

A importância do tratamento combinado no transtorno afetivo bipolar

The importance of combined treatment in bipolar affective disorder

La importancia del tratamiento combinado en el trastorno afectivo bipolar

Júlia Machado da Frota¹, Nathália Caetani Carvalho², Mariana Fraga Correa², Mariana Barcelos Nazari Anastasiadis².

RESUMO

Objetivo: Investigar na literatura especializada da área a importância da adesão ao tratamento farmacológico combinado à psicoterapia cognitivo comportamental no Transtorno Afetivo Bipolar. **Revisão bibliográfica:** O tratamento combinado entre psicoterapia embasada pela Terapia Cognitivo comportamental e o manejo psicofarmacológico é essencial na promoção de redução das alterações de humor e dos sintomas, tanto de fases depressivas como de humor elevado. Além disso, fatores como psicoeducação adequada, rede de apoio e plano de tratamento farmacológico consistente são fatores que corroboram para a adesão ao tratamento no Transtorno Afetivo Bipolar, sendo os estabilizadores e antipsicóticos duas linhas importantes de farmacologia utilizada. Ainda, a não adesão ao tratamento pode acarretar maiores prejuízos durante as alterações de humor, prejuízos neurocognitivos e dificuldades na regulação de humor, o que interfere diretamente na qualidade de vida dos pacientes. **Considerações finais:** O tratamento combinado entre psicoterapia cognitivo comportamental e psicofarmacologia é indispensável para a promoção de maior bem-estar na vida dos pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar. Dificuldades ou ausência na adesão do tratamento podem acarretar prejuízos de qualidade de vida, neurocognitivos e dificuldades de manutenção na eutímia do paciente.

Palavras-chave: Terapia cognitivo comportamental, Transtorno afetivo bipolar, Psiquiatria.

ABSTRACT

Objective: To investigate the importance of adherence to pharmacological treatment combined with cognitive behavioral psychotherapy in Bipolar Affective Disorder. **Bibliographic review:** Combined treatment between psychotherapy based on Cognitive Behavioral Therapy and psychopharmacological management is essential in promoting a reduction in mood swings and symptoms, both in depressive and high mood phases. In addition, factors such as adequate psychoeducation, a support network and a consistent pharmacological treatment plan are factors that corroborate treatment adherence in Bipolar Affective Disorder, with stabilizers and antipsychotics being two important lines of pharmacology used. Furthermore, non-adherence to treatment can lead to greater damage during mood swings, neurocognitive impairment and difficulties in regulating mood, which directly interferes with patients' quality of life. **Final considerations:** The combined treatment of cognitive behavioral psychotherapy and psychopharmacology is indispensable for promoting greater well-being in the lives of patients with Bipolar Affective Disorder. Difficulties or lack of adherence to treatment can lead to damage to quality of life, neurocognitive impairment and difficulties in maintaining the patient's euthymia.

Keywords: Cognitive behavioral therapy, Bipolar affective disorder, Psychiatry.

¹ ULBRA - Universidade Luterana do Brasil. Canoas - RS.

² Wainer Psicologia. Porto Alegre – RS.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la importancia de la adherencia al tratamiento farmacológico combinado con psicoterapia cognitivo-conductual en el Trastorno Afectivo Bipolar. **Revisión bibliográfica:** El tratamiento combinado entre la psicoterapia basada en la Terapia Cognitivo Conductual y el manejo psicofarmacológico es esencial para promover una reducción de los cambios de humor y de los síntomas, tanto en las fases depresivas como en las de alto estado de ánimo. Además, factores como una adecuada psicoeducación, una red de apoyo y un plan de tratamiento farmacológico consistente son factores que corroboran la adherencia al tratamiento en el Trastorno Afectivo Bipolar, siendo los estabilizadores y los antipsicóticos dos importantes líneas farmacológicas utilizadas. Además, la falta de adherencia al tratamiento puede provocar un mayor daño durante los cambios de humor, deterioro neurocognitivo y dificultades para regular el estado de ánimo, lo que interfiere directamente en la calidad de vida de los pacientes. **Consideraciones finales:** El tratamiento combinado de psicoterapia cognitivo-conductual y psicofarmacología es indispensable para promover un mayor bienestar en la vida de los pacientes con Trastorno Afectivo Bipolar. Dificultades o falta de adherencia al tratamiento pueden llevar a daños en la calidad de vida, deterioro neurocognitivo y dificultades en el mantenimiento de la eutimia del paciente.

Palabras clave: Terapia cognitivo-conductual, Trastorno afectivo bipolar, Psiquiatría.

INTRODUÇÃO

O presente artigo, elenca pontos importantes a serem identificados e descritos quando referentes à adesão ao tratamento farmacológico combinado à psicoterapia cognitivo comportamental no Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). A escolha da Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) justifica-se pelo fato de sua eficácia clínica estar bem estabelecida em estudos controlados, no tratamento de transtornos de humor, fobias, transtornos relacionados a trauma, transtornos alimentares, transtornos por uso de substância, transtornos do neurodesenvolvimento e diversos outros quadros clínicos demandantes de psicoterapia (CORDIOLI AV e KNAPP P, 2008). Dessa forma, optou-se pelo estudo da TCC como abordagem principal em psicoterapia aliada ao tratamento psiquiátrico devido ao robusto campo de evidências que sustentam e constituem essa linha teórica para o manejo de casos clínicos, incluindo, o Transtorno Afetivo Bipolar, recorte específico do presente estudo.

Ao encontro do que propõe a literatura específica da área, o Transtorno Afetivo Bipolar é um transtorno mental de curso crônico, com frequentes recaídas e, em significativa quantia dos casos, incapacitante aos indivíduos que convivem com o TAB. Ainda, estudos de neuroimagem demonstram alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais de indivíduos com TAB, como exemplo, no córtex pré-frontal e temporal, cerebelo, gânglios da base e sistema límbico (FREY BN, et al., 2004). O Transtorno Afetivo Bipolar é um dos transtornos psiquiátricos mais prevalentes e graves que acometem a população global, frequentemente associado a prejuízos nas esferas pessoais, conjugais, familiares e profissionais dos indivíduos. Este cenário aponta para a importância do desenvolvimento de estudos e pesquisas referentes ao Transtorno Afetivo Bipolar, principalmente no que se refere a um tratamento combinado e integrado, que proporcione aos pacientes melhorias pela via da farmacologia e da psicoterapia concomitantemente (NIERENBERG AA, et al., 2023).

Ainda, a escolha pela investigação do papel que tange à Psiquiatria como ponto essencial no tratamento do TAB, se dá por ser o manejo psicofarmacológico com os pacientes diagnosticados com TAB a principal modalidade de tratamento, especialmente, quando alinhada com a psicoterapia. Nesse sentido, os medicamentos psicotrópicos são a base do plano de tratamento e foram estudados em larga escala no que se refere ao tratamento do TAB. Estabilizadores de humor e antipsicóticos são apontados como tratamento padrão para episódios maníacos agudos, além disso, outras combinações de fármacos podem ser incluídas conforme avaliação das necessidades dos pacientes (PAN J, et al., 2023).

A presente revisão teve como objetivo geral investigar na literatura especializada da área a importância da adesão ao tratamento farmacológico combinado à psicoterapia cognitivo comportamental no Transtorno

Afetivo Bipolar. A partir disso, como objetivos específicos o estudo se propõe a checar na literatura os fatores que influenciam na adesão ao tratamento combinado no Transtorno Afetivo Bipolar, investigar na literatura específica da área as principais medicações e a fisiologia envolvida no processo de ação medicamentosa para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar e, por fim, identificar a partir da literatura da área as principais consequências da não adesão ao tratamento psicofarmacológico no Transtorno Afetivo Bipolar.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O tratamento farmacológico combinado à psicoterapia cognitivo comportamental no Transtorno Afetivo Bipolar

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é configurado por um quadro complexo no âmbito da saúde mental, caracterizado por mudanças nos níveis de humor, energia e atividade. Essas mudanças de humor variam de episódios maníacos/hipomaníacos, marcados por um humor elevado, a episódios depressivos, ambos estados distintos de um humor eutímico. O TAB apresenta desafios significativos no diagnóstico e no tratamento, decorrentes da sobreposição de sintomas, da natureza episódica e da complexidade do gerenciamento de medicamentos e psicoterapia (HOVATTA I, 2024).

Em consideração à base biológica e o significativo componente hereditário no desenvolvimento do Transtorno Afetivo Bipolar, a farmacoterapia é considerada o tratamento de primeira linha. Um estudo com 204 pacientes diagnosticados com transtorno afetivo bipolar mostrou que, após 12 meses, 73% mantiveram o uso de medicação, sendo os estabilizadores de humor e antipsicóticos as classes mais utilizadas no tratamento farmacológico (PAN J, et al., 2023). No entanto, a literatura sugere que o tratamento combinado entre farmacoterapia e psicoterapia é mais eficaz no tratamento de indivíduos com TAB quando comparado ao uso isolado da abordagem medicamentosa (CHIANG KJ, et al., 2017).

Nesse sentido, Sajatovic M, et al. (2004), aponta que intervenções terapêuticas eficazes no tratamento do transtorno bipolar podem incluir a terapia em grupo, a terapia cognitivo-comportamental, grupos de apoio para a rede de apoio do paciente e programas de psicoeducação voltados tanto para os pacientes quanto para seus familiares. Ao encontro do que propõem os autores, essas abordagens demonstram melhores resultados quando inseridas em um modelo de tratamento combinado, que integra o uso de medicação com intervenções psicoterápicas.

O manejo eficaz da doença exige não apenas o uso adequado dos fármacos, mas também o desenvolvimento de estratégias de conscientização e autogerenciamento por parte dos pacientes. A interação contínua entre os indivíduos em tratamento e seus profissionais de saúde ou terapeutas é um componente central desse processo. Assim, a adesão ao tratamento pode ser significativamente aprimorada quando se adota uma abordagem integrada, em que o suporte psicossocial e a orientação sobre o uso correto da medicação caminham juntos no cuidado de longo prazo (SAJATOVIC M, et al., 2004). Antigamente, era mantida a crença de que abordagens psicoterápicas tinham como única finalidade melhorar a adesão ao tratamento farmacológico, já que o TB possui um forte componente biológico. No entanto, com o aumento de pesquisas e estudos na área, foi demonstrado que a psicoterapia também melhora a qualidade de vida dos pacientes que convivem com o TAB (COSTA RT, et al., 2011).

Além disso, dentre as abordagens utilizadas em psicoterapia, a Terapia Cognitivo Comportamental é apontada pelos autores da área como eficaz na diminuição da taxa de recaída, na redução dos sintomas depressivos, na melhoria da gravidade de episódios categorizados como mania e com efeitos positivos no funcionamento psicossocial do indivíduo com TAB (CHIANG KJ, et al., 2017). Ainda, um estudo realizado por Costa RT, et al. (2011), que avaliou pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar I e II e seus respectivos sintomas de humor, aponta para a efetividade da Terapia Cognitivo Comportamental em adição ao tratamento farmacológico referente à redução dos sintomas de mania e ansiedade também, bem como, para a redução de frequência e duração dos episódios de humor característicos do TAB. Em suma, o tratamento combinado de psicoterapia, embasada pela Terapia Cognitivo Comportamental e alinhado com um correto manejo psicofarmacológico para os sintomas do Transtorno Afetivo Bipolar é essencial na promoção de redução das alterações de humor e dos sintomas, tanto de fases depressivas como de humor elevado.

Fatores que influenciam na adesão ao tratamento no Transtorno Afetivo Bipolar

O diagnóstico de TAB é frequentemente confundido com outros transtornos de humor, 60% dos indivíduos diagnosticados com bipolaridade foram previamente diagnosticados com depressão. A dificuldade de diagnóstico está relacionada com a sobreposição dos sintomas e interfere no sucesso do tratamento, pois influencia no manejo clínico, enseja aumento de riscos de recaídas e diminui a adesão ao tratamento (SADY PC e PASSOS JC, 2023). Estima-se que 50% dos pacientes com transtorno bipolar não seguem o tratamento prescrito e a taxa de suicídio dos pacientes com diagnóstico é de aproximadamente 0,9% (NIERENBERG A, 2023). Esses dados alarmantes alteraram as ações no tratamento da doença, sendo constatado que além da intervenção farmacológica, o paciente precisa de psicoterapia com ações no âmbito comportamental, cognitivo e psicoeducativo, a fim de que ele reconheça e evite situações que o exponham a estresse elevado ou a comportamentos de risco (SADY PC e PASSOS JC, 2023).

A adesão ao tratamento no TAB é um dos principais fatores determinantes para o sucesso terapêutico. Pacientes diagnosticados com TAB enfrentam desafios relacionados à natureza crônica, oscilatória e multifatorial do transtorno, tendo elevadas taxas de não adesão quando comparados a outros transtornos mentais (SANTIN A, et al., 2011). Segundo a revisão sistemática realizada por Mendes CV, et al. (2020) as experiências subjetivas em relação ao transtorno, o vínculo terapêutico, o nível de compreensão sobre a doença e o medo da dependência medicamentosa são os principais fatores que influenciam na não adesão ao tratamento. Além disso, o estigma, a percepção negativa sobre a necessidade do tratamento contínuo e a influência de pessoas próximas são determinantes para o abandono ou não do tratamento.

Para facilitar a aderência ao processo terapêutico, utiliza-se de uma combinação de fatores clínicos, psicossociais e comportamentais que atuam na manutenção do cuidado em saúde mental. A aplicação da TCC junto da psicoeducação tem se mostrado eficaz na adesão do tratamento pelos pacientes com TAB, ao contribuir para a redução da sintomatologia, para o aumento da autonomia e para a ampliação da compreensão sobre o transtorno, promovendo melhor cuidado durante os episódios de mania/hipomania ou nos episódios depressivos (SADY PC e PASSOS JC, 2023). Além disso, o vínculo entre os profissionais e o paciente também representa um fator determinante para a permanência no tratamento, sendo necessário a construção de uma relação terapêutica pautada na confiança, na escuta qualificada e na flexibilidade das intervenções com o objetivo de promover maior segurança ao paciente (MAZZAIA MC e SOUZA MA, 2014).

Em um estudo observacional conduzido por MIASSO A.I. et al., realizado com 118 pacientes diagnosticados com TAB atendidos em um Núcleo de Saúde Mental, identificou-se que a satisfação com o tratamento e com as orientações fornecidas pela equipe esteve associada ao maior uso regular da medicação. O estudo também apontou que pacientes que aderiram ao tratamento demonstraram uma maior compreensão quanto à importância do uso contínuo dos medicamentos, mesmo em fases de eutímia. Estudos mais recentes apontam que o acesso contínuo a serviços de saúde, a presença de redes de apoio, o estilo de vida saudável e o suporte institucional também corroboram para a adesão ao tratamento no TAB (MEIRA M, 2023). A adoção de estratégias multidisciplinares, que buscam integrar o tratamento medicamentoso e a psicoterapia, também tem se mostrado eficaz na redução de taxas de recaída, na estabilidade clínica e na persistência do tratamento a longo prazo (SANTIN A, et al., 2019).

Como fator protetivo, especialmente em contextos de vulnerabilidade social, o suporte familiar favorece o enfrentamento dos sintomas e o engajamento com o plano terapêutico (NUNES T, et al., 2022). Por fim, outro ponto abordado na literatura é o modo em que a percepção clara dos benefícios do tratamento medicamentoso, o controle dos efeitos colaterais e o acompanhamento próximo da equipe multidisciplinar favorece melhores desfechos terapêuticos (SANTIN A, et al., 2019). Sendo assim, a abordagem multidisciplinar que abrange psiquiatra e psicólogo, junto com o apoio familiar, se mostra essenciais para que o paciente compreenda a importância do tratamento contínuo, mesmo quando não estão enfrentando episódios de mania. A interação da equipe garante ao paciente um suporte completo e integrado, ajustado às necessidades individuais de cada caso, permitindo a compreensão do indivíduo em relação ao seu diagnóstico, consequentemente aumentando a adesão ao tratamento. O acompanhamento psicossocial individualizado acompanha o paciente, auxiliando na melhora da qualidade de vida global, orientando na

identificação dos sintomas, aceitação do diagnóstico e tratamento permanente, por meio do cuidado empático que permite a mudança no estilo de vida prevenindo novos episódios de manifestação do transtorno de humor bipolar (VIEIRA R, 2024).

A fisiopatologia do Transtorno Afetivo Bipolar

A Evidências sugerem que o TAB está associado a disfunções nos sistemas de sinalização intracelular e expressão gênica, impactando os circuitos neurais responsáveis pela regulação do humor, como sistema límbico, o estriado e o córtex pré-frontal. Estas regiões apresentam alterações nos padrões de ativação em exames de neuroimagem, o que corrobora para sintomas impulsivos, disfunções cognitivas e instabilidade emocional (FREY BN, et al., 2004). Além disso, vias intracelulares como AMPc, fosfatidilinositol, Wnt/GSK-3 β e os níveis de cálcio intracelular apresentam-se alteradas em pacientes bipolares, o que pode indicar um comprometimento da plasticidade neuronal e da resposta ao estresse (KAPCZINSKI F, et al., 2004).

Estudos *post mortem* demonstraram níveis reduzidos de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), um metabólito da serotonina, no córtex frontal e parietal de indivíduos com TAB. Essa redução sugere uma hipoatividade do sistema serotoninérgico, que implica no desenvolvimento de sintomas depressivos e comportamentais de risco (YOUNG LT, et al., 2004). Além da serotonina, existem outras vias envolvidas no transtorno bipolar. Estas incluem o sistema dopaminérgico e o glutamatérgico, que desempenham um papel relevante na alteração de energia, motivação e funcionamento, especialmente em episódios de mania (FREY BN, et al., 2007). A desregulação dessas vias também contribui para o comprometimento da neuroplasticidade e dos mecanismos de resposta ao estresse, favorecendo a cronicidade do transtorno (KAPCZINSKI F, et al., 2004).

Estudos observacionais identificaram que pacientes com TAB apresentam níveis alterados de neurotrofinas, como Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), além de alterações inflamatórias e hormonais, sugerindo uma interação entre o sistema imune e o sistema nervoso central na fisiopatologia da doença (FREY BN, et al., 2007). Por fim, indivíduos com história familiar de TAB apresentam maior risco para o desenvolvimento do transtorno, sendo que mutações em genes relacionados à transmissão sináptica, à plasticidade neuronal e ao metabolismo de neurotransmissores têm sido investigadas como possíveis biomarcadores (CRADDOCK N, et al., 2013).

O tratamento farmacológico no Transtorno Afetivo Bipolar

O tratamento medicamentoso no Transtorno Afetivo Bipolar auxilia na estabilização do humor, na prevenção de recaídas e na melhoria da funcionalidade global dos pacientes. Como fármaco de primeira escolha, o lítio se faz eficaz na prevenção dos episódios de mania e na redução do risco de suicídio. Além de estabilizar o humor, o lítio possui uma ação neurotrófica e neuroprotetora, sendo capaz de modular a expressão de genes envolvidos na plasticidade sináptica e no metabolismo de neurotransmissores (KAPCZINSKI F, et al., 2004). Segundo Nierenberg A (2023), pacientes tratados com lítio apresentam uma menor taxa de internação psiquiátrica e progressão da doença.

Outro medicamento estabilizador utilizado no tratamento do paciente com TAB é a lamotrigina, especialmente na fase depressiva do TAB e com menor eficácia nos episódios de mania. O mecanismo de ação do fármaco envolve a modulação da liberação de glutamato e estabilização de canais de sódio, o que contribui para a diminuição da excitabilidade neuronal e da recorrência dos episódios depressivos (SANTIN A, et al., 2019). Segundo revisão clínica, pacientes em uso de lamotrigina apresentam um melhor controle dos sintomas depressivos e maior adesão ao tratamento de manutenção (KAUER-SANT'ANNA M, et al., 2004).

Para controle tanto de episódios maníacos como depressivos, o uso de antipsicóticos, como a quetiapina, é indicado. A quetiapina apresenta efeitos sedativos e antimaníacos por bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 e serotoninérgicos 5-HT_{2A}, além de efeitos ansiolíticos e antidepressivos (NIERENBERG AA, et al., 2023). Quando associada a estabilizadores de humor, como o lítio ou a lamotrigina, contribui para uma abordagem mais abrangente dos sintomas do transtorno (KAUER-SANT'ANNA M, et al., 2004).

Os anticonvulsivantes, como o valproato de sódio e a carbamazepina, também são utilizados como estabilizadores do humor, principalmente em pacientes com episódios mistos ou com rápida ciclagem. O valproato atua inibindo a recaptação do GABA e modulando a atividade de canais de cálcio, promovendo estabilidade neuroquímica (NIERENBERG AA, et al., 2023).

Por fim, estudos clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo evidenciaram que os principais medicamentos utilizados no TAB apresentam eficácia superior ao placebo, tanto em episódios agudos quanto na manutenção do tratamento a longo prazo. A eficácia terapêutica é potencializada quando o tratamento é ajustado de forma individualizada, considerando o histórico do paciente, a fase clínica do transtorno e os efeitos adversos (SANTIN A, et al., 2019).

Os impactos da não adesão ao tratamento no Transtorno Afetivo Bipolar

A não adesão ao tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) acarreta uma série de consequências clínicas, cognitivas, emocionais e sociais que comprometem significativamente o curso da doença. Estudos apontam que pacientes não aderentes apresentam taxas muito mais elevadas de recaídas, recorrência de episódios maníacos e depressivos, internações psiquiátricas frequentes e tentativas de suicídio (TAMENE FB, et al., 2025).

Além disso, a interrupção abrupta do uso de estabilizadores de humor, como o lítio, está diretamente associada a uma redução drástica do tempo até a próxima recaída, além de provocar episódios mais graves e difíceis de controlar. Outro efeito preocupante é o impacto neurocognitivo progressivo: pacientes que não seguem o tratamento de forma contínua têm maior risco de desenvolver déficits cognitivos persistentes, o que pode culminar no surgimento de quadros demenciais na fase tardia da vida, reforçando a hipótese da neuroprogressão do TAB (MIHRETIE EA, et al., 2024).

Estudos específicos evidenciam que pacientes bipolares com baixa adesão ao tratamento apresentam maior comprometimento em funções executivas, como a capacidade de inibir interferências e a memória espacial de trabalho, quando comparados tanto a pacientes aderentes quanto a controles saudáveis. Além disso, a associação da não adesão ao subtipo Bipolar I e à maior gravidade da doença, expressa pelo número de episódios maníacos, hospitalizações e histórico de psicose, reforça a complexidade do quadro clínico desses pacientes. Fatores farmacológicos, especialmente o tratamento com lítio, também influenciam essa relação entre déficits neurocognitivos e adesão ao tratamento (MARTINEZ-ARAN A, et al., 2009).

Além dos prejuízos clínicos e cognitivos, a não adesão ao tratamento acarreta importantes consequências sociais. Pacientes não aderentes tendem a utilizar mais recursos de saúde, com maior frequência de consultas emergenciais e hospitalizações, elevando os custos diretos e indiretos do tratamento (TAMENE FB, et al., 2025).

Essa condição impacta negativamente o funcionamento psicossocial, dificultando a manutenção de vínculos familiares, a estabilidade ocupacional e a qualidade de vida. Ademais, a persistência de sintomas subclínicos durante períodos de aparente estabilidade reduz as chances de remissão e dificulta a recuperação funcional plena (NIERENBERG A, 2023). Dessa forma, a falta de continuidade no tratamento do TAB compromete não apenas a saúde mental do indivíduo, mas também sua autonomia, suas relações sociais e seu prognóstico a longo prazo.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adesão ao tratamento farmacológico combinado à psicoterapia cognitivo comportamental no Transtorno Afetivo Bipolar é essencial e indispensável. Ainda, fatores como psicoeducação, rede de apoio, adesão ao tratamento medicamentoso e psicoterapia cognitiva comportamental são favoráveis à adesão ao tratamento no TAB. Como principais linhas de tratamento farmacológico estão o uso de estabilizadores de humor e antipsicóticos. Além disso, a não adesão pode levar ao aumento de probabilidade do desenvolvimento de quadros de declínio neurocognitivo, aumento em desregulações graves no humor e recaídas.

REFERÊNCIAS

1. CHIANG KJ, et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapy in patients with bipolar disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2017; 12(5): e0176849.
2. CORDIOLI AV, KNAPP P. A terapia cognitivo-comportamental no tratamento dos transtornos mentais. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2008; 30(supl. 2): S51–S53.
3. COSTA RT, et al. The effectiveness of cognitive behavioral group therapy in treating bipolar disorder: A randomized controlled study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2011; 33(2): 144–149.
4. CRADDOCK N, SKLAR P. Genetics of bipolar disorder. *The Lancet*, 2013; 381(9878): 1654–1662.
5. FREY BN, et al. Anormalidades neuropatológicas e neuroquímicas no transtorno afetivo bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2004; 26(3): 180–188.
6. FREY BN, et al. Marcadores periféricos e a fisiopatologia do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2007; 34(2): 41–47.
7. HOVATTA I. Bipolar disorder: Challenges in diagnosis and treatment. Department of Psychiatry, University of Helsinki, 2024.
8. KAPCZINSKI F, FREY BN, ZANNATTO V. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2004; 31(3): 125–132.
9. KAUER-SANT'ANNA M, et al. Atualização sobre o tratamento do transtorno bipolar: foco na lamotrigina. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, 2004; 26(3): 278–287.
10. MARTINEZ-ARAN A, et al. Treatment nonadherence and neurocognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 2009; 70(7): 1017–1023.
11. MAZZAIA MC, SOUZA MA. Adesão ao tratamento no transtorno afetivo bipolar – percepção do usuário e do profissional de saúde. *Texto & Contexto Enfermagem*, 2014; 23(3): 753–761.
12. MEIRA M. Tratamentos farmacológicos e terapias psicossociais no Transtorno Bipolar. *Brazilian Journal of Health Review*, 2023; 6(6): 27556–27570.
13. MENDES CV, et al. A influência dos aspectos subjetivos na adesão ao tratamento do transtorno bipolar: uma revisão sistemática. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 2020; 69(1): 1–9.
14. MIASSO AI, et al. Transtorno afetivo bipolar: adesão ao medicamento e satisfação com o tratamento e orientações da equipe de saúde de um Núcleo de Saúde Mental. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 2009; 17(4): 548–554.
15. MIHRETIE EA, et al. Association between history of bipolar affective disorder and risk of dementia among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 2024; 14: 221.
16. NIERENBERG AA, et al. Diagnosis and treatment of bipolar disorder: A review. *JAMA*, 2023; 330(14): 1370–1380.
17. NUNES MRT, et al. Transtorno afetivo bipolar: fatores psicossociais associados à adesão ao tratamento. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 2022; 49(2): 42–47.
18. PAN J, et al. A retrospective study of psychotropic drug treatments in bipolar disorder at acute and maintenance episodes. *Frontiers in Psychiatry*, 2023; 14: 1057780.
19. SADY PC, PASSOS JC. Intervenções psicossociais no transtorno bipolar: psicoeducação e terapia cognitivo-comportamental como fatores de adesão ao tratamento. *Revista Fisioterapia e Terapias*, 2023; 5(1): 12–18.
20. SAJATOVIC M, et al. Enhancement of treatment adherence among patients with bipolar disorder. *Psychiatric Services*, 2004; 55(3): 264–269.
21. SANTIN A, CERESÉR K, ROSA A. Adesão ao tratamento no transtorno bipolar. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2011; 38(5): 221–228.
22. SANTIN A, et al. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: uma revisão sistemática e crítica dos aspectos metodológicos dos estudos clínicos modernos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2019; 41(4): 333–343.
23. TAMENE FB, et al. Medication non-adherence and its predictors among patients with bipolar disorder in Northwest Ethiopia. *Scientific Reports*, 2025; 15(1192): 1–9.
24. VIEIRA RM, SANTIN A. O papel da equipe multidisciplinar no manejo do paciente bipolar. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 2004; 26(supl. III): 51–53.
25. YOUNG LT, MANJI HK. Serotonin in mania and in the mechanism of action of mood stabilizers: a review of clinical studies. *Journal of Affective Disorders*, 2004; 78(1): 1–10.