a tertiary academic center: An 11-year experience. <i>J ECT</i> [Internet]. 2014;30(3):252–3. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L618520042&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L618520042&amp;from=export</a>   |
| Karababa IF, Asoglu M, Selek S, Poyraz E, Kandemir SB, Bayazit H, et al. Comparison of electroconvulsive therapy outcome between bipolar I patients with and without psychotic feature. 2015;31(2):225–8. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L604226190&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L604226190&amp;from=export</a>   |
| Karababa IF, Poyraz E, Bayazit H, Selek S, Küçük A, Yalcin Ş. Comparison of efficacy of electroconvulsive therapy between bipolar I patients with or without psychotic feature. <i>Klin Psikofarmakol Bul</i> [Internet]. 2012;22:S105. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71074556&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71074556&amp;from=export</a>                         |
| Karayağmurlu A, Coşkun M, Elboğa G, Ghaziuddin N, Karayağmurlu E, Gökçen C, et al. Efficacy and Safety of Electroconvulsive Therapy in Adolescents: A Retrospective Chart Review Study From Turkey. <i>J ECT</i> . 2020 Mar;36(1):54–9.   |
| Kashefi B, Mohammadi M, Rezaei F, Ghadami N, Jalili K, Jalili A. The Clinical Effect of Electroconvulsive Therapy and Its Relationship with Serum Levels of MMP-9 and CXCL12 in Patients with Mania. <i>Neuropsychiatr Dis Treat</i> . 2020;16:909–14.  |
| Kaster T, Daskalakis Z, Blumberger D. Impact of comorbid psychological trauma on electroconvulsive therapy outcomes in depression: A retrospective chart review. <i>Biol Psychiatry</i> [Internet]. 2017;81(10):S403. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L618840878&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L618840878&amp;from=export</a>   |
| Kaster TS, Vigod SN, Gomes T, Sutradhar R, Wijesundera DN, Blumberger DM. Risk of serious medical events in patients with depression treated with electroconvulsive therapy: a propensity score-matched, retrospective cohort study. <i>The Lancet Psychiatry</i> . 2021 Aug;8(8):686–95.   |
| Kavyashree K, Girish Babu N, Abhay M. “tolerability and efficacy of electroconvulsive therapy in older patients with severe mental illness.” <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2019;61(9):S484. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L626846058&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L626846058&amp;from=export</a>  |
| Kawoos Y, Shah IA, Rather YH, Wani ZA, Zarger WA. Efficacy of electroconvulsive therapy in various psychiatric disorders: A hospital based longitudinal follow-up study. <i>J Clin Diagnostic Res</i> [Internet]. 2018;12(4):VC10–4. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2001528377&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L2001528377&amp;from=export</a>                        |
| Kellner CH, Knapp R, Husain MM, Rasmussen K, Sampson S, Cullum M, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial. <i>Br J Psychiatry</i> . 2010 Mar;196(3):226–34.  |
| Kho KH, Zwinderman AH, Blansjaar BA. Predictors for the efficacy of electroconvulsive therapy: chart review of a naturalistic study. <i>J Clin Psychiatry</i> . 2005 Jul;66(7):894–9.   |
| Kim HC, Jung SW. Clinical experience with electroconvulsive therapy at the university hospital in South Korea. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> [Internet]. 2010;20:S331. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70311452&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70311452&amp;from=export</a>  |
| Koh O, Habil H. Maintenance ECT for bipolar disorder. <i>Bipolar Disord</i> [Internet]. 2014;16:130. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71430943&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L71430943&amp;from=export</a>  |
| Kononova N, Berg J. Sense of coherence in patients treated for depression with ECT. <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2009;24:S615. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70256459&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70256459&amp;from=export</a>   |
| Kopecek M, Cerná L, Sulak J, Raszka M, Bares M, Seifertová D. Depressed patients perception of the efficacy of electroconvulsive therapy and venlafaxine therapy. <i>Neuro Endocrinol Lett</i> . 2007 Dec;28(6):889–94.   |
| Kornhuber J, Weller M. Patient selection and remission rates with the current practice of electroconvulsive therapy in Germany. <i>Convuls Ther</i> . 1995 Jun;11(2):104–9.   |
| Kujala I, Rosenvinge B, Bekkelund SI. Clinical outcome and adverse effects of electroconvulsive therapy in elderly psychiatric patients. <i>J Geriatr Psychiatry Neurol</i> . 2002;15(2):73–6.  |
| Kukopulos A, Reginaldi D, Tondo L, Bernabei A, Caliairi B. Spontaneous length of depression and response to ECT. <i>Psychol Med</i> . 1977 Nov;7(4):625–9.  |



Kurt E, Guler O, Serteser M, Cansel N, Ozbulut O, Altinbaş K, et al. The effects of electroconvulsive therapy on ghrelin, leptin and cholesterol levels in patients with mood disorders. *Neurosci Lett*. 2007 Oct;426(1):49–53.

Kutcher S, Robertson HA. Electroconvulsive therapy in treatment-resistant bipolar youth. *J Child Adolesc Psychopharmacol* [Internet]. 1995;5(3):167–75. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L25325840&from=export>

Larsson EM, Steffensen E, Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson M, Knutsson L, et al. Does electroconvulsive therapy (ECT) affect white matter integrity? A longitudinal diffusion tensor imaging study of patients with depression. *Neuroradiol J* [Internet]. 2010;23:191. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70363486&from=export>

Little JD, Atkins MR, Munday J, Lyall G, Greene D, Chubb G, et al. Bifrontal electroconvulsive therapy in the elderly: a 2-year retrospective. *J ECT*. 2004 Sep;20(3):139–41.

Logue PE, Robinson M, Coffey CE. The effect of ECT on the perception of emotion in depressed patients. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 1993;8(1):35–40. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L22366570&from=export>

Loo CK, Mahon M, Katalinic N, Lyndon B, Hadzi-Pavlovic D. Predictors of response to ultrabrief right unilateral electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2011 Apr;130(1–2):192–7.

Lv Q, Hu Q, Zhang W, Huang X, Zhu M, Geng R, et al. Disturbance of Oxidative Stress Parameters in Treatment-Resistant Bipolar Disorder and Their Association With Electroconvulsive Therapy Response. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020 Apr;23(4):207–16.

Lykouras L, Markianos M, Hatzimanolis J, Stefanis C. Effects of ECT course on TSH and prolactin responses to TRH in depressed patients. *J Affect Disord*. 1991 Dec;23(4):191–7.

Ma Y, Rosenheck R, Ye B, Fan N, He H. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with “less treatment-resistant” depression by the Maudsley Staging Model. *Brain Behav*. 2020 Jul;10(7):e01654.

Ma Y, Rosenheck R, Ye B, Fan N, He H. Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with “less treatment-resistant” depression by the Maudsley Staging Model. *Brain Behav* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02122217/full>

Madero S, Anmella G, Sagué-Vilavella M, Pons MT, Giménez A, Murru A, et al. Evaluating maintenance electroconvulsive therapy in Bipolar Disorders: 3-year mirror-image study. *J Affect Disord*. 2022 Feb;298(Pt A):58–64.

Magalhães T, Almeida F, Coelho C, Santos G, Ferreira AS, Mota D, et al. Longtime outcomes of patients submitted to electroconvulsive therapy: A retrospective study. *Encephale* [Internet]. 2019;45:S74–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002053440&from=export>

Magid M, Truong L, Trevino K, Husain M. Efficacy of right unilateral ultrabrief pulse width ECT: a preliminary report. *J ECT*. 2013 Dec;29(4):258–64.

Magne Bjølseth T, Engedal K, Šaltytė Benth J, Bergsholm P, Strømnes Dybedal G, Lødøen Gaarden T, et al. Speed of recovery from disorientation may predict the treatment outcome of electroconvulsive therapy (ECT) in elderly patients with major depression. *J Affect Disord*. 2016 Jan;190:178–86.

Masuoka T, Tateno A, Sakayori T, Tiger M, Kim W, Moriya H, et al. Electroconvulsive therapy decreases striatal dopamine transporter binding in patients with depression: A positron emission tomography study with [(18)F]FE-PE2I. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020 Jul;301:111086.

McClintock S, Pierson M, Erkanli A, Deng Z-D, Lubner B, Husain M, et al. Comparing the effects of an index course of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy on quality of life. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2015;40:S148–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72126103&from=export>

McClintock SM, Husain M, Cullum CM, Peterchev A V, Bernstein I, Stool L, et al. The effects of an index course of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy on verbal learning and memory. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2013;38:S426–7. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71278555&from=export>

Medda P, Barbuti M, Novi M, Boccolini A, Tripodi B, De Simone L, et al. Naturalistic follow-up in bipolar patients after successful electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2020 Jun;271:152–9.

Medda P, Mauri M, Fratta S, Ciaponi B, Miniati M, Toni C, et al. Long-term naturalistic follow-up of patients with bipolar depression and mixed state treated with electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2013 Sep;29(3):179–88.

Medda P, Mauri M, Toni C, Mariani MG, Rizzato S, Miniati M, et al. Predictors of remission in 208 drug-resistant depressive patients treated with electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2014 Dec;30(4):292–7.

Medda P, Perugi G, Ciuffa M, Rizzato S, Casalini F, Mauri M, et al. Response to ECT in depressive subtypes and mixed state. *J Psychopathol* [Internet]. 2012;18(1):60–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L364248330&from=export>

Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Cassano GB. Response to ECT in bipolar I, bipolar II and unipolar depression. *J Affect Disord*. 2009 Nov;118(1–3):55–9.

Medda P, Perugi G, Zanello S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):82–6.

Medda P, Toni C, Luchini F, Giorgi Mariani M, Mauri M, Perugi G. Catatonia in 26 patients with bipolar disorder: clinical features and response to electroconvulsive therapy. *Bipolar Disord*. 2015 Dec;17(8):892–901.

Medda P, Toni C, Mariani MG, De Simone L, Mauri M, Perugi G. Electroconvulsive therapy in 197 patients with a severe, drug-resistant bipolar mixed state: treatment outcome and predictors of response. *J Clin Psychiatry*. 2015 Sep;76(9):1168–73.

Mickey B, Ginsburg Y, Maixner D. Social and clinical variables that influence longitudinal depression outcomes after brain stimulation. *Brain Stimul* [Internet]. 2019;12(2):497. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001482238&from=export>

Milstein V, Small JG, Klapper MH, Small IF, Miller MJ, Kellams JJ. Uni- Versus Bilateral ECT in the Treatment of Mania. *Convuls Ther*. 1987;3(1):1–9.

Minnai GP, Salis P, Manchia M, Pinna M, Tondo L. What happens to the course of bipolar disorder after electroconvulsive therapy? *J Affect Disord*. 2016 May;195:180–4.

Minnai GP, Salis PG, Oppo R, Loche AP, Scano F, Tondo L. Effectiveness of maintenance electroconvulsive therapy in rapid-cycling bipolar disorder. *J ECT*. 2011 Jun;27(2):123–6.

Mohan TSP, Tharyan P, Alexander J, Raveendran NS. Effects of stimulus intensity on the efficacy and safety of twice-weekly, bilateral electroconvulsive therapy (ECT) combined with antipsychotics in acute mania: a randomised controlled trial. *Bipolar Disord*. 2009 Mar;11(2):126–34.

Moirand R, Galvao F, Lecompte M, Poulet E, Haesebaert F, Brunelin J. Usefulness of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) to monitor cognitive impairments in depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Psychiatry Res*. 2018 Jan;259:476–81.

Mori N, Surya S, Bishnoi R, Rosenquist PB, McCall W V. The role of patient expectancy and social desirability in treatment outcomes of electroconvulsive therapy for depression: An assessment of placebo effects in the current practice of electroconvulsive therapy. *J ECT* [Internet]. 2017;33(3):213. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620759343&from=export>

Mosolov S, Born C, Grunze H. Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder Patients with Ultra-Rapid Cycling and Unstable Mixed States. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jun;57(6).

Mucci F, Vanelli F, Veltri A, Medda P, Marazziti D, Piccinni A. Ab-amyloid and resistant depression: The effects of ECT. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016;26:S463. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614139149&from=export>

Nahas Z, Short B, Burns C, Archer M, Schmidt M, Prudic J, et al. A feasibility study of a new method for electrically producing seizures in man: focal electrically administered seizure therapy [FEAST]. *Brain Stimul*. 2013 May;6(3):403–8.

Nahas Z, Short BE, Burns C, Archer M, Schmidt M, Prudic J, et al. First human use of focal electrically-administered seizure therapy [FEAST] shows feasibility, safety, clinical benefits and short reorientation time. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2011;36:S410–1. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70607832&from=export>

Narayanaswamy JC, Viswanath B, Reddy P V, Kumar KR, Thirthalli J, Gangadhar BN. Efficacy of ECT in bipolar and unipolar depression in a real life hospital setting. *Asian J Psychiatr*. 2014 Apr;8:43–6.

NCT01869374. Study Comparing Magnetic Seizure Therapy (MST) to Electroconvulsive Therapy (ECT) for Depression in Older Adults. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869374> [Internet]. 2013; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01597353/full>

Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I. Predictors of the short-term responder rate of Electroconvulsive therapy in depressive disorders - a population based study. *BMC Psychiatry* [Internet]. 2012;12(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L600515012&from=export>

Nordenskjöld A, von Knorring L, Engström I. Rehospitalization rate after continued electroconvulsive therapy--a retrospective chart review of patients with severe depression. *Nord J Psychiatry*. 2011 Feb;65(1):26–31.

Nunez NI, García Ayala L, Zubia Martín M, Aranzabal Itoiz A, Zorrilla Martínez I, Lopez Peña MP, et al. Effectiveness of the combination of ECT and pharmacological drugs in patients with different diagnosis



and description of the incidences observed. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2015;25:S195–6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72129285&from=export>

Obbels J, Vansteelandt K, Verwijk E, Lambrechts S, Bouckaert F, Sienaert P. Understanding electroconvulsive therapy-related anxiety: a prospective study. *Acta Psychiatr Scand*. 2020 Aug;142(2):132–40.

Okazaki M, Tominaga K, Higuchi H, Utagawa I, Nakamura E, Noguchi M, et al. Predictors of response to electroconvulsive therapy obtained using the three-factor structure of the Montgomery and Asberg Depression Rating Scale for treatment-resistant depressed patients. *J ECT*. 2010 Jun;26(2):87–90.

Olajosy M, Olajosy B, Wnuk S, Potembska E, Urbańska E. Blood serum concentrations of kynurenic acid in patients diagnosed with recurrent depressive disorder, depression in bipolar disorder, and schizoaffective disorder treated with electroconvulsive therapy. *Psychiatr Pol*. 2017 Jun;51(3):455–68.

Özdemir A, Poyraz CA, Erten E, Çirakoğlu E, Tomruk N. Electroconvulsive Therapy in Women: A Retrospective Study from a Mental Health Hospital in Turkey. *Psychiatr Q*. 2016 Dec;87(4):769–79.

Palma M, Ferreira B, Borja-Santos N, Trancas B, Monteiro C, Cardoso G. Efficacy of Electroconvulsive Therapy in Bipolar Disorder with Mixed Features. *Depress Res Treat*. 2016;2016:8306071.

Papakostas Y, Fink M, Lee J, Irwin P, Johnson L. Neuroendocrine measures in psychiatric patients: course and outcome with ECT. *Psychiatry Res*. 1981 Feb;4(1):55–64.

Parker Schwab P, Dhingra A, Chapman H, Tan AC, McDonald WM, Riva-Posse P, et al. Ultra-brief right unilateral electroconvulsive therapy for the treatment of late-life bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2021 Jul;290:197–201.

Pastore DL, Bruno LM, Nardi AE, Dias AG. O uso da eletroconvulsoterapia no Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro no período de 2005 a 2007 TT - Use of electroconvulsive therapy at Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, from 2005 to 2007. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* [Internet]. 2008;30(3):175–81. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0101-81082008000400006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-81082008000400006)

Pastore DL, Bruno LM, Nardi AE, Dias AG. Use of electroconvulsive therapy at Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, from 2005 to 2007. *Rev Psiquiatr do Rio Gd do Sul* [Internet]. 2008;30(3):175–81. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L354384117&from=export>

Patel R, Elmaadawi A, Youssef N. How Valuable is Electroconvulsive Therapy in Bipolar Patients During Inpatient Stay? Analysis of the National Inpatient Sample of the USA. *Brain Stimul* [Internet]. 2019;12(2):401. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001481821&from=export>

Permoda-Osip A, Dorszewska J, Rybakowski JK. Electroconvulsive therapy, homocysteine, and glutathione in the treatment of drug-resistant bipolar depression. *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2016;26:S434–5. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614138190&from=export>

Perugi G, Medda P, Reis J, Rizzato S, Giorgi Mariani M, Mauri M. Clinical subtypes of severe bipolar mixed states. *J Affect Disord*. 2013 Dec;151(3):1076–82.

Perugi G, Medda P, Toni C, Mariani MG, Socci C, Mauri M. The Role of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Bipolar Disorder: Effectiveness in 522 Patients with Bipolar Depression, Mixed-state, Mania and Catatonic Features. *Curr Neuropharmacol*. 2017 Apr;15(3):359–71.

Perugi G, Medda P, Zanello S, Toni C, Cassano GB. Episode length and mixed features as predictors of ECT nonresponse in patients with medication-resistant major depression. *Brain Stimul*. 2012 Jan;5(1):18–24.

Petrides G, Kellner C, Knapp R, Husain M, Rasmussen K, Sampson S, et al. The efficacy of three electrode placements in older vs younger patients with severe depression treated with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2010;35:S160. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01032146/full>

Phillips JL, Jaworska N, Kamler E, Bhat V, Blier J, Foster JA, et al. A randomized, crossover comparison of ketamine and electroconvulsive therapy for treatment of major depressive episodes: a Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) study protocol. *BMC Psychiatry*. 2020 Jun;20(1):268.

Pierson MD, Mickey BJ, Gilley LB, Weeks HRIII. Outcomes of Youth Treated With Electroconvulsive Therapy: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2021 Feb;82(2).

Popielek K, Bejerot S, Brus O, Hammar Å, Landén M, Lundberg J, et al. Electroconvulsive therapy in bipolar depression - effectiveness and prognostic factors. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Sep;140(3):196–204.

Popiolek K, Brus O, Elvin T, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, et al. Rehospitalization and suicide following electroconvulsive therapy for bipolar depression-A population-based register study. *J Affect Disord*. 2018 Jan;226:146–54.

Popiolek K, Brus O, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, Nordenskjöld A. Predictors of response to electroconvulsive therapy in bipolar depression - A population-based register study. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2018;48:S291. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622873671&from=export>

Pritchett C, Job GP, Janjua AU, McDonald WM, Hermida AP. Is ultrabrief right unilateral an option for psychosis? *J ECT* [Internet]. 2019;35(3):e27. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629495711&from=export>

Quante A, Luborzewski A, Brakemeier E-L, Merkl A, Danker-Hopfe H, Bajbouj M. Effects of 3 different stimulus intensities of ultrabrief stimuli in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: a randomized, double-blind pilot study. *J Psychiatr Res*. 2011 Feb;45(2):174–8.

Quante A, Merkl A, Brakemeier E-L, Van Hall F, Luborzewski A, Heuser I, et al. Effects of 3 different stimulus intensities and ultrabrief pulse electrical stimulus waveform in right unilateral electroconvulsive therapy in major depression: A randomized, double-blind study. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2009;65(8):219S. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L70110994&from=export>

Raghuraman BS, Varshney P, H T, Sinha P, Ganjekar S, Desai G, et al. Electroconvulsive therapy (ECT) for severe mental illness (SMI) during perinatal period: The role of bifrontal (BF) ECT. *Brain Stimul* [Internet]. 2019;12(2):388. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001481897&from=export>

Rakesh G, Thirthalli J, Kumar CN, Muralidharan K, Phutane VH, Gangadhar BN. Concomitant Anticonvulsants With Bitemporal Electroconvulsive Therapy: a Randomized Controlled Trial With Clinical and Neurobiological Application. *J ECT* [Internet]. 2016;(no pagina). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01209093/full>

Ramalingam J, Elias A, George K, Thangapandian S, Bhat R. Retrospective comparison of effectiveness of right unilateral ultra-brief pulse with brief pulse ECT in older adults (over 65) with depression. *Int psychogeriatrics*. 2016 Mar;28(3):469–75.

Ramalingam J, Thangapandian S, George K, Elias A. Retrospective comparison of right unilateral ultra-brief pulse with brief pulse ect in older adults(over 65) with depression. *Aust N Z J Psychiatry* [Internet]. 2015;49:118–9. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71904833&from=export>

Rami L, Goti J, Ferrer J, Marcos T, Salamero M, Bernardo M. Cognitive functions after only one ECT session: a controlled study. *Psychiatry Res*. 2008 Apr;158(3):389–94.

Rapinesi C, Kotzalidis GD, Curto M, Serata D, Ferri VR, Scatena P, et al. Electroconvulsive therapy improves clinical manifestations of treatment-resistant depression without changing serum BDNF levels. *Psychiatry Res*. 2015 Jun;227(2–3):171–8.

Ray-Griffith SL, Coker JL, Rabie N, Eads LA, Golden KJ, Stowe ZN. Pregnancy and Electroconvulsive Therapy: A Multidisciplinary Approach. *J ECT*. 2016 Jun;32(2):104–12.

Russell JC, Rasmussen KG, O'Connor MK, Copeman CA, Ryan DA, Rummans TA. Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome. *J ECT*. 2003 Mar;19(1):4–9.

Saatcioglu O, Tomruk NB. Practice of electroconvulsive therapy at the research and training hospital in Turkey. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2008 Aug;43(8):673–7.

Sadeghi Bahmani D, Haghighi M, Barikani R, Jahangard L, Ahmadpanah M, Bajoghli H, et al. Levels of mania and cognitive performance two years after ECT in patients with bipolar I disorder-results from a follow-up study. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2016;146:193S. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626846561&from=export>

Sahlem G, Short EB, Kerns S, Snipes J, DeVries W, Fox JB, et al. Expanded safety and efficacy data for a new method of performing electroconvulsive therapy (ECT): Focal electrically administered seizure therapy (FEAST). *Biol Psychiatry* [Internet]. 2016;79(9):209S. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72256661&from=export>

Sakaue K, Badrun F, Elliott A, Yetter WN. Safety and benefit of five times per week electroconvulsive therapy. *African J Psychiatry* (South Africa) [Internet]. 2014;17(6). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603951181&from=export>

Salagre E, Rohde C, Østergaard SD. P.0423 Electroconvulsive therapy for bipolar disorder: when, who and why? *Eur Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2021;53:S307–8. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016152058&from=export>

|   |
|---|
| Samalin L, Yrondi A, Charpeaud T, Genty JB, Blanc O, Sauvaget A, et al. Adherence to treatment guidelines in clinical practice for using electroconvulsive therapy in major depressive episode. <i>J Affect Disord</i> . 2020 Mar;264:318–23.   |
| Sandyk R. The relationship between ECT responsiveness and subtypes of tardive dyskinesia in bipolar patients. <i>Int J Neurosci</i> . 1990 Oct;54(3–4):315–9.   |
| Sanghani S, Petrides G, Knapp R, Husain M, Sampson S, Bailine S, et al. Differential effect of three electrode placements in older vs younger patients with severe depression treated with electroconvulsive therapy (ECT). <i>Am J Geriatr psychiatry</i> [Internet]. 2014;22(3 SUPPL. 1):S114. Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01058582/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01058582/full</a>                    |
| Santos A, Oliveira MC, Andrade TS, Freitas RR, Salán TM, Azevedo RCS. Electroconvulsive therapy (ECT): A retrospective study of the Psychiatric Unit of a Brazilian General hospital from 1993 to 2007. <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2010;25. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70171396&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70171396&amp;from=export</a>                                    |
| Santos Pina L, Bouckaert F, Obbels J, Wampers M, Simons W, Wyckaert S, et al. Maintenance Electroconvulsive Therapy in Severe Bipolar Disorder: A Retrospective Chart Review. <i>J ECT</i> . 2016 Mar;32(1):23–8.   |
| Sartorius A, Hewer W. Safe performance of ECT in severely ill patients: A retrospective study. <i>Eur J Psychiatry</i> [Internet]. 2007;21(4):237–47. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L351398132&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L351398132&amp;from=export</a>   |
| Scheepstra KWF, van Doorn JB, Scheepens DS, de Haan A, Schukking N, Zantvoord JB, et al. 'Rapid speed of response to ECT in bipolar depression: A chart review. <i>J Psychiatr Res</i> . 2022 Mar;147:34–8.   |
| Schnur DB, Mukherjee S, Sackeim HA, Lee C, Roth SD. Symptomatic predictors of ECT response in medication-nonresponsive manic patients. <i>J Clin Psychiatry</i> . 1992 Feb;53(2):63–6.  |
| Sengul MCB, Kenar ANI, Hanci E, Sendur I, Sengul C, Herken H. Practice of Acute and Maintenance Electroconvulsive Therapy in the Psychiatric Clinic of a University Hospital from Turkey: Between 2007 and 2013. <i>Clin Psychopharmacol Neurosci</i> [Internet]. 2016;14(1):57–63. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L608577607&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L608577607&amp;from=export</a> |
| Şenyurt M, Aybek H, Herken H, Kaptanoglu B, Korkmaz A. Evaluation of oxidative status in patients treated with electroconvulsive therapy. <i>Clin Psychopharmacol Neurosci</i> [Internet]. 2017;15(1):40–6. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614614131&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614614131&amp;from=export</a>   |
| Shafi RMA, Kung S, Johnson EK, Lapid MI, Rasmussen KG. Decreasing Treatment Duration of Electroconvulsive Therapy (ECT) Using Daily Right Unilateral Ultrabrief Instead of Bitemporal ECT. <i>J Psychiatr Pract</i> . 2018 Nov;24(6):410–5.   |
| Sharma RK, Kulkarni G, Kumar CN, Arumugham SS, Sudhir V, Mehta UM, et al. Antidepressant effects of ketamine and ECT: A pilot comparison. <i>J Affect Disord</i> . 2020 Nov;276:260–6.  |
| Sharma RK, Kulkarni G, Naveen Kumar C, Shyam Sundar A, Sudhir V, Mehta UM, et al. Antidepressant effects of Ketamine and ECT: A Pilot Comparison. <i>Indian J Psychiatry</i> [Internet]. 2019;61(9):S373. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L626848272&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L626848272&amp;from=export</a>   |
| Shibasaki C, Itagaki K, Abe H, Kajitani N, Okada-Tsuchioka M, Takebayashi M. Possible Association between Serum Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) Levels and Relapse in Depressed Patients following Electroconvulsive Therapy (ECT). <i>Int J Neuropsychopharmacol</i> . 2018 Mar;21(3):236–41.   |
| Sienaaert P, Vansteelandt K, Demyttenaere K, Peuskens J. Ultra-brief pulse ECT in bipolar and unipolar depressive disorder: differences in speed of response. <i>Bipolar Disord</i> . 2009 Jun;11(4):418–24.  |
| Sikdar S, Kulhara P, Avasthi A, Singh H. Combined chlorpromazine and electroconvulsive therapy in mania. <i>Br J Psychiatry</i> . 1994 Jun;164(6):806–10.   |
| Silfverskiöld P, Risberg J. Regional cerebral blood flow in depression and mania. <i>Arch Gen Psychiatry</i> . 1989 Mar;46(3):253–9.  |
| Silva-Carvalho F, Moutinho A, Mendonça L, Cunha I. Analysis of treatment results in the electroconvulsive therapy unit of Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa (CHPL). <i>Eur Psychiatry</i> [Internet]. 2011;26. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70417289&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70417289&amp;from=export</a>   |
| Small JG, Small IF, Milstein V, Kellams JJ, Klapper MH. Manic symptoms: an indication for bilateral ECT. <i>Biol Psychiatry</i> . 1985 Feb;20(2):125–34.  |
| Smith CA. The effect of a family history of major depression on the outcome of electroconvulsive therapy. <i>Ann Neurol</i> [Internet]. 2012;72:S86–7. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70979265&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L70979265&amp;from=export</a>  |

Stengård J, Ekman CJ, Båve U, Lundahl A, Abawi M, Adler M, et al. Physician estimated vs. self-reported subjective memory in depressed patients treated with electroconvulsive therapy. *Nord J Psychiatry*. 2020;74(5):359–65.

Strömberg LS. ECT in acute delirium and related clinical states. *Convuls Ther*. 1997 Mar;13(1):10–7.

Stubbeman WF, Leuchter AF, Cook IA, Shurman BD, Morgan M, Gunay I, et al. Pretreatment neurophysiologic function and ECT response in depression. *J ECT*. 2004 Sep;20(3):142–4.

Takamiya A, Hirano J, Pascual-Marqui RD, Kito S, Kishimoto T, Mimura M. Electroconvulsive therapy modulates intralimbic and corticolimbic information flow: Partial granger causality analysis of resting EEG. *Brain Stimul* [Internet]. 2017;10(2):369–70. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L614675054&from=export>

Tohen M, Abbott CC. Use of electroconvulsive therapy in bipolar depression. Vol. 172, *The American journal of psychiatry*. United States; 2015. p. 3–5.

Tor P-C, Abdin EB. Mirror readmission study of the association of electroconvulsive therapy with 1-year mood disorder readmissions in a tertiary mood disorder unit. *J ECT* [Internet]. 2019;35(3):e23. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L629494496&from=export>

Tor P-C, Bin Abdin E. Mirror Readmission Study of the Association of Electroconvulsive Therapy With 1-Year Mood Disorder Readmissions in a Tertiary Mood Disorder Unit. *J ECT*. 2020 Jun;36(2):111–4.

Tor P-C, Tan FJS, Martin D, Loo C. Outcomes in patients with and without capacity in electroconvulsive therapy. *J Affect Disord*. 2020 Apr;266:151–7.

Tor PC, Tan XW, Martin D, Loo C. Comparative outcomes in electroconvulsive therapy (ECT): A naturalistic comparison between outcomes in psychosis, mania, depression, psychotic depression and catatonia. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2021 Oct;51:43–54.

Tornhamre E, Ekman CJ, Hammar A, Landen M, Lundberg J, Nordanskog P, et al. The Effect of Pulse Width on Subjective Memory Impairment and Remission Rate 6 Months After Electroconvulsive Therapy. *J ECT* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02132775/full>

Tunca Z, Bayn M, Alkn T, Özerdem A, Resmi H, Akan P. A Preliminary Observation of Increased Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in Manic Switch due to Electroconvulsive Treatment in Depressive Patients. *J ECT*. 2015 Sep;31(3):167–72.

Vanelle JM, Loo H, Galinowski A, de Carvalho W, Bourdel MC, Brochier P, et al. Maintenance ECT in intractable manic-depressive disorders. *Convuls Ther*. 1994 Sep;10(3):195–205.

Vanicek T, Kranz GS, Vyssoki B, Komorowski A, Fugger G, Höflich A, et al. Repetitive enhancement of serum BDNF subsequent to continuation ECT. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Nov;140(5):426–34.

Verwijk E, Spaans H-P, Comijs HC, Kho KH, Sienaert P, Bouckaert F, et al. Relapse and long-term cognitive performance after brief pulse or ultrabrief pulse right unilateral electroconvulsive therapy: a multicenter naturalistic follow up. *J Affect Disord* [Internet]. 2015;184:137–144. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01086185/full>

Virit O, Ayar D, Savas HA, Yumru M, Selek S. Patients' and their relatives' attitudes toward electroconvulsive therapy in bipolar disorder. *J ECT*. 2007 Dec;23(4):255–9.

Volpe FM, Tavares A. Impact of ECT on duration of hospitalizations for mania. *J ECT*. 2003 Mar;19(1):17–21.

Wahlund B, Piazza P, von Rosen D, Liberg B, Liljenström H. Seizure (Ictal)--EEG characteristics in subgroups of depressive disorder in patients receiving electroconvulsive therapy (ECT)--a preliminary study and multivariate approach. *Comput Intell Neurosci*. 2009;2009:965209.

Wang C-C, Lin C-H, Chiu Y-C, Tseng C-C. The clonic phase of seizures in patients treated with electroconvulsive therapy is related to age and stimulus intensity. *Front Psychiatry* [Internet]. 2013;4(DEC). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L372059681&from=export>

Wong VKH, Tor PC, Martin DM, Mok YM, Loo C. Effectiveness and Cognitive Changes With Ultrabrief Right Unilateral and Other Forms of Electroconvulsive Therapy in the Treatment of Mania. *J ECT*. 2019 Mar;35(1):40–3.

Yadav N, Jain S, Bairwa LC. A study of a study catatonia in 39 patients with bipolar affective disorder: Clinical features and response to modified electroconvulsive therapy. *Indian J Psychiatry* [Internet]. 2019;61(9):S599–600. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626846227&from=export>

Yazici E, Hacıhanifioglu SB, Karabulut U, Yazici AB, Kirpinar I. A sample of electroconvulsive therapy practice from turkey. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2013;28. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L71172162&from=export>



Yilmaz Coşkun F, Elboğa G, Altunbaş G, Vuruşkan E, Uğur BK, Sucu M. Evaluation of ventricular repolarization features with Tp-e, Tp-e/QTc, JTc and JTd during electroconvulsive therapy. *J Electrocardiol*. 2018;51(3):440–2.

Youssef NA, McCall W V, Ravilla D, McCloud L, Rosenquist PB. Double-blinded randomized pilot clinical trial comparing cognitive side effects of standard ultra-brief right unilateral ect to 0.5 a low amplitude seizure therapy (lap-st). *Brain Sci* [Internet]. 2020;10(12):1–10. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005616559&from=export>

Youssef NA, Ravilla D, Patel C, Yassa M, Sadek R, Zhang LF, et al. Magnitude of reduction and speed of remission of suicidality for low amplitude seizure therapy (Lap-st) compared to standard right unilateral electroconvulsive therapy: A pilot double-blinded randomized clinical trial. *Brain Sci* [Internet]. 2019;9(5). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002182801&from=export>

Zandifar A, Rahim B, Assareh M, Pahlevan HA, Naji B. Cognitive decline after electroconvulsive therapy, based on psychiatric disorders. *Asian J Psychiatr*. 2019 Aug;44:175–6.

Zhang M, Rosenheck R, Lin X, Li Q, Zhou Y, Xiao Y, et al. A randomized clinical trial of adjunctive ketamine anesthesia in electro-convulsiv therapy for depression. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:372–8.

Zong Q-Q, Qi H, Wang Y-Y, Zhang C, Balbuena L, Ungvari GS, et al. Knowledge and attitudes of adolescents with psychiatric disorders and their caregivers towards electroconvulsive therapy in China. *Asian J Psychiatr*. 2020 Mar;49:101968.

Zorumski CF, Rutherford JL, Burke WJ, Reich T. ECT in primary and secondary depression. *J Clin Psychiatry*. 1986 Jun;47(6):298–300.

**Não analisou ou relatou os resultados para desfechos de interesse (n = 28)**

Ahikari SR, Pradhan SN, Sharma SC, Shrestha BR, Shrestha S, Tabedar S. Diagnostic variability and therapeutic efficacy of ECT in Nepalese sample. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2008;6(1):41–8.

Bjorke-Bertheussen J, Auestad B, Kessler U, Schoyen H. The influence of treatment modality on long-term neurocognitive functioning in treatment resistant bipolar depressed inpatients treated with pharmacotherapy or electroconvulsive therapy. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2016;33:S329. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L72291411&from=export>

Black DW, Hulbert J, Nasrallah A. The effect of somatic treatment and comorbidity on immediate outcome in manic patients. *Compr Psychiatry*. 1989;30(1):74–9.

Black DW, Winokur G, Nasrallah A. The treatment of depression: electroconvulsive therapy v antidepressants: a naturalistic evaluation of 1,495 patients. *Compr Psychiatry*. 1987;28(2):169–82.

Bratfos O, Haug JO. Electroconvulsive therapy and antidepressant drugs in manic-depressive disease. Treatment results at discharge and 3 months later. *Acta Psychiatr Scand*. 1965;41(4):588–96.

Cohen D, Taieb O, Flament M, Benoit N, Chevret S, Corcos M, et al. Absence of cognitive impairment at long-term follow-up in adolescents treated with ECT for severe mood disorder. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):460–2.

Dinan TG, Barry S. A comparison of electroconvulsive therapy with a combined lithium and tricyclic combination among depressed tricyclic nonresponders. *Acta Psychiatr Scand*. 1989 Jul;80(1):97–100.

Dukart J, Regen F, Kherif F, Colla M, Bajbouj M, Heuser I, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Jan;111(3):1156–61.

Emul M, Karamustafalioglu N, Kalelioglu T, Genc A, Tasdemir A, Gungor FC, et al. The nesfatin 1 level in male patients with manic episode and alterations of nesfatin 1 level after antipsychotic and electroconvulsive treatment. *J Affect Disord*. 2013 Dec;151(3):849–53.

Gagné GGJ, Furman MJ, Carpenter LL, Price LH. Efficacy of continuation ECT and antidepressant drugs compared to long-term antidepressants alone in depressed patients. *Am J Psychiatry*. 2000 Dec;157(12):1960–5.

Homan S, Lachenbruch PA, Winokur G, Clayton P. An efficacy study of electroconvulsive therapy and antidepressants in the treatment of primary depression. *Psychol Med*. 1982 Aug;12(3):615–24.

Jahangard L, Haghighi M, Bigdelou G, Bajoghli H, Brand S. Comparing efficacy of ECT with and without concurrent sodium valproate therapy in manic patients. *J ECT*. 2012 Jun;28(2):118–23.

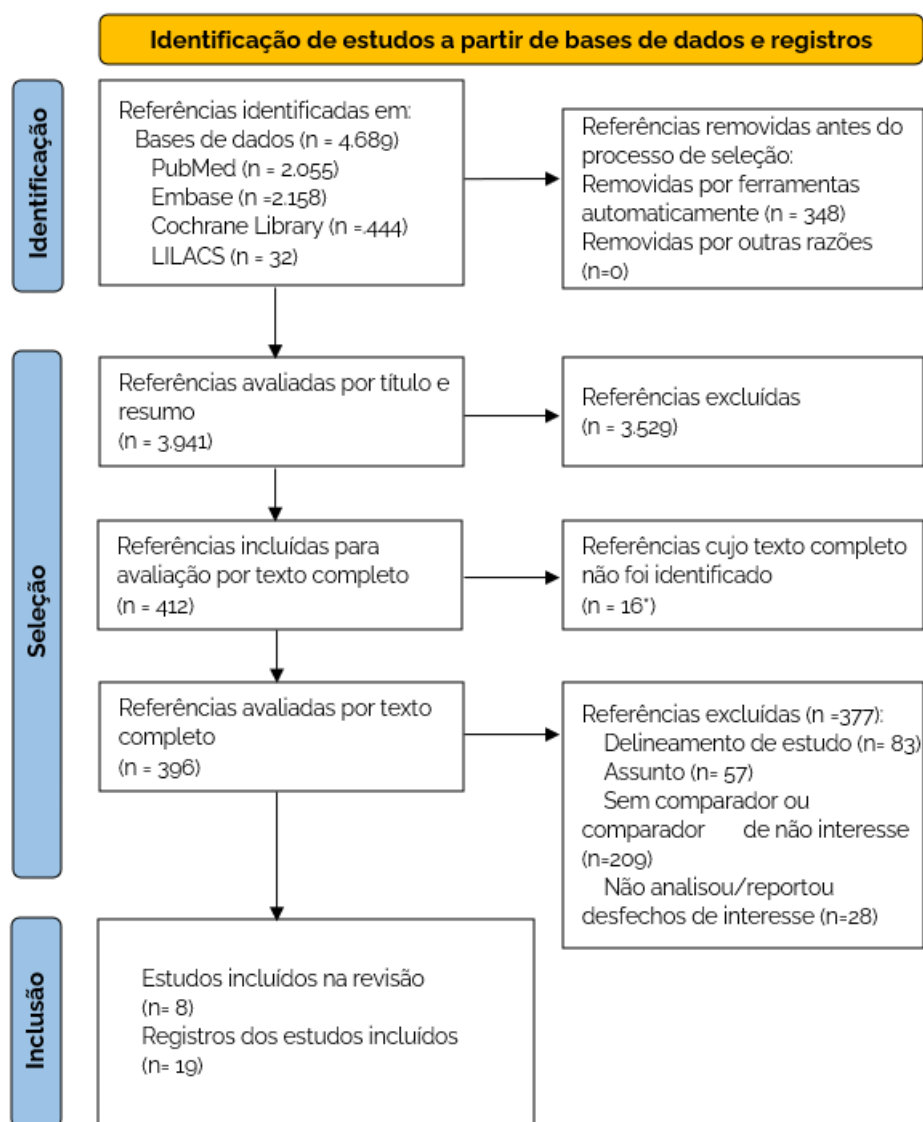
Kalelioglu T, Genc A, Genc ES, Karamustafalioglu N, Akkus M, Tasdemir A, et al. Comparison of clinical features between manic patients treated with/without electroconvulsive therapy. *Bull Clin Psychopharmacol* [Internet]. 2013;23:S171–2. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L75004789&from=export>

Kalelioglu T, Genc A, Karamustafalioglu N, Tasdemir A, Can Gungor F, Cansiz A, et al. Initial and post-treatment total oxidant-antioxidant status and oxidative stress index in male patients with manic episode. *Psychiatry Res*. 2014 Aug;218(1–2):249–51.

|   |
|---|
| Karamustafalioglu N, Genc A, Kalelioglu T, Tasdemir A, Umut G, Incir S, et al. Plasma BDNFs level initially and post treatment in acute mania: comparison between ECT and atypical antipsychotic treatment and healthy controls. <i>J Psychopharmacol</i> . 2015 Aug;29(8):898–902.   |
| MacQueen G, Parkin C, Marriott M, Bégin H, Hasey G. The long-term impact of treatment with electroconvulsive therapy on discrete memory systems in patients with bipolar disorder. <i>J Psychiatry Neurosci</i> . 2007 Jul;32(4):241–9.   |
| NCT00664976. Treatment Resistant Depression in Bipolar Disorder - A Randomized Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00664976">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00664976</a> [Internet]. 2008; Available from: <a href="https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02034470/full">https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02034470/full</a>   |
| Palomo A, Fortuny JR, Vidal C, García R, Bonet E. Mean hospital stay and treatment with electroconvulsive therapy. <i>Actas Esp Psiquiatr</i> . 2005;33(4):205–9.   |
| Patel RS, Jain SB, Youssef NA. Electroconvulsive Treatment Utilization for the Inpatient Management of Severe Manic Episodes of Bipolar Disorder. <i>J ECT</i> . 2019 Sep;35(3):195–200.  |
| Samimi Ardestani SM, Gouran E, Gudarzi SS. Time to relapse in bipolar I patients: Comparison of patients treated by electroconvulsive therapy and medication. <i>Eur Neuropsychopharmacol</i> [Internet]. 2016;26:S427. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614139044&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L614139044&amp;from=export</a> |
| Samimi Ardestani SM, Guran E. Time to relapse in bipolar patients: Comparison of electroconvulsive therapy and medication. <i>Bipolar Disord</i> [Internet]. 2018;20:61–2. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L621382849&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L621382849&amp;from=export</a>  |
| Szuba MP, Baxter LRJ, Liston EH, Roy-Byrne P. Patient and Family Perspectives of Electroconvulsive Therapy: Correlation with Outcome. <i>Convuls Ther</i> . 1991;7(3):175–83.   |
| Taieb O, Flament M-F, Chevret S, Jeammet P, Allilaire J-F, Mazet P, et al. Clinical relevance of electroconvulsive therapy (ECT) in adolescents with severe mood disorder: evidence from a follow-up study. <i>Eur Psychiatry</i> . 2002 Jul;17(4):206–12.  |
| Volpe FM, Tavares A. Manic patients receiving ECT in a Brazilian sample. <i>J Affect Disord</i> . 2004 Apr;79(1–3):201–8.   |
| Winokur G, Coryell W, Keller M, Scheftner WA. Relationship of electroconvulsive therapy to course in affective illness: a collaborative study. <i>Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci</i> . 1990;240(1):54–9.   |
| Winokur G, Kadmas A. Convulsive therapy and the course of bipolar illness, 1940-1949. <i>Convuls Ther</i> [Internet]. 1988;4(2):126–32. Available from: <a href="https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L18164786&amp;from=export">https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&amp;id=L18164786&amp;from=export</a>   |
| Zhang Q-E, Wang Z-M, Sha S, Ng CH, Seiner SJ, Welch CA, et al. Common Use of Electroconvulsive Therapy for Chinese Adolescent Psychiatric Patients. <i>J ECT</i> . 2016 Dec;32(4):251–5.  |
| Zhang X-Q, Wang Z-M, Pan Y-L, Chiu HFK, Ng CH, Ungvari GS, et al. Use of electroconvulsive therapy in older Chinese psychiatric patients. <i>Int J Geriatr Psychiatry</i> . 2015 Aug;30(8):851–6.   |

Foram identificadas 3.856 publicações potencialmente elegíveis a partir da busca. Após a leitura de título e resumo e, em seguida, dos textos completos, foram excluídas 3.108 e 377 referências, respectivamente. A **Figura D** apresenta um esquema desse processo. Foram consideradas 19 publicações<sup>178-196</sup> referentes a oito estudos<sup>179, 182, 184, 187, 188, 194-196</sup>.





**Figura D** – Fluxograma PRISMA da seleção dos estudos.

Fonte: Autoria própria.

Os dados das publicações incluídas foram extraídos por dois revisores usando uma ferramenta de extração de dados via GoogleForms® e são apresentados em relação às características dos estudos incluídos e também os resultados para cada desfecho. Para todos os estudos incluídos, foi realizada avaliação do risco de viés por meio de instrumentos validados e por dois pesquisadores independentes, treinados e com experiência. Divergências foram resolvidas por consenso. Para os ECRs, utilizou-se a ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0.<sup>197</sup> Para os estudos observacionais, utilizou-se a ferramenta *Risk Of Bias In Non-Randomized Studies - of Interventions* (ROBINS-I)<sup>198</sup>, também da Colaboração Cochrane. Com o objetivo de avaliar o grau de certeza do corpo de evidências incluídas, foi aplicada a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)<sup>88, 161</sup>.

Foram encontrados três ECRs que avaliaram o uso de ECT para a população de interesse, os comparadores utilizados por esses estudos foram tratamento farmacológico baseado em algoritmo, farmacoterapia isolada e carbonato de lítio. Também foram incluídos estudos observacionais que apresentaram grupo controle, que, em geral, foi composto por pacientes que

não receberam ECT. Em todos os estudos, a população incluída foi a adulta, havendo uma mescla dos tipos de condições clínicas estudadas. Ainda, foram observadas variações no número de sessões de ECT, no tempo de acompanhamento e nas características da ECT empregada, apesar da presença equilibrada de estudos utilizando as formas unilateral e bilateral do procedimento, mesmo que muitos deles não especifiquem essa informação. As características detalhadas dos estudos incluídos estão apresentadas na **Quadro S**.

**Quadro S.** Características de ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram população com transtorno bipolar tratada com eletroconvulsoterapia.

| Estudo                               | Tamanho amostral | Diagnósticos da amostra   | Tipo de aplicação e de aparelho de ECT utilizado   | Grupos comparados (tamanho da amostra)   | Medicamentos associados   | Tempo de seguimento | Quantidade média de sessões de ECT  |
|--------------------------------------|------------------|---|--|--|---|---------------------|---|
| <b>Ensaios clínicos randomizados</b> |                  |   |  |  |   |                     |   |
| Schoeyen, 2015 <sup>182</sup>        | N = 73           | Adultos (de 26 a 79 anos), depressivos, com diagnóstico de TB I ou II e resistentes a tratamentos usuais. | Método d'Elia (eletrodo unilateral direito)<br><br>Aparelhos Thymatron System IV (em um único centro) ou MECTA 5000.         | Grupo com uso de ECT (n=38).<br><br>Tratamento farmacológico baseado em algoritmo (de acordo com o algoritmo de <i>Goodwin and Jamison</i> ) <sup>54</sup> (n=35). | Foram permitidos: alimemazina (10-30 mg/dia), clorpromazina (25-50 mg/dia), clorprotixeno (20-40 mg/dia), mianserina (10 mg/dia), oxazepam (15-45 mg/dia) e zolpidem (10 mg/dia) ou zopiclona (7,5 mg/dia). | 6 semanas           | ECT administrada 3 vezes por semana por até 6 semanas, com no máximo 18 sessões.  |
| Nordenskjöld, 2013 <sup>184</sup>    | N = 56           | Adultos com depressão unipolar ou bipolar e que responderam a um curso de ECT.                            | Unilateral. Dispositivo Mecta Spectrum 5000Q foi utilizado em três hospitais e Thymatron System IV foi usado em um hospital. | Farmacoterapia + ECT (n=28)<br>Farmacoterapia isolada (antidepressivos, lítio e antipsicóticos) (n=28)   | Inibidores seletivo da recaptação de serotonina, inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina, mirtazapina, antidepressivos tricíclicos e outros, lítio e antipsicóticos.                         | 1 ano               | ECT semanal por 6 semanas e depois a cada 2 semanas para 46 semanas adicionais, um total de 29 sessões de ECT para o ano inteiro. |
| Small, 1988 <sup>179</sup>           | N=34             | Adultos hospitalizados com diagnóstico de TB em fases maníacas ou mistas.                                 | Unilateral e Bilateral. Não informado.   | Grupo com uso de ECT (n=17)<br>Carbonato de lítio (n=17)   | Neurolépticos   | 8 semanas – 2 anos  | Média de 9 ao longo de três a cinco semanas. ECT administrada 3 vezes na semana.  |
| <b>Coortes</b>                       |                  |   |  |  |   |                     |   |
| Chu, 2018 <sup>194</sup>             | N = 3.796        | Adultos com esquizofrenia (46,68%), transtorno bipolar (11,77%) e transtorno depressivo maior (41,55%).   | Não informado.   | Grupo com uso de ECT (n=994)<br>Grupo controle sem ter utilizado ECT (n=2.982)   | Não informado.  | 10 anos             | Não informado   |

| Estudo                                   | Tamanho amostral | Diagnósticos da amostra  | Tipo de aplicação e de aparelho de ECT utilizado | Grupos comparados (tamanho da amostra)  | Medicamentos associados   | Tempo de seguimento   | Quantidade média de sessões de ECT              |
|--|------------------|--|--|---|---|---|---|
| McCabe, 1976 <sup>187</sup>              | N=56             | Adultos com diagnóstico TB em fases maníaco-depressivas.                         | Não informado.                                   | Grupo com uso de ECT (n=28).<br>Grupo controle sem ter utilizado ECT (n=28).  | Não informado.  | Média de anos para seguimento: grupo com uso de ECT: 5,2; e grupo controle: 3,1.              | Média de 17 (intervalo de 6-32).                |
| Liang, 2018 <sup>188</sup>               | N= 2.435         | Pacientes mais velhos que 10 anos, internados com transtorno unipolar ou TB.     | Não informado.                                   | Grupo com uso de ECT (n=487).<br>Grupo controle sem ter utilizado ECT: Pacientes internados tratados com psicofarmacoterapia (n=1.948).                             | Não informado.  | Média de anos para seguimento: grupo com uso de ECT: 4,91 ± 4,28; grupo sem ECT: 4,05 ± 4,12. | Não informado.                                  |
| Bjoerke-Bertheussen, 2018 <sup>196</sup> | N=26             | Pacientes com TB resistente ao tratamento.                                       | Unilateral direita                               | Grupo com uso de ECT (n=15)<br>Tratamento farmacológico baseado em algoritmo (n=11)   | Antiepilépticos, antidepressivos e antipsicóticos. Tiopental e succinilcolina para anestesia. | 6 meses   | Média de 12,1 ± 4,4 de sessões de ECT.          |
| <b>Transversal</b>                       |                  |  |  |   |   |   |   |
| Black, 1988 <sup>195</sup>               | N=438            | Pacientes com mania (n=421) ou transtorno esquizoafetivo do tipo bipolar (n=17). | Não informado.                                   | Pacientes com ECT (n=37)<br>Pacientes com lítio adequado (n=203);<br>Pacientes com lítio inadequado (n=163);<br>Pacientes que não receberam ECT e nem lítio (n=35). | Antipsicóticos  | Não informado   | Média de 8,5 (sem informação de desvio padrão). |

Legenda: ECT: eletroconvulsoterapia, TB: transtorno bipolar.

Fonte: autoria própria

Os estudos apresentaram alto risco de viés ou algumas preocupações. O **Quadro T** mostra os resultados e detalhes da avaliação.

**Quadro T.** Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados que avaliaram o uso de ECT no tratamento de pacientes com transtorno bipolar.

| ECR                               | Desfecho                 | Viés proveniente do processo de randomização (Domínio 1) | Viés devido a desvios da intervenção pretendida (Domínio 2) | Viés devido a dados faltantes sobre o desfecho (Domínio 3) | Viés na aferição do desfecho (Domínio 4) | Viés na seleção do resultado a ser relatado (Domínio 5) | Risco de viés geral  |
|-----------------------------------|--------------------------|--|---|--|--|---|----------------------|
| Schoeyen, 2015 <sup>182</sup>     | MADRS Mortalidade        | Baixo  | Algumas preocupações <sup>a</sup>                           | Algumas preocupações <sup>b</sup>                          | Baixo                                    | Algumas preocupações <sup>c</sup>                       | Algumas preocupações |
| Schoeyen, 2015 <sup>182</sup>     | Descontinuação EA graves | Baixo  | Algumas preocupações <sup>a</sup>                           | Algumas preocupações <sup>b</sup>                          | Algumas preocupações <sup>d</sup>        | Algumas preocupações <sup>c</sup>                       | Algumas preocupações |
| Nordenskjöld, 2013 <sup>184</sup> | MADRS EA graves          | Baixo  | Alto <sup>e</sup>   | Algumas preocupações <sup>f</sup>                          | Alto <sup>e</sup>                        | Algumas preocupações <sup>g</sup>                       | Alto                 |
| Small, 1988 <sup>179</sup>        | Descontinuação           | Alto <sup>h</sup>  | Algumas preocupações <sup>i</sup>                           | Alto <sup>j</sup>  | Alto <sup>e</sup>                        | Algumas preocupações <sup>k</sup>                       | Alto                 |

**a.** Pacientes e especialistas não estavam cegados, e um dos centros utilizou aparelho diferente dos demais; **b.** Perda significativa de dados, apesar de descontinuação equilibrada entre os grupos o tamanho amostral diminuiu muito; **c.** O protocolo publicado menciona apenas um desfecho sem especificar o método para a avaliação e comenta sobre o cegamento de um único investigador, no entanto, de acordo com a publicação parece que tiveram mais investigadores para analisar os desfechos; **d.** Os avaliadores que verificaram a relação para esses desfechos não estavam cegados; **e.** Não houve cegamento para nenhuma parte envolvida; **f.** Houve perdas, participantes se recusaram a receber o procedimento e alguns não fizeram o uso de ECT de continuação, tudo em um único grupo; **g.** Divergências entre o protocolo e a publicação; **h.** Apenas informa que a randomização foi realizada utilizando tabela de números e não menciona sigilo de alocação; **i.** Não houve cegamento das principais partes envolvidas, exceto por um dos investigadores, mas menciona uma avaliação não-cega que foi comparada por uma em que o avaliador estava cegado; **j.** Perda de pacientes logo após a randomização e ainda houve descontinuação durante o período de seguimento; **k.** Protocolo não encontrado, verificado a existência de um estudo piloto. EA: eventos adversos; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*.

Fonte: autoria própria.

Para os estudos observacionais, os resultados da avaliação de risco de viés são apresentados no **Quadro U**. Os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico. A maioria dos estudos apresentou risco de viés grave, principalmente pela ausência de padronização do procedimento ou de informações sobre co-intervenções, falta de protocolo e pouca ou nenhuma informação sobre cegamento dos participantes do estudo. Os dois estudos avaliados com risco de viés crítico não forneceram também informações detalhadas sobre a intervenção e o controle utilizados no tratamento dos pacientes, com confundidores sobre o tempo de seguimento, e não realizaram análises para verificar se outras terapias tinham influência nos resultados e o tempo de uso de ECT não foi preconizado.

**Quadro U.** Avaliação do risco de viés dos estudos observacionais a partir da ferramenta ROBINS-I.

| Estudo                                   | Viés por confundimento (Domínio 1) | Viés na seleção dos participantes (Domínio 2) | Viés na classificação das intervenções (Domínio 3) | Viés por desvio das intervenções pretendidas (Domínio 4) | Viés por dados faltantes (Domínio 5) | Viés na medida dos desfechos (Domínio 6) | Viés na seleção dos resultados reportados (Domínio 7) | Risco de viés geral |
|--|------------------------------------|---|--|--|--------------------------------------|--|---|---------------------|
| <b>Coortes</b>                           |                                    |   |  |  |                                      |  |   |                     |
| Chu, 2018 <sup>194</sup>                 | Grave <sup>a</sup>                 | Moderado <sup>b</sup>                         | Crítico <sup>c</sup>                               | Grave <sup>d</sup>                                       | Baixo                                | Moderado <sup>e</sup>                    | Moderado <sup>f</sup>                                 | Crítico             |
| McCabe, 1976 <sup>187</sup>              | Grave <sup>g</sup>                 | Moderado <sup>h</sup>                         | Grave <sup>i</sup>                                 | Moderado <sup>j</sup>                                    | Baixo                                | Baixo                                    | Grave <sup>k</sup>                                    | Grave               |
| Liang, 2018 <sup>188</sup>               | Moderado <sup>l</sup>              | Moderado <sup>h</sup>                         | Grave <sup>i</sup>                                 | Moderado <sup>j</sup>                                    | Baixo                                | Baixo                                    | Moderado <sup>f</sup>                                 | Grave               |
| Bjoerke-Bertheussen, 2018 <sup>196</sup> | Moderado <sup>l</sup>              | Baixo   | Moderado <sup>m</sup>                              | Moderado <sup>n</sup>                                    | Grave <sup>o</sup>                   | Baixo                                    | Moderado <sup>p</sup>                                 | Grave               |
| <b>Transversal</b>                       |                                    |   |  |  |                                      |  |   |                     |
| Black, 1988 <sup>195</sup>               | Grave <sup>g</sup>                 | Grave <sup>h,q</sup>                          | Grave <sup>i</sup>                                 | Moderado <sup>j</sup>                                    | Baixo                                | Baixo                                    | Grave <sup>k</sup>                                    | Grave               |

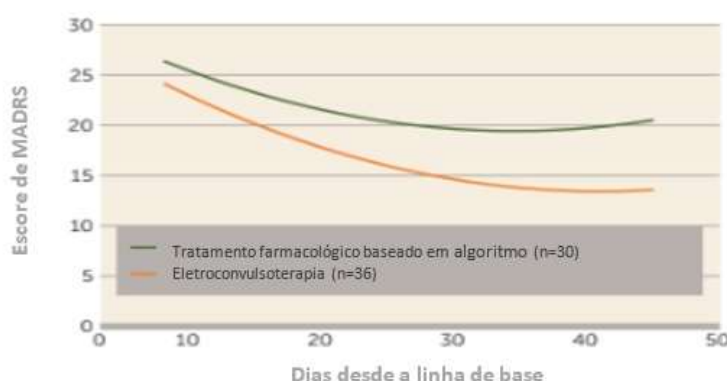
**a.** Alguns confundidores foram minimizados pelo pareamento por idade, sexo e dados de comorbidades, no entanto dependem da qualidade e dos dados disponíveis no banco e faz uma análise sobre o risco de demência, mas o tipo de delineamento é construído como transversal; **b.** Baseado em informações de uma base de dados, não estabelece/informa se o início do tratamento se deu no mesmo período; **c.** Ausências de informações detalhadas sobre a intervenção e controle, principalmente em relação ao que foi utilizado no tratamento dos pacientes, sem que houvesse realização de análises para verificar se outras terapias influenciaram nos resultados; **d.** Ausência de dados sobre co-intervenções, utilização de dados tanto de pacientes hospitalizados quanto não hospitalizados, sem informação sobre os motivos das indicações de ECT para os pacientes; **e.** Apesar de ser pouco provável a interferência na mensuração dos desfechos relatados, não fica claro como as informações dos registros foram extraídas; **f.** Protocolo não identificado; **g.** Presença de possíveis confundidores e ausência de método para controle de confundimento; **h.** Pacientes já submetidos a outros tratamentos sem sucesso; **i.** Sem definição clara do grupo de intervenção e sem informações sobre o tempo de análise pretendido; **j.** Ausência de padronização do procedimento e/ou medicamentos concomitantes; **k.** Protocolo não identificado e desfecho não preconizado; **l.** Houve análise/controle dos fatores de confundimento; **m.** Tempos de ECT foram diferentes entre os grupos e o número de sessões não foram necessariamente padronizados; **n.** Comenta sobre co-intervenções, mas ainda assim foi considerada como limitação pela própria publicação e ficou sob decisão médica dizer se o paciente receberia intervenção de manutenção ou não; **o.** Houve perdas importantes: foram incluídos, 51 pacientes, dos quais 12 saíram por não terem completado o tratamento randomizado ou os testes depois deste e outros 13 foram retirados da avaliação por não terem completado as 26 semanas de seguimento. As perdas, porém, não desequilibraram o tamanho amostral dos grupos e até mesmo as características basais; **p.** Há protocolo do ensaio clínico randomizado do qual este estudo é originado, porém ele não comenta a avaliação posterior, da coorte. As avaliações mencionadas na metodologia do estudo, por outro lado, foram realizadas; **q.** Seleção dos participantes não detalhada e/ou não há descrição de técnicas de ajustes.

Fonte: autoria própria.



Foi preconizada a avaliação da eficácia da ECT para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar pelas escalas MADRS e BDI por elas terem relação mais direta com a avaliação de ideação suicida para esta população. Não foram identificados estudos que fornecessem resultados específicos para o item 10 da escala MADRS, específico para suicidabilidade, e para BDI. Dois ECRs, porém, apresentam dados a partir da escala MADRS.

Schoeyen *et al.*, 2015<sup>182</sup>, mostraram que as pontuações médias no final do período do tratamento de 6 semanas foram menores para o grupo tratado com ECT do que para o grupo de tratamento farmacológico em 6,6 pontos (erro padrão (EP) de 2,05; intervalo de confiança [IC] de 95%: 2,5 a 10,6,  $p=0,002$ ). Isso indicou que o tratamento com ECT foi significativamente mais eficaz do que o tratamento farmacológico. Essa diferença foi aumentando com o tempo, à medida que o estudo foi ocorrendo e as mensurações realizadas. Destaca-se que os grupos estavam com os valores de MADRS sem diferença significativa na linha de base, com  $p$  valor de 0,55 (IC95%). A **Figura E** mostra esse efeito: a mudança dos escores da MADRS nos dois grupos de análise de acordo com os dias do estudo.



**Figura E.** Gráfico sobre alteração na gravidade da depressão em pacientes com depressão bipolar resistente ao tratamento distribuídos aleatoriamente aos grupos de ECT ou de terapia farmacológica baseada em algoritmo.

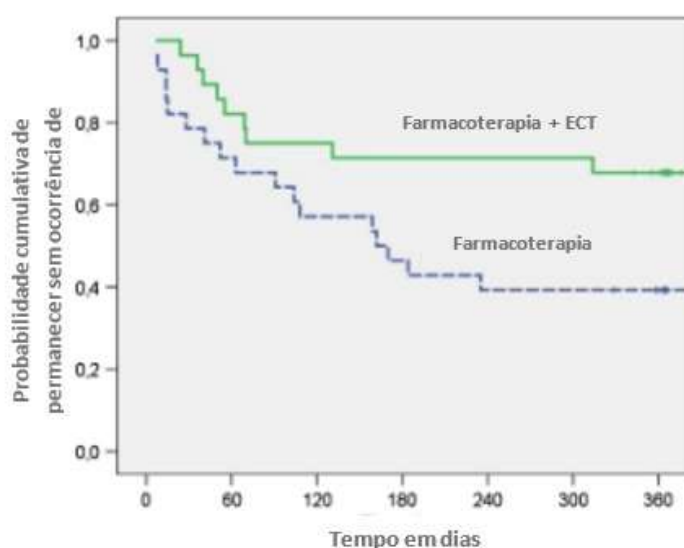
Legenda: MADRS: *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*.<sup>a</sup> A análise linear de efeitos mistos mostrou que a pontuação média em 6 semanas foi de 6,6 pontos menor no grupo ECT (erro padrão de 2,05; com intervalo de confiança de 95%: 2,5 a 10,6;  $p = 0,002$ ).

Fonte: adaptada de Schoeyen *et al.*, 2015<sup>182</sup>.

No final do período de tratamento de 6 semanas, a pontuação média do MADRS foi de 14,7 (DP = 7,4) no grupo ECT e 19,9 (DP = 10,0) no grupo de tratamento farmacológico ( $p = 0,07$ ). Essas médias e os valores de  $p$  da comparação diferem dos resultados da modelagem linear de efeitos mistos devido a valores ausentes de tratamento. Entre os pacientes que completaram os tratamentos, a taxa de resposta foi maior no grupo ECT, 73,9% (17/23), do que no grupo de tratamento farmacológico, 35,0% (7/20) ( $p=0,01$ ), enquanto a taxa de remissão não diferiu entre os dois grupos: 34,8% (8/23) *versus* 30,0% (6/20) ( $p=0,74$ ). Houve uma tendência de diferenças não significativa entre os grupos para tempos mais curtos de taxa de resposta e de remissão, que foram definidas, respectivamente, por uma diminuição na pontuação de MADRS de pelo menos 50% da linha de base e por escores de MADRS  $\leq 12$  pontos.

Para Nordenskjöld *et al.*, 2013<sup>184</sup>, a escala MADRS foi utilizada para avaliar a recaída na depressão dos pacientes do estudo, definida como escore  $\leq 20$  pontos a partir de resultados de

entrevista, ou de atendimento psiquiátrico em internação por qualquer motivo, por suicídio ou por suspeita de suicídio. Na coorte por intenção de tratar, a taxa de recaída em 1 ano foi de 61% para os pacientes tratados com farmacoterapia e 32% para os com ECT mais farmacoterapia, com *hazard ratio* (HR), proporcional de Cox, de 2,32 [IC95%: 1,03 a 5,22;  $p=0,036$ ]. Após 2 meses, as proporções foram de 29% *versus* 18%; e, depois de 6 meses, 54% *versus* 29%. A tendência deste desfecho nesta população está representada na **Figura F**.



**Figura F.** Gráfico com função de Kaplan-Meier da probabilidade cumulativa de permanecer sem recaída para pacientes tratados com ECT de continuação mais farmacoterapia versus farmacoterapia isolada na amostra com intenção de tratar.

Legenda: ECT: eletroconvulsoterapia. Fonte: adaptada de Nordenskjöld *et al.*, 2013<sup>184</sup>.

Houve análise *post-hoc* de subgrupos. Sobre os resultados, verificou-se que, entre os pacientes que receberam a terapia mais lítio, a taxa de recaída de intenção de tratar em 1 ano foi de 56% nos pacientes randomizados para farmacoterapia ( $n=16$ ) e 13% para o grupo ECT mais farmacoterapia ( $n=15$ ). Entre os pacientes que não receberam lítio, as taxas de recaída correspondentes foram de 73% ( $n=12$ ) e 64% ( $n=13$ ) para estes grupos, respectivamente.

Entre os pacientes que tinham uma pontuação MADRS na linha de base de 10 ou menos, a taxa de recaída foi de 56% no grupo de farmacoterapia ( $n=24$ ) e 24% no grupo de ECT mais farmacoterapia ( $n=25$ ). Para os participantes com mais sintomas depressivos (pontuação MADRS basal variando de 11 a 15), seis de sete deles recaíram. Já entre os resistentes a medicações, a taxa de recaída foi de 85% no grupo de farmacoterapia ( $n=13$ ) e 31% no com ECT ( $n=16$ ). Por outro lado, entre os sem essa resistência, a taxa foi de 35% ( $n=15$ ) e de 33% ( $n=12$ ) nestes grupos, respectivamente.

Ainda, tiveram análises de intenção de tratar com amostra modificada, de todos os pacientes que iniciaram o tratamento randomizado e retornaram para pelo menos uma avaliação pós-basal. As taxas de recaída em 1 ano, neste caso, foram de 63% para o grupo de farmacoterapia ( $n=27$ ) e 27% para o grupo com ECT ( $n=26$ ) ( $p=0,012$ ). Agora, para todos os pacientes que completaram o acompanhamento programado e o tratamento randomizado até o final do estudo ou recaída, houve uma análise de amostra mais completa. As taxas de recaída em 1 ano, neste caso, foram de 64% para o primeiro grupo ( $n=25$ ) e 39% para o segundo ( $n=18$ ) ( $p=0,14$ ).

A avaliação da segurança e da tolerabilidade para os pacientes com transtorno bipolar que utilizaram ECT foi realizada por meio da análise da incidência de eventos adversos graves cognitivos e cardiovasculares, desistência ou descontinuação por qualquer razão, respectivamente. Das complicações cognitivas graves mais relatados, estão as perdas de memória; e, das cardiovasculares, a arritmia.

A desistência ou descontinuação por qualquer razão também foram relatados. O desfecho foi reportado pela pontuação das causas uma a uma ou pela proporção de pacientes que saíram do estudo. Entre os motivos de descontinuação foram citados perda de seguimento, avaliação fora do período pré-determinado, interrupção do tratamento antes do tempo, recusa para receber o procedimento e re-hospitalização.

Por fim e um dos desfechos mais críticos, estão os desfechos de morte por todas as causas e de morte por suicídio. Em relação a morte por todas as causas, um dos ECRs relatou uma morte por superdose de drogas ilícitas de um participante do grupo que recebeu ECT após alta hospitalar, mas de acordo com o próprio estudo a relação com o tratamento foi classificada como improvável. Um estudo observacional de coorte relatou quatro óbitos de pacientes do grupo controle e nenhuma morte no grupo de pacientes tratados com ECT. Em relação a morte por suicídio, outra coorte informou que ocorreram 72 suicídios entre os participantes que foram tratados com ECT e 515 entre os pacientes que não receberam o procedimento. Além dos óbitos por todas as causas ou por suicídio, alguns estudos relataram casos de tentativas de suicídio. No **Quadro V**, estão apresentados todos os resultados para cada um dos desfechos de interesse.

**Quadro V.** Resultados para os desfechos de segurança e tolerabilidade, divididos conforme o delineamento dos estudos.

| Estudo                            | Ocorrência de EA cognitivos graves  | Ocorrência de EA cardiovasculares graves  | Mortalidade por todas as causas  | Suicídio e tentativas  | Desistência/descontinuação por qualquer razão   |
|-----------------------------------|---|---|--|--|---|
| <b>Ensaio clínico randomizado</b> |   |   |  |  |   |
| Schoeyen, 2015 <sup>182</sup>     | Apresenta como EA significativo 2 falhas na memória para os dois grupos de intervenção, mas apenas no ECT foram consideradas prováveis de ter associação com a terapia. | -   | Uma morte devido a superdose de drogas ilícitas após alta hospitalar no grupo ECT, classificada como improvável relação ao tratamento. | Foram relatados casos de superdose de medicação com possível ideação suicida no grupo ECT (n=1) e no grupo de tratamento farmacológico (n=2). Também, houve um caso de tentativa de auto estrangulamento e outro de possível tentativa de suicídio por salto de penhasco; ambos no grupo de tratamento farmacológico. Todos os casos relatados foram classificados como improváveis de terem relação com os respectivos tratamentos. | No grupo ECT, relatadas 13 descontinuações: perda de seguimento (n=2); descontinuação do tratamento (n=3); teve avaliação final (semana 6) fora do intervalo de tempo predeterminado (n=8). No grupo de tratamento farmacológico, foram 10: perda de seguimento (n=1); descontinuação do tratamento (n=3); teve avaliação final (semana 6) fora do intervalo de tempo predeterminado (n=6). |
| Nordenskjöld, 2013 <sup>184</sup> | Um paciente teve uma recaída precoce e foi tratado com ECT adicional e, posteriormente, apresentou distúrbio de memória subjetiva.                                      | No grupo tratado com ECT + farmacoterapia, um paciente desenvolveu miocardite.  | -  | No grupo de farmacoterapia isolada, 3 pacientes foram internados em unidades de terapia intensiva por tentativa de suicídio com intoxicação por lítio. Um paciente se apresentou na unidade de emergência com uma armadilha e ameaçou se enforçar.   | Dois pacientes randomizados para receber farmacoterapia mais ECT se recusaram a receber ECT. Sete pacientes interromperam a ECT de continuação antes do plano.  |
| Small, 1988 <sup>179</sup>        | -   | -   | -  | -  | Depois de oito semanas, 11 desistências por rehospitalização (7 no grupo tratado com lítio e 4 no grupo tratado com ECT) e 13 por outras razões.  |
| <b>Coortes</b>                    |   |   |  |  |   |
| Chu, 2018 <sup>194</sup>          | No grupo tratado com ECT foram relatados dois casos (0,20%) de delírio/confusão, enquanto no grupo sem ECT foram 35 (1,17%); p=0,004                                    | Infarto agudo do miocárdio<br>Com ECT: n=8 (0,80%)<br>Sem ECT: n=28 (0,94%)<br>P=0,847<br><br>AVC agudo<br>Com ECT: n=37 (3,72%)<br>Sem ECT: n=123 (4,12%)<br>P=0,641<br><br>Doença arterial coronária<br>Com ECT: n=59 (5,94%)<br>Sem ECT: n=203 (6,81%) | Ao longo do período de 10 anos de acompanhamento, foi informado que nenhum paciente morreu.  | -  | -   |

| Estudo                      | Ocorrência de EA cognitivos graves | Ocorrência de EA cardiovasculares graves  | Mortalidade por todas as causas   | Suicídio e tentativas  | Desistência/descontinuação por qualquer razão |
|-----------------------------|------------------------------------|---|---|--|---|
|                             |                                    | <p>P=0,376</p> <p>Arritmias<br/>Com ECT: n=82 (8,25%)<br/>Sem ECT: n=242 (8,12%)<br/>P=0,517</p> <p>Choque cardíaco<br/>Com ECT: n=3 (0,30%)<br/>Sem ECT: n=6 (0,20%)<br/>P=0,699</p> <p>Doença cardíaca isquêmica<br/>Com ECT: n=3 (0,30%)<br/>Sem ECT: n=4 (0,13%)<br/>P=0,377</p> <p>Morte súbita cardíaca<br/>Com ECT: n=4 (0,40%)<br/>Sem ECT: n=8 (0,27%)<br/>P=0,509</p> |   |  |   |
| McCabe, 1976 <sup>187</sup> | -                                  | -   | Quatro óbitos no grupo controle, todos ocorreram durante ataque maníaco. Em 3 casos, pareceu indicar exaustão fatal. O quarto foi devido a embolia pulmonar após trombose venosa na coxa. Nenhum paciente do grupo de ECT morreu. | -  | -   |
| Liang, 2018 <sup>188</sup>  | -                                  | -   | -   | <p>Houve 72 suicídios no grupo ECT e 515 entre os pacientes que não receberam ECT. Para o primeiro, 48,6% (35/72) dos eventos ocorreram durante o primeiro ano do período de acompanhamento, enquanto, para o segundo, foram 88,3% (415/515) casos.</p> <p>O risco de suicídio foi 19,7% menor no grupo com pacientes que receberam ECT em relação ao do que não o fizeram, com HR permanecendo significativo mesmo após ajuste, de 0,803 [0,621; 0,938] (IC de 95%; p=0,044).</p> | -   |

| Estudo                                   | Ocorrência de EA cognitivos graves | Ocorrência de EA cardiovasculares graves | Mortalidade por todas as causas  | Suicídio e tentativas  | Desistência/descontinuação por qualquer razão   |
|--|------------------------------------|--|--|--|---|
| Bjoerke-Bertheussen, 2018 <sup>196</sup> | -                                  | -  | -  | -  | Havia 51 pacientes que completaram avaliação neuropsicológica na linha de base do estudo inicial. Destes, 12 não completaram o tratamento ou teste randomizado após o tratamento (sem avaliação pós-tratamento) e, em seguida, 13 não completaram as 26 semanas de avaliação neurocognitiva. Os motivos para estas saídas foram as seguintes: receberam ECT após período preconizado (n=5; 1 no grupo ECT e 4 no outro); não tiveram avaliação após 26 semanas preconizadas (n=7; 3 no grupo ECT e 4 no outro); e não teve avaliação cognitiva avaliada após 26 semanas (um no grupo de terapia farmacológica). |
| <b>Transversais</b>                      |                                    |  |  |  |   |
| Black, 1988 <sup>195</sup>               | -                                  | -  | Sete (8,1%) pacientes com mau resultado morreram durante o seguimento, enquanto 13 (3,7%) dos pacientes com bom resultado morreram*. No entanto, essa diferença não foi significativa. | Nenhum paciente com bom resultado, mas 2 pacientes com mau resultado comentaram suicídio durante o seguimento. * | -   |

\*Não foi possível encontrar a diferença desses resultados para cada grupo de intervenção. EA: eventos adversos. ECT: eletroconvulsoterapia.

Fonte: autoria própria.



O **Quadro W** apresenta a avaliação da certeza do conjunto de evidências para os desfechos de eficácia elencados nesse PTC. Considerando o desfecho avaliado pela redução dos escores na escala MADRS, apenas dois ECRs forneceram resultados, em um deles a pontuação média final foi menor para o grupo tratado com ECT e no outro estudo a taxa de recaída foi menor para os pacientes que foram tratados com o procedimento, porém com muito baixa certeza geral da evidência.

A avaliação dos desfechos de segurança, tolerabilidade e mortalidade são apresentados no **Quadro X**. Em relação à ocorrência de efeitos adversos cognitivos graves, foram relatados três eventos considerando dois ensaios clínicos randomizados que totalizaram a inclusão de 129 participantes, no entanto a certeza da evidência foi muito baixa. Os efeitos adversos graves cardiovasculares foram avaliados por dois estudos (um ensaio clínico randomizado e um estudo observacional), considerando apenas o ECR foram avaliados 56 pacientes e relatado um caso de miocardite, para esse delineamento de estudo a certeza da evidência foi muito baixa. Mesmo considerando o estudo observacional que avaliou uma grande quantidade de pacientes, os eventos aconteceram em ambos os grupos de tratamento e a certeza da evidência não sofreu muita influência, foi classificada como baixa. Sobre os desfechos de mortalidade, a quantidade de casos foi baixa considerando o número total de participantes somando todos os estudos para mortes por todas as causas, no entanto a certeza da evidência foi baixa. Para morte por suicídio, a quantidade de casos foi maior, sendo que aqueles que compararam um grupo ECT com um controle indicaram menos ocorrências no primeiro, com moderada certeza de evidência.

**Quadro W** – Avaliação da certeza do conjunto de evidências para os desfechos de eficácia avaliados pelos ensaios clínicos e os estudos observacionais incluídos, a partir da ferramenta GRADE.

| Avaliação da certeza do conjunto das evidências             |                    |                |                    |                          |                |                            | Sumário de Resultados   |             |
|---|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes totais)                              | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Outros fatores | Certeza geral de evidência | Impacto   | Importância |
| 2 ensaios clínicos randomizados (n=129) <sup>182, 184</sup> | grave <sup>a</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>b</sup> | nenhum         | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA        | <p>Schoeyen (2015)<sup>182</sup> mostrou que as pontuações médias no final do período do tratamento de 6 semanas foram menores para o grupo tratado com ECT do que para o grupo de tratamento farmacológico em 6,6 pontos (erro padrão (EP) de 2,05; IC95%: 2,5 a 10,6, p=0,002). O tratamento com ECT foi significativamente mais eficaz do que o tratamento farmacológico. Essa diferença foi aumentando com o tempo: no final do período de tratamento de 6 semanas, a pontuação média do MADRS foi de 14,7 (DP = 7,4) no grupo ECT e 19,9 (DP = 10,0) no grupo de tratamento farmacológico (p = 0,07).</p> <p>Para Nordenskjöld (2013)<sup>184</sup>, a escala MADRS foi utilizada para avaliar a recaída na depressão dos pacientes, definida como escore ≤ 20 pontos. Na coorte por intenção de tratar, a taxa de recaída em 1 ano foi de 61% para os pacientes tratados com farmacoterapia e 32% para os com ECT mais farmacoterapia, com <i>hazard ratio</i> de 2,32 [IC95%: 1,03 a 5,22; p=0,036].</p> | CRÍTICO     |

**a.** Os ensaios clínicos randomizados apresentaram alto risco de viés por problemas de cegamento, perda de dados/pacientes e divergências em relação ao protocolo; **b.** Poucos estudos e com tamanho total da amostra limitado. ECT: eletroconvulsoterapia. IC: intervalo de confiança.  
 Fonte: autoria própria.

**Quadro X.** Avaliação da certeza do conjunto de evidências para os desfechos de segurança e de tolerabilidade avaliados pelos ensaios clínicos e os estudos observacionais incluídos, a partir da ferramenta GRADE.

| Avaliação da certeza do conjunto das evidências              |                    |                |                    |                          |                    |                            | Sumário de Resultados   |             |
|--|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|---|-------------|
| Estudos (participantes)                                      | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto   | Importância |
| Morte por todas as causas                                    |                    |                |                    |                          |                    |                            |   |             |
| 1 ensaio clínico randomizado (n =73) <sup>182</sup>          | não grave          | não grave      | não grave          | muito grave <sup>a</sup> | não                | ⊕⊕○○<br>BAIXA              | Schoeyen (2015) <sup>182</sup> relatou uma morte devido a superdose de drogas ilícitas após alta hospitalar no grupo ECT, classificada por ser improvável relação ao tratamento.  | CRÍTICO     |
| 3 estudos observacionais (n= 4.290) <sup>187, 194, 195</sup> | grave <sup>b</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>c</sup>       | não                | ⊕⊕○○<br>BAIXA              | Black (1988) <sup>195</sup> indicou que, durante tempo de acompanhamento do estudo, 20 pacientes morreram. McCabe (1976) <sup>187</sup> , por outro lado, mostrou um número menor: quatro e apenas no grupo sem uso de ECT, sendo três por exaustão fatal durante crise maníaca e uma por embolia pulmonar após trombose venosa na coxa devido bandagem mal posta. Chu (2018) <sup>194</sup> só informou que não houve caso de morte no estudo.   |             |
| Morte por suicídio   |                    |                |                    |                          |                    |                            |   |             |
| 2 estudos observacionais (n = 2.873) <sup>188, 195</sup>     | grave <sup>d</sup> | não grave      | não grave          | não grave                | não                | ⊕⊕⊕○<br>MODERADA           | Black (1988) <sup>195</sup> comentou que somente duas das 20 mortes foram devido a suicídio. Liang (2018) <sup>188</sup> , por sua vez, trouxe dados mais completos:<br>- no grupo ECT, 14,8% dos pacientes morreram por suicídio (72/487), sendo que no primeiro ano os eventos foram de 48,6% (35/72); e<br>- no sem ECT, 26,4% dos pacientes morreram por suicídio (515/1948), sendo que no primeiro ano os eventos foram de 88,3% (415/515).<br>O risco de suicídio neste estudo foi 19,7% menor no grupo com pacientes que receberam ECT em relação ao do grupo que não o fizeram, com <i>hazard ratio</i> permanecendo significativo mesmo após ajuste, de 0,803 [IC95%: 0,621 a 0,938; p=0,044]. | CRÍTICO     |

| Avaliação da certeza do conjunto das evidências   |  |                            |                            |   |                    |  | Sumário de Resultados  |             |
|---|--|----------------------------|----------------------------|---|--------------------|--|--|-------------|
| Estudos (participantes)   | Risco de viés                                      | Inconsistência             | Evidência indireta         | Imprecisão                                | Viés de publicação | Certeza geral de evidência               | Impacto  | Importância |
| <b>Ocorrência de efeitos adversos graves cognitivos</b>   |  |                            |                            |   |                    |  |  |             |
| 2 ensaios clínicos randomizados (n = 129) <sup>182, 184</sup>   | grave <sup>e</sup>                                 | não grave                  | não grave                  | muito grave <sup>f</sup>                  | não                | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA                      | Schoeyen (2015) <sup>182</sup> relatou duas falhas na memória para os dois grupos de tratamento, mas só no de ECT foram consideradas como ter provável associação com a terapia recebida. Nordenskjöld (2013) <sup>184</sup> informou que um paciente tratado com ECT teve distúrbio de memória subjetiva.   | CRÍTICO     |
| <b>Ocorrência de efeitos adversos graves cardiovasculares</b>   |  |                            |                            |   |                    |  |  |             |
| 1 ensaio clínico randomizado (n = 56) <sup>184</sup><br><br>1 estudo observacional (n = 3.796) <sup>194</sup> | grave <sup>g</sup><br><br>muito grave <sup>h</sup> | não grave<br><br>não grave | não grave<br><br>não grave | muito grave <sup>a</sup><br><br>não grave | não<br><br>não     | ⊕○○○<br>MUITO BAIXA<br><br>⊕⊕○○<br>BAIXA | Nordenskjöld (2013) <sup>184</sup> relatou que um paciente do grupo tratado com ECT mais farmacoterapia desenvolveu miocardite.<br><br>Chu (2018) <sup>194</sup> apresentou os seguintes valores de EA para os grupos com ECT e sem o procedimento, respectivamente:<br><br>- <u>Infarto agudo do miocárdio</u> : n=8 (0,80%) e n=28 (0,94%); p=0,847.<br>- <u>Acidente vascular cerebral agudo</u> : n=37 (3,72%) e n=123 (4,12%); p=0,641.<br>- <u>Doença arterial coronária</u> : n=59 (5,94%) e n=203 (6,81%); p=0,376.<br>- <u>Arritmias</u> : n=82 (8,25%) e n=242 (8,12%); p=0,517.<br>- <u>Choque cardíaco</u> : n=3 (0,30%) e n=6 (0,20%); p=0,699.<br>- <u>Doença cardíaca isquêmica</u> : n=3 (0,30%) e n=4 (0,13%); p=0,377.<br>- <u>Morte súbita cardíaca</u> : n=4 (0,40%) e n=8 (0,27%); p=0,509. | CRÍTICO     |
| <b>Desistência ou descontinuação por qualquer razão</b>   |  |                            |                            |   |                    |  |  |             |

| Avaliação da certeza do conjunto das evidências                    |                    |                |                    |                          |                    |                            | Sumário de Resultados  |                |
|--|--------------------|----------------|--------------------|--------------------------|--------------------|----------------------------|--|----------------|
| Estudos (participantes)  | Risco de viés      | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão               | Viés de publicação | Certeza geral de evidência | Impacto  | Importância    |
| 3 ensaios clínicos randomizados (n = 163) <sup>179, 182, 184</sup> | grave <sup>i</sup> | não grave      | não grave          | grave <sup>j</sup>       | não                | ⊕⊕○○<br>BAIXA              | Schoeyen (2015) <sup>182</sup> relatou 13 descontinuações no grupo tratado com ECT (dois por perda de seguimento; três devido a descontinuação do tratamento; e oito com avaliação final fora do intervalo de tempo pré-determinado) e 10 no de tratamento farmacológico (respectivamente, um, três e seis pelos mesmos motivos do grupo anterior).<br><br>Nordenskjöld (2013) <sup>184</sup> informou que dois pacientes randomizados para receber ECT mais farmacoterapia recusaram receber o procedimento e outros sete interromperam a ECT de continuação antes do planejado.<br>Small (1988) <sup>179</sup> , por sua vez, relatou 11 desistências por rehospitalização (sete no grupo de lítio e quatro no de ECT) e 13 por outras razões. | IMPORTANT<br>E |
| 1 estudo observacional (n = 26) <sup>196</sup>                     | grave <sup>k</sup> | não grave      | não grave          | muito grave <sup>a</sup> | não                | ⊕○○○<br>MUITO<br>BAIXA     | Bjoerke-Bertheussen (2018) <sup>196</sup> relatou que dos 51 pacientes que completaram avaliação neuropsicológica na linha de base do estudo inicial. Destes, 12 não completaram o tratamento ou teste randomizado após o tratamento (sem avaliação pós-tratamento) e, em seguida, 13 não completaram as 26 semanas de avaliação neurocognitiva. Os motivos para estas saídas foram as seguintes: receberam ECT após período preconizado (n=5; 1 no grupo ECT e 4 no outro); não tiveram avaliação após 26 semanas preconizadas (n=7; 3 no grupo ECT e 4 no outro); e não teve avaliação cognitiva avaliada após 26 semanas (um no grupo de terapia farmacológica).  |                |

**a.** Tamanho amostral limitado e apenas um estudo; **b.** Os estudos apresentaram risco de viés grave ou crítico, principalmente pela ausência de padronização do procedimento ou de informações sobre co-intervenções, falta de protocolo e pouca ou nenhuma informação sobre cegamento dos participantes do estudo; ou pela presença de fatores de confundimento, como para o tempo de seguimento, e ausência de método de controle, em especial para outras terapias associadas durante o estudo; **c.** Apesar da totalização de um número grande de participantes, o estudo que mais contribuiu para isso, Chu (2018), foi construído sobre dados já computados e fornece apenas a informação de que não ocorreu morte durante o tempo de seguimento; **d.** Os estudos apresentam risco de viés grave, principalmente por não apresentarem uma definição clara do grupo de intervenção e sem informações sobre o tempo de análise pretendido; **e.** Estudos que apresentaram algumas preocupações ou alto risco de viés, um deles por problemas de cegamento que pode interferir no resultado do desfecho subjetivo em análise; **f.** Tamanho amostral limitado e poucos estudos; **g.** O estudo apresentou alto risco de viés principalmente por não ter realizado cegamento de nenhuma parte envolvida; **h.** Foi considerado apenas um estudo e ele apresentou risco de viés crítico por problemas importantes na classificação das intervenções; **i.** Apresentaram algumas preocupações ou alto risco de viés; **j.** Limitado tamanho amostral; **k.** Estudo com grave risco de viés principalmente por dados faltantes. EA: eventos adversos. ECT: eletroconvulsoterapia. IC: intervalo de confiança.

Fonte: autoria própria.

## **Considerações Finais**

Apesar de ter sido realizada uma revisão sistemática com estratégia de busca e critérios de elegibilidade abrangentes, as evidências disponíveis para o uso de ECT no tratamento de pacientes com transtorno bipolar são escassas. Foram identificados apenas três ECRs, cada um deles com um comparador diferente e, ainda, com um pequeno tamanho amostral. Além disso, só dois estudos apresentaram resultados para o desfecho de eficácia medido por meio da escala MADRS, o que limita muito qualquer definição a respeito da eficácia e segurança do procedimento. Mesmo considerando outros delineamentos de estudo desde que apresentassem um grupo controle, eles não contribuíram no fornecimento de resultados para os desfechos de eficácia, apenas forneceram dados para os desfechos de segurança elencados.

Os estudos incluídos apresentaram que a ECT traz resultados importantes no tratamento do transtorno bipolar, uma vez que no final do tratamento os pacientes tratados com o procedimento apresentaram escores médios avaliados pela escala MADRS menores quando comparados ao grupo que recebeu outro tratamento e apresentaram menor taxa de recaída. Contudo, estes estudos possuem limitações metodológicas, são heterogêneos e apresentam vieses importantes. Isso fez com que o nível de certeza do corpo de evidências para cada desfecho fosse rebaixado em inúmeros domínios da ferramenta GRADE. Desta forma, torna-se difícil utilizar-se das conclusões desses estudos para favorecimento da eficácia da tecnologia para a condição sob discussão.

Sobre segurança, por outro lado, os estudos mostraram poucos efeitos adversos cognitivos e cardíacos graves, baixos casos de desistência/descontinuação durante seguimento. Ainda, considerando desfechos mais duros, relacionados à mortalidade, os estudos demonstraram que a quantidade de mortes foi baixa, principalmente para óbitos por todas as causas. No caso de morte por suicídio, a quantidade óbitos foi maior, sendo que os estudos que compararam grupo tratado com ECT com um controle (sem o procedimento) indicaram menos ocorrências no primeiro.

De forma geral, apesar dos resultados dos estudos analisados neste PTC oferecerem direcionamentos positivos para a ECT para eficácia e segurança no tratamento de pacientes com TB, existem incertezas associadas a essas evidências científicas e, consequentemente, das informações presentes nelas, o que dificulta decisão favorável à incorporação da tecnologia no SUS para esta condição. Outras duas revisões que apresentam dados para o procedimento – mesmo que os focos delas sejam mania aguda em pacientes com TB – relatam necessidade de estudos metodologicamente mais robustos e pontuam a insuficiência de dados que corroborem qualquer decisão clínica a favor do uso da ECT<sup>199, 200</sup>. Além disso, Wilkinson e colegas, em 2021, publicaram resultados baseados em metanálise sobre o efeito protetor de ECT para o suicídio – contendo sete coortes, três casos-controle e um ECR; nenhum destes estudos com população específica para TB, ou seja, que tenha somente pacientes diagnosticados com essa condição – e não foi verificada associação estatisticamente significativa entre esses componentes: *odds ratio* igual a 0,77 favorável a “não-ECT” (em relação ao grupo “ECT”) com intervalo de confiança de 95% variando entre 0,58 e 1,00,  $p=0,053$  e  $I^2=15,57\%$ <sup>201</sup>.



## Resumo sobre as escalas de avaliação

### Young Mania Rating Scale (YMRS)

A Young Mania Rating Scale (YMRS) é uma das escalas de classificação mais utilizadas para avaliar os sintomas maníacos, ela possui 11 itens que recebem uma classificação de gravidade. Existem quatro itens que são classificados em uma escala de 0 a 8 (irritabilidade, fala, conteúdo de pensamento e comportamento disruptivo/agressivo), enquanto os sete itens restantes são classificados em uma escala de 0 a 4. A pontuação total YMRS varia de 0 a 60, sendo que pontuações mais altas indicam maior gravidade. Ela é baseada no relato subjetivo do paciente sobre sua condição clínica nas últimas 48 horas, com informações adicionais baseadas em observações clínicas feitas durante a entrevista clínica. Embora as pontuações iniciais possam variar, uma pontuação YMRS  $\geq 12$  é comumente utilizada com um ponto de corte indicando um quadro de mania<sup>73, 202</sup>.

### Hamilton Depression Scale (HAM-D)

A HAM-D é uma escala preenchida e analisada por observadores que avaliam os sintomas centrais da depressão<sup>81, 203, 204</sup>. Embora existam várias versões do HAM-D, sendo a de 17 itens a mais comum em estudos clínicos. A pontuação para todas as versões do HAM-D é baseada na entrevista clínica e varia em um espectro de 0 a 4 (0 = nenhum/ausente e 4 = mais grave) ou um espectro de 0 a 2 (0 = ausente/nenhum e 2 = grave). A pontuação total no HAM-D consiste na soma dos primeiros 17 itens e tem valor máximo de 52, com maiores pontuações indicando maior gravidade

### Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

A MADRS<sup>175</sup> foi elaborada a partir da Comprehensive Psychopathological Rating Scale (CPRS)<sup>205</sup> e consiste em uma escala de 10 itens, dos quais nove são baseados no relato do paciente e um na observação do avaliador. Os itens do MADRS são classificados em um continuum de 0 a 6 (0 = nenhuma anormalidade, 6 = grave). A pontuação geral varia de 0 a 60 e valores maiores indicam uma maior severidade. Ao contrário da HAM-D, não se concentra predominantemente nos sintomas somáticos da depressão, mas aborda os principais sintomas de humor como tristeza, tensão, esgotamento, pensamentos pessimistas ou suicidas<sup>206</sup>.

### Children's Depression Rating Scale, Revised (CDRS-R)

A CDRS-R é uma escala de avaliação clínica projetada para uso em crianças de 6 a 12 anos, que também se demonstrou eficaz na avaliação da sintomatologia do adolescente<sup>207</sup>. Ela classifica os indivíduos em 17 áreas de sintomas, incluindo disfunção relacionada ao trabalho escolar, relacionamentos interpessoais, queixas psicossomáticas e outros pensamentos e sentimentos comumente apresentados em crianças e adolescentes deprimidos. Uma pontuação  $\geq 40$  indica sintomatologia depressiva, enquanto uma pontuação  $\leq 28$  indica remissão<sup>208, 209</sup>.

Resultados de eficácia e segurança das comparações entre medicamentos orais para o tratamento do transtorno bipolar em adultos – *resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito, medicamentos NÃO disponíveis no SUS para transtorno bipolar estão em vermelho*

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                              | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| <b>Aripiprazol vs Haloperidol</b>                                  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Resposta [mania] - melhora $\geq$ 50% em relação ao basal (YMRS)   | Kishi, 2022         | 3-12 semanas        | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,063 [0,834; 1,355]<br>$I^2 = 52,4\%$                          | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-12 semanas        | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DMP: 0,034 [-0,222; 0,290]<br>$I^2 = 0\%$                           | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: -0,78 [-4,1; 2,6]<br>$I^2 =$ Não aplicável                      | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Remissão [mania]: YMRS $\leq$ 12 pontos                            | Kishi, 2022         | 3-12 semanas        | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,039 [0,773; 1,395]<br>$I^2 = 0\%$                             | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3-12 semanas        | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 0,679 [0,483; 0,956]</b><br><b><math>I^2 = 80,9\%</math></b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3-12 semanas        | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,594 [0,312; 1,132]<br>$I^2 = 91,3\%$                          | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Aripiprazol vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Resposta [mania] - melhora $\geq$ 50% em relação ao basal (YMRS)   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,022 [0,719; 1,451]<br>$I^2 =$ Não aplicável                   | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DMP: -0,060 [-0,427; 0,308]<br>$I^2 =$ Não aplicável                | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: -0,67 [-4,0; 2,5]<br>$I^2 =$ NR                                 | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Remissão [mania]: YMRS $\leq$ 12 pontos                            | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,120 [0,731; 1,716]<br>$I^2 =$ Não aplicável                   | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,006 [0,683; 1,481]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,187 [0,508; 2,771]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Aripiprazol vs Placebo</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)                     | Kadokia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: -1,07 [-3,03; 0,89]<br>I <sup>2</sup> = NR             | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 424                   | NR                        | 409                  | 3                 | DM: 3,85 [2,27; 5,44]<br>I <sup>2</sup> = 52,59 [0; 97,89] | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | DMP: -0,280 [-0,432; -0,127]<br>I <sup>2</sup> = 45,2%     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)              | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 7                 | DM: 3,4 [2,1; 4,8]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 77                         | 6                     | 83                        | 19                   | 1                 | RR: 0,34 [0,14; 0,81]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,51 [0,29; 0,90]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 77                         | 9                     | 83                        | 11                   | 1                 | RR: 0,88 [0,39; 2,01]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,91 [0,43; 1,91]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 78                         | 19                    | 83                        | 36                   | 1                 | RR: 0,56 [0,35; 0,89]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | OR: 0,63 [0,43; 0,92]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,11 [0,83; 1,48] <sup>a</sup>                         | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Resposta [depressão] - melhora $\geq$ 50% em relação ao basal (MADRS ou HDRS) |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   | $I^2 = \text{NR}$<br>OR: 1,11 [0,83; 1,48] <sup>b</sup><br>$I^2 = \text{NR}$                                       |                      |                     |
|   | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,09 [0,81; 1,47]<br>$I^2 = \text{NR}$   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora $\geq$ 50% em relação ao basal (YMRS)              | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 424                   | NR                        | 409                  | 3                 | <b>OR: 1,87 [1,42; 2,48]</b><br><b><math>I^2 = 21,16</math> [0; 97,78]</b>   | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | <b>RR: 1,420 [1,210; 1,665]</b><br><b><math>I^2 = 40,4\%</math></b>  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                    | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 0,83 [0,50; 1,35] <sup>a</sup><br>$I^2 = \text{NR}$<br>OR: 0,83 [0,49; 1,41] <sup>b</sup><br>$I^2 = \text{NR}$ | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS $\leq$ 12 pontos                                       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,293 [0,955; 1,751]<br>$I^2 = 0\%$  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 2,26 [1,32; 3,88] <sup>a</sup><br>$I^2 = \text{NR}$<br>OR: 2,25 [1,18; 4,30] <sup>b</sup><br>$I^2 = \text{NR}$ | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | 424                   | NR                        | 409                  | 3                 | OR: 0,96 [0,60; 1,54]<br>$I^2 = 0$ [0; 89,84]  | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 4,67 [0,81; 26,81]<br>$I^2 = \text{NR}$  | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>OR: 2,28 [1,37; 3,80]</b><br><b><math>I^2 = \text{NR}</math></b>  | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | RR: 1,223 [0,826; 1,812]<br>$I^2 = 0\%$  | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]   | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 424                   | NR                        | 409                  | 3                 | OR: 0,81 [0,61; 1,08]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 62,31]     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,67 [1,02; 2,73]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 78                         | 39                    | 83                        | 55                   | 1                 | RR: 0,75 [0,58; 0,99]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,98 [0,90; 1,07]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | RR: 0,905 [0,764; 1,073]<br>I <sup>2</sup> = 39,1%         | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kishi, 2021         | 24 semanas          | 40                         | NR                    | 43                        | NR                   | 1                 | RR: 0,99 [0,67; 1,45]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadakia, 2021       | Até 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,64 [1,22; 2,20]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Aripiprazol vs Risperidona</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]   | Kishi, 2022         | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,714 [0,240; 2,124]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Aripiprazol + Lamotrigina vs Lamotrigina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,58 [0,33; 1,04]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                                    | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,80 [0,49; 1,32]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos                   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,69 [0,49; 0,98]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,53 [0,73; 3,22]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,92 [0,79; 1,06]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Aripiprazol + Lamotrigina, lítio ou valproato vs Placebo + Lamotrigina, lítio ou valproato</b> |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 346                        | 69                    | 342                       | 105                  | 2                 | RR: 0,65 [0,50; 0,85]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 346                        | 24                    | 342                       | 52                   | 2                 | RR: 0,46 [0,26; 0,80]<br>I <sup>2</sup> = 29%              | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2018     | 52 semanas          | 346                        | 41                    | 342                       | 51                   | 2                 | RR: 0,76 [0,54; 1,16]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 346                        | 178                   | 342                       | 200                  | 2                 | RR: 0,89 [0,78; 1,01]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| <b>Asenapina vs Olanzapina</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,812 [0,641; 1,029]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DMP: 0,229 [-0,022; 0,480]<br>I <sup>2</sup> = 0%          | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)              | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: -2,4 [-4,8; -0,062]<br>I <sup>2</sup> = NR             | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,885 [0,666; 1,175]<br>I <sup>2</sup> = 61,4%         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,680 [1,198; 2,356]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 2,583 [1,235; 5,404]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Asenapina vs Placebo</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 613                   | NR                        | 322                  | 3                 | DM: 4,37 [2,65; 6,09]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 96,15]     | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DPM: -0,365 [-0,582; -0,148]<br>I <sup>2</sup> = 28,3%     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 613                   | NR                        | 323                  | 3                 | OR: 1,50 [1,12; 2,00]<br>I <sup>2</sup> = 49,97 [0; 98,85] | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |



| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                         | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,342 [1,024; 1,757]<br>I <sup>2</sup> = 35,3%             | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50% em relação ao basal (YMRS)        | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 613                   | NR                        | 323                  | 3                 | OR: 1,49 [1,13; 1,98]<br>I <sup>2</sup> = 42,78 [0; 98,6]      | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,311 [1,037; 1,656]<br>I <sup>2</sup> = 24,1%             | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | 431                   | NR                        | 301                  | 3                 | OR: 2,37 [1,39; 4,03]<br>I <sup>2</sup> = 53,98 [0; 98,81]     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,550 [0,862; 2,785]<br>I <sup>2</sup> = 0%                | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 431                   | NR                        | 301                  | 3                 | OR: 1,97 [1,42; 2,74]<br>I <sup>2</sup> = 80,92 [32,26; 99,49] | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 0,934 [0,712; 1,225]<br>I <sup>2</sup> = 24,1%             | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Carbamazepina vs Haloperidol</b>                                |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: -3,6 [-9,1; 1,9]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável         | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Carbamazepina vs Lítio</b>                                      |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50% em relação ao basal (YMRS)        | Kishi, 2022         | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | : NR                 | 1                 | RR: 1,000 [0,414; 2,418]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DMP: -0,105 [-0,790; 0,580]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: 3,6 [-1,6; 8,9]<br>I <sup>2</sup> = NR                     | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 2,84 [0,51; 15,93]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                               | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|------------------|
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 3,45 [0,82; 14,46]<br>I <sup>2</sup> = NR                        | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,23 [0,62; 2,44]<br>I <sup>2</sup> = 60,90%                     | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,43 [0,35; 5,83]<br>I <sup>2</sup> = 51,93%                     | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,21 [0,98; 1,50]<br>I <sup>2</sup> = 9,15%                      | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 0,755 [0,421; 1,354]<br>I <sup>2</sup> = 53,7%                   | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Carbamazepina vs Placebo</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>DPM: -0,602 [-0,886; -0,318]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 84,5%</b>  | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)              | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>DM: 5,9 [3,3; 8,5]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>               | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Yildiz, 2023        | NR                  | 49                         | 30                    | 25                        | 8                    | 1                 | <b>OR: 3,36 [1,21; 9,29]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 1,970 [1,433; 2,709]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>         | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                      | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 1,00 [0,23; 3,49]<br>I <sup>2</sup> = NR                         | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                                 | Yildiz, 2023        | NR                  | 49                         | 23                    | 25                        | 8                    | 1                 | OR: 1,88 [0,68; 5,16]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável              | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,977 [0,882; 4,427]<br>I <sup>2</sup> = 0%                      | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 49                         | 2                     | 25                        | 0                    | 1                 | OR: 2,68 [0,12; 58,07]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável             | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática               | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|-----------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]     | Kishi, 2022                       | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,865 [0,637; 1,176]<br>I <sup>2</sup> = 20,1%   | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Yildiz, 2023                      | NR                  | 49                         | 13                    | 25                        | 10                   | 1                 | OR: 0,54 [0,20; 1,50]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Carbamazepina vs Valproato</b>                           |                                   |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]     | Kishi, 2022                       | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,000 [0,229; 4,358]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Cariprazina vs Placebo</b>                               |                                   |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS) | Kadakia, 2021                     | 6 - 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DM: -2,36 [-3,17; -1,55]<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I)    | 6 - 8 semanas       | 1063                       | NR                    | 460                       | NR                   | 3                 | DM: -2,53 [-3,61; -1,45]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I/II) | 8 semanas           | 149                        | NR                    | 75                        | NR                   | 1                 | DM: 0,15 [-3,41; 3,71]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)      | Butler, 2018                      | 3 semanas           | NR                         | 612                   | NR                        | 435                  | 3                 | DM: 5,35 [3,66; 7,04]<br>I <sup>2</sup> = 5,68 [0; 96,70]  | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022                       | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DPM: -0,498 [-0,710; -0,285]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                          | Kishi, 2022                       | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,581 [1,228; 2,035]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Butler, 2018                      | 3 semanas           | NR                         | 612                   | NR                        | 435                  | 3                 | OR: 1,95 [1,48; 2,57]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 91,63]   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos  | Bahji, 2020                       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,63 [1,00; 2,65] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,63 [0,96; 2,76] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadakia, 2021                     | 6 - 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | OR: 1,58 [1,30; 1,93]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |

| Desfecho  | Revisão sistemática               | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|-----------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I)    | 6 – 8 semanas       | 1063                       | 312                   | 460                       | 96                   | 3                 | RR: 1,41 [1,24; 1,60]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I/II) | 8 semanas           | 149                        | 68                    | 75                        | 29                   | 1                 | RR: 1,18 [0,84; 1,65]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤7 ou MADRS≤12                              | Yildiz, 2023                      | NR                  | 1022                       | 311                   | 557                       | 125                  | 4                 | OR: 1,59 [1,24; 2,03]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020                       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,58 [1,19; 2,08] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,58 [1,19; 2,08] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Yildiz, 2023                      | NR                  | 1022                       | 467                   | 557                       | 202                  | 4                 | OR: 1,51 [1,21; 1,90]<br>I <sup>2</sup> = 6%   | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I)    | 6 - 8 semanas       | 1063                       | 481                   | 460                       | 165                  | 3                 | RR: 1,27 [1,10; 1,46]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|   | Martins-Correia, 2024 (Tipo I/II) | 8 semanas           | 149                        | 82                    | 75                        | 37                   | 1                 | RR: 1,12 [0,85; 1,46]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|   | Kadakia, 2021                     | 6-8 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | OR: 1,47 [1,25; 1,75]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)              | Butler, 2018                      | 3 semanas           | NR                         | 612                   | NR                        | 435                  | 3                 | OR: 2,15 [1,65; 2,80]<br>I <sup>2</sup> = 25,65 [0; 98,15]   | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022                       | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,558 [1,262; 1,924]<br>I <sup>2</sup> = 39%   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Butler, 2018                      | 3 semanas           | NR                         | 431                   | NR                        | 301                  | 3                 | OR: 1,81 [1,13; 2,89]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 96,86]   | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Bahji, 2020                       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,08 [0,61; 1,92] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,13 [0,57;   | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
|   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   | 2,26] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR               |                      |                  |
|   | Kadakia, 2021       | 6 - 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | OR: 1,25 [0,89; 1,76]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Lao, 2016           | 3 a 8 semanas       | 2900                       | 285                   | 1424                      | 125                  | 9                 | RR: 1,13 [0,77; 1,66]<br>I <sup>2</sup> = 71 %          | Efeito aleatório     | Baixa certeza    |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 1022                       | 69                    | 557                       | 26                   | 4                 | OR: 1,49 [0,94; 2,37]<br>I <sup>2</sup> = 20 %          | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,658 [0,949; 2,897]<br>I <sup>2</sup> = 0 %        | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                     | Butler, 2018        | Até 8 semanas       | NR                         | 431                   | NR                        | 301                  | 3                 | OR: 1,05 [0,77; 1,42]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 95,86]  | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,16 [0,69; 1,94]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,007 [0,766; 1,324]<br>I <sup>2</sup> = 0 %        | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 1022                       | 229                   | 557                       | 119                  | 4                 | OR: 1,10 [0,86; 1,42]<br>I <sup>2</sup> = 0 %           | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kadakia, 2021       | 6 - 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | OR: 1,04 [0,85; 1,27]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| <b>Divalproex (liberação prolongada) vs Placebo</b>                         |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Resposta [mania] – melhora melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS ou MRS) | Zhang, 2022         | 3 – 8 semanas       | 292                        | NR                    | 290                       | NR                   | 6                 | RR: 1,207 [1,099; 1,325]<br>I <sup>2</sup> = 8,9 %      | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Fluoxetina vs Imipramina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)   | Yildiz, 2023        | NR                  | 30                         | 18                    | 30                        | 12                   | 1                 | OR: 2,25 [0,80; 6,32]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Yildiz, 2023        | NR                  | 30                         | 2                     | 30                        | 9                    | 1                 | OR: 0,17 [0,03; 0,85]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>  | Tipo de meta-análise | GRADE |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|---|----------------------|-------|
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Yildiz, 2023        | NR                  | 30                         | 13                    | 30                        | 16                   | 1                             | OR: 0,67 [0,24; 1,85]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Fluoxetina vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |   |                      |       |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos            | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | RR: 0,56 (0,30; 1,05)<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | RR: 0,93 (0,10; 8,42)<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | RR: 0,75 (0,53; 1,07)<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Fluoxetina vs Olanzapina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |   |                      |       |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Yildiz, 2023        | NR                  | 8                          | 3                     | 9                         | 1                    | 1                             | OR: 4,80 [0,38; 59,89]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                           | Yildiz, 2023        | NR                  | 8                          | 3                     | 9                         | 2                    | 1                             | OR: 2,10 [0,25; 17,59]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Fluoxetina vs Olanzapina + Fluoxetina</b>                              |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |   |                      |       |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Yildiz, 2023        | NR                  | 8                          | 3                     | 8                         | 0                    | 1                             | OR: 10,82 [0,46; 252,79]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                           | Yildiz, 2023        | NR                  | 8                          | 3                     | 8                         | 0                    | 1                             | OR: 10,82 [0,46; 252,79]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Fluoxetina vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |   |                      |       |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 2 <sup>b</sup> | OR: 3,94 [1,32; 11,76] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 3,76 [1,59; 8,92] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 38                         | 21                    | 38                        | 7                    | 2                             | OR: 5,33 [1,86; 15,24]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 2 <sup>b</sup> | OR: 7,20 [1,93; 26,89] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 5,32 [1,87;   | Efeito aleatório     | NR    |



| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|------------------|
|  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               | <b>15,19]<sup>b</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>   |                      |                  |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤7 ou MADRS≤12                       | Yildiz, 2023        | NR                  | 8                          | 3                     | 9                         | 0                    | 1                             | OR: 12,09 [0,52; 280,40]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos     | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | <b>RR: 0,52 [0,31; 0,89]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | RR: 0,97 (0,11 ; 8,74)<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 30                         | 2                     | 29                        | 3                    | 1                             | OR: 0,62 [0,10; 4,01]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 2 <sup>b</sup> | OR: 0,62 [0,09; 4,07] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 0,73 [0,16; 3,27] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | OR: 0,40 [0,12; 1,32]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 30                         | 13                    | 29                        | 19                   | 1                             | OR: 0,40 [0,14; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,70 [0,45; 1,10]<br>I <sup>2</sup> = 33,79%   | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | <b>DMP: -1,784 [-2,696; -0,872]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>  | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | DM: -4,2 [-14; 5,5]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,836 [0,261; 2,679]<br>I <sup>2</sup> = 48,2%   | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Olanzapina</b>                                   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                            | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DMP: -0,185 [-0,479; 0,110]<br>I <sup>2</sup> = 0%                | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,088 [0,858; 1,382]<br>I <sup>2</sup> = 18,1%                | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                                 | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,036 [0,771; 1,392]<br>I <sup>2</sup> = 76,2%                | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 1,443 [1,021; 2,039]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 62,9%</b>   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,811 [0,908; 3,613]<br>I <sup>2</sup> = 37%                  | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Placebo</b>                                      |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | <b>DPM: -0,556 [-0,739; -0,373]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 68%</b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | <b>DM: 4,6 [2,4; 6,8]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>            | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | <b>RR: 1,559 [1,293; 1,879]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 51,7%</b>   | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                                 | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | <b>RR: 1,394 [1,058; 1,836]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>      | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | RR: 0,819 [0,652; 1,029]<br>I <sup>2</sup> = 54,8%                | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | RR: 1,437 [0,847; 2,438]<br>I <sup>2</sup> = 77,7%                | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Quetiapina</b>                                   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DPM: -0,262 [-0,666; 0,142]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: 3,4 [-1,0; 7,8]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável             | Efeito aleatório     | Moderada certeza |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                                      | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,318 [0,897; 1,937]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                                 | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,325 [0,791; 2,221]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,630 [0,357; 1,111]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | <b>RR: 2,061 [0,609; 6,969]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>     | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Risperidona</b>                                  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DPM: -0,094 [-0,430; 0,241]<br>I <sup>2</sup> = 72,4%                       | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: -1,5 [-4,9; 1,8]<br>I <sup>2</sup> = NR                                 | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,990 [0,696; 1,407]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,963 [0,485; 1,914]<br>I <sup>2</sup> = 0%                             | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,713 [0,176; 2,889]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Haloperidol vs Ziprasidona</b>                                  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | <b>DPM: -0,516 [-0,878; -0,154]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | <b>RR: 1,481 [1,044; 2,101]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>     | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                                 | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,035 [0,020; 52,541]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                 | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,932 [0,632; 1,375]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                  | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE         |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------|
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 2,204 [0,956; 5,080]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR            |
| <b>Imipramina vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,99 [1,12; 3,52]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,02 [0,53; 2,00]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,53 [1,14; 2,07]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,16 [0,02; 57,14]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,91 [0,54; 6,75]<br>I <sup>2</sup> = 88,28%           | Efeito aleatório     | NR            |
| <b>Imipramina vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Yildiz, 2023        | NR                  | 69                         | 26                    | 72                        | 20                   | 2                 | OR: 1,70 [0,57; 5,03]<br>I <sup>2</sup> = 53%              | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,33 [0,18; 9,86]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,70 [0,20; 2,44]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,85 [0,48; 1,51]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Yildiz, 2023        | NR                  | 69                         | 21                    | 72                        | 8                    | 2                 | OR: 3,51 [1,43; 8,61]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,91 [0,67; 1,24]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 69                         | 32                    | 72                        | 35                   | 2                 | OR: 0,89 [0,45; 1,75]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR            |
| <b>Lamotrigina vs Lítio</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                    | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DMP: 0,168 [-0,131; 0,467]<br>I <sup>2</sup> = 0%         | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Yildiz, 2023        | NR                  | 44                         | 32                    | 54                        | 29                   | 1                 | OR: 2,30 [0,98; 5,39]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 0,933 [0,708; 1,230]<br>I <sup>2</sup> = 0%           | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤7 ou MADRS ≤12                                   | Yildiz, 2023        | NR                  | 44                         | 31                    | 54                        | 29                   | 1                 | OR: 2,06 [0,89; 4,76]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 1,84 [1,13; 2,99]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,84 [0,63; 1,13]<br>I <sup>2</sup> = 0%              | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,08 [0,87; 1,35]<br>I <sup>2</sup> = 0%              | Efeito aleatório     | NR               |
| Recorrência [manutenção]  | Haenen, 2024        | NR                  | 300                        | 154                   | 242                       | 118                  | 3                 | RR: 1,06 [0,89; 1,25]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,24 [0,08; 0,74]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b> | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 44                         | 9                     | 54                        | 10                   | 1                 | OR: 1,13 [0,41; 3,09]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,381 [0,511; 3,732]<br>I <sup>2</sup> = 0%           | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Hashimoto, 2021     | 6 a 12 meses        | 342                        | 218                   | 294                       | 190                  | 4                 | RR: 0,96 [0,88; 1,05]<br>I <sup>2</sup> = 4%              | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,98 [0,92; 1,04]<br>I <sup>2</sup> = 0%              | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 44                         | 20                    | 54                        | 30                   | 1                 | OR: 0,67 [0,30; 1,48]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|------------------|
|   | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | RR: 1,077 [0,743; 1,561]<br>I <sup>2</sup> = 82,4%   | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Lamotrigina vs Olanzapina</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | DMP: 0,125 [-0,649; 0,898]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)              | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 1,143 [0,533; 2,452]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 0,667 [0,125; 3,560]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 1,000 [0,064; 15,690]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Lamotrigina vs Olanzapina + Fluoxetina</b>                             |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                  |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Yildiz, 2023        | NR                  | 205                        | 122                   | 205                       | 141                  | 1                             | OR: 0,67 [0,44; 1,00]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                          | Yildiz, 2023        | NR                  | 205                        | 101                   | 205                       | 116                  | 1                             | OR: 0,75 [0,51; 1,10]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Yildiz, 2023        | NR                  | 205                        | 15                    | 205                       | 17                   | 1                             | OR: 0,87 [0,42; 1,80]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Yildiz, 2023        | NR                  | 205                        | 71                    | 205                       | 68                   | 1                             | OR: 1,07 [0,71; 1,61]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Lamotrigina vs Placebo</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | DPM: 0,002 [-0,297; 0,301]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)        | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                             | DM: -0,026 [-2,3; 2,2]<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 6 <sup>b</sup> | OR: 1,54 [1,17; 2,03] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,53 [1,23; 1,90] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR               |



| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE         |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|---------------|
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 729                        | 320                   | 718                       | 257                  | 8                             | <b>OR: 1,43 [1,15; 1,78]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 49%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 1,153 [0,855; 1,554]<br><b>I<sup>2</sup> = 63,8%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                      | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 6 <sup>b</sup> | OR: 1,06 [0,68; 1,66] <sup>a</sup><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b><br>OR: 1,54 [1,07; 2,21] <sup>b</sup><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>             | Efeito aleatório     | NR            |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                                | Yildiz, 2023        | NR                  | 729                        | 232                   | 718                       | 180                  | 8                             | <b>OR: 1,41 [1,06; 1,88]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 43%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | RR: 0,86 [0,62; 1,20]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | RR: 0,74 [0,54; 1,00]<br><b>I<sup>2</sup> = 24,78%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                             | <b>RR: 0,81 [0,70; 0,93]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Recorrência [manutenção]  | Haenen, 2024        | NR                  | 313                        | 156                   | 275                       | 164                  | 3                             | <b>RR: 0,84 [0,71; 0,99]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>  | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 6 <sup>b</sup> | <b>OR: 1,19 [0,67; 2,13]<sup>a</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b><br><b>OR: 1,16 [0,63; 2,11]<sup>b</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b> | Efeito aleatório     | NR            |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | <b>RR: 0,92 [0,29; 2,95]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | NR            |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 251                        | 28                    | 253                       | 28                   | 4                             | OR: 1,02 [0,59; 1,78]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>   | Efeito aleatório     | NR            |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento    | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                        | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas            | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,635 [0,546; 4,900]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Hashimoto, 2021     | A partir de 12 semanas | 129                        | 41                    | 66                        | 19                   | 1                 | RR: 1,10 [0,70; 1,74]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável       | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|  |                     | 2 a 12 meses           | 362                        | 218                   | 338                       | 232                  | 4                 | <b>RR: 0,88 [0,78; 0,99]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 37%</b>    | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
|  | Bahji, 2020         | NR                     | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | OR: 0,98 [0,65; 1,48]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Miura, 2014         | NR                     | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | <b>RR: 0,91 [0,84; 0,98]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 37,72%</b> | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Yildiz, 2023        | NR                     | 729                        | 257                   | 718                       | 251                  | 8                 | OR: 1,01 [0,79; 1,30]<br>I <sup>2</sup> = 0%                  | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas            | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,153 [0,808; 1,647]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Lítio vs Aripiprazol</b>                                  |                     |                        |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 155                        | NR                    | 154                       | NR                   | 1                 | OR: 1 [0,87; 1,13]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável          | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                 | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 155                        | 62                    | 154                       | 62                   | 1                 | OR: 0,99 [0,63; 1,56]<br>I <sup>2</sup> = 100%                | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 155                        | 71                    | 154                       | 72                   | 1                 | OR: 0,96 [0,62; 1,51]<br>I <sup>2</sup> = 100%                | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança [descontinuação por EA]                            | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 155                        | 20                    | 154                       | 23                   | 1                 | OR: 0,82 [0,43; 1,56]<br>I <sup>2</sup> = 100%                | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 160                        | 82                    | 155                       | 82                   | 1                 | OR: 0,94 [0,60; 1,46]<br>I <sup>2</sup> = 100%                | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Lítio vs Carbamazepina</b>                                |                     |                        |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 13                         | 5                     | 13                        | 5                    | 1                 | OR: 1 [0,21; 4,86]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável          | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]                            | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas         | 24                         | 0                     | 24                        | 1                    | 1                 | OR: 0,32 [0,01; 8,25]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável       | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                             | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 15                         | 1                     | 19                        | 5                    | 1                 | OR: 0,20 [0,02; 1,94]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável            | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| <b>Lítio vs Lamotrigina</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (HAM-D)        | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 113                        | NR                    | 158                       | NR                   | 3                 | OR: -1,74 [-3,72; 0,24]<br>I <sup>2</sup> = 26,45%                 | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 114                        | 12                    | 159                       | 16                   | 2                 | OR: 0,93 [0,42; 2,06]<br>I <sup>2</sup> = 40,76%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 129                        | 44                    | 174                       | 71                   | 3                 | OR: 0,80 [0,50; 1,29]<br>I <sup>2</sup> = 81,99%                   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Lítio vs Olanzapina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DPM: 0,070 [-0,270; 0,410]<br>I <sup>2</sup> = 84,6%               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DM: -0,53 [-3,8; 2,7]<br>I <sup>2</sup> = NR                       | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,898 [0,677; 1,191]<br>I <sup>2</sup> = 28,5%                 | Efeito aleatório     | NR                  |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)        | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 71                         | NR                    | 69                        | NR                   | 5                 | <b>OR: 0,75 [0,6; 0,9]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b> | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                       | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 71                         | 50                    | 69                        | 57                   | 6                 | OR: 2,00 [0,89; 4,46]<br>I <sup>2</sup> = 100%                     | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,852 [0,591; 1,230]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 71                         | 1                     | 69                        | 0                    | 1                 | OR: 2,96 [0,12; 73,85]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável           | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,565 [0,192; 12,775]<br>I <sup>2</sup> = 0%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 106                        | 21                    | 104                       | 9                    | 3                 | <b>OR: 2,60 [1,13; 5,99]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>          | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,556 [0,754; 3,209]<br>I <sup>2</sup> = 13,5%      | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Lítio vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (HAM-D)        | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 113                        | NR                    | 172                       | NR                   | 2                 | OR: -1,12 [-7,69; 5,44]<br>I <sup>2</sup> = 90,53%      | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Butler, 2018        | 3 semanas           | 325                        | NR                    | 318                       | NR                   | 3                 | DM: 5,81 [3,84; 7,77]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 96,86]  | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 479                        | NR                    | 456                       | NR                   | 4                 | OR: -2,85 [-3,14; -2,55]<br>I <sup>2</sup> = 84,43%     | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 7                 | DPM: -0,377 [-0,536; -0,217]<br>I <sup>2</sup> = 71,5%  | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 9                 | DM: 4,2 [2,7; 5,7]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)        | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 328                        | NR                    | 339                       | NR                   | 2                 | DM: -0,55 [-0,85; -0,26]<br>I <sup>2</sup> = 93,25%     | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos         | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 1,27 [0,65; 2,47]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                   | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 85                    | 133                       | 71                   | 1                 | OR: 1,46 [0,89; 2,37]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos                                 | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 325                   | NR                        | 522                  | 2                 | OR: 2,54 [1,88; 3,45]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 98                         | 71                    | 97                        | 33                   | 1                 | OR: 0,20 [0,11; 0,36]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
|  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 706                        | 336                   | 891                       | 268                  | 5                 | OR: 2,16 [1,73; 2,69]<br>I <sup>2</sup> = 21,14%        | Efeito aleatório     | Alta certeza     |
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,476 [1,041; 2,091]<br>I <sup>2</sup> = 44,5%      | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | McKnight, 2019      | Até 8 semanas       | 113                        | NR                    | 112                       | NR                   | 2                 | DM: -1,12 [-7,69; 5,44]<br>I <sup>2</sup> = 33,27%      | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 85                    | 133                       | 72                   | 1                 | OR: 1,41 [0,87; 2,30]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 1,28 [0,86; 1,92]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 325                   | NR                        | 522                  | 2                 | OR: 2,37 [1,77; 3,18]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|   | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 98                         | 74                    | 97                        | 40                   | 1                 | OR: 0,23 [0,12; 0,42]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 7                 | RR: 1,547 [1,299; 1,843]<br>I <sup>2</sup> = 47,7%      | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 7                 | RR: 0,56 [0,42; 0,74]<br>I <sup>2</sup> = 26,13%        | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 8                 | RR: 0,83 [0,69; 0,99]<br>I <sup>2</sup> = 3,04%         | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 10                | RR: 0,62 [0,52; 0,74]<br>I <sup>2</sup> = 47,12%        | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | 325                   | NR                        | 318                  | 3                 | OR: 5,81 [3,84; 7,77]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 96,86]  | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | RR: 2,40 [1,78; 3,23]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR               |
|   | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 536                        | 50                    | 622                       | 77                   | 6                 | OR: 0,92 [0,50; 1,69]<br>I <sup>2</sup> = 49,93%        | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 1,23 [0,53; 2,89]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 12                    | 133                       | 11                   | 1                 | OR: 1,07 [0,46; 2,52]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                          | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | <b>RR: 1,892 [1,043; 3,430]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 10,9%</b> | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Butler, 2018        | Até 8 semanas       | NR                         | 325                   | NR                        | 320                  | 4                 | OR: 0,82 [0,56; 1,21]<br>I <sup>2</sup> = 74,7 [2,19; 99,39]    | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 9                 | <b>RR: 0,85 [0,74; 0,98]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 83,75%</b>   | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3-6 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 7                 | RR: 0,950 [0,776; 1,163]<br>I <sup>2</sup> = 61,2%              | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 34                    | 133                       | 37                   | 1                 | OR: 0,86 [0,50; 1,49]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável         | Efeito aleatório     | NR               |
|  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 634                        | 215                   | 719                       | 307                  | 7                 | OR: 0,76 [0,46; 1,25]<br>I <sup>2</sup> = 74,66%                | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| <b>Lítio vs Quetiapina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)        | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 175                        | NR                    | 184                       | NR                   | 2                 | DM: 0,90 [-0,32; 2,12]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável        | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 175                        | 78                    | 184                       | 99                   | 2                 | DM: 2,30 [-1,28; 5,88]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável        | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DPM: 0,073 [-0,221; 0,366]<br>I <sup>2</sup> = 21,2%            | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DM: -0,86 [-3,9; 2,2]<br>I <sup>2</sup> = NR                    | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤7 ou MADRS ≤12                      | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 85                    | 533                       | 363                  | 1                 | OR: 0,78 [0,53; 1,16]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável         | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                       | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 175                        | 78                    | 184                       | 99                   | 2                 | OR: 0,64 [0,26; 1,57]<br>I <sup>2</sup> = 77,16%                | Efeito aleatório     | Baixa certeza    |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,768 [0,566; 1,042]<br>I <sup>2</sup> = 23,6%              | Efeito aleatório     | NR               |



| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                           | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|------------------|
| Resposta [depressão] - melhora $\geq$ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 85                    | 533                       | 358                  | 1                 | OR: 0,81 [0,55; 1,21]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável          | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora $\geq$ 50 % em relação ao basal (YMRS)              | McKnight, 2019      | 28 dias             | 77                         | 46                    | 77                        | 60                   | 1                 | <b>OR: 0,42 [0,21; 0,85]</b><br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR               |
|  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 161                        | 91                    | 174                       | 112                  | 2                 | OR: 0,66 [0,28; 1,55]<br>I <sup>2</sup> = 70,76%                 | Efeito aleatório     | Baixa certeza    |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,807 [0,627; 1,039]<br>I <sup>2</sup> = 0%                  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 77                         | 4                     | 78                        | 0                    | 1                 | <b>OR: 9,61 [0,51; 181,64]</b><br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 12                    | 533                       | 61                   | 1                 | OR: 0,75 [0,39; 1,43]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável          | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 7,000 [0,343; 142,722]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por qualquer causa]                                  | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 175                        | 46                    | 184                       | 39                   | 2                 | OR: 1,38 [0,83; 2,28]<br>I <sup>2</sup> = 81,62%                 | Efeito aleatório     | Muito baixa      |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 136                        | 34                    | 533                       | 128                  | 1                 | OR: 1,05 [0,68; 1,63]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável          | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 2,116 [1,084; 4,130]</b><br>I <sup>2</sup> = 45,1%        | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Lítio vs Risperidona</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                         | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 155                        | NR                    | 154                       | NR                   | 1                 | <b>OR: 0,6 [0,42; 0,78]</b><br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DMP: 1,070 [0,245; 1,896]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável      | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)             | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: -0,20 [-9,9; 9,2]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável          | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Remissão [mania] - YMRS < 12   | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 16                         | 12                    | 16                        | 6                    | 1                 | <b>OR: 5 [1,1; 22,82]</b><br>I <sup>2</sup> = Não aplicável      | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE         |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------|
|   |                     | 2 a 12 semanas      | 106                        | 49                    | 105                       | 62                   | 2                 | OR: 1,3 [0,11; 14,95]<br>I <sup>2</sup> = 88,92%           | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 16                         | 7                     | 16                        | 15                   | 1                 | OR: 0,05 [0,01; 0,49]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por EA]   | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 90                         | 8                     | 89                        | 3                    | 1                 | OR: 2,80 [0,72; 10,91]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por qualquer causa]                                   | Kishi, 2022         | 4 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,500 [0,049; 5,072]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR            |
| <b>Lítio vs Valproato/ácido valproico</b>                                       |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)                     | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 135                        | NR                    | 122                       | NR                   | 5                 | OR: 0,2 [-0,83; 1,23]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR            |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | McKnight, 2019      | 2 a 12 semanas      | 135                        | NR                    | 122                       | NR                   | 2                 | OR: 0,3 [0,02; 0,58]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR            |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DMP: -0,286 [-0,741; 0,167]<br>I <sup>2</sup> = 77,8%      | Efeito aleatório     | NR            |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,136 [0,793; 1,628]<br>I <sup>2</sup> = 59,6%         | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por qualquer causa]                                   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,318 [0,886; 1,960]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,813 [0,494; 6,653]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR            |
| <b>Lítio + imipramina vs Imipramina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,53 [0,29; 0,94]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,73 [0,35; 1,56]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,60 [0,42; 0,86]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR            |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>           | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 3,00 [0,13; 71,28]<br>I <sup>2</sup> = NR    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,32 [0,04; 2,47]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Lítio + imipramina vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,31 [0,74; 2,35]<br>I <sup>2</sup> = 0%     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 0,77 [0,40; 1,48]<br>I <sup>2</sup> = 0%     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,02 [0,70; 1,47]<br>I <sup>2</sup> = 0%     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 3,49 [0,15; 83,03]<br>I <sup>2</sup> = NR    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 0,91 [0,67; 1,24]<br>I <sup>2</sup> = 39,89% | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Lítio + Imipramina vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,38 [0,02; 7,93]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,29 [0,04; 1,95]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,23 [0,04; 1,48]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,83 [0,58; 1,19]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Lítio + oxcarbazepina vs Lítio</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,64 [0,26; 1,60]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,37 [0,11; 1,23]<br>I <sup>2</sup> = NR     | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>              | Tipo de meta-análise | GRADE |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|-------|
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,66 [0,37; 1,17]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,56 [0,33; 7,24]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Lítio + valproato vs Lítio</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,75 [0,51; 1,11]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,11 [0,77; 1,62]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,91 [0,72; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,77 [0,70; 4,46]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,92 [0,82; 1,02]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Lítio + valproato vs Valproato/ácido valproico</b>                           |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,62 [0,43; 0,89]</b><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,78 [0,53; 1,08]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,78 [0,63; 0,96]</b><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 2,56 [0,89; 7,36]<br>I <sup>2</sup> = NR        | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,87 [0,78; 0,96]</b><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Lurasidona vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|------------------|
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)               | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: -4,7 [-6,33; -3,07]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Alta certeza     |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 2,50 [1,81; 3,45]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 1051                       | 488                   | 683                       | 227                  | 4                 | OR: 1,77 [1,36; 2,30]<br>I <sup>2</sup> = 39%  | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 2,53 [1,88; 3,39] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 2,53 [1,88; 3,39] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR                       | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 2,05 [1,44; 2,92]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Alta certeza     |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,78 [1,09; 2,92] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = não aplicável<br>OR: 1,78 [1,04; 3,03] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                          | Yildiz, 2023        | NR                  | 1051                       | 382                   | 683                       | 178                  | 4                 | OR: 1,68 [1,35; 2,08]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 0,97 [0,52; 1,79]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 0,96 [0,47; 1,96] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = não aplicável<br>OR: 0,96 [0,42; 2,19] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Kishi, 2021         | 28 semanas          | 246                        | NR                    | 250                       | NR                   | 1                 | RR: 0,81 [0,64; 1,03]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,11 [0,63; 1,98]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                         | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 1051                       | 219                   | 683                       | 141                  | 4                 | OR: 0,99 [0,78; 1,26]<br>I <sup>2</sup> = 0%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadokia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 1,05 [0,75; 1,49]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Olanzapina + lítio ou valproato vs Placebo + lítio ou valproato</b>          |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [Mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 44 semanas          | 51                         | 6                     | 48                        | 11                   | 1                 | RR: 0,51 (0,21; 1,28)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável        | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [Depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 44 semanas          | 51                         | 7                     | 48                        | 15                   | 1                 | <b>RR: 0,44 [0,20; 0,98]</b><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 44 semanas          | 51                         | 11                    | 48                        | 21                   | 1                 | <b>RR: 0,49 [0,27; 0,91]</b><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2017     | 44 semanas          | 51                         | 35                    | 48                        | 43                   | 1                 | <b>RR: 0,77 [0,62; 0,94]</b><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| <b>Olanzapina vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,51 [0,35; 0,76]</b><br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,46 [0,89; 2,39]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,77 [0,59; 1,01]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,74 [0,52; 1,05]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,79 [0,69; 0,92]</b><br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Butler, 2018        | Até 8 semanas       | NR                         | 104                   | NR                        | 106                  | 3                 | OR: 0,46 [0,20; 1,07]<br>I <sup>2</sup> = 4,21 [0; 97,77]      | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| <b>Olanzapina vs Lítio ou valproato</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |



| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Recaída [Mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 47-52 semanas       | 342                        | 35                    | 340                       | 54                   | 2                 | RR: 0,67 [0,39; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = 16%              | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [Depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2018     | 47-52 semanas       | 342                        | 42                    | 340                       | 29                   | 2                 | RR: 1,44 [0,92; 2,24]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2019     | 47-52 semanas       | 342                        | 79                    | 340                       | 96                   | 2                 | RR: 0,80 [0,63; 1,03]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2020     | 47-52 semanas       | 342                        | 222                   | 340                       | 250                  | 2                 | RR: 0,90 [0,69; 1,17]<br>I <sup>2</sup> = 87%              | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| <b>Olanzapina vs Olanzapina + Fluoxetina</b>                                    |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Yildiz, 2023        | NR                  | 379                        | 138                   | 94                        | 46                   | 2                 | OR: 0,55 [0,27; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = 5%               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                                | Yildiz, 2023        | NR                  | 379                        | 117                   | 94                        | 40                   | 2                 | OR: 1,00 [0,12; 8,05]<br>I <sup>2</sup> = 53%              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Yildiz, 2023        | NR                  | 370                        | 49                    | 86                        | 6                    | 1                 | OR: 2,04 [0,84; 4,92]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Yildiz, 2023        | NR                  | 370                        | 191                   | 86                        | 31                   | 1                 | OR: 1,89 [1,17; 3,08]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Olanzapina vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)                     | Kadakia, 2021       | 6 - 8 semanas       | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DM: -4,65 [-5,79; -3,50]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | DPM: -0,498 [-0,664; -0,332]<br>I <sup>2</sup> = 38,2%     | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 750                   | NR                        | 449                  | 5                 | DM: 4,23 [3,02; 5,44]<br>I <sup>2</sup> = 57,84 [0; 93,08] | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania)              | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | DM: 5,2 [3,5; 7,1]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [Depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 48-78 semanas       | 356                        | 80                    | 271                       | 76                   | 2                 | RR: 0,73 [0,55; 0,96]<br>I <sup>2</sup> = 3%               | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|---------------------|
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,39 [0,30; 0,52]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 48-78 semanas       | 356                        | 46                    | 271                       | 96                   | 2                             | RR: 0,37 [0,27; 0,51]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,73 [0,56; 0,96]<br>I <sup>2</sup> = 0,72%  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 48-78 semanas       | 356                        | 136                   | 271                       | 184                  | 2                             | RR: 0,52 [0,38; 0,71]<br>I <sup>2</sup> = 66%  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,52 [0,39; 0,69]<br>I <sup>2</sup> = 56,57%   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                      | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 1,60 [1,06; 2,42] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,66 [1,07; 2,58] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                                | Yildiz, 2023        | NR                  | 756                        | 314                   | 591                       | 176                  | 4                             | OR: 1,43 [1,11; 1,83]<br>I <sup>2</sup> = 35%  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Butler, 2018        | Até 8 semanas       | NR                         | 750                   | NR                        | 449                  | 5                             | OR: 1,75 [1,36; 2,25]<br>I <sup>2</sup> = 8,34 [0; 90,96]  | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                             | RR: 1,401 [1,134; 1,732]<br>I <sup>2</sup> = 35,1%   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 1,50 [1,19; 1,88] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,49 [1,19; 1,86] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 756                        | 335                   | 591                       | 191                  | 4                             | OR: 1,51 [1,20; 1,90]<br>I <sup>2</sup> = 23%  | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadakia, 2021       | 6-8 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | OR: 1,58 [1,15; 2,17]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|------------------|
| Resposta [mania] - melhora $\geq$ 50 % em relação ao basal (YMRS) | Butler, 2018        | 3 semanas           | 750                        | NR                    | 449                       | NR                   | 5                             | OR: 1,99 [1,55; 2,55]<br>I <sup>2</sup> = 36,97 [0; 91,8]  | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                             | RR: 1,525 [1,277; 1,822]<br>I <sup>2</sup> = 35,6%   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                 | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 770                   | 271                       | 224                  | 5                             | OR: 1,12 [0,41; 3,09]<br>I <sup>2</sup> = 8,61 [0; 94,28]  | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 1,19 [0,67; 2,13] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,49 [0,86; 2,58] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kadakia, 2021       | 6-8 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | OR: 1,38 [0,77; 2,48]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 4,98 [0,62; 40,25]<br>I <sup>2</sup> = 47,62%  | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 747                        | 80                    | 582                       | 59                   | 3                             | OR: 1,13 [0,79; 1,63]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                             | RR: 1,047 [0,558; 1,966]<br>I <sup>2</sup> = 25,4%   | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]           | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | 463                  | NR                            | OR: 0,52 [0,40; 0,67]<br>I <sup>2</sup> = 48,05 [0; 92,82]   | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | OR: 0,83 [0,54; 1,28]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Lindström, 2017     | 48-78 semanas       | 356                        | 231                   | 271                       | 224                  | 2                             | RR: 0,70 [0,44; 1,11]<br>I <sup>2</sup> = 93%  | Efeito fixo          | Moderada certeza |
|   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | RR: 0,70 [0,48; 1,03]<br>I <sup>2</sup> = 90,28%   | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                        | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | RR: 0,634 [0,517; 0,778]<br>I <sup>2</sup> = 35,5%            | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 747                        | 272                   | 582                       | 287                  | 3                 | OR: 0,68 [0,54; 0,87]<br>I <sup>2</sup> = 0%                  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kadakia, 2021       | 6-8 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | OR: 0,68 [0,54; 0,87]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | Alta certeza     |
| <b>Olanzapina vs Risperidona</b>                                   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DMP: -0,007 [-0,370; 0,356]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (escalas de mania) | Huang, 2025         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DM: -1,6 [-5,4; 2,2]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável        | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,034 [0,758; 1,411]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,354 [0,870; 2,105]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]            | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,644 [0,390; 1,064]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                                  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,639 [0,228; 1,792]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Olanzapina vs Valproato/ácido valproico</b>                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)             | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 381                   | NR                        | 369                  | 3                 | DM: 1,68 [0,40; 2,96]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 95,17]        | Efeito fixo          | Baixa certeza    |
|  | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DPM: -0,278 [-0,487; -0,068]<br>I <sup>2</sup> = 6,8%         | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,136 [0,881; 1,464]<br>I <sup>2</sup> = 43%              | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                       | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,215 [0,903; 1,633]<br>I <sup>2</sup> = 48,2%            | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|---------------------|
| Segurança [descontinuação por EA]   | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 437                   | NR                        | 430                  | 4                             | OR: 1,56 [0,88; 2,75]<br>I <sup>2</sup> = 5,15 [0; 92,59]  | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                             | RR: 1,193 [0,628; 2,264]<br>I <sup>2</sup> = 33,3%   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 437                   | NR                        | 430                  | 4                             | OR: 0,90 [0,66; 1,22]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 96,13]   | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3-4 semanas         | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                             | RR: 0,909 [0,677; 1,220]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Olanzapina + estabilizador de humor vs Placebo</b>                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                    | Butler, 2018        | 6 semanas           | NR                         | 378                   | NR                        | 274                  | 3                             | DM: 2,45 [1,23; 3,66]<br>I <sup>2</sup> = 41,68 [0; 98,64]   | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Butler, 2018        | 6 semanas           | NR                         | 336                   | NR                        | 234                  | 3                             | OR: 1,43 [0,99; 2,06]<br>I <sup>2</sup> = 42,24 [0; 98,24]   | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)              | Butler, 2018        | 6 semanas           | NR                         | 336                   | NR                        | 234                  | 3                             | OR: 2,02 [1,42; 2,86]<br>I <sup>2</sup> = 64,48 [0; 99,16]   | NR                   | Muito baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Butler, 2018        | 6 semanas           | NR                         | 388                   | NR                        | 276                  | 3                             | OR: 2,04 [0,94; 4,44]<br>I <sup>2</sup> = 49,03 [0; 98,81]   | NR                   | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                   | Butler, 2018        | 6 semanas           | NR                         | 388                   | NR                        | 276                  | 3                             | OR: 1,03 [0,73; 1,44]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 90,55]   | NR                   | Muito baixa certeza |
| <b>Olanzapina + fluoxetina vs placebo</b>                                 |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                     |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2 <sup>a</sup> 3 <sup>b</sup> | OR: 2,54 [1,89; 3,42] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 2,57 [1,93; 3,41] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 94                         | 46                    | 386                       | 110                  | 2                             | OR: 1,13 [0,09; 14,86]<br>I <sup>2</sup> = 65%   | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|-------|
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2 <sup>a</sup> 3 <sup>b</sup> | OR: 2,02 [1,31; 3,10] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 2,30 [1,48; 3,57] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12             | Yildiz, 2023        | NR                  | 94                         | 40                    | 386                       | 87                   | 2                             | OR: 2,90 [1,78; 4,72]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]                            | Yildiz, 2023        | NR                  | 86                         | 6                     | 377                       | 43                   | 1                             | OR: 0,58 [0,24; 1,42]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
|  | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2 <sup>a</sup> 3 <sup>b</sup> | OR: 1,33 [0,70; 2,55] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 1,27 [0,64; 2,53] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Yildiz, 2023        | NR                  | 86                         | 31                    | 377                       | 232                  | 1                             | OR: 0,35 [0,22; 0,57]<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
|  | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | OR: 0,75 [0,48; 1,16]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Oxcarbazepina vs Valproato</b>                            |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 12 semanas          | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | DPM: -0,126 [-0,710; 0,459]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | Kishi, 2022         | 12 semanas          | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 0,889 [0,636; 1,243]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                 | Kishi, 2022         | 12 semanas          | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 0,889 [0,606; 1,303]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Paliperidona vs Placebo</b>                               |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | DPM: -0,356 [-0,618; -0,094]<br>I <sup>2</sup> = 88,8%   | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | RR: 0,60 [0,41; 0,87]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | NR    |



| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                        | Tipo de meta-análise | GRADE |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|-------|
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,31 [0,83; 2,06]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,83 [0,66; 1,06]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,258 [0,967; 1,635]<br>I <sup>2</sup> = 81,6%            | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [mania] - YMRS < 12  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,333 [0,979; 1,815]<br>I <sup>2</sup> = 84,5%            | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,19 [0,35; 4,05]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR    |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,227 [0,544; 2,771]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,89 [0,79; 1,01]<br>I <sup>2</sup> = NR                  | Efeito aleatório     | NR    |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,731 [0,529; 1,012]<br>I <sup>2</sup> = 84,2%            | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Paliperidona vs Quetiapina</b>   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DPM: -0,160 [-0,514; 0,195]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR    |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,140 [0,827; 1,571]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR    |
| Remissão [mania] - YMRS < 12  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,099 [0,755; 1,600]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,966 [0,575; 1,620]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 2,227 [0,592; 8,380]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Quetiapina vs Lítio</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                         | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Remissão [depressão] – MADRS ≤12 ou HAM-D17≤7  | Ogasawara, 2022     | 8 a 16 semanas      | 530                        | 369                   | 153                       | 87                   | 2                 | RR: 1,80 [0,51; 6,40]<br>I <sup>2</sup> = 71%                  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                                     | Lindström, 2017     | 80 semanas          | 404                        | NR                    | 364                       | NR                   | 1                 | HR: 0,78 [0,53; 1,16]  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,08 [0,75; 1,55]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                                 | Lindström, 2017     | 80 semanas          | 404                        | NR                    | 364                       | NR                   | 1                 | <b>HR: 0,54 [0,35; 0,84]</b>                                   | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,66 [0,44; 0,99]</b><br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos                | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,86 [0,67; 1,11]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Lindström, 2017     | 80 semanas          | 404                        | NR                    | 364                       | NR                   | 1                 | <b>HR: 0,66 [0,49; 0,88]</b>                                   | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,64 [0,33; 1,23]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Ogasawara, 2022     | 8 – 16 semanas      | 565                        | 73                    | 169                       | 22                   | 3                 | RR: 1,19 [0,76; 1,87]<br>I <sup>2</sup> = 0%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]  | Lindström, 2017     | 80 semanas          | 404                        | 155                   | 364                       | 188                  | 1                 | <b>RR: 0,74 [0,63; 0,87]</b><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|  | Ogasawara, 2022     | 8 – 16 semanas      | 571                        | 148                   | 169                       | 51                   | 3                 | RR: 0,95 [0,74; 1,22]<br>I <sup>2</sup> = 0%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,74 [0,63; 0,87]</b><br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Quetiapina + lítio ou valproato/divalproato vs Placebo + lítio ou valproato/divalproato</b> |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                                     | Lindström, 2017     | 104 semanas         | 646                        | 58                    | 680                       | 157                  | 2                 | <b>RR: 0,39 [0,30; 0,52]</b><br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                                 | Lindström, 2018     | 104 semanas         | 646                        | 67                    | 680                       | 186                  | 2                 | <b>RR: 0,38 [0,29; 0,49]</b><br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2019     | 104 semanas         | 646                        | 125                   | 680                       | 343                  | 2                 | RR: 0,38 [0,32; 0,46]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2020     | 104 semanas         | 646                        | 323                   | 680                       | 480                  | 2                 | RR: 0,69 [0,48; 0,99]<br>I <sup>2</sup> = 93%              | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| <b>Quetiapina vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)                     | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | DM: -4,83 [-5,66; -3,99]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Butler, 2018        | 3 semanas           | 400                        | NR                    | 299                       | NR                   | 3                 | DM: 4,89 [3,15; 6,63]<br>I <sup>2</sup> = 7,76 [0; 97,55]  | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DPM: -0,404 [-0,598; -0,210]<br>I <sup>2</sup> = 0%        | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,51 [0,38; 0,69]<br>I <sup>2</sup> = 72,39%           | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 26-80 semanas       | 694                        | NR                    | 699                       | NR                   | 2                 | HR: 0,37 [0,30-0,45]                                       | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 26-80 semanas       | 694                        | NR                    | 699                       | NR                   | 2                 | HR: 0,38 [0,29; 0,50]                                      | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,62 [0,32; 1,20]<br>I <sup>2</sup> = 82,71%           | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 26-80 semanas       | 694                        | NR                    | 699                       | NR                   | 2                 | HR: 0,37 [0,30;0,48]                                       | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,46 [0,36; 0,59]<br>I <sup>2</sup> = 0%               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 549                   | NR                        | 458                  | 4                 | OR: 2,07 [1,60; 2,89]<br>I <sup>2</sup> = 0 [0; 92,47]     | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 1,605 [1,302; 1,980]<br>I <sup>2</sup> = 66,7%         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Butler, 2018        | 3 semanas           | NR                         | 400                   | NR                        | 299                  | 2                 | OR: 2,01 [1,44; 2,80]<br>I <sup>2</sup> = 43,67 [0; 98,63] | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos              | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|--------------------------------|--|----------------------|---------------------|
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                              | <b>RR: 1,579 [1,233; 2,021]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 17,3%</b>  | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [depressão]: MADRS < 10 pontos ou HDRS < 7 pontos                | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 11 <sup>b</sup> | OR: 0,82 [0,18; 3,77] <sup>a</sup><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b><br><b>OR: 1,93 [1,50; 2,49]<sup>b</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>       | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [depressão]: HAM-D-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                          | Yildiz, 2023        | NR                  | 2268                       | 1266                  | 1073                      | 406                  | 7                              | <b>OR: 1,85 [1,55; 2,21]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 17%</b>   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 11 <sup>b</sup> | <b>OR: 1,20 [0,27; 5,36]<sup>a</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b><br><b>OR: 1,87 [1,62; 2,17]<sup>b</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b> | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 2268                       | 1338                  | 1073                      | 453                  | 7                              | <b>OR: 1,83 [1,55; 2,16]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 14%</b>   | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                              | <b>OR: 2,03 [1,76; 2,34]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>  | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1 <sup>a</sup> 11 <sup>b</sup> | OR: 0,87 [0,05; 15,48] <sup>a</sup><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b><br><b>OR: 1,80 [1,26; 2,55]<sup>b</sup></b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>      | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | 549                   | NR                        | 458                  | 4                              | OR: 0,82 [0,45; 1,47]<br><b>I<sup>2</sup> = 16,40 [0; 93,99]</b>   | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|   | Kishi, 2021         | 104 semanas         | 646                        | NR                    | 680                       | NR                   | 2                              | <b>RR: 0,58 [0,51; 0,66]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 94,74%</b>  | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                              | RR: 0,503 [0,232; 1,091]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                         | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|  | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | OR: 2,23 [1,45; 3,43]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 2268                       | 280                   | 1073                      | 65                   | 7                 | OR: 2,13 [1,60; 2,83]<br>I <sup>2</sup> = 56%                  | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,09 [0,68; 1,74]<br>I <sup>2</sup> = 0%                   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | OR: 0,27 [0,05; 1,35]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Butler, 2018        | NR                  | NR                         | 549                   | NR                        | 458                  | 4                 | OR: 0,57 [0,43; 0,76]<br>I <sup>2</sup> = 78,24 [29,42; 98,57] | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Lindström, 2017     | 26-80 semanas       | 694                        | 394                   | 699                       | 539                  | 2                 | RR: 0,72 [0,38; 1,37]<br>I <sup>2</sup> = 99%                  | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,65 [0,47; 0,90]<br>I <sup>2</sup> = 90,61%               | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 0,704 [0,539; 0,920]<br>I <sup>2</sup> = 79,2%             | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 2268                       | 735                   | 1073                      | 353                  | 7                 | OR: 0,96 [0,77; 1,20]<br>I <sup>2</sup> = 46%                  | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Kadakia, 2021       | 8 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 6                 | OR: 0,98 [0,81; 1,20]<br>I <sup>2</sup> = NR                   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Risperidona vs Placebo</b>                                |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)       | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DPM: -0,613 [-0,815; -0,411]<br>I <sup>2</sup> = 68,5%         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,749 [1,396; 2,191]<br>I <sup>2</sup> = 42,5%             | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     |                     | 272                        | 48                    | 270                       | 114                  | 2                 | RR: 0,42 [0,28; 0,62]<br>I <sup>2</sup> = 45%           | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 78-104 semanas      | 272                        | 45                    | 270                       | 37                   | 2                 | RR: 0,21 [0,81; 1,80]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | RR: 1,689 [1,411; 2,021]<br>I <sup>2</sup> = NR         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 2,312 [1,585; 3,372]<br>I <sup>2</sup> = 48,1%      | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 1,153 [0,570; 2,335]<br>I <sup>2</sup> = 0%         | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 78-104 semanas      | 272                        | 93                    | 270                       | 151                  | 2                 | RR: 0,61 [0,47; 0,80]<br>I <sup>2</sup> = 43%           | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2017     | 78-104 semanas      | 286                        | 161                   | 284                       | 215                  | 2                 | RR: 0,75 [0,61; 0,92]<br>I <sup>2</sup> = 66%           | Efeito fixo          | Moderada certeza    |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 0,678 [0,506; 0,910]<br>I <sup>2</sup> = 58,1%      | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Risperidona + Estabilizador de humor vs Estabilizador de humor + placebo</b> |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 65                         | 8                     | 59                        | 11                   | 1                 | RR: 0,66 [0,29; 1,53]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 65                         | 5                     | 59                        | 12                   | 1                 | RR: 0,38 [0,14; 1,01]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 65                         | 15                    | 59                        | 27                   | 1                 | RR: 0,50 [0,30; 0,85]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2017     | 52 semanas          | 65                         | 26                    | 59                        | 34                   | 1                 | RR: 0,69 [0,48; 1,00]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| <b>Aripiprazol + Valproato/ácido valproico vs Valproato/ácido valproico</b>     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |



| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                    | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,32 [0,10; 1,09]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,83 [0,22; 3,16]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,46 [0,20; 1,08]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,12 [0,01; 2,15]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,02 [0,61; 1,68]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Valproato/ácido valproico + lamotrigina vs Lamotrigina</b>                   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,66 [0,44; 0,99]</b><br>I <sup>2</sup> = NR       | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,63 [0,24; 1,66]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,22 [0,01; 4,43]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Valproato/ácido valproico + olanzapina vs Olanzapina</b>                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Jochim, 2019        | 1 semana            | 37                         | NR                    | 39                        | NR                   | 1                 | DM: -0,87 [-5,16; 3,42]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR                  |
|   |                     | 3 semanas           | 37                         | NR                    | 39                        | NR                   | 1                 | DM: -2,76 [-9,17; 3,65]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 40                         | 1                     | 40                        | 1                    | 1                 | OR: 1 [0,06; 16,56]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 40                         | 2                     | 40                        | 1                    | 6                 | OR: 2,05 [0,18; 23,59]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico + risperidona vs Risperidona</b>                   |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Remissão [mania]: YMRS ≤ 12 pontos  | Jochim, 2019        | 1 semana            | 23                         | 7                     | 25                        | 10                   | 6                 | OR: 0,66 [0,20; 2,17]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                     | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|   | Jochim, 2019        | 7 semanas           | 23                         | 21                    | 25                        | 23                   | 6                 | OR: 0,91 [0,12; 7,07]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
|   | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 23                         | 20                    | 25                        | 22                   | 6                 | OR: 0,91 [0,16; 5,03]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Carbamazepina</b>                               |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Jochim, 2019        | 4 semanas           | 15                         | NR                    | 15                        | NR                   | 1                 | DM: -12 [-21,82; -2,18]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Jochim, 2019        | 4 semanas           | 15                         | 11                    | 15                        | 8                    | 1                 | OR: 2,41 [0,52; 11,10]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Jochim, 2019        | 4 semanas           | 15                         | 3                     | 15                        | 3                    | 1                 | OR: 1 [0,17; 5,98]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável       | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Haloperidol</b>                                 |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Jochim, 2019        | 1 semana            | 21                         | NR                    | 15                        | NR                   | 1                 | DM: -3,60 [-11,48; 4,28]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Jochim, 2019        | 1 semana            | 21                         | 10                    | 15                        | 5                    | 1                 | OR: 1,82 [0,46; 7,18]<br>I <sup>2</sup> = 100%             | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Lítio</b>                                       |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 29                         | NR                    | 28                        | NR                   | 2                 | DPM: 0,69 [0,14; 1,25]<br>I <sup>2</sup> = 5,99%           | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 195                        | 106                   | 161                       | 99                   | 3                 | OR: 0,80 [0,48; 1,35]<br>I <sup>2</sup> = 15,8%            | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,03 [0,62; 1,70]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,09 [0,84; 1,41]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,99 [0,75; 1,29]<br>I <sup>2</sup> = NR               | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                    | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| Segurança [descontinuação por EA]                            | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,54 [0,20; 1,42]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Jochim, 2019        | NR                  | 69                         | 4                     | 36                        | 4                    | 1                 | OR: 0,49 [0,12; 2,1]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,93 [0,78; 1,12]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Jochim, 2019        | 2 a 4 semanas       | 221                        | 67                    | 167                       | 47                   | 3                 | OR: 0,83 [0,47; 1,45]<br>I <sup>2</sup> = 22,02%          | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Valproato/ácido valproico vs olanzapina</b>               |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)       | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 406                        | NR                    | 420                       | NR                   | 4                 | <b>DPM: 0,25 [0,11; 0,39]<br/>I<sup>2</sup> = 5,44%</b>   | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
|  |                     | 1 semana            | 37                         | NR                    | 39                        | NR                   | 1                 | DPM: 0,35 [-0,11; 0,80]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR                  |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                 | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 327                        | 117                   | 340                       | 145                  | 2                 | OR: 0,73 [0,46; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = 50,42%          | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 327                        | 127                   | 340                       | 150                  | 2                 | OR: 0,77 [0,48; 1,25]<br>I <sup>2</sup> = 56,59%          | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança [descontinuação por EA]                            | Jochim, 2019        | NR                  | 304                        | 13                    | 312                       | 22                   | 3                 | OR: 0,61 [0,25; 1,49]<br>I <sup>2</sup> = 21,86%          | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Jochim, 2019        | 3 a 12 semanas      | 304                        | 98                    | 312                       | 95                   | 3                 | OR: 1,04 [0,71; 1,52]<br>I <sup>2</sup> = 0%              | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Oxcarbamazepina</b>          |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)       | Jochim, 2019        | 8 semanas           | 30                         | NR                    | 30                        | NR                   | 1                 | DM: -0,40 [-2,60; 1,80]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 30                         | NR                    | 30                        | NR                   | 1                 | DM: 0,73 [-2,17; 3,63]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
|  | Jochim, 2019        | 1 semana            | 30                         | NR                    | 30                        | NR                   | 1                 | DM: 1,60 [-1,24; 4,44]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
| Remissão [mania] - YMRS < 12  | Jochim, 2019        | 12 semanas          | 30                         | 27                    | 30                        | 24                   | 1                 | OR: 2,25 [0,51; 9,99]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | NR               |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Placebo</b>                                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                          | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 534                        | NR                    | 373                       | NR                   | 4                 | DPM: -0,23 [-0,45;0]<br>I <sup>2</sup> = 57,15%         | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                 | DPM: -0,258 [-0,451; -0,066]<br>I <sup>2</sup> = 51,2%  | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤ 7 ou MADRS ≤ 12                                 | Yildiz, 2023        | NR                  | 72                         | 30                    | 71                        | 17                   | 4                 | OR: 2,40 [1,10; 5,20]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania] - YMRS < 12  | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 393                        | 165                   | 290                       | 93                   | 2                 | OR: 1,61 [1,17; 2,22]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,222 [0,905; 1,650]<br>I <sup>2</sup> = 38,1%      | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (MADRS ou HDRS)       | Yildiz, 2023        | NR                  | 72                         | 28                    | 71                        | 13                   | 4                 | OR: 2,79 [1,27; 6,11]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)                    | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 482                        | 207                   | 387                       | 111                  | 4                 | OR: 2,05 [1,32; 3,20]<br>I <sup>2</sup> = 46,22%        | Efeito aleatório     | Alta certeza     |
|   | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 1,566 [1,226; 2,001]<br>I <sup>2</sup> = 56,2%      | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,40 [0,20; 0,82]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,79 [0,49; 1,28]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | NR               |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,63 [0,44; 0,90]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Baixa certeza    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Jochim, 2019        | NR                  | 513                        | 35                    | 418                       | 13                   | 5                 | OR: 2,59 [1,33; 5,05]<br>I <sup>2</sup> = 0%            | Efeito aleatório     | NR               |
|   | Yildiz, 2023        | NR                  | 72                         | 6                     | 71                        | 7                    | 4                 | OR: 0,85 [0,28; 2,57]                                   | Efeito aleatório     | NR               |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|---------------------|
|  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               | $I^2 = 18\%$   |                      |                     |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                             | <b>RR: 2,354 [1,024; 5,413]</b><br>$I^2 = 0\%$   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                        | Jochim, 2019        | 3 a 8 semanas       | 660                        | 316                   | 496                       | 258                  | 6                             | OR: 0,83 [0,64; 1,07]<br>$I^2 = 0\%$   | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 5                             | RR: 0,917 [0,756; 1,112]<br>$I^2 = 0\%$  | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 72                         | 29                    | 71                        | 33                   | 4                             | OR: 0,79 [0,40; 1,55]<br>$I^2 = 0\%$   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Miura, 2014         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                            | <b>RR: 0,82 [0,70; 0,96]</b><br>$I^2 = \text{NR}$  | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Quetiapina</b>                                 |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                     |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                        | Jochim, 2019        | 3 semanas           | 14                         | 4                     | 16                        | 3                    | 1                             | OR: 1,73 [0,31; 9,57]<br>$I^2 = \text{Não aplicável}$  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Ziprasidona vs Placebo</b>  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)                    | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | DM: -1,25 [-2,84; 0,33] $I^2 = \text{NR}$  | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                         | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | <b>DPM: -0,424 [-0,660; -0,188]</b><br>$I^2 = 0\%$   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [depressão] - melhora $\geq 50\%$ em relação ao basal (MADRS ou HDRS) | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 0,62 [0,38; 1,02] <sup>a</sup><br>$I^2 = \text{NR}$<br>OR: 0,67 [0,41; 1,09] <sup>b</sup><br>$I^2 = \text{NR}$ | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 709                        | 319                   | 527                       | 243                  | 4                             | OR: 0,97 [0,77; 1,22]<br>$I^2 = 0\%$   | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | OR: 1,06 [0,81; 1,38]<br>$I^2 = \text{NR}$   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Remissão [depressão]: MADRS $< 10$ pontos ou HDRS $< 7$ pontos                 | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 0,67 [0,33; 1,38] <sup>a</sup>   | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos             | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>   | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|--|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------------------|--|----------------------|------------------|
|  |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                               | I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 0,75 [0,37; 1,52] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR                                       |                      |                  |
| Remissão [depressão]: HAMD-17 ≤7 ou MADRS ≤12                | Yildiz, 2023        | NR                  | 709                        | 282                   | 527                       | 208                  | 4                             | OR: 1,00 [0,79; 1,27]<br>I <sup>2</sup> = 0%   | Efeito aleatório     | NR               |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS) | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | <b>RR: 1,575 [1,189; 2,086]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>   | Efeito aleatório     | NR               |
| Remissão [mania] - YMRS < 12                                 | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                             | RR: 0,501 [0,010; 25,381]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança [descontinuação por EA]                            | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3 <sup>a</sup> 4 <sup>b</sup> | OR: 0,79 [0,16; 3,98] <sup>a</sup><br>I <sup>2</sup> = NR<br>OR: 0,77 [0,18; 3,28] <sup>b</sup><br>I <sup>2</sup> = NR | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kadakia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                             | OR: 1,45 [1,0; 2,10]<br>I <sup>2</sup> = NR  | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 701                        | 102                   | 521                       | 53                   | 3                             | <b>OR: 1,53 [1,07; 2,19]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | RR: 2,082 [0,884; 4,902]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR               |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]      | Bahji, 2020         | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | OR: 0,79 [0,15; 4,08]<br>I <sup>2</sup> = NR   | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2022         | 3 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                             | RR: 0,838 [0,653; 1,074]<br>I <sup>2</sup> = 0%  | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Kishi, 2021         | 24 semanas          | 127                        | NR                    | 113                       | NR                   | 1                             | <b>RR: 0,61 [0,46; 0,82]</b><br><b>I<sup>2</sup> = não aplicável</b>   | Efeito aleatório     | NR               |
|  | Yildiz, 2023        | NR                  | 701                        | 275                   | 521                       | 162                  | 3                             | <b>OR: 1,42 [1,11; 1,80]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b>  | Efeito aleatório     | NR               |



| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise <sup>#</sup>                  | Tipo de meta-análise | GRADE            |
|---|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|------------------|
|   | Kadokia, 2021       | 6 semanas           | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | OR: 1,35 [1,05; 1,73]<br>I <sup>2</sup> = NR            | Efeito aleatório     | Moderada certeza |
| <b>Ziprasidona + lítio ou valproato vs Placebo + Lítio ou valproato</b>         |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                  |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 127                        | 25                    | 113                       | 36                   | 1                 | RR: 0,62 [0,40; 0,96]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Baixa certeza    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                         | Lindström, 2017     | 26 semanas          | 127                        | 43                    | 113                       | 58                   | 1                 | RR: 0,66 [0,49; 0,89]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito fixo          | Baixa certeza    |

DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; EA: eventos adversos; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; N: número; NR: não relatado; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; YMRS: *Young Mania Rating Scale*. # Na revisão sistemática de Butler et al. (2018) foi prevista a realização de meta-análises para desfechos e comparações de interesse para as quais não foram encontrados estudos suficientes para sua condução; nesses casos não foi apresentado o resultado porque a revisão não apresentava os resultados do estudo na meta-análise, mas teria que ser coletado de outros anexos. Nas revisões de Vasudev et al. (2008 e 2011), não foram apresentados resultados de meta-análise, todos os resultados provinham dos estudos clínicos únicos que avaliaram oxcarbamazepina e esses resultados também não foram apresentados na tabela.

**Resultados de eficácia e segurança das comparações entre medicamentos orais para o tratamento do transtorno bipolar em crianças e adolescentes – resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito, medicamentos NÃO disponíveis no SUS para transtorno bipolar estão em vermelho**

| Desfecho   | Revisão sistemática | População        | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise  | Tipo de meta-análise | GRADE |
|--|---------------------|------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|-------|
| <b>Lítio vs Divalproex</b>   |                     |                  |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Duffy, 2018         | De qualquer tipo | 6 -26 semanas       | 120                        | NR                    | 133                       | NR                   | 3                 | DPM: -0,07 [-0,31; 0,18]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,6             | Efeito fixo          | NR    |
| <b>Lítio vs Placebo</b>  |                     |                  |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Duffy, 2018         | De qualquer tipo | 8 semanas           | 53                         | NR                    | 28                        | NR                   | 1                 | DPM: -0,42 [-0,88; 0,04]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,07 | Efeito fixo          | NR    |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População        | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise  | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
|  | Vita, 2025          | Tipo I           | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DPM: -0,46 [-0,78; -0,15]<br>I <sup>2</sup> = NR                       | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Duffy, 2018         | De qualquer tipo | 8 semanas           | 53                         | 16                    | 28                        | 7                    | 1                 | RR: 1,21 [0,56; 2,58]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito fixo          | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Vita, 2025          | Tipo I           | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,05 [0,20; 5,41]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Lítio vs Risperidona</b>  |                     |                  |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Duffy, 2018         | De qualquer tipo | 8 semanas           | 90                         | NR                    | 89                        | NR                   | 1                 | DPM: 0,85 [0,54; 1,15]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p <0,00001 | Efeito fixo          | NR                  |
|  | Vita, 2025          | Tipo I           | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DPM: 1,14 [0,83; 1,45]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável               | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Duffy, 2018         | De qualquer tipo | 8 semanas           | 93                         | 29                    | 93                        | 14                   | 1                 | RR: 2,07 [1,17; 3,66]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito fixo          | NR                  |
| <b>Lurasidona vs Placebo</b>   |                     |                  |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (CDRS-R)               | DelBello, 2022      | Tipo I           | 6 semanas           | 175                        | NR                    | 172                       | NR                   | 1                 | DM: -5,70 [-8,75; -2,65]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável             | Efeito fixo          | Alta certeza        |
| Remissão [depressão] - CDRS-R < 28   | DelBello, 2022      | Tipo I           | 6 semanas           | 175                        | NR                    | 172                       | NR                   | 1                 | DM: 1,52 [0,91; 2,53]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito fixo          | Moderada certeza    |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (CDRS-R)         | DelBello, 2022      | Tipo I           | 6 semanas           | 175                        | NR                    | 172                       | NR                   | 1                 | DM: 2,56 [1,66; 3,96]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito fixo          | Alta certeza        |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise                                   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|-----------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| Segurança [descontinuação por EA]  | DelBello, 2022      | Tipo I    | 6 semanas           | 175                        | NR                    | 172                       | NR                   | 1                 | DM: 0,98 [0,20; 4,94]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito fixo          | Moderada certeza    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | DelBello, 2022      | Tipo I    | 6 semanas           | 175                        | NR                    | 172                       | NR                   | 1                 | DM: 0,75 [0,36; 1,56]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito fixo          | Moderada certeza    |
| <b>Olanzapina vs Placebo</b>   |                     |           |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I    | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DPM: -0,77 [-1,10; -0,43]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança [descontinuação por EA]  | DelBello, 2022      | Tipo I    | 8 semanas           | 170                        | N                     | 85                        | N                    | 1                 | OR: 1,12 [0,63; 1,97]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Vita, 2025          | Tipo I    | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 1,51 [0,16; 14,21]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | DelBello, 2022      | Tipo I    | 8 semanas           | 170                        | N                     | 85                        | N                    | 1                 | OR: 2,63 [0,97; 7,16]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Vita, 2025          | Tipo I    | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,58 [0,23; 1,42]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Olanzapina + fluoxetina vs Placebo</b>                                  |                     |           |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (CDRS-R)               | DelBello, 2022      | Tipo I    | 8 semanas           | 170                        | NR                    | 85                        | NR                   | 1                 | DM: -5,00 [-8,65; -1,35]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável  | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| Remissão [depressão] - CDRS-R < 28   | DelBello, 2022      | Tipo I    | 8 semanas           | 170                        | NR                    | 85                        | NR                   | 1                 | DM: 1,85 [1,09; 3,14]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável     | Efeito fixo          | Baixa certeza       |
| Resposta [depressão] -   | DelBello, 2022      | Tipo I    | 8 semanas           | 170                        | NR                    | 85                        | NR                   | 1                 | DM: 2,52 [1,43; 4,43]                                       | Efeito fixo          | Baixa certeza       |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População    | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise  | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|--------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------------|
| melhora $\geq 50\%$ em relação ao basal (CDRS-R)                           |                     |              |                     |                            |                       |                           |                      |                   | <b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>                                     |                      |                     |
| Segurança [descontinuação por EA]  | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 170                        | NR                    | 85                        | NR                   | 1                 | <b>DM: 2,63 [0,97; 7,16]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por qualquer causa]                              | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 170                        | NR                    | 85                        | NR                   | 1                 | <b>DM: 1,12 [0,63; 1,97]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>     | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
| <b>Quetiapina vs Lítio</b>   |                     |              |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | <b>DPM: -0,43 [-0,82; -0,04]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b> | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,50 [0,19; 1,28]<br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>            | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 0,70 [0,19; 2,47]<br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b>            | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Quetiapina vs Placebo</b>   |                     |              |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |                     |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (CDRS-R)               | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | DM: 1,38 [-19,78; 22,55]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br>p = 0,6         | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Maneeton, 2017      | Tipo I ou II | 8 semanas           | 109                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | DM: -1,82 [-5,98; 2,34]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b> p = 0,58            | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | <b>DPM: -0,60 [-0,86; -0,34]</b><br><b>I<sup>2</sup> = Não aplicável</b> | Efeito aleatório     | Alta certeza        |
| Remissão [depressão] - CDRS-R < 28   | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | DM: 1,52 [0,3; 7,1]<br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br>p = 0,66             | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População    | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise                                 | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|--------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
|  | Maneeton, 2017      | Tipo I ou II | 8 semanas           | 125                        | 54                    | 125                       | 44                   | 3                 | RR: 1,23 [0,90; 1,68]<br>I <sup>2</sup> =0% p=0,19        | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Resposta [depressão] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (CDRS-R)         | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | DM: 1,37 [0,3; 6,8]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,42    | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Maneeton, 2017      | Tipo I ou II | 8 semanas           | 125                        | 75                    | 125                       | 70                   | 3                 | RR: 1,10 [0,89; 1,35]<br>I <sup>2</sup> =0% p=0,47        | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança [descontinuação por EA]  | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | DM: 0,35 [0,0; 8,2]<br>I <sup>2</sup> = 0%                | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Maneeton, 2017      | Tipo I ou II | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | RR: 0,33 [0,11; 1,01]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,43  | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
|  | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | RR: 2,60 [0,92; 7,33]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | DelBello, 2022      | Tipo I       | 8 semanas           | 110                        | N                     | 115                       | N                    | 2                 | OR: 0,83 [0,2; 4,3]<br>I <sup>2</sup> = 0%                | Efeito fixo          | Muito baixa certeza |
|  | Maneeton, 2017      | Tipo I ou II | 8 semanas           | 110                        | NR                    | 115                       | NR                   | 2                 | RR: 0,73 [0,36; 1,49]<br>I <sup>2</sup> = 47%<br>p = 0,17 | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| <b>Risperidona vs Placebo</b>  |                     |              |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DPM: -0,89 [-1,2; -0,58]<br>I <sup>2</sup> = NR           | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,94 [0,37; 2,36]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Vita, 2025          | Tipo I       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,52 [0,54; 4,30]<br>I <sup>2</sup> = NR              | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População     | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| <b>Valproato/ácido valproico vs Topiramato</b>                             |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                     | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 5 a 12 semanas      | 76                         | NR                    | 73                        | NR                   | 2                 | DPM: -0,41 [-1,16; 0,35]<br>I <sup>2</sup> = 71,16%<br>p = 0,29       | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | NR                  | 15                         | 0                     | 15                        | 1                    | 1                 | OR: 0,31 [0,01; 8,28]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,49   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Lítio</b>                                  |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                     | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 8 semanas           | 100                        | NR                    | 90                        | NR                   | 1                 | DM: 1,40 [-2,03; 4,83]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,42  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | DPM: 0,21 [-0,01; 0,43]<br>I <sup>2</sup> = NR                        | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)               | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 8 semanas           | 104                        | 24                    | 93                        | 32                   | 1                 | OR: 0,57 [0,31; 1,07]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,08   | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | NR                  | 104                        | 4                     | 93                        | 8                    | 1                 | OR: 0,43 [0,12; 1,46]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,17   | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 8 semanas           | 104                        | 26                    | 93                        | 29                   | 1                 | OR: 0,74 [0,39; 1,37]<br>I <sup>2</sup> = 100%<br>p = 0,33            | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Placebo</b>                                |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                     | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 74                         | NR                    | 70                        | NR                   | 1                 | DPM: -0,09 [-0,41; 0,24]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,6 | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |



| Desfecho   | Revisão sistemática | População     | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise   | Tipo de meta-análise | GRADE               |
|--|---------------------|---------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|---------------------|
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DPM: -0,11 [-0,36; 0,14]<br>I <sup>2</sup> = NR                     | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Remissão [mania] - YMRS < 12   | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 77                         | 12                    | 74                        | 13                   | 1                 | OR: 0,87 [0,37; 2,04]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,74 | Efeito aleatório     | NR                  |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)               | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 77                         | 18                    | 74                        | 16                   | 1                 | OR: 1,11 [0,51; 2,38]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = 0,8  | Efeito aleatório     | Muito baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | NR                  | 98                         | 5                     | 81                        | 3                    | 2                 | OR: 1,26 [0,31; 5,06]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,75            | Efeito aleatório     | NR                  |
|  | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,21 [0,32; 4,56]<br>I <sup>2</sup> = NR                        | Efeito aleatório     | NR                  |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 a 6 semanas       | 98                         | 25                    | 91                        | 13                   | 2                 | OR: 1,77 [0,83; 3,78]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,14            | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
|  | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,67 [0,68; 4,11]<br>I <sup>2</sup> = NR                        | Efeito aleatório     | NR                  |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Quetiapina</b>                             |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |                     |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                     | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 25                         | NR                    | 25                        | NR                   | 1                 | DM: 4 [-2,1; 10,1]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável                | Efeito aleatório     | Baixa certeza       |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 1                 | DPM: 0,44 [-0,12; 0,99]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável           | Efeito aleatório     | Moderada certeza    |
| Remissão [mania] - YMRS < 12   | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 25                         | 7                     | 25                        | 15                   | 1                 | <b>OR: 0,26 [0,08; 0,85]</b><br>I <sup>2</sup> = Não                | Efeito aleatório     | NR                  |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População     | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise  | Tipo de meta-análise | GRADE         |
|--|---------------------|---------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------|
|  |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   | aplicável<br>p = 0,03  |                      |               |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | NR                  | 25                         | 2                     | 25                        | 2                    | 1                 | OR: 1 [0,13; 7,72]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = Não aplicável    | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 4 semanas           | 25                         | 6                     | 25                        | 6                    | 1                 | OR: 1 [0,27; 3,66]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = Não aplicável    | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| <b>Valproato/ácido valproico vs Risperidona</b>                            |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |               |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)                     | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 5 a 12 semanas      | 121                        | NR                    | 107                       | NR                   | 2                 | DPM: 1,01 [0,74; 1,29]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = < 0,0001                | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (qualquer escala de mania) | Vita, 2025          | Tipo I        | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DPM: 1,33 [1,09; 1,58]<br>I <sup>2</sup> = NR                                | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Resposta [mania] - melhora ≥ 50 % em relação ao basal (YMRS)               | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 8 semanas           | 104                        | 24                    | 93                        | 61                   | 1                 | OR: 0,16 [0,08; 0,29]<br>I <sup>2</sup> = Não aplicável<br>p = Não aplicável | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | NR                  | 125                        | 5                     | 111                       | 3                    | 2                 | OR: 1,39 [0,35; 5,52]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,64                     | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança/aceitação [descontinuação por qualquer causa]                    | Jochim, 2019        | Qualquer tipo | 5 a 12 semanas      | 125                        | 31                    | 111                       | 16                   | 2                 | OR: 1,96 [1; 3,82]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,05                        | Efeito aleatório     | Baixa certeza |

CDRS-R: *Children's Depression Rating Scale Revised*; DM: diferença media; DMP: diferença média padronizada; EA: eventos adversos; N: número; NR: não relatado; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; YMRS: *Young Mania Rating Scale*.

Resultados de eficácia e segurança das comparações entre medicamentos injetáveis de longa duração de ação farmacológica para o tratamento do transtorno bipolar – *resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito, medicamentos NÃO disponíveis no SUS para transtorno bipolar estão em vermelho*

| Desfecho  | Revisão sistemática | População     | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise   | Tipo de meta-análise | GRADE |
|---|---------------------|---------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|---|----------------------|-------|
| <b>Risperidona ILA ou aripiprazol ILA vs comparador ativo (antipsicóticos ou tratamento usual oral)</b> |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 1,83 [1,05; 3,19]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br><b>p = 0,03</b>          | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 0,83 [0,29; 2,36]<br>I <sup>2</sup> = 80%<br>p = 0,72                             | Efeito aleatório     | NR    |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)   | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | DM: 2,2 [0,52; 3,88]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,01                               | Efeito aleatório     | NR    |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | DM: -0,04 [-1,41; 1,33]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,96                            | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 1,63 [0,6; 4,45]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,34                               | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Risperidona ILA ou aripiprazol ILA vs Placebo</b>  |                     |               |                     |                            |                       |                           |                      |                   |   |                      |       |
| Melhora [depressão] - alteração em relação ao basal (MADRS)   | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 3                 | <b>DM: -1,55 [-2,86; -0,25]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br><b>p = 0,02</b>       | Efeito aleatório     | NR    |
| Melhora [mania] - alteração em relação ao basal (YMRS)  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | <b>DM: -5,05 [-6,27; -3,84]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br><b>p &lt; 0,00001</b> | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída - definido de acordo com estudos incluídos  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo | 12 -24 semanas      | 469                        | 143                   | 460                       | 246                  | 4                 | <b>RR: 0,58 [0,49; 0,68]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 0%</b><br><b>p &lt; 0,00001</b>    | Efeito aleatório     | NR    |

| Desfecho   | Revisão sistemática | População           | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise                                    | Tipo de meta-análise | GRADE |
|--|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|-------|
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                         | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 0,39 [0,30; 0,51]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p < 0,00001  | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                     | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 1,07 [0,79; 1,45]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,67     | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 4                 | RR: 2,89 [1,03; 8,09]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,04     | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/ aceitação [descontinuação por qualquer causa]                           | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | 12 - 24 semanas     | 469                        | 242                   | 460                       | 330                  | 2                 | RR: 0,72 [0,64; 0,82]<br>I <sup>2</sup> = 30%<br>p < 0,00001 | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Risperidona LAI vs comparador ativo VO (antipsicóticos ou tratamento usual)</b> |                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |       |
| Recaída - definido de acordo com estudos incluídos                                 | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | 6 -18 semanas       | 195                        | 80                    | 199                       | 75                   | 4                 | RR: 0,92 [0,51; 1,65]<br>I <sup>2</sup> = 83%<br>p = 0,79    | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/ aceitação [descontinuação por qualquer causa]                           | Prajapati, 2018     | Qualquer tipo       | 6 -18 semanas       | 195                        | 101                   | 199                       | 78                   | 4                 | RR: 1,20 [0,84; 1,71]<br>I <sup>2</sup> = 31%<br>p = 0,31    | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Risperidona LAI vs Olanzapina</b>   |                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |       |
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                         | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,35 [0,79; 2,30]<br>I <sup>2</sup> = NR                 | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                     | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 2,07 [1,09; 3,94]<br>I <sup>2</sup> = NR                 | Efeito aleatório     | NR    |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos    | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,63 [1,12; 2,38]<br>I <sup>2</sup> = NR                 | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança [descontinuação por EA]  | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 0,99 [0,31; 3,16]<br>I <sup>2</sup> = NR                 | Efeito aleatório     | NR    |
| Segurança/ aceitação [descontinuação por qualquer causa]                           | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,45 [1,13; 1,86]<br>I <sup>2</sup> = NR                 | Efeito aleatório     | NR    |
| <b>Risperidona LAI vs Placebo</b>  |                     |                     |                     |                            |                       |                           |                      |                   |  |                      |       |

| Desfecho  | Revisão sistemática | População           | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Intervenção N eventos | Comparador N de pacientes | Comparador N eventos | Número de estudos | Resultado da meta-análise  | Tipo de meta-análise | GRADE         |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------|-------------------|--|----------------------|---------------|
| Recaída [mania] - definido de acordo com estudos incluídos                      | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | <b>RR: 0,43 [0,29; 0,63]</b><br><b>I<sup>2</sup> = 45,25%</b><br><b>p = 0,1765</b> | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [depressão] - definido de acordo com estudos incluídos                  | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | 2                 | RR: 1,21 [0,81; 1,80]<br>I <sup>2</sup> = 0%<br>p = 0,6012                         | Efeito aleatório     | NR            |
| Recaída [qualquer episódio de humor] - definido de acordo com estudos incluídos | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,61 [0,47; 0,80]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>                          | Efeito aleatório     | Baixa certeza |
| Segurança [descontinuação por EA]   | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | RR: 1,74 [0,51; 6,01]<br>I <sup>2</sup> = NR                                       | Efeito aleatório     | NR            |
| Segurança/ aceitação [descontinuação por qualquer causa]                        | Miura, 2014         | TB de qualquer tipo | NR                  | NR                         | NR                    | NR                        | NR                   | NR                | <b>RR: 0,74 [0,60; 0,92]</b><br><b>I<sup>2</sup> = NR</b>                          | Efeito aleatório     | NR            |

DM: diferença média; EA: eventos adversos; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; LAI: *long-acting injection*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; N: número; NR: não relatado; RR: risco relativo; TB: transtorno bipolar; YMRS: *Young Mania Rating Scale*.

*Resultados sobre eventos adversos cardiometabólicos de antipsicóticos de maior interesse para o tratamento de transtorno bipolar, em comparações diretas (pairwise) – resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito, medicamentos NÃO disponíveis no SUS para transtorno bipolar estão em vermelho*

| Desfecho   | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento          | Intervenção N de pacientes                            | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise                                | Certeza da evidência (GRADE) |
|--|-------------------------|------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|--|---|------------------------------|
| Aripiprazol dose alta (15-30 mg/d) vs Aripiprazol dose baixa (10 mg/g) |                         |                              |   |                           |                                |  |   |                              |
| Ganho de peso (contínuo)   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 229 pacientes   | 234 pacientes             | 3 ECR e observacionais         | Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008<br>Marcus et al., 2009  | DM: 0,22 kg (IC95% - 0,64 a 1,09);<br>I² = não relatado   | Moderado                     |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 250 pacientes   | 256 pacientes             | 3 ECR e observacionais         | Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008<br>Marcus et al., 2009  | RR: 1,62 (IC95% 0,47 a 5,86);<br>I² = não relatado        | Baixo                        |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 223 pacientes   | 233 pacientes             | 3 ECR e observacionais         | Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008<br>Marcus et al., 2009  | DM: 0,14 kg/m² (IC95% -0,47 a 5,86);<br>I² = não relatado | Baixo                        |
| Aripiprazol vs Olanzapina  |                         |                              |   |                           |                                |  |   |                              |
| Ganho de peso (contínuo)   | Kim D., et al., 2021    | Não foi possível identificar | Não foi possível identificar (411 pacientes no total) |                           | 2 ECR                          | Não relatado   | DMP: -0,73 (IC95%-0,93 a -0,52); p<0,001; I² = 0%         | Não relatado                 |
| Aripiprazol vs Placebo   |                         |                              |   |                           |                                |  |   |                              |
| Ganho de peso (contínuo)   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 647 pacientes   | 395 pacientes             | 7 ECR e observacionais         | Findling et al., 2014<br>Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008<br>Marcus et al., 2009<br>Owen et al., 2009<br>Tramontina et al., 2009<br>Yoo et al., 2013 | DM: 0,98 kg (IC95% 0,54 a 1,48);<br>I² = não relatado     | Moderado                     |
|  | Vita et al., 2025       | 4 semanas                    | Não relatado  | Não relatado              | 1 ECR                          | Findling et al., 2009  | DMP: 0,19 (IC95% -0,94 a 1,32)<br>I² = não aplicável      | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 647 pacientes   | 344 pacientes             | 5 ECR e observacionais         | Findling et al., 2014<br>Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008<br>Marcus et al., 2009<br>Owen et al., 2009  | RR: 3,01 (IC95% 1,33 a 7,10);<br>I² = não relatado        | Baixo                        |
|  | Vita et al., 2025       | 4 semanas                    | Não relatado  | Não relatado              | 1 ECR                          | Findling et al., 2009  | RR: 2,01 (IC95% 0,69 a 5,85)<br>I² = não aplicável        | Não relatado                 |
|  | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 587 pacientes   | 294 pacientes             | 5 ECR e observacionais         | Findling et al., 2009<br>Findling et al., 2008   | DM: 0,33 kg/m² (IC95% 0,07 a 0,67);                       | Moderado                     |



| Desfecho  | Revisão sistemática  | Tempo de seguimento          | Intervenção N de pacientes                            | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|----------------------|------------------------------|---|---------------------------|--------------------------------|--|--|------------------------------|
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)   |                      |                              |   |                           |                                | Marcus et al., 2009<br>Owen et al., 2009<br>Yoo et al., 2013 | <b>I² = não relatado</b>   |                              |
|   | Vita et al., 2025    | 4 semanas                    | Não relatado  | Não relatado              | 1 ECR                          | Findling et al., 2009  | DMP: 0,16 (IC95% -1,79 a 2,12)<br>I² = não aplicável               | Não relatado                 |
|   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 178 pacientes   | 173 pacientes             | 1 ECR                          | Carlson et al., 201  | <b>DM: 0,90 kg/m² (IC95% 0,87 a 0,97)</b>                          | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 269 pacientes   | 134 pacientes             | 1 ECR                          | Kane JM et al., 2012   | OR: -0,67 (IC95% -0,03 a -16,67)                                   | Não relatado                 |
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 133 pacientes   | 133 pacientes             | 1 ECR                          | Calabrasc et al., 2017                                       | OR: 3,023 (IC95% 0,122 a 74,870);<br>I² = não relatado             | Não relatado                 |
| Morte cardiovascular (dicotômico)   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 133 pacientes   | 133 pacientes             | 1 ECR                          | Calabrasc et al., 2017                                       | OR: 3,023 (IC95% 0,122 a 74,870);<br>I² = não relatado             | Não relatado                 |
| <b>Aripiprazol vs Risperidona</b>   |                      |                              |   |                           |                                |  |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)  | Kim D., et al., 2021 | Não foi possível identificar | Não foi possível identificar (614 pacientes no total) | 3 ECR                     | Não relatado                   | Não relatado   | <b>DMP: -0,28 (IC95% -0,49 a -0,07);<br/>p=0,009;<br/>I² = 35%</b> |                              |
|   | Zhu et al., 2017     | 12 semanas                   | 106 pacientes   | 103 pacientes             | 1 ECR                          | Robinson et al., 2015  | DM: 0,10 kg (IC95% -0,18 a 0,38);<br>I² = não aplicável            | Não relatado                 |
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 45 pacientes  | 329 pacientes             | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 22,213 (IC95% 0,891 a 553,675);<br>I² = não aplicável          | Não relatado                 |
| Acidente Vascular Cerebral (dicotômico)   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas                  | 45 pacientes  | 329 pacientes             | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 2,407 (IC95% 0,097 a 59,967);<br>I² = não aplicável            | Não relatado                 |
| <b>Aripiprazol vs Risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, paliperidona, perospirona</b> |                      |                              |   |                           |                                |  |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)  | Kim D., et al., 2021 | 12 semanas                   | 574 pacientes   | 806 pacientes             | 7 ECR                          | Não relatado   | DMP: -0,08 (IC95% -0,54 a 0,39); p= 0,74;<br>I² = 94%              | Não relatado                 |
| <b>Aripiprazol vs Risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, paliperidona, haloperidol</b> |                      |                              |   |                           |                                |  |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)  | Kim D., et al., 2021 | Maior que 12 semanas         | 488 pacientes   | 599 pacientes             | 4 ECR                          | Não relatado   | DMP: 0,12 (IC95% -0,42 a 0,67); P=0,65;<br>I² =91%                 | Não relatado                 |
| <b>Aripiprazol vs Ziprasidona</b>   |                      |                              |   |                           |                                |  |  |                              |

| Desfecho   | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento          | Intervenção N de pacientes                            | Comparador N de pacientes                             | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise                                    | Certeza da evidência (GRADE) |
|--|-------------------------|------------------------------|---|---|--------------------------------|---|---|------------------------------|
| Ganho de peso (contínuo)   | Kim D., et al., 2021    | Não foi possível identificar | Não foi possível identificar (251 pacientes no total) | Não foi possível identificar (251 pacientes no total) | 2 ECR                          | Não relatado  | <b>DMP: 0,66 (IC95% 0,40 a 0,91);<br/>p&lt;0,001; I² = 0%</b> | Não relatado                 |
| <b>Asenapina dose alta (10 mg/d) vs Asenapina dose baixa (5mg/d)</b> |                         |                              |   |   |                                |   |   |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)                      | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 99 pacientes  | 99 pacientes  | 1 ECR                          | Findling et al., 2015   | DM: 0,03 kg/m2 (IC95% -0,04 a 0,10);<br>I² = não aplicável    | Baixo                        |
| <b>Asenapina vs Placebo</b>  |                         |                              |   |   |                                |   |   |                              |
| Ganho de peso (contínuo)   | Vita et al., 2025       | 3 semanas                    | Não relatado  | Não relatado  | 1 ECR                          | Findling et al., 2015   | DMP: 0,58 (IC95% -0,54 a 1,69)<br>I² = não aplicável          | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)                      | Vita et al., 2025       | 3 semanas                    | Não relatado  | Não relatado  | 1 ECR                          | Findling et al., 2015   | DMP: 0,61 (IC95% -1,34 a 2,56)<br>I² = não aplicável          | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)                      | Vita et al., 2025       | 3 semanas                    | Não relatado  | Não relatado  | 1 ECR                          | Findling et al., 2015   | <b>RR: 8,69 (IC95% 1,19 a 63,26)<br/>I² = não aplicável</b>   | Não relatado                 |
| <b>Clozapina vs Olanzapina</b>                                       |                         |                              |   |   |                                |   |   |                              |
| Ganho de peso (contínuo)   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas         | 62 pacientes  | 74 pacientes  | 5 ECRs e observacionais        | Fleischhaker et al., 2006<br>Hrdlicka et al., 2009<br>Kumra et al., 1998<br>Kumra et al., 2008<br>Shaw et al., 2006 | DM: -1,56 kg (IC95% -5,12 a 1,57);<br>I² = não relatado       | Baixo                        |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)                      | Kumar et al., 2013      | 12 semanas                   | 18 pacientes  | 21 pacientes  | 1 ECR                          | Kumra et al., 2008  | OR: 1,90 (IC95% 0,28 a 12,87);<br>I² = 100%                   | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)                      | Kumar et al., 2013      | 12 semanas                   | 17 pacientes  | 21 pacientes  | 1 ECR                          | Kumra et al., 2008  | DM: -0,5 kg/m² IC95% -3,35 a 2,35);<br>I² = não aplicável     | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)                                  | Kumar et al., 2013      | 12 semanas                   | 18 pacientes  | 21 pacientes  | 1 ECR                          | Kumra et al., 2008  | OR: 3,69 (0,14 a 96,22);<br>I² = não aplicável                | Não relatado                 |
| <b>Haloperidol vs Aripiprazol</b>                                    |                         |                              |   |   |                                |   |   |                              |
| Morte cardiovascular (dicotômico)                                    | Rotella et al., 2019    | >52 semanas                  | 433 pacientes   | 861 pacientes   | 1 ECR                          | Kasper et al., 2003   | OR: 0,662 (IC95% 0,027 a 16,276);<br>I² = não aplicável       | Não relatado                 |
| <b>Haloperidol vs Olanzapina</b>                                     |                         |                              |   |   |                                |   |   |                              |
| Ganho de peso acima de 7% do basal ou definição aplicada por cada    | Ibragimov et al., 2024  | < 7 meses                    | 1418  | 2129  | 14 ECRs                        | Avasthi et al., 2001<br>Chaudhry et al., 2003<br>Ding et al., 2013<br>Ishigooka et al., 2001                        | RR: 0,46 (IC95% 0,32 a 0,66)<br>I² = 61%                      | Baixo                        |

| Desfecho  | Revisão sistemática    | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise  | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|---|------------------------------|
| estudo (dicotômico) - curto prazo   |                        |                     |                            |                           |                                | Krakowski et al., 2006<br>Lieberman (HGDH), 2003<br>Liu et al., 2012<br>Mousavi et al., 2013<br>Qin et al., 2006<br>Saddiccha et al., 2007<br>Song et al., 2009<br>Tollefson (HGAJ), 1997<br>Vedam et al., 2022<br>Zubair et al., 2020 |   |                              |
| Ganho de peso acima de 7% do basal ou definição aplicada por cada estudo (dicotômico) - médio prazo | Ibragimov et al., 2024 | Entre 7 e 12 meses  | 171                        | 217                       | 2 ECRs                         | Kahn (EUFEST), 2005<br>Lilly (S029), 2007  | RR: 0,59 (IC95% 0,46 a 0,75)<br>I <sup>2</sup> = 0%                       | Baixo                        |
| Ganho de peso acima de 7% do basal ou definição aplicada por cada estudo (dicotômico) - longo prazo | Ibragimov et al., 2024 | >12 meses           | 153                        | 214                       | 2 ECRs                         | Crespo- Facorro et al., 2006<br>Lilly (HGGN), 2000   | RR: 0,15 (0,05 a 0,47)<br>I <sup>2</sup> = 0%                             | Baixo                        |
| <b>Lurasidona vs Placebo</b>  |                        |                     |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)   | DelBello et al., 2022  | 6 semanas           | 162 pacientes              | 156 pacientes             | 1 ECR                          | DelBello et al., 2017  | OR: 0,72 (IC95% 0,24 a 2,13);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável           | Moderado                     |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)   | DelBello et al., 2022  | 6 semanas           | 162 pacientes              | 156 pacientes             | 1 ECR                          | DelBello et al., 2017  | DM: 0,30 mg/dL (IC95% -0,25 a 0,85);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável    | Moderado                     |
| Alteração do LDL-colesterol em relação ao basal (contínuo)  | DelBello et al., 2022  | 6 semanas           | 162 pacientes              | 156 pacientes             | 1 ECR                          | DelBello et al., 2017  | DM: -5,90 md/dL (IC95% -10,49 a -1,31);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Alta                         |
| <b>Olanzapina vs Azenapina</b>  |                        |                     |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)   | Rotella et al., 2019   | >52 semanas         | 311 pacientes              | 908 pacientes             | 1 ECR                          | Schoemaker et al., 2010  | DM: 0,10 mmol/L (IC95% -0,06 a 0,26);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Não relatado                 |
| <b>Olanzapina vs Clozapina</b>  |                        |                     |                            |                           |                                |  |   |                              |

| Desfecho  | Revisão sistemática      | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes   | Comparador N de pacientes   | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|--------------------------|----------------------|--|---|--------------------------------|--|--|------------------------------|
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019     | >52 semanas          | 490 pacientes  | 490 pacientes   | 1 ECR                          | Meltzer et al., 2003   | OR: 1,32 (IC95% -0,68 a 2,57);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Não relatado                 |
| <b>Olanzapina vs Haloperidol</b>                |                          |                      |  |   |                                |  |  |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019     | >52 semanas          | não relatado   | não relatado  | 2 ECRs                         | Não relatado   | DM: 1,14 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,72 a 3,00);<br>I <sup>2</sup> = não relatado  | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019     | >52 semanas          | 214 pacientes  | 211 pacientes   | 3 ECRs                         | Crespo-Facorro et al., 2009<br>Crespo-Facorro et al., 2012<br>Kahn et al., 2008<br>Perez-Iglesias et al., 2009 | DM: 0,02 mmol/L (IC95% -0,13 a 0,16);<br>I <sup>2</sup> = não relatado   | Não relatado                 |
| <b>Olanzapina vs Placebo</b>                    |                          |                      |  |   |                                |  |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018  | Entre 6 e 12 semanas | 215 pacientes  | 122 pacientes   | 4 ECRs e observacionais        | Hollander et al., 2006<br>Kryzhanovskaya et al., 2009<br>Tohen et al., 2007<br>Woods et al., 2003              | <b>DM: 3,96 kg (IC95% 2,31 a 6,34);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>   | Moderado                     |
|   | Vita et al., 2025        | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado   | Não relatado  | 1 ECR                          | Não relatado   | <b>DMP: 1,66 (IC95% 0,51 a 2,81)</b><br><b>I<sup>2</sup> = não aplicável</b>   | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Pillay J., et al., 2018  | Entre 6 e 12 semanas | 215 pacientes  | 122 pacientes   | 4 ECRs e observacionais        | Hollander et al., 2006<br>Kryzhanovskaya et al., 2009<br>Tohen et al., 2007<br>Woods et al., 2003              | <b>RR: 6,08 (IC95% 1,84 a 27,06);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>   | Baixo                        |
|   | Vita et al., 2025        | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado   | Não relatado  | 1 ECR                          | Não relatado   | <b>RR: 22,71 (IC95% 3,22 a 160,33)</b><br><b>I<sup>2</sup> = não aplicável</b>   | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay J., et al., 2018* | Entre 6 e 12 semanas | N <sup>Tohen</sup> =107 pacientes<br>N <sup>Kryzhanovskaya</sup> =72 pacientes | N <sup>Tohen</sup> =54 pacientes<br>N <sup>Kryzhanovskaya</sup> =34 pacientes | 2 ECRs e observacionais        | Tohen et al., 2007<br>Kryzhanovskaya et al., 2009  | <b>Tohen et al., 2007</b><br><b>DM: 1,16 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,93 a 1,39);</b><br><b>Kryzhanovskaya et al., 2009</b><br><b>DM: 1,50 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 1,06 a 1,94);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b> | Moderado                     |
|   | Vita et al., 2025        | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado   | Não relatado  | 1 ECR                          | Não relatado   | <b>DMP: 1,23 (IC95% -0,74 a 3,20)</b>  | Não relatado                 |

| Desfecho  | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--|------------------------------|
|   |                         |                      |                            |                           |                                |   | I <sup>2</sup> = não aplicável   |                              |
| <b>Olanzapina vs Quetiapina</b>                 |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 90 pacientes               | 95 pacientes              | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Arango et al., 2009<br>Fraguas et al., 2008  | <b>DM: 7,91 kg (IC95% 3,65 a 12,29);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>              | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018 | < 6 meses            | 116 pacientes              | 116 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Fraguas et al., 2008   | DM: 4,00 kg (IC95% – 1,67 a 10,79);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                         | Baixo                        |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Pillay J., et al., 2018 | < 6 meses            | 99 pacientes               | 93 pacientes              | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Jensen et al., 2008  | RR: 1,41 (IC95% 0,65 a 2,83);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                               | Baixo                        |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 99 pacientes               | 104 pacientes             | 4 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Arango et al., 2009<br>Castro-Fornieles et al., 2008<br>Fraguas et al., 2008   | <b>DM: 2,68 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,96 a 4,27);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b> | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018 | < 6 meses            | 116 pacientes              | 116 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Fraguas et al., 2008   | DM: 1,36 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,29 a 3,40);<br>I <sup>2</sup> = não relatado            | Baixo                        |
| <b>Olanzapina vs Risperidona</b>                |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 311 pacientes              | 583 pacientes             | 13 ECRs e observacionais       | Arango et al., 2014<br>Biederman et al., 2005<br>Correll et al., 2009<br>Crocq et al., 2007<br>Fleischhaker et al., 2006<br>Fraguas et al., 2008<br>Hrdlicka et al., 2009<br>Mozes et al., 2006<br>Pogge et al., 2005<br>Ratzoni et al., 2002<br>Sikich et al., 2008<br>Sikich et al., 2004<br>van Bruggen et al., 2003 | <b>DM: 2,18 kg (IC95% 1,13 a 3,25);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>               | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 85 pacientes               | 210 pacientes             | 4 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Fleischhaker et al., 2006<br>Fraguas et al., 2008<br>Sikich et al., 2008   | DM: 4,40 kg (IC95% - 0,54 a 9,86);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                          | Baixo                        |
|   | Pillay J., et al., 2018 | < 6 meses            | 150 pacientes              | 354 pacientes             | 6 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009   | RR: 1,36 (IC95% 0,93 a 2,04);  | Baixa                        |

| Desfecho  | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise  | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|---|------------------------------|
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) |                         |                      |                            |                           |                                | Fleischhaker et al., 2006<br>Jensen et al., 2008<br>Ratzoni et al., 2002<br>van Bruggen et al., 2003  | I <sup>2</sup> = não relatado   |                              |
|   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 64 pacientes               | 200 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Cianchetti et al., 2011<br>Fleischhaker et al., 2006   | RR: 1,44 (IC95% 0,55 a 5,50);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                          | Baixo                        |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 224 pacientes              | 471 pacientes             | 9 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Crocq et al., 2007<br>Fleischhaker et al., 2006<br>Fraguas et al., 2008<br>Khan et al., 2009<br>Ratzoni et al. 2002<br>Sikich et al., 2008<br>Sikich et al. 2004 | <b>DM: 0,94 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,64 a 1,30);</b><br>I <sup>2</sup> = não relatado  | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 94 pacientes               | 234 pacientes             | 5 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Castro-Fornieles et al., 2008<br>Fleischhaker et al., 2006<br>Fraguas et al., 2008<br>Sikich et al., 2008  | <b>DM: 1,66 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,19 a 3,42);</b><br>I <sup>2</sup> = não relatado  | Moderado                     |
| <b>Olanzapina e fluoxetina vs Placebo</b>       |                         |                      |                            |                           |                                |   |   |                              |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | DelBello et al., 2022   | 8 semanas            | 194 pacientes              | 97 pacientes              | 1 ECR                          | Detke et al., 2015  | <b>OR: 29,33 (IC95% 8,92 a 96,48); I<sup>2</sup> = não aplicável</b>                    | Baixa                        |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | DelBello et al., 2022   | 8 semanas            | 194 pacientes              | 97 pacientes              | 1 ECR                          | Detke et al., 2015  | <b>DM: 3,90 mg/dL (IC95% 3,19 a 4,61); I<sup>2</sup> = não aplicável</b>                | Baixa                        |
| <b>Paliperidona vs Placebo</b>                  |                         |                      |                            |                           |                                |   |   |                              |
| Morte cardiovascular (dicotômico)               | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 164 pacientes              | 170 pacientes             | 1 ECR                          | Fu DJ et al., 2015  | OR: 3,128 (IC95% 0,127 a 77,349);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                     | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Aripiprazol</b>                |                         |                      |                            |                           |                                |   |   |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010   | <b>DM: 0,80 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,02 a 1,58);</b><br>I <sup>2</sup> = não aplicável | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010   | OR: 0,41 (IC95% 0,02 a 10,11);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                        | Não relatado                 |



| Desfecho  | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|--|------------------------------|
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)         | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 0,131 (IC95% 0,008 a 2,131);<br>P² = não aplicável                     | Não relatado                 |
| Acidente Vascular Cerebral (dicotômico)         | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 0,406 (IC95% 0,016 a 10,107);<br>P² = não aplicável                    | Não relatado                 |
| Morte cardiovascular (dicotômico)               | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 399 pacientes              | 123 pacientes             | 2 ECRs                         | Gaebel et al., 2010<br>Crespo-Facorro B et al., 2012   | OR: 0,409 (IC95% 0,042 a 3,982);<br>P² = não relatado                      | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômica)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 0,41 (IC95% 0,02 a 10,11)  | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Haloperidol</b>                |                         |                      |                            |                           |                                |  |  |                              |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 104 pacientes              | 103 pacientes             | 1 ECR                          | Kahn et al., 2008  | DM: 0,10 mmol/L (IC95% -0,14 a 0,34);<br>P² = não aplicável                | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Lurasidona</b>                 |                         |                      |                            |                           |                                |  |  |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 85 pacientes               | 207 pacientes             | 1 ECR                          | Loebel et al., 2013  | DM: 0,30 kg/m² (IC95% -0,01 a 0,60);<br>P² = não aplicável                 | Não relatado                 |
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)         | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 85 pacientes               | 207 pacientes             | 1 ECR                          | Loebel et al., 2013  | OR: 7,367 (IC95% 0,297 a 182,651);<br>P² = não aplicável                   | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Olanzapina</b>                 |                         |                      |                            |                           |                                |  |  |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 134 pacientes              | 133 pacientes             | 1 ECR                          | McEvoy et al., 2007  | <b>DM: -1,80 kg/m² (IC95% -2,20 a -1,40);</b><br><b>P² = não aplicável</b> | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 238 pacientes              | 238 pacientes             | 2 ECR                          | Kahn et al., 2008<br>McEvoy et al., 2007   | DM: -0,11 mmol/L (IC95% -0,31 a 0,08);<br>P² = não relatado                | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 336 pacientes              | 337 pacientes             | 1 ECR                          | Lieberman et al., 2005   | OR: 0,50 (IC95% 0,26 a 0,96);<br>P² = não aplicável                        | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Placebo</b>                    |                         |                      |                            |                           |                                |  |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 473 pacientes              | 305 pacientes             | 6 ECRs e observacionais        | Connor et al., 2008<br>DelBello et al., 2009<br>DelBello et al., 2002<br>Findling et al., 2012 | <b>DM: 1,44 kg (IC95% 0,60 a 2,31);</b><br><b>P² = não relatado</b>        | Moderado                     |

| Desfecho   | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|--|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--|------------------------------|
|  |                         |                      |                            |                           |                                | Findling et al., 2014<br>Pathak et al., 2013                                |  |                              |
|  | Vita et al., 2025       | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado               | Não relatado              | 1 ECR                          | Não relatado  | DMP: 0,64 (IC95% -0,48 a 1,76)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                 | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico)            | DelBello et al., 2022   | 8 semanas            | 92 pacientes               | 100 pacientes             | 1 ECR                          | Findling et al., 2014   | OR: 2,13 (IC95% 0,75 a 6,02);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                  | Muito baixa                  |
|  | Vita et al., 2025       | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado               | Não relatado              | 1 ECR                          | Não relatado  | RR: 11,87 (IC95% 0,71 a 198,24)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)            | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | não relatado               | não relatado              | 3 ECRs                         | Chen et al., 2010<br>Suppes et al., 2009<br>Um não foi possível identificar | DM: 0,77 kg/m <sup>2</sup> (IC95% 0,59 a 0,95);<br>I <sup>2</sup> = não relatado | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)                  | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 714 pacientes              | 717 pacientes             | 2 ECRs                         | Suppes et al., 2009<br>Weisler RH et al., 2011                              | DM: -0,10 mmol/L (IC95% -0,18 a 0,38);<br>I <sup>2</sup> = não relatado          | Não relatado                 |
|  | DelBello et al., 2022   | 8 semanas            | 109 pacientes              | 115 pacientes             | 2 ECRs                         | DelBello et al., 2009<br>Findling et al., 2014                              | DM: -1,10 mg/dL (IC95% -2,47 a 0,27); I <sup>2</sup> = não relatado              | Muito baixa                  |
| Alteração do LDL-colesterol em relação ao basal (contínuo) | DelBello et al., 2022   | 8 semanas            | 17 pacientes               | 15 pacientes              | 1 ECR                          | DelBello et al., 2009   | DM: -0,70 mg/dL (IC95% -6,24 a 4,84); I <sup>2</sup> = não aplicável             | Muito baixa                  |
| Incidência de diabetes (dicotômico)                        | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 1090 pacientes             | 1084 pacientes            | 3 ECRs                         | Suppes et al., 2009<br>Vieta et al., 2008<br>Weisler et al., 2011           | <b>OR: 1,94 (IC95% 1,34 a 2,80);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>      | Não relatado                 |
| Morte cardiovascular (dicotômico)                          | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 336 pacientes              | 337 pacientes             | 1 ECR                          | Vieta et al., 2008  | OR: 0,363 (IC95% 0,015 a 8,942);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável               | Não relatado                 |
| <b>Quetiapina vs Risperidona</b>                           |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay J., et al., 2018 | <6 meses             | 116 pacientes              | 347 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Fraguas et al., 2008         | DM: 0,08 kg (IC95% -3,77 a 3,14);<br>I <sup>2</sup> = não relatado               | Baixo                        |
|  | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 93 pacientes               | 202 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Fraguas et al., 2008<br>Ronsley et al., 2015         | DM: -1,48 kg (IC95% -4,16 a 1,18);<br>I <sup>2</sup> = não relatado              | Baixo                        |

| Desfecho  | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados   | Resultados da meta-análise  | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|---|------------------------------|
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 104 pacientes              | 313 pacientes             | 4 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Jensen et al., 2008<br>Swadi et al., 2010             | RR: 0,91 (IC95% 0,56 a 1,44);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                                | Moderado                     |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 116 pacientes              | 347 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Correll et al., 2009<br>Fraguas et al., 2008                                  | DM: 0,04 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,34 a 1,20);<br>I <sup>2</sup> = não relatado             | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e <12 meses  | 102 pacientes              | 226 pacientes             | 4 ECRs e observacionais        | Arango et al., 2014<br>Castro-Fornieles et al., 2008<br>Fraguas et al., 2008<br>Ronsley et al., 2015 | DM: -0,32 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,56 a 1,12);<br>I <sup>2</sup> = não relatado            | Baixo                        |
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)         | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 337 pacientes              | 329 pacientes             | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | OR: 2,938 (IC95% 0,119 a 72,371);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                           | Não relatado                 |
| Acidente Vascular Cerebral (dicotômico)         | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 732 não relatado           | 732 não relatado          | 2 ECRs                         | Gaebel et al., 2010<br>Naber et al., 2013  | OR: 0,998 (IC95% 0,140 a 7,104);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                             | Não relatado                 |
| Morte cardiovascular (dicotômico)               | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 1.328 pacientes            | 1.234 pacientes           | 3 ECRs                         | Gaebel et al., 2010<br>Laties et al., 2014<br>Naber et al., 2013                                     | OR: 1,361 (IC95% 0,214 a 8,654);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                             | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Aripiprazol</b>               |                         |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 329 pacientes              | 45 pacientes              | 1 ECR                          | Gaebel et al., 2010  | <b>DM: 0,80 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,07 a 1,53);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não aplicável</b> | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Haloperidol</b>               |                         |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 221 pacientes              | 153 pacientes             | 2 ECRs                         | Crespo-Facorro et al., 2009<br>Crespo-Facorro et al., 2012<br>Keefe et al., 2006                     | DM: 1,69 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,95 a 4,34);<br>I <sup>2</sup> = não relatado             | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 121 pacientes              | 108 pacientes             | 2 ECRs                         | Crespo-Facorro et al., 2009<br>Crespo-Facorro et al., 2012<br>Perez-Iglesias et al., 2009            | DM: -0,19 mmol/L (IC95% -0,36 a -0,03);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                      | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Lurasidona</b>                |                         |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |

| Desfecho  | Revisão sistemática  | Tempo de seguimento | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|----------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--|------------------------------|
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | 202 pacientes              | 427 pacientes             | 1 ECR                          | Citrome et al., 2012  | DM: 0,80 kg/m <sup>2</sup> (IC95% 0,51 a 1,09);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável  | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | 202 pacientes              | 427 pacientes             | 1 ECR                          | Citrome et al., 2012  | DM: 0,20 mmol/L (IC95% -0,02 a 0,42);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável            | Não relatado                 |
| Acidente Vascular Cerebral (dicotômico)         | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | 202 pacientes              | 427 pacientes             | 1 ECR                          | Citrome et al., 2012  | OR: 0,70 (IC95% 0,028 a 17,309);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                 | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Olanzapina</b>                |                      |                     |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Kumar et al., 2013   | Média 12 semanas    | 41 pacientes               | 35 pacientes              | 1 ECR                          | Sikich et al., 2008   | DM: -2,30 kg (IC95% -9,97 a 5,37);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável               | Alto                         |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Kumar et al., 2013   | 12 semanas          | 9 pacientes                | 10 pacientes              | 1 ECR                          | Jensen et al., 2008   | RR: 1,48 (IC95% 0,85 a 2,58);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                    | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Kumar et al., 2013   | 12 semanas          | 19 pacientes               | 15 pacientes              | 1 ECR                          | Sikich et al., 2004   | DM: -1,40 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -5,74 a 2,94);<br>I <sup>2</sup> = 100%         | Não relatado                 |
|   | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | não relatado               | não relatado              | 3 ECRs                         | Não relatado  | DM: -0,67 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,92 a 0,59);<br>I <sup>2</sup> = não relatado | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | 275 pacientes              | 255 pacientes             | 4 ECRs                         | Crespo-Facorro et al., 2009<br>Crespo-Facorro et al., 2012<br>Findling et al., 2010<br>McEvoy et al., 2007<br>Perez-Iglesias et al., 2009 | DM: -0,12 mmol/L (IC95% -0,26 a 0,02);<br>I <sup>2</sup> = não relatado            | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | não relatado               | não relatado              | 3 ECRs                         | Não relatado  | OR: 0,82 (IC95% 0,46 a 1,45);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                     | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Paliperidona</b>              |                      |                     |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019 | >52 semanas         | 370 pacientes              | 379 pacientes             | 1 ECR                          | Fleischhacker et al., 2012  | OR: 4,13 (IC95% 0,46 a 37,13);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                   | Não relatado                 |

| Desfecho  | Revisão sistemática      | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes  | Comparador N de pacientes   | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|--------------------------|----------------------|---|---|--------------------------------|---|--|------------------------------|
| Infarto Agudo do Miocárdio (dicotômico)         | Rotella et al., 2019     | >52 semanas          | 370 pacientes   | 379 pacientes   | 1 ECR                          | Fleischhacker et al., 2012  | OR: 0,341 (IC95% 0,014 a 8,386);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável   | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Placebo</b>                   |                          |                      |   |   |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018  | Entre 6 e 12 semanas | 522 pacientes   | 475 pacientes   | 14 ECRs e observacionais       | Aman et al., 2014<br>Aman et al., 2002<br>Aman et al., 2009<br>Armenteros et al., 2007<br>Buitelaar et al., 2001<br>Findling et al., 2000<br>Haas et al., 2009<br>Hellings et al., 2006<br>Kent et al., 2013<br>Kowatch et al., 2015<br>McCracken et al., 2002<br>Shea et al., 2004<br>Snyder et al., 2002<br>Van Bellinghen et al., 2001 | <b>DM: 1,52 kg (IC95% 0,78 a 2,29);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>   | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018  | Entre 6 e <12 meses  | 239 pacientes   | 228 pacientes   | 4 ECRs e observacionais        | Luby et al., 2006<br>Martin et al., 2000<br>Nagaraj et al., 2006<br>Reyes et al., 2006  | DM: 2,86 kg (IC95% - 1,22 a 7,42);<br>I <sup>2</sup> = não relatado  | Baixo                        |
|   | Vita et al., 2025        | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado  | Não relatado  | 2 ECRs                         | Não relatado  | DMP: 0,40 (IC95% -0,48 a 1,28)<br>I <sup>2</sup> = não relatado  | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay J., et al., 2018  | Entre 6 e 12 semanas | 397 pacientes   | 333 pacientes   | 6 ECRs e observacionais        | Berger et al. 2008<br>Haas et al. 2009<br>Kent et al., 2013<br>Kowatch et al., 2015<br>Reyes et al., 2006<br>Snyder et al., 2002  | <b>DM: 0,68 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,27 a 1,18);</b><br><b>I<sup>2</sup> = não relatado</b>   | Moderado                     |
|   | Pillay J., et al., 2018* | Entre 6 e <12 meses  | N <sup>Reyes</sup> =209 pacientes<br>N <sup>Martin</sup> = não relatado | N <sup>Reyes</sup> =196 pacientes<br>N <sup>Martin</sup> = não relatado | 2 ECRs e observacionais        | Reyes et al., 2006<br>Martin et al., 2000   | Reyes et al., 2006<br>DM: 0,70 kg/m <sup>2</sup> (IC95% 0,49 a 0,91);<br><br>Martin et al., 2000<br>DM: 1,80 kg/m <sup>2</sup> (IC95% - 0,61 a 4,21);<br>I <sup>2</sup> = não relatado | Baixo                        |

| Desfecho  | Revisão sistemática  | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados                       | Resultados da meta-análise  | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|----------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|--|---|------------------------------|
|   | Vita et al., 2025    | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado               | Não relatado              | 2 ECRs                         | Não relatado                               | DMP: 0,36 (IC95% -1,08 a 1,80)<br>I <sup>2</sup> = não relatado                   | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 285 pacientes              | 282 pacientes             | 2 ECRs                         | Quiroz et al., 2010<br>Vieta et al., 2012  | OR: 3,94 (IC95% 0,43 a 35,87);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                   | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Vita et al., 2025    | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado               | Não relatado              | 1 ECR                          | Não relatado                               | RR: 2,26 (IC95% 0,67 a 7,63)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável                    | Não relatado                 |
| <b>Risperidona vs Quetiapina</b>                |                      |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Kumar et al., 2013   | 12 semanas           | 9 pacientes                | 10 pacientes              | 1 ECR                          | Jensen et al., 2008                        | RR: 1,78 (IC95% 0,92 a 3,44);<br>I <sup>2</sup> = 100%                            | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 472 pacientes              | 471 pacientes             | 2 ECRs                         | Gaebel et al., 2010<br>McEvoy et al., 2007 | DM: 0,19 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,20 a 0,59);<br>I <sup>2</sup> = não relatado | Não relatado                 |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 536 pacientes              | 529 pacientes             | 2 ECRs                         | McEvoy et al., 2007<br>Naber et al., 2013  | DM: 0,03 mmol/L (IC95% -0,08 a 0,15);<br>I <sup>2</sup> = não relatado            | Não relatado                 |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | não relatado               | não relatado              | 3 ECRs                         | Não relatado                               | OR: 1,52 (IC95% 0,79 a 2,94);<br>I <sup>2</sup> = não relatado                    | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Amissulprida</b>              |                      |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 82 pacientes               | 104 pacientes             | 1 ECR                          | Kahn et al., 2008                          | DM: -0,30 mmol/L (IC95% -0,56 a -0,04);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável         | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Aripiprazol</b>               |                      |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Morte cardiovascular (dicotômico)               | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 62 pacientes               | 78 pacientes              | 1 ECR                          | Crespo-Facorro et al., 2014                | OR: 0,413 (IC95% 0,017 a 10,323);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável               | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Haloperidol</b>               |                      |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 82 pacientes               | 103 pacientes             | 1 ECR                          | Kahn et al., 2008                          | DM: -0,20 mmol/L (IC95% -0,52 a 0,12);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável          | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Olanzapina</b>                |                      |                      |                            |                           |                                |  |   |                              |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | Rotella et al., 2019 | >52 semanas          | 82 pacientes               | 105 pacientes             | 1 ECR                          | Kahn et al., 2008                          | DM: -0,30 mmol/L (IC95% -0,57 a -0,03);   | Não relatado                 |



| Desfecho  | Revisão sistemática     | Tempo de seguimento  | Intervenção N de pacientes | Comparador N de pacientes | Número de estudos/delineamento | Estudos considerados  | Resultados da meta-análise   | Certeza da evidência (GRADE) |
|---|-------------------------|----------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------------|---|--|------------------------------|
|   |                         |                      |                            |                           |                                |   | I <sup>2</sup> = não aplicável                                       |                              |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 185 pacientes              | 336 pacientes             | 1 ECR                          | Lieberman et al., 2005  | OR: 0,79 (IC95% 0,39 a 1,61);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável      | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Placebo</b>                   |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay J., et al., 2018 | Entre 6 e 12 semanas | 246 pacientes              | 114 pacientes             | 3 ECRs e observacionais        | Findling et al., 2013<br>Findling et al., 2013<br>Sallee et al., 2000 | DM: -0,10 kg (IC95% - 1,34 a 1,13);<br>I <sup>2</sup> = não relatado | Moderado                     |
|   | Vita et al., 2025       | 4 semanas            | Não relatado               | Não relatado              | 2 ECRs                         | DelBello et al., 2008<br>Findling et al., 2022                        | DMP: -0,22 (IC95% -1,02 a 0,58)<br>I <sup>2</sup> = não relatado     | Não relatado                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Vita et al., 2025       | 4 semanas            | Não relatado               | Não relatado              | 1 ECR                          | Não relatado  | DMP: -0,11 (IC95% -2,08 a 1,85)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável    | Não relatado                 |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (dicotômico) | Vita et al., 2025       | Entre 3 e 12 semanas | Não relatado               | Não relatado              | 1 ECR                          | Não relatado  | RR: 1,99 (IC95% 0,56 a 7,04)<br>I <sup>2</sup> = não aplicável       | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Quetiapina</b>                |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 185 pacientes              | 337 pacientes             | 1 ECR                          | Lieberman et al., 2005  | OR: 1,61 (IC95% 0,72 a 3,57);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável      | Não relatado                 |
| <b>Ziprasidona vs Risperidona</b>               |                         |                      |                            |                           |                                |   |  |                              |
| Incidência de diabetes (dicotômico)             | Rotella et al., 2019    | >52 semanas          | 185 pacientes              | 341 pacientes             | 1 ECR                          | Lieberman et al., 2005  | OR: 1,06 (IC95% 0,51 a 2,20);<br>I <sup>2</sup> = não aplicável      | Não relatado                 |

DM: diferença média; DMP: diferença média padronizada; ECR: ensaio clínico randomizado; IC95%: intervalo de confiança de 95%; IMC: índice de massa corporal; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; vs: *versus*.

Resultados sobre eventos adversos cardiometabólicos de aripiprazol e lurasidona em metanálises em rede – resultados estatisticamente significativos estão descritos em negrito, medicamentos NÃO disponíveis no SUS para transtorno bipolar estão em vermelho

| Desfecho  | Revisão sistemática | Tempo de seguimento | Resultado da meta-análise                            |
|---|---------------------|---------------------|--|
| <b>Asenapina vs Aripiprazol</b>                 |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: 0,24 kg (IC95% -1,65 a 2,12)                     |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: 0,21 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,31 a 0,70)      |
| <b>Clozapina vs Aripiprazol</b>                 |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: 1,50 kg (IC95% -0,55 a 3,58)                     |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 1,65 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,21 a 3,05)</b> |
| <b>Aripiprazol vs Haloperidol</b>               |                     |                     |  |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)   | Zhu et al., 2017    | 4 a 12 semanas      | DMP: 0,17 kg (IC95% -0,10 a 1,33)                    |
| <b>Haloperidol vs Aripiprazol</b>               |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: 0,10 kg (IC95% -1,30 a 1,49)                     |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: -0,73 kg (IC95% -1,80 a 0,35)                    |
| <b>Aripiprazol vs Olanzapina</b>                |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Zhu et al., 2017    | 4 a 12 semanas      | DMP: 0,80 kg (IC95% -0,24 a 1,84)                    |
| <b>Olanzapina vs Aripiprazol</b>                |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 3,24 kg (IC95% 2,38 a 4,17)</b>               |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 1,19 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,90 a 2,56)</b> |
| <b>Paliperidona vs Aripiprazol</b>              |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | DM: 0,84 kg (IC95% -0,53 a 2,26)                     |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 0,70 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,14 a 1,26)</b> |
| <b>Aripiprazol vs Placebo</b>                   |                     |                     |  |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 0,88 kg (IC95% 0,26 a 1,50)</b>               |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017 | Não relatado        | <b>DM: 0,32 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,11 a 0,55)</b> |
| <b>Quetiapina vs Aripiprazol</b>                |                     |                     |  |

| Desfecho  | Revisão sistemática   | Tempo de seguimento | Resultado da meta-análise                               |
|---|-----------------------|---------------------|---|
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: 0,37 kg (IC95% -0,58 a 1,27)                        |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: 0,16 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,30 a 0,49)         |
| <b>Aripiprazol vs Risperidona</b>               |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Zhu et al., 2017      | 4 a 12 semanas      | DMP: 0,10 kg (IC95% -0,59 a 0,79)                       |
| <b>Risperidona vs Aripiprazol</b>               |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | <b>DM: 0,98 kg (IC95% 0,25 a 1,75)</b>                  |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | <b>DM: 0,27 kg/m<sup>2</sup> (IC95% 0,01 a 0,56)</b>    |
| <b>Ziprasidona vs Aripiprazol</b>               |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,98 kg (IC95% -2,28 a 0,32)                       |
| <b>Lurasidona vs Aripiprazol</b>                |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,43 kg (IC95% -2,27 a 1,41)                       |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,17 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,67 a 0,29)        |
| <b>Lurasidona vs Asenapina</b>                  |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,67 kg (IC95% -3,16 a 1,82)                       |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,38 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,01 a 0,24)        |
| <b>Lurasidona vs Clozapina</b>                  |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -1,93 kg (IC95% -4,59 a 0,69)                       |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | <b>DM: -1,82 kg/m<sup>2</sup> (IC95% -3,28 a -0,35)</b> |
| <b>Lurasidona vs Haloperidol</b>                |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,25 kg (IC95% -2,75 a 1,71)                       |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: 0,56 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,60 a 1,67)         |
| <b>Lurasidona vs Olanzapina</b>                 |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                        | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | <b>DM: -3,66 kg (IC95% -5,59 a -1,85)</b>               |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo) | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -1,35 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,95 a 0,94)        |
| <b>Lurasidona vs Olanzapina e fluoxetina</b>    |                       |                     |   |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)   | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | OR: 0,03 kg (IC95% 0,00 a 0,10)                         |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)       | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: 2,11 kg (IC95% -1,56 a 5,77)                        |

| Desfecho   | Revisão sistemática   | Tempo de seguimento | Resultado da meta-análise                         |
|--|-----------------------|---------------------|---|
| <b>Lurasidona vs Paliperidona</b>                          |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -1,27 kg (IC95% -3,50 a 0,93)                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)            | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,88 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -1,62 a -0,16) |
| <b>Lurasidona vs Placebo</b>                               |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: 0,45 kg (IC95% -1,28 a 2,19)                  |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)              | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | OR: 0,82 (IC95% 0,22 a 2,13)                      |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)                  | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: 2,10 mg/dL (IC95% -0,52 a 4,73)               |
| Alteração do LDL-colesterol em relação ao basal (contínuo) | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: -5,90 mg/dL (IC95% -10,51 a -1,30)            |
| <b>Lurasidona vs Quetiapina</b>                            |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,80 kg (IC95% -2,64 a 1,10)                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)            | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,34 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,81 a -0,27) |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)              | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | OR: 0,43 (IC95% 0,07 a 1,46)                      |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)                  | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: 3,20 mg/dL (IC95% -1,17 a 7,56)               |
| Alteração do LDL-colesterol em relação ao basal (contínuo) | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: -5,21 mg/dL (IC95% -12,41 a 1,90)             |
| <b>Lurasidona vs Risperidona</b>                           |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -1,40 kg (IC95% -3,23 a 0,37)                 |
| Alteração no IMC em relação ao basal (contínuo)            | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: -0,45 kg/m <sup>2</sup> (IC95% -0,95 a 0,00)  |
| <b>Lurasidona vs Ziprasidona</b>                           |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Pillay et al., 2017   | Não relatado        | DM: 0,55 kg (IC95% -1,54 a 2,63)                  |
| <b>Olanzapina e fluoxetina vs Lurasidona</b>               |                       |                     |   |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)              | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | OR: 75,85 (IC95% 9,86 a 306,60)                   |
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)                  | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: -2,11 mg/dL (IC95% -5,77 a 1,56)              |
| <b>Quetiapina vs Aripiprazol</b>                           |                       |                     |   |
| Ganho de peso (contínuo)                                   | Zhu et al., 2017      | 4 a 12 semanas      | DMP: 0,07 kg (IC95% -0,96 a 1,10)                 |
| <b>Quetiapina vs Lurasidona</b>                            |                       |                     |   |
| Ganho de peso acima de 7% do basal (contínuo)              | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | OR: 4,35 (IC95% 0,69 a 15,36)                     |

| Desfecho   | Revisão sistemática   | Tempo de seguimento | Resultado da meta-análise            |
|--|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|
| Alteração da glicemia em jejum (contínuo)                  | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: -3.20 mg/dL (IC95% -7,56 a 1,17) |
| Alteração do LDL-colesterol em relação ao basal (contínuo) | DelBello et al., 2022 | 6 a 8 semanas       | DM: 5,21 mg/dL (IC95% -1,90 a 12,41) |

## 4. Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Publicado em 24 de setembro de 2014. Atualizada em 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
2. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19(1):2-58.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2018;20(2):97-170.
4. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica: Para el tratamiento de personas desde el primer episodio de Esquizofrenia. Chile, Santiago: MINSAL, 2013. Atualizada em 2019. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-563354>.
5. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder. Department of Veterans Affairs Department of Defense. 2023. Disponível em: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/bd/VA-DoD-CPG-BD-Full-CPGFinal508.pdf>.
6. Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, Young A, Yatham L, Blier P, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 3: The Clinical Guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017;20(2):180-95.
7. Collaborators GBDMD. Supplementary appendix. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; published online Jan 10. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00395-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00395-3).
8. Collaborators GBDMD. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry*. 2022;9(2):137-50.
9. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
10. Berardelli I, Rogante E, Sarubbi S, Erbuto D, Cifrodelli M, Concolato C, et al. Is Lethality Different between Males and Females? Clinical and Gender Differences in Inpatient Suicide Attempters. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(20).
11. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet*. 2016;387(10024):1227-39.
12. Henderson JP, Mellin C, Patel F. Suicide - a statistical analysis by age, sex and method. *J Clin Forensic Med*. 2005;12(6):305-9.
13. Beautrais AL. A case control study of suicide and attempted suicide in older adults. *Suicide Life Threat Behav*. 2002;32(1):1-9.
14. Murphy GE. Why women are less likely than men to commit suicide. *Compr Psychiatry*. 1998;39(4):165-75.
15. Canetto SS, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide Life Threat Behav*. 1998;28(1):1-23.
16. Callanan VJ, Davis MS. Gender differences in suicide methods. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2012;47(6):857-69.
17. Tsirigotis K, Gruszczynski W, Tsirigotis M. Gender differentiation in methods of suicide attempts. *Med Sci Monit*. 2011;17(8):PH65-70.
18. Castelo M.S., Carvalho E.R., Gerhard E.S., Costa C.M.C., Ferreira E.D., Carvalho A.F. Validity of the Mood Disorder Questionnaire in a Brazilian psychiatric population. *Braz J*



Psychiatry [Internet]. 2010; Dec; 32(4): 424–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000024>.

19. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5. Porto Alegre, 2014. 5ª Ed, 123-154.
20. Birmaher B, Axelson D, Goldstein B, Strober M, Gill MK, Hunt J, et al. Four-year longitudinal course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders: the Course and Outcome of Bipolar Youth (COBY) study. *Am J Psychiatry*. 2009;166(7):795-804.
21. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):638-46.
22. Teatero ML, Mazmanian D, Sharma V. Effects of the menstrual cycle on bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014;16(1):22-36.
23. Sharma V, Mazmanian D, Eccles H. Relationship of Premenstrual Dysphoric Disorder With Bipolar Disorder: A Systematic Review. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6).
24. El Dahr Y, de Azevedo Cardoso T, Syan SK, Caropreso L, Minuzzi L, Smith M, et al. Investigating biological rhythms disruptions across the menstrual cycle in women with comorbid bipolar disorder and premenstrual dysphoric disorder. *Arch Womens Ment Health*. 2022;25(2):345-53.
25. Jang D, Elfenbein HA. Menstrual Cycle Effects on Mental Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Arch Suicide Res*. 2019;23(2):312-32.
26. Reilly TJ, Sagnay de la Bastida VC, Joyce DW, Cullen AE, McGuire P. Exacerbation of Psychosis During the Perimenstrual Phase of the Menstrual Cycle: Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2020;46(1):78-90.
27. Cipriani A, Barbui C, Salanti G, Rendell J, Brown R, Stockton S, et al. Comparative efficacy and acceptability of antimanic drugs in acute mania: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2011;378(9799):1306-15.
28. Correll CU, Solmi M, Veronese N, Bortolato B, Rosson S, Santonastaso P, Thapa-Chhetri N, Fornaro M, Gallicchio D, Collantoni E, Pigato G, Favaro A, Monaco F, Kohler C, Vancampfort D, Ward PB, Gaughran F, Carvalho AF, Stubbs B. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry*. 2017 Jun;16(2):163-180. doi: 10.1002/wps.20420. Erratum in: *World Psychiatry*. 2018 Feb;17(1):120. doi: 10.1002/wps.20503. PMID: 28498599; PMCID: PMC5428179.
29. Lindekilde N, Rutters F, Erik Henriksen J, Lasgaard M, Schram MT, Rubin KH, et al. Psychiatric disorders as risk factors for type 2 diabetes: An umbrella review of systematic reviews with and without meta-analyses. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;176:108855.
30. Ma T, Mackinnon T, Dean K. The prevalence of cardiometabolic disease in people with psychotic disorders in secure settings – a systematic review. *The Journal of Forensic Psychiatry & Psychology*. 2020;32:1-27.
31. Garrido-Torres N, Rocha-Gonzalez I, Alameda L, Rodriguez-Gangoso A, Vilches A, Canal-Rivero M, Crespo-Facorro B, Ruiz-Veguilla M. Metabolic syndrome in antipsychotic-naïve patients with first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2021 Oct;51(14):2307-2320. doi: 10.1017/S0033291721002853.
32. Pillay J, Boylan K, Newton A, Hartling L, Vandermeer B, Nuspl M, et al. Harms of Antipsychotics in Children and Young Adults: A Systematic Review Update. *Can J Psychiatry*. 2018;63(10):661-78.
33. National Institute for Health and Care Excellence. Aripiprazole for treating moderate to severe manic episodes in adolescents with bipolar I disorder. Technology appraisal guidance; Reference number: TA292. Publicado em 24 Julho 2013. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta292/chapter/1-Recommendations>.
34. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis: Efficacy and Safety of Second-Generation Antipsychotics in Youths With Bipolar Depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2022;61(2):243-54.

35. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020;269:154-84.
36. Kadakia A, Dembek C, Heller V, Singh R, Uyei J, Hagi K, et al. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics for acute bipolar depression: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2021;21(1):249.
37. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f3646.
38. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2005;162(10):1805-19.
39. Brasil, Ministério da saúde. Resolução RDC nº 140, de 29 de maio de 2003. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0140\\_29\\_05\\_2003.html](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2003/rdc0140_29_05_2003.html).
40. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Ácido valproico [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/detalhe/475939?nomeProduto=valproato%20de%20s%C3%B3dio>.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de amitriptilina, comprimido revestido 25mg [Bula]. Acesso em: 22 de agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20AMITRIPTILINA&categoriasRegulatorias=11,1,2,3,4,12,5,6,10,7,8>.
42. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbamazepina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=carbamazepina>.
43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Carbonato de lítio [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CARBONATO%20DE%20L%C3%8DTIO>.
44. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de clomipramina, comprimido revestido 25mg [Bula]. Acesso em: 22 de agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20clomipramina&categoriasRegulatorias=11,1,2,3,4,12,5,6,10,7,8>.
45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de clorpromazina [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20clorpromazina>.
46. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Clozapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=clozapina>.
47. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Decanoato de haloperidol [Bula]. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=decanoato%20de%20haloperidol>.
48. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fluoxetina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=CLORIDRATO%20DE%20FLUOXETINA>.
49. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Haloperidol [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=haloperidol>.
50. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lamotrigina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=lamotrigina>.
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cloridrato de nortriptilina, cápsula dura 25mg [Bula]. Acesso em: 22 de agosto de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=cloridrato%20de%20nortriptilina&categoriasRegulatorias=11,1,2,3,4,12,5,6,10,7,8>.
52. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Olanzapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=olanzapina>.

53. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Quetiapina [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=HEMIFUMARATO%20DE%20QUETIAPINA>.
54. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Risperidona [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=risperidona>.
55. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Publicado em 17 de dezembro de 2014. Disponível em: [www.nice.org.uk/guidance/cg192](http://www.nice.org.uk/guidance/cg192)
56. Brasil, Ministério da saúde. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 770, de 12 de dezembro de 2022. Estabelece frases de alerta para substâncias, classes terapêuticas e listas de controle em bulas e embalagem de medicamentos. Brasília; 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-770-de-12-de-dezembro-de-2022-450308284>
57. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Midazolam solução injetável [Bula]. Acesso em: 10 de abril de 2023. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=MIDAZOLAM>.
58. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Valproic Acid. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/ValproicAcid\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/ValproicAcid_MedicationSheet2022.pdf).
59. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Carbamazepine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Carbamazepine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Carbamazepine_MedicationSheet2022.pdf).
60. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Lithium. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lithium\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lithium_MedicationSheet2022.pdf).
61. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Clozapine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Clozapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Clozapine_MedicationSheet2022.pdf).
62. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Lamotrigine. Canada; April 2022. Acesso em: 1 de junho de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lamotrigine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Lamotrigine_MedicationSheet2022.pdf).
63. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Olanzapine. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Olanzapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Olanzapine_MedicationSheet2022.pdf).
64. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Quetiapine. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Quetiapine\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Quetiapine_MedicationSheet2022.pdf).
65. British Columbia Children's Kelty Mental Health Resource Centre. Risperidone. Canada; April 2022. Acesso em: 31 de maio de 2023. Disponível em: [https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Risperidone\\_MedicationSheet2022.pdf](https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resources/Risperidone_MedicationSheet2022.pdf).
66. Goldstein BI, Birmaher B, Carlson GA, DelBello MP, Findling RL, Fristad M, et al. The International Society for Bipolar Disorders Task Force report on pediatric bipolar disorder: Knowledge to date and directions for future research. *Bipolar Disord.* 2017;19(7):524-43.
67. McClellan J, Kowatch R, Findling RL, Work Group on Quality I. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with bipolar disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007;46(1):107-25.
68. Findling RL, Stepanova E, Youngstrom EA, Young AS. Progress in diagnosis and treatment of bipolar disorder among children and adolescents: an international perspective. *Evid Based Ment Health.* 2018;21(4):177-81.
69. The American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.

70. Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Renome 2024 [recurso eletrônico] – Brasília; MS, 2024. 252 p. Disponível em: [https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao\\_nacional\\_medicamentos\\_2024.pdf](https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2024.pdf).
71. Nolen WA, Licht RW, Young AH, Malhi GS, Tohen M, Vieta E, et al. What is the optimal serum level for lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder? A systematic review and recommendations from the ISBD/IGSLI Task Force on treatment with lithium. *Bipolar Disord*. 2019;21(5):394-409.
72. Vilela JA, Crippa JA, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Braz J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.
73. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
74. MEDSCAPE. Young Mania Rating Scale (YMRS): 11 question scale to grade the severity of mania. Acesso em: 8 de junho de 2023. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/473/young-mania-rating-scale-ymrs>.
75. TABWIN. Dispensação de medicamentos para Transtorno Afetivo Bipolar em menores de 18 anos, de 2016 a 2020, no Brasil. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/transferencia-de-arquivos/>.
76. Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D or HDRS). Determine severity of depression. Calculator is created by QxMD. 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/146/hamilton-depression-rating-scale-ham-d-or-hdrs#>.
77. Young Mania Rating Scale (YMRS). 11 question scale to grade the severity of mania. Calculator is created by QxMD. 2020. Disponível em: <https://reference.medscape.com/calculator/473/young-mania-rating-scale-ymrs>.
78. Adult Bipolar Mania. An International, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Phase IV Study of the Safety and Efficacy of Lithium Versus Placebo as an Add on to SEROQUEL XR (Quetiapine Fumarate) in Adult Patients With Acute Mania. Acesso em: 13 de junho de 2023. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00931723. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931723>.
79. Gonzalez-Pinto A, Mosquera F, Reed C, Novick D, Barbeito S, Vega P, et al. Validity and reliability of the Hamilton depression rating scale (5 items) for manic and mixed bipolar disorders. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(9):682-6.
80. Gallucci Neto J., Campos Júnior M.S., Hübner C. Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D): revisão dos 40 anos de sua utilização. *Revista Faculdade Ciências Médicas Sorocaba*. [Internet]. 25º de maio de 2007; 3(1):10-4. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/259>.
81. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
82. Fernandes F, Carneiro A, Campos RN, Soeiro-de-Souza MG, Barros VB, Moreno RA. SIGMA-VB: Validity and reliability of the Brazilian Portuguese version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale using the Structured Interview Guide for the MADRS. *Braz J Psychiatry*. 2019;41(4):297-302.
83. Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Acesso em: 12 de junho de 2023. Disponível em: <https://www.veale.co.uk/wp-content/uploads/2010/10/MADRS.pdf>.
84. Aripiprazole (Abilify): Depression, Major Depressive Disorder (MDD). Appendix 5. Validity of outcome measures. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK409740/#:~:text=Montgomery%E2%80%93Asberg%20Depression%20Rating%20Scale,-Next%20to%20the&text=This%20scale%20is%20clinician%20rated,indicative%20of%20greater%20depressive%20symptomology>.



85. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord.* 2009;11(6):559-95.
86. Conselho Federal de Farmácia. RESOLUÇÃO N° 585, de 29 de agosto de 2013. Ementa: Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências. Disponível em: <https://www.cff.org.br/userfiles/file/resolucoes/585.pdf>.
87. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Fonte dos dados: Brasil, Ministério da Saúde, Departamento de informática do SUS, SIH/SUS. DATASUS. Auditoria própria. Acesso em: 2 de maio de 2023. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
88. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde – Brasília, DF; 2014; 72 p. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_sistema\\_grade.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf).
89. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 2016;5(1):210.
90. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71.
91. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2021;55(1):7-117.
92. Brasil, Ministério da Saúde. Portaria n° 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Disponível em: [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt\\_transtornoafetivobipolar\\_tipoi.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/pcdt/arquivos/2016/pcdt_transtornoafetivobipolar_tipoi.pdf)
93. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
94. Amerio A, Russo D, Miletto N, Aguglia A, Costanza A, Benatti B, et al. Polypharmacy as maintenance treatment in bipolar illness: A systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2021;144(3):259-76.
95. Atkin T, Nunez N, Gobbi G. Practitioner Review: The effects of atypical antipsychotics and mood stabilisers in the treatment of depressive symptoms in paediatric bipolar disorder. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017;58(8):865-79.
96. Bartoli F, Dell'Osso B, Crocamo C, Fiorillo A, Ketter TA, Suppes T, et al. Benefits and harms of low and high second-generation antipsychotics doses for bipolar depression: A meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2017;88:38-46.
97. Besag FMC, Vasey MJ, Sharma AN, Lam ICH. Efficacy and safety of lamotrigine in the treatment of bipolar disorder across the lifespan: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021;11:20451253211045870.
98. Burgess S, Geddes J, Hawton K, Townsend E, Jamison K, Goodwin G. Lithium for maintenance treatment of mood disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001(3):CD003013.
99. Butler M, Urosevic S, Desai P, et al. Treatment for Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2018 Aug. (Comparative Effectiveness Review, No. 208.) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532183/>.
100. Cai L, Chen G, Yang H, Bai Y. Efficacy and safety profiles of mood stabilizers and antipsychotics for bipolar depression: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol.* 2023;38(4):249-60.
101. Ceron-Litvoc D, Soares BG, Geddes J, Litvoc J, de Lima MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Hum Psychopharmacol.* 2009;24(1):19-28.

102. Chiesa A, Chierzi F, De Ronchi D, Serretti A. Quetiapine for bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(2):76-90.
103. Cipriani A, Rendell JM, Geddes JR. Haloperidol alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD004362.
104. Cipriani A, Rendell J, Geddes JR. Olanzapine in the long-term treatment of bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol.* 2010;24(12):1729-38.
105. Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2020;125:21-7.
106. Derry S, Moore RA. Atypical antipsychotics in bipolar disorder: systematic review of randomised trials. *BMC Psychiatry.* 2007;7:40.
107. Duffy A, Heffer N, Goodday SM, Weir A, Patten S, Malhi GS, et al. Efficacy and tolerability of lithium for the treatment of acute mania in children with bipolar disorder: A systematic review: A report from the ISBD-IGSLi joint task force on lithium treatment. *Bipolar Disord.* 2018;20(7):583-93.
108. Fornaro M, Stubbs B, De Berardis D, Perna G, Valchera A, Veronese N, et al. Atypical Antipsychotics in the Treatment of Acute Bipolar Depression with Mixed Features: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials. *Int J Mol Sci.* 2016;17(2):241.
109. Fountoulakis KN, Vieta E, Schmidt F. Aripiprazole monotherapy in the treatment of bipolar disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord.* 2011;133(3):361-70.
110. Haenen N, Kamperman AM, Prodan A, Nolen WA, Boks MP, Wesseloo R. The efficacy of lamotrigine in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2024;26(5):431-41.
111. Hashimoto Y, Kotake K, Watanabe N, Fujiwara T, Sakamoto S. Lamotrigine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;9(9):CD013575.
112. Hesapcioglu ST, Kasak M, Abursu H, Kafali S, Ceylan MF, Akyol M. A systematic review and network meta-analysis on comparative efficacy, acceptability, and safety of treatments in acute bipolar mania in youths. *J Affect Disord.* 2024;349:438-51.
113. Hong Y, Huang W, Cao D, Xu J, Wei H, Zhang J, et al. A cumulative Bayesian network meta-analysis on the comparative efficacy of pharmacotherapies for mania over the last 40 years. *Psychopharmacology (Berl).* 2022;239(10):3367-75.
114. Hsu TW, Thompson T, Solmi M, Vieta E, Yang FC, Tseng PT, et al. Variability and efficacy in treatment effects on manic symptoms with lithium, anticonvulsants, and antipsychotics in acute bipolar mania: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2022;54:101690.
115. Huang W, He S, Liu M, Xu J. Comparative efficacy, safety, and tolerability of pharmacotherapies for acute mania in adults: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry.* 2025;30(3):838-47.
116. Janiri D, Moccia L, Montanari S, Zani V, Prinari C, Monti L, et al. Use of Lithium in Pediatric Bipolar Disorders and Externalizing Childhood- related Disorders: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Neuropharmacol.* 2023;21(6):1329-42.
117. Jochim J, Rifkin-Zybutz RP, Geddes J, Cipriani A. Valproate for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;10(10):CD004052.
118. Kishi T, Oya K, Iwata N. Long-Acting Injectable Antipsychotics for Prevention of Relapse in Bipolar Disorder: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19(9).
119. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, et al. Mood stabilizers and/or antipsychotics for bipolar disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Psychiatry [Internet].* 2020a; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/a5d3233fcb9f3ebe6e9df14c271f61dbc1d87687>.
120. Kishi T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Mishima K, Iwata N. Recurrence rates in stable bipolar disorder patients after drug discontinuation v. drug maintenance: a systematic



- review and meta-analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2020b;1–9. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/ef9d527a39a8d163e1ae7b71e8a33a162394612b>.
121. Kishi T, Sakuma K, Okuya M, Matsuda Y, Esumi S, Hashimoto Y, et al. Effects of a conventional mood stabilizer alone or in combination with second-generation antipsychotics on recurrence rate and discontinuation rate in bipolar I disorder in the maintenance phase: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo. *Bipolar Disord* [Internet]. 2021; Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/df3e336a19ff89c497faf6fa87557f07a9c4a4f8>.
  122. Kishi T, Ikuta T, Matsuda Y, Sakuma K, Okuya M, Nomura I, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2022 Feb 12;27(2):1136–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01334-4>.
  123. Kishi T, Citrome L, Sakuma K, Iwata N. A comparison of recurrence rates after discontinuation of second-generation antipsychotic long-acting injectable versus corresponding oral antipsychotic in the maintenance treatment of bipolar disorder: A systematic review. *Psychiatry Res*. 2024;333:115761.
  124. Kong L, Wang H, Yan N, Xu C, Chen Y, Zeng Y, et al. Effect of antipsychotics and mood stabilisers on metabolism in bipolar disorder: a network meta-analysis of randomised-controlled trials. *EClinicalMedicine*. 2024;71:102581.
  125. Lao KS, He Y, Wong IC, Besag FM, Chan EW. Tolerability and Safety Profile of Cariprazine in Treating Psychotic Disorders, Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *CNS Drugs*. 2016;30(11):1043-54.
  126. Li D-J, Tseng P-T, Stubbs B, Chu C-S, Chang H-Y, Vieta E, et al. Efficacy, safety and tolerability of aripiprazole in bipolar disorder: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2017;79:289-301.
  127. Lin YW, Chen YB, Hung KC, Liang CS, Tseng PT, Carvalho AF, et al. Efficacy and acceptability of lurasidone for bipolar depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Ment Health*. 2024;27(1).
  128. Lindstrom L, Lindstrom E, Nilsson M, Hoistad M. Maintenance therapy with second generation antipsychotics for bipolar disorder - A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017;213:138-50.
  129. Liu HY, Potter MP, Woodworth KY, Yorks DM, Petty CR, Wozniak JR, et al. Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011;50(8):749-62 e39.
  130. Maneeton B, Putthisri S, Maneeton N, Woottiluk P, Suttajit S, Charnsil C, et al. Quetiapine monotherapy versus placebo in the treatment of children and adolescents with bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1023-32.
  131. Martins-Correia J, Fernandes LA, Kenny R, Salas B, Karmani S, Inskip A, et al. Cariprazine in the acute treatment of unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2024;362:297-307.
  132. McKnight RF, de La Motte de Broons de Vauvert S, Chesney E, Amit BH, Geddes J, Cipriani A. Lithium for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;6(6):CD004048.
  133. Meduri M, Gregoraci G, Baglivo V, Balestrieri M, Isola M, Brambilla P. A meta-analysis of efficacy and safety of aripiprazole in adult and pediatric bipolar disorder in randomized controlled trials and observational studies. *J Affect Disord*. 2016;191:187-208.
  134. Miura T, Noma H, Furukawa TA, Mitsuyasu H, Tanaka S, Stockton S, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2014;1(5):351-9.
  135. Ogasawara M, Takeshima M, Esaki Y, Kaneko Y, Utsumi T, Aoki Y, et al. Comparison of the efficacy and safety of quetiapine and lithium for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022;42(4):410-20.

136. Oya K, Sakuma K, Esumi S, Hashimoto Y, Hatano M, Matsuda Y, et al. Efficacy and safety of lithium and lamotrigine for the maintenance treatment of clinically stable patients with bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials with an enrichment design. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2019;39(3):241-6.
137. Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, Verdolini N, Murru A, Goikolea JM, et al. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2019;29(4):457-70.
138. Patel RS, Veluri N, Patel J, Patel R, Machado T, Diler R. Second-Generation Antipsychotics in Management of Acute Pediatric Bipolar Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2021;31(8):521-30.
139. Pinto JV, Saraf G, Vigo D, Keramatian K, Chakrabarty T, Yatham LN. Cariprazine in the treatment of Bipolar Disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2020;22(4):360-71.
140. Prajapati AR, Wilson J, Song F, Maidment I. Second-generation antipsychotic long-acting injections in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord*. 2018;20(8):687-96.
141. Rakofsky JJ, Lucido MJ, Dunlop BW. Lithium in the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2022;308:268-80.
142. Rapinesi C, Kotzalidis GD, Mazzarini L, Brugnoli R, Ferracuti S, De Filippis S, et al. Long-Acting Injectable (LAI) Aripiprazole Formulations in the Treatment of Schizophrenia and Bipolar Disorder: a Systematic Review. *Clin Drug Investig*. 2019;39(8):713-35.
143. Ratheesh A, Hett D, Romain J, Wong E, Berk L, Conus P, et al. A systematic review of interventions in the early course of bipolar disorder I or II: a report of the International Society for Bipolar Disorders Taskforce on early intervention. *Int J Bipolar Disord*. 2023;11(1):1.
144. Scherk H, Pajonk FG, Leucht S. Second-generation antipsychotic agents in the treatment of acute mania: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(4):442-55.
145. Severus E, Taylor MJ, Sauer C, Pfennig A, Ritter P, Bauer M, et al. Lithium for prevention of mood episodes in bipolar disorders: systematic review and meta-analysis. *Int J Bipolar Disord*. 2014;2:15.
146. Silva MT, Zimmermann IR, Galvao TF, Pereira MG. Olanzapine plus fluoxetine for bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;146(3):310-8.
147. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH, LA S, et al. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007a;9(4):394–412. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/653c4516747c6796d31163fae819beb2d3b5df0b>.
148. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* [Internet]. 2007b;9(6):551–60. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/c164cd2eabe74bf4dc35f7954a3192a20f511fd0>.
149. Smith LA, Cornelius VR, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH, Bowden CL. Valproate for the treatment of acute bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2010 Apr;122(1-2):1-9. doi: 10.1016/j.jad.2009.10.033. .
150. Strawbridge R, Kurana S, Kerr-Gaffney J, Jauhar S, Kaufman KR, Yalin N, et al. A systematic review and meta-analysis of treatments for rapid cycling bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2022;146(4):290-311.
151. Strawbridge R, Kerr-Gaffney J, Bessa G, Loschi G, Freitas HLO, Pires H, et al. Identifying the neuropsychiatric health effects of low-dose lithium interventions: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023;144:104975.
152. Tajika A, Hori H, Iga JI, Koshikawa Y, Ogata H, Ogawa Y, et al. Mood Stabilizers and Antipsychotics for Acute Mania: Systematic Review and Meta-Analysis of Augmentation Therapy vs Monotherapy From the Perspective of Time to the Onset of Treatment Effects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25(10):839-52.

153. Van Lieshout RJ, MacQueen GM. Efficacy and acceptability of mood stabilisers in the treatment of acute bipolar depression: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2010;196(4):266-73.
154. Vasudev A, Macritchie K, Watson S, Geddes JR, Young AH. Oxcarbazepine in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;2008(1):CD005171.
155. Vasudev A, Macritchie K, Vasudev K, Watson S, Geddes J, Young AH. Oxcarbazepine for acute affective episodes in bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(12):CD004857.
156. Vita G, Nohles VB, Ostuzzi G, Barbui C, Tedeschi F, Heuer FH, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Efficacy and Safety of Antipsychotics vs Antiepileptics or Lithium for Acute Mania in Children and Adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2025;64(2):143-57.
157. Yildiz A, Siafis S, Mavridis D, Vieta E, Leucht S. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological interventions for acute bipolar depression in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2023;10(9):693-705.
158. Zhang CQ, Li HY, Wan Y, Bai XY, Gan L, Wang J, et al. Efficacy, Safety, and Retention Rate of Extended-Release Divalproex Versus Conventional Delayed-Release Divalproex: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:811017.
159. DelBello MP, Goldman R, Phillips D, Deng L, Cucchiaro J, Loebel A. Efficacy and Safety of Lurasidone in Children and Adolescents With Bipolar I Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017;56(12):1015-25.
160. National Institute for Health and Care Excellence. Bipolar disorder: assessment and management. Publicado em 24 de setembro de 2014. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
161. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October; 2013. Disponível em: <https://gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html>.
162. DelBello MP, Kadakia A, Heller V, Singh R, Hagi K, Nosaka T, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy and safety of second-generation antipsychotics in youths with bipolar depression. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2022;61(2):243-54.
163. Kim DD, Barr AM, Lian L, Yuen JW, Fredrikson D, Honer WG, et al. Efficacy and tolerability of aripiprazole versus D2 antagonists in the early course of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *npj Schizophrenia*. 2021;7(1):29.
164. Rotella F, Cassioli E, Calderani E, Lazzeretti L, Ragghianti B, Ricca V, et al. Long-term metabolic and cardiovascular effects of antipsychotic drugs. A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Neuropsychopharmacology*. 2020;32:56-65.
165. Pillay J, Boylan K, Newton A, Hartling L, Vandermeer B, Nuspl M, et al. Harms of antipsychotics in children and young adults: a systematic review update. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2018;63(10):661-78.
166. Krause M, Zhu Y, Huhn M, Schneider-Thoma J, Bighelli I, Chaimani A, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in children and adolescents with schizophrenia: A network meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(6):659-74.
167. Zhu Y, Krause M, Huhn M, Rothe P, Schneider-Thoma J, Chaimani A, et al. Antipsychotic drugs for the acute treatment of patients with a first episode of schizophrenia: a systematic review with pairwise and network meta-analyses. *The Lancet Psychiatry*. 2017;4(9):694-705.
168. Kumar A, Datta SS, Wright SD, Furtado VA, Russell PS. Atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(10):CD009582.
169. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, et al. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics*. 2012;129(3):e771-e84.
170. Pillinger T, McCutcheon RA, Vano L, Mizuno Y, Arumham A, Hindley G, et al. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia,

predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*. 2020;7(1):64-77.

171. Ibragimov K, Keane GP, Carreno Glaria C, Cheng J, Llosa AE. Haloperidol (oral) versus olanzapine (oral) for people with schizophrenia and schizophrenia-spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2024;7(7):CD013425.

172. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Bell A, Young AH. Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. *Bipolar Disord*. 2007;9(4):394-412.

173. Pillay J, Boylan K, Carrey N, Newton A, Vandermeer B, Nuspl M, et al. First- and Second-Generation Antipsychotics in Children and Young Adults: Systematic Review Update. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD)2017.

174. Quilty LC, Robinson JJ, Rolland JP, Fruyt FD, Rouillon F, Bagby RM. The structure of the Montgomery-Asberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2013;22(3):175-84.

175. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979;134:382-9.

176. Beck AT, Steer RA, Ball R, Ranieri W. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess*. 1996;67(3):588-97.

177. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.

178. Small JG, Milstein V, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Small IF. Electroconvulsive therapy in the treatment of manic episodes. *Ann N Y Acad Sci*. 1986;462:37-49.

179. Small JG, Klapper MH, Kellams JJ, Miller MJ, Milstein V, Sharpley PH, et al. Electroconvulsive treatment compared with lithium in the management of manic states. *Arch Gen Psychiatry*. 1988;45(8):727-32.

180. Schoeyen HK, Kessler U, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, Andreassen OA. BN15 Treatment resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy. *Bipolar Disord*. 2012 Mar;14:45. .

181. Schoeyen HK, Kessler U, Auestad B, Bergsholm P, Malt U, Andreassen OA. P86 Treatment resistant bipolar depression:a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy and algorithm based pharmacological treatment. *Bipolar Disord*. 2013 Jun;15:137. .

182. Schoeyen HK, Kessler U, Andreassen OA, Auestad BH, Bergsholm P, Malt UF, et al. Treatment-resistant bipolar depression: a randomized controlled trial of electroconvulsive therapy versus algorithm-based pharmacological treatment. *Am J Psychiatry*. 2015;172(1):41-51.

183. Nordenskjold A. ECT is superior to pharmacotherapy for the short-term treatment of medication-resistant inpatients with bipolar depression. *Evid Based Ment Health*. 2015;18(4):118.

184. Nordenskjold A, von Knorring L, Ljung T, Carlborg A, Brus O, Engstrom I. Continuation electroconvulsive therapy with pharmacotherapy versus pharmacotherapy alone for prevention of relapse of depression: a randomized controlled trial. *J ECT*. 2013;29(2):86-92.

185. NCT00627887. Randomised Controlled Trial of Electroconvulsive Therapy (ECT) in Relapse Prevention of Depression. 2008. .

186. NCT00045916. Optimizing Electroconvulsive Therapy for Depression. 2002. .

187. McCabe MS. ECT in the treatment of mania: a controlled study. *Am J Psychiatry*. 1976;133(6):688-91.

188. Liang CS, Chung CH, Ho PS, Tsai CK, Chien WC. Superior anti-suicidal effects of electroconvulsive therapy in unipolar disorder and bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2018;20(6):539-46.

189. Kessler U, Vaaler A, Schøyen H, Oedegaard K, Bergsholm P, Andreassen O, et al. Pharmacological versus electroconvulsive therapy in treatment resistant bipolar disorder depression: study protocol of a randomized controlled trial: P106. *Bipolar Disorders*. 2011;13:61.

190. Kessler U, Schøyen H, Vaaler A, Ødegaard K, Bergsholm P, Andreassen O, et al. P01-49-The study protocol of the Norwegian randomized controlled trial of electroconvulsive therapy in treatment resistant depression in bipolar disorder. *European Psychiatry*. 2010;25(S1):25-E268.



191. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Malt UF, Oedegaard KJ, et al. The effect of electroconvulsive therapy on neurocognitive function in treatment-resistant bipolar disorder depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014;75(11):5497.
192. Kessler U, Schoeyen HK, Andreassen OA, Eide GE, Hammar Å, Malt UF, et al. Neurocognitive profiles in treatment-resistant bipolar I and bipolar II disorder depression. *BMC psychiatry*. 2013;13:1-10.
193. Kessler U, Schoeyen H, Andreassen O, Eide G, Hammar Å, Malt U, et al. 1121–Effects on cognitive function in treatment resistant bipolar depression: ECT compared to algorithm based pharmacological treatment. *European Psychiatry*. 2013;28(S1):28-E512.
194. Chu CW, Chien WC, Chung CH, Chao PC, Chang HA, Kao YC, et al. Electroconvulsive Therapy and Risk of Dementia-A Nationwide Cohort Study in Taiwan. *Front Psychiatry*. 2018;9:397.
195. Black DW, Winokur G, Hulbert J, Nasrallah A. Predictors of immediate response in the treatment of mania: the importance of comorbidity. *Biol Psychiatry*. 1988;24(2):191-8.
196. Bjoerke-Bertheussen J, Schoeyen H, Andreassen OA, Malt UF, Oedegaard KJ, Morken G, et al. Right unilateral electroconvulsive therapy does not cause more cognitive impairment than pharmacologic treatment in treatment-resistant bipolar depression: a 6-month randomized controlled trial follow-up study. *Bipolar Disorders*. 2018;20(6):531-8.
197. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
198. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
199. Cloutier AA, Seiner SJ, Solomon HV, Jin SS, Chen A, Stolyar A, et al. Treatment of Electroconvulsive Therapy–Emergent Hypomania and Mania: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2021;83(1):38083.
200. Zhang J, Wang G, Yang X, Gao K. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy plus medication versus medication alone in acute mania: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry research*. 2021;302:114019.
201. Wilkinson ST, Trujillo Diaz D, Rupp ZW, Kidambi A, Ramirez KL, Flores JM, et al. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2022;39(2):100-12.
202. Allen DN, Becker ML. Diagnostic and symptom interviews for adults. *Handbook of psychological assessment*: Elsevier; 2019. p. 355-93.
203. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, Marshall MB. The Hamilton Depression Rating Scale: has the gold standard become a lead weight? *Am J Psychiatry*. 2004;161(12):2163-77.
204. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol*. 1967;6(4):278-96.
205. Asberg M, Montgomery SA, Perris C, Schalling D, Sedvall G. A comprehensive psychopathological rating scale. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1978(271):5-27.
206. Sajatovic M, Chen P, Young RC. Rating scales in bipolar disorder. *Clinical trial design challenges in mood disorders*: Elsevier; 2015. p. 105-36.
207. HB PEL. Children's Depression Rating Scale–Revised *Psychopharmacol Bull* 21979-9891985. Poznanski EO, Freeman LN, Mokros HB: Children's Depression Rating Scale–Revised *Psychopharmacol Bull*. 1985;21:979-89.
208. Mayes TL, Bernstein IH, Haley CL, Kennard BD, Emslie GJ. Psychometric properties of the Children's Depression Rating Scale-Revised in adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010;20(6):513-6.
209. Plener PL, Grieb J, Sprober N, Straub J, Schneider A, Keller F, et al. Convergence of Children's Depression Rating Scale-revised Scores and Clinical Diagnosis in Rating Adolescent Depressive Symptomatology. *Ment Illn*. 2012;4(1):e7.

## APÊNDICE 2 – HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

| Número do Relatório da diretriz clínica (Conitec) ou Portaria de Publicação | Principais alterações  | Tecnologias avaliadas pela Conitec  |  |
|---|--|---|--|
|   |  | Incorporação ou alteração do uso no SUS   | Não incorporação ou não alteração no SUS |
| Portaria [Relatório de recomendação]  | Alteração do título do documento e de conteúdo   | -   | -  |
| Portaria SAS/MS nº 315, de 30 de março de 2016                              | Primeira versão do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo 1 | Inclusão de Clozapina, Lamotrigina, Olanzapina, Quetiapina e Risperidona para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar [Relatório de recomendação nº 140/2015; Portaria SCTIE/MS nº3, de 09 de março de 2015] | -  |





MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE SAÚDE



Ouvidoria Geral do SUS  
[www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)