RESISTÊNCIA TERAPÊUTICA NAS POLARIDADES DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR: DESAFIOS E NOVAS PERSPECTIVAS

THERAPEUTIC RESISTANCE ACROSS THE POLARITIES OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER: CHALLENGES AND NEW PERSPECTIVES

Francileia Nogueira Albino[2], Amanda Ravena Soares Veras[1], Alice Maria Lima Monteles[1], Camila Nogueira Calland[1], Érica Geovanna de Carvalho Soares[1], Fabianne Ribeiro Rocha[1]

[1] Discente do curso de Medicina do Centro Universitário Afya Teresina
[2] Docente do curso de Medicina Centro Universitário Afya Teresina
E-mail: fabianneribeiro868@gmail.com

Eixo Temático: 01

RESUMO

INTRODUÇÃO: O transtorno afetivo bipolar (TAB) é um transtorno psiquiátrico caracterizado pela recorrência de episódios de alteração do humor, principalmente nas polaridades depressiva e maníaca. Embora existam diferentes opções terapêuticas, uma parcela dos pacientes apresenta resposta insuficiente ou ausência de resposta aos tratamentos convencionais, configurando resistência terapêutica e representando importante desafio clínico. **OBJETIVO:** Analisar os principais desafios relacionados à resistência terapêutica nas polaridades depressiva e maníaca do transtorno afetivo bipolar, destacando as estratégias terapêuticas disponíveis e as novas perspectivas para o manejo de pacientes resistentes. **MÉTODO:** Realizou-se revisão integrativa da literatura nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e LILACS, considerando publicações entre 2021 e 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram incluídos estudos realizados em seres humanos que abordassem resistência terapêutica no TAB, incluindo aspectos relacionados à definição de resistência, depressão bipolar resistente, mania resistente e estratégias farmacológicas e não farmacológicas. **RESULTADOS:** Os estudos demonstraram diferenças importantes entre as duas polaridades quanto à definição e ao manejo da resistência terapêutica. Na depressão bipolar, foram identificadas estratégias como eletroconvulsoterapia, cetamina e estimulação magnética transcraniana, com resultados promissores em pacientes resistentes. Na mania resistente, a literatura apresentou menor padronização conceitual e menor volume de evidências, destacando-se a eletroconvulsoterapia e a clozapina como alternativas terapêuticas em casos selecionados. **CONCLUSÃO:** A resistência terapêutica constitui importante desafio no tratamento do TAB, apresentando características distintas entre as polaridades depressiva e maníaca. A ampliação das estratégias terapêuticas, incluindo intervenções de neuromodulação e alternativas farmacológicas, pode contribuir para o manejo de pacientes resistentes. Entretanto, são necessários estudos mais robustos para estabelecer critérios uniformes de resistência e estratégias terapêuticas mais consistentes, especialmente na mania resistente.

Palavras-chave: Transtorno Afetivo Bipolar, Resistência Terapêutica, Depressão Bipolar, Mania, Eletroconvulsoterapia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Bipolar disorder (BD) is a psychiatric disorder characterized by recurrent episodes of mood disturbance, mainly involving depressive and manic polarities. Although several therapeutic options are available, a proportion of patients show insufficient or absent response to conventional treatments, constituting treatment resistance and representing an important clinical challenge. **OBJECTIVE:** To analyze the main challenges associated with treatment resistance in the depressive and manic polarities of bipolar disorder, highlighting available therapeutic strategies and emerging perspectives for the management of treatment-resistant patients. **METHOD:** An integrative literature review was conducted using PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, and LILACS, considering publications from 2021 to 2026 in Portuguese, English, and Spanish. Human studies addressing treatment resistance in bipolar disorder were included, covering aspects related to the definition of treatment resistance, treatment-resistant bipolar depression, treatment-resistant mania, and pharmacological and non-pharmacological therapeutic strategies. **RESULTS:** The studies demonstrated important differences between the two polarities regarding the definition and management of treatment resistance. In bipolar depression, strategies such as electroconvulsive therapy, ketamine, and transcranial magnetic stimulation were identified, with promising results in treatment-resistant patients. In treatment-resistant mania, the literature showed less conceptual standardization and a smaller body of evidence, with electroconvulsive therapy and clozapine standing out as therapeutic alternatives in selected cases. **CONCLUSION:** Treatment resistance represents an important challenge in the management of bipolar disorder, with distinct characteristics between depressive and manic polarities. The expansion of therapeutic strategies, including neuromodulation interventions and alternative pharmacological approaches, may contribute to the management of treatment-resistant patients. However, more robust studies are needed to establish uniform criteria for treatment resistance and more consistent therapeutic strategies, particularly for treatment-resistant mania.

Keywords: Bipolar Disorder, Treatment Resistance, Bipolar Depression, Mania, Electroconvulsive Therapy.

INTRODUÇÃO

O transtorno afetivo bipolar (TAB) caracteriza-se pela recorrência de episódios depressivos e maníacos. Apesar das opções terapêuticas disponíveis, parte dos pacientes apresenta resposta insuficiente, configurando resistência ao tratamento, associada à persistência dos sintomas e maior comprometimento funcional[1,2].

Na depressão bipolar, a International Society for Bipolar Disorders (ISBD) propôs como critério a ausência de resposta clínica significativa e sustentada após pelo menos dois tratamentos farmacológicos aprovados, em doses e períodos adequados e com adesão apropriada[1]. Já a mania resistente permanece sem definição operacional universal, devido à heterogeneidade dos critérios utilizados nos estudos[3].

As estratégias terapêuticas diferem entre as polaridades. Na depressão bipolar resistente, destacam-se ECT, cetamina, estimulação magnética transcraniana e tratamentos farmacológicos adjuvantes, embora as evidências ainda apresentem limitações[2,4,5]. A cetamina demonstra potencial na redução dos sintomas depressivos, enquanto a ECT permanece relevante em quadros graves ou refratários[2,4]. Na mania resistente, apesar da evidência mais limitada, ECT e clozapina são alternativas descritas para casos graves ou refratários[6,7].

Diretrizes recentes reconhecem essas estratégias, ressaltando a limitação das evidências disponíveis[8].

Diante disso, está revisão busca integrar as evidências sobre a resistência terapêutica na depressão e na mania do TAB, abordando sua definição, limitações dos tratamentos convencionais e novas perspectivas terapêuticas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, orientada pela seguinte pergunta norteadora: quais são os principais desafios relacionados à resistência terapêutica nas diferentes polaridades do transtorno afetivo bipolar e quais são as perspectivas terapêuticas para pacientes que não apresentam resposta adequada ao tratamento?

A busca bibliográfica foi realizada nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO e LILACS, contemplando publicações de 2021 a 2026, nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram utilizados os descritores “Bipolar Disorder”, “Treatment-Resistant Bipolar Disorder”, “Treatment-Resistant Bipolar Depression”, “Treatment-Resistant Mania”, “Bipolar Depression”, “Mania”, “Clozapine”, “Electroconvulsive Therapy”, “Ketamine” e “Transcranial Magnetic Stimulation”, combinados pelos operadores booleanos AND e OR.

Foram incluídas publicações que abordassem a resistência terapêutica no transtorno afetivo bipolar, contemplando uma ou ambas as polaridades, com enfoque em definição, características clínicas, falha terapêutica e estratégias de tratamento. Foram excluídos estudos sem relação direta com o tema ou que não apresentassem informações pertinentes à questão norteadora.

A seleção e avaliação dos estudos foram realizadas por dois revisores independentes, com análise dos títulos, resumos e textos completos conforme os critérios de elegibilidade. Os dados extraídos incluíram autor, ano, desenho do estudo, polaridade do TAB, características da resistência terapêutica, estratégias avaliadas e principais resultados. Posteriormente, os achados foram organizados qualitativamente e de forma comparativa, destacando as diferenças entre depressão e mania resistentes e as principais perspectivas terapêuticas.

RESULTADOS

A Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, oito estudos foram selecionados, contemplando diferentes desenhos metodológicos e abordando a resistência terapêutica nas polaridades depressiva e maníaca do transtorno afetivo bipolar. Foram incluídos documento de consenso, diretriz clínica, revisões da literatura, revisão sistemática, estudo retrospectivo e relatos de caso, permitindo analisar aspectos conceituais e estratégias terapêuticas diante da ausência de resposta farmacológica.

Na depressão bipolar resistente, Vieta et al. propuseram, pela International Society for Bipolar Disorders (ISBD), uma definição baseada na ausência de resposta clínica significativa e sustentada após pelo menos dois tratamentos farmacológicos aprovados, adequadamente dosados, administrados por período suficiente e com adesão adequada. O documento ressalta ainda a importância de diferenciar resistência verdadeira de resposta parcial e tratamento inadequado[1].

Elsayed et al. identificaram estratégias para o manejo da depressão bipolar resistente, incluindo pramipexol, modafinil, cetamina, eletroconvulsoterapia e estimulação magnética transcraniana. Embora algumas intervenções tenham apresentado benefícios potenciais, os autores destacaram limitações relacionadas ao pequeno tamanho das amostras, à heterogeneidade dos estudos e à escassez de evidências para determinadas terapias[2].

Na mania bipolar resistente, Gonzalez-Torres et al. demonstraram maior dificuldade de padronização conceitual. A revisão sistemática evidenciou heterogeneidade quanto à gravidade, duração dos episódios, medicamentos, doses e duração dos tratamentos, não sendo identificada uma definição operacional universalmente aceita[3].

Entre as estratégias para depressão bipolar resistente, a cetamina apresentou resultados promissores. No estudo retrospectivo de Cuomo et al., sua administração intravenosa esteve associada à redução dos sintomas depressivos, sem episódios de virada maníaca durante o período observado. Entretanto, os resultados são limitados pelo desenho retrospectivo, ausência de grupo controle e curto período de acompanhamento[4].

A eletroconvulsoterapia (ECT) também demonstrou relevância. No relato de Gao, uma paciente com depressão bipolar resistente apresentou melhora inicial com ECT, benefício limitado com cetamina e, posteriormente, resposta clínica e estabilidade relativa após estimulação magnética transcraniana repetitiva profunda. Por se tratar de um único caso, os achados devem ser interpretados com cautela[5].

Na mania resistente, a ECT apresentou potencial terapêutico no relato de Enokida et al., no qual uma paciente com episódio maníaco grave apresentou redução do escore da Young Mania Rating Scale de 44 para 2 pontos após 12 sessões. Posteriormente, o tratamento de manutenção com valproato foi associado à permanência em remissão durante o período relatado[6].

A clozapina também foi descrita como alternativa na mania resistente. Patwal et al. relataram resposta após sua introdução em paciente com múltiplos episódios maníacos e falha ou intolerância a diferentes tratamentos farmacológicos e à ECT. A associação com neurodegeneração com acúmulo de ferro cerebral reforça a importância da investigação de causas secundárias em quadros resistentes[7].

Por fim, a diretriz de Menon et al. propõe uma abordagem escalonada conforme polaridade, gravidade, resposta prévia e características individuais. A ECT é destacada em quadros graves ou que exigem resposta rápida, enquanto a clozapina pode ser considerada em episódios maníacos resistentes e casos refratários[8].

De modo geral, os estudos evidenciaram diferenças entre as polaridades. A depressão bipolar resistente apresenta maior avanço na definição e maior número de investigações sobre ECT, cetamina e neuromodulação, enquanto a mania resistente permanece menos estudada e menos padronizada, com evidências frequentemente provenientes de relatos e séries de casos[2,3]. Diante da falha ou intolerância aos tratamentos convencionais, estratégias farmacológicas alternativas e técnicas de neuromodulação ampliam as possibilidades terapêuticas, embora a heterogeneidade metodológica e a limitada quantidade de estudos reforcem a necessidade de novas pesquisas.

CONCLUSÃO

A resistência terapêutica representa importante desafio no transtorno afetivo bipolar, com diferenças entre as polaridades. A depressão bipolar apresenta maior padronização e evidências para ECT, cetamina e neuromodulação, enquanto a mania resistente permanece menos estudada e sem critérios uniformes.

A identificação adequada da resistência deve considerar tratamento prévio, dose, duração e adesão, além da possibilidade de pseudorresistência. Diante da falha farmacológica, ECT, cetamina, clozapina e técnicas de neuromodulação podem ampliar as opções terapêuticas em casos selecionados.

Apesar dos resultados promissores, a heterogeneidade dos critérios e a escassez de estudos, especialmente na mania resistente, reforçam a necessidade de pesquisas prospectivas e metodologicamente robustas para estabelecer critérios uniformes e estratégias terapêuticas mais individualizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vieta E, McIntyre RS, Suppes T, Van Rheenen TE, Singh B, Miskowiak KW, et al. Defining treatment-resistant bipolar depression: recommendations from the ISBD Task Force. *Bipolar Disord.* 2025;27(6):411-423. doi:10.1111/bdi.70048.
2. Elsayed OH, Ercis M, Pahwa M, Singh B. Treatment-resistant bipolar depression: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022; 18:2927-2943. doi:10.2147/NDT.S273503.
3. Gonzalez-Torres C, Mulsant BH, Husain MI, Alda M, Young RC, Ortiz A. Challenges in defining treatment-resistant mania in adults: a systematic review. *Bipolar Disord.* 2024;26(1):7-21. doi:10.1111/bdi.13383.
4. Cuomo A, Pardossi S, Barillà G, Carmellini P, Firenzuoli B, Tarantino F, et al. Symptom modulation and tolerability of intravenous ketamine in treatment-resistant bipolar depression: a retrospective study. *J Affect Disord.* 2025; 376:76-83. doi:10.1016/j.jad.2025.01.059.
5. Gao K. Role of electroconvulsive therapy, ketamine infusion, and deep repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant bipolar depression: a case report. *Medicina (Kaunas).* 2024;60(6):936. doi:10.3390/medicina60060936.
6. Enokida T, Noda T, Usami T, Satake N, Nakagome K. Electroconvulsive therapy on treatment-resistant mania in bipolar disorder with no concurrent antipsychotics: a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2022;20(1):190-193. doi:10.9758/cpn.2022.20.1.190.
7. Patwal R, Pai NM, Ganjekar S, Udupi GA, Pooja M, Sandhya M, et al. Atypical idiopathic NBIA associated with treatment-resistant bipolar mania responding to clozapine. *Bipolar Disord.* 2022;24(8):840-843. doi:10.1111/bdi.13262.
8. Menon V, Ganesh R, Deep R, Sarkhel S, Goswami S, Mohapatra D, et al. Clinical practice guidelines for the management of bipolar disorder: 2025 update. *Indian J Psychiatry.* 2026;68(1):8-43. doi:10.4103/indianjpsychiatry_1186_25.