



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

KATARINY BANDEIRA SOUZA

**DISTÚRBIO BIPOLAR E A FARMACOTERAPIA DE MANUTENÇÃO COM O
CARBONATO DE LÍTIO: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA.**

Campina Grande
2012

KATARINY BANDEIRA SOUZA

DISTÚRPIO BIPOLAR E A FARMACOTERAPIA DE MANUTENÇÃO COM O
CARBONATO DE LÍCIO: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA.

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia com formação da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosemary Sousa Cunha Lima

CAMPINA GRANDE – PB

2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S719d Souza Katariny Bandeira.

Distúrbio bipolar e a terapia de manutenção com o carbonato de lítio : uma breve revisão de literatura / Katariny Bandeira Souza. – 2012.

33 f.

Digitado

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Profa. Dra. Rosemary de Sousa Cunha Lima, Departamento de Farmácia”.

1. Transtorno. 2. Bipolar. 3. Lítio. 4. Psiquiatria. I. Título.

21. ed. CDD 616.89

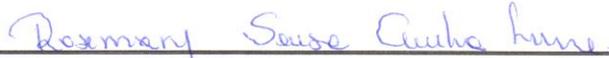
KATARINY BANDEIRA SOUZA

DISTÚRPIO BIPOLAR E A FARMACOTERAPIA DE MANUTENÇÃO COM O
CARBONATO DE LÍCIO: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA.

Monografia apresentada ao Curso de Graduação em Farmácia com formação da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 22 de novembro de 2012

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a. Dr.^a. Rosemary Sousa Cunha Lima

Dep. de Farmácia/CCBS/Campus I/UEPB

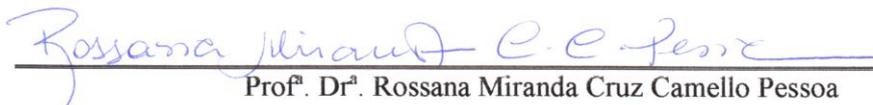
Orientadora



Prof.^a. Dr.^a. Lindomar Farias Belém

Dep. de Farmácia/CCBS/Campus I/UEPB

Examinadora



Prof.^a. Dr.^a. Rossana Miranda Cruz Camello Pessoa

Dep. de Farmácia/CCBS/Campus I/UEPB

Examinadora

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família,
pai, mãe e irmãos por todo amor e carinho
sempre dedicados

Em memória do meu irmão Carlos César Júnior
por investir nos meus estudos e cativar a sua importância

AGRADECIMENTO

A minha família pela fé, confiança e incentivo e por nunca ter me deixado desistir.

E minha orientadora, Prof^a. Dr^a.Rosemary Sousa Cunha Lima pela paciência, sabedoria e confiança no meu trabalho.

As professoras Lindomar Farias Belém e Rossana Miranda Cruz Camello Pessoa, por ter feito parte da mesa julgadora e pelas observações que muito enriqueceram meu trabalho.

A Dr^a Vilma Lucia Fonseca Mendoza pela competência e por ter me ajudado neste trabalho.

A Turma de Farmácia 2008.1 por terem me integrado a turma e por terem sido meus companheiros em todos os momentos.

DISTÚRBO BIPOLAR E A FARMACOTERAPIA DE MANUTENÇÃO COM O CARBONATO DE LÍTIO: UMA BREVE REVISÃO DE LITERATURA.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosemary Sousa Cunha Lima

RESUMO

O transtorno do humor bipolar (THB) é uma condição psiquiátrica relativamente frequente, com prevalência na população entre 1% e 2%. É caracterizado por episódios de alteração do humor de difícil controle - depressão ou mania (bipolar I) ou depressão e hipomania (bipolar II) de forma isolada ou mista com grande morbidade e mortalidade. Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, sendo mais comum o surgimento entre o início da segunda e meio da terceira década de vida. É considerada uma doença grave, crônica e recorrente que representa um sério problema de saúde pública. O tratamento farmacológico do THB visa prevenir novos episódios de mania e depressão. Os estabilizadores de humor, especialmente o Lítio e o Valproato são considerados a primeira linha de prevenção e manutenção do THB. Entretanto, os índices de recorrência e de resistência aos medicamentos de primeira linha são bastante elevados. Desta forma, considerou-se importante abordar a problemática do tratamento recomendado ao THB, como forma de sistematizar as informações contidas na literatura científica e disponibilizá-la para os profissionais da saúde que lidam com o tema e como também a comunidade acadêmica em geral, especialmente aos acadêmicos de farmácia. Para isso, realizou-se uma pesquisa bibliográfica nos bancos de dados, disponíveis on-line, como BVS e MEDLINE. Da pesquisa realizada foram encontrados 16 artigos, os quais relacionam o assunto THB, lítio e recaídas, publicados nos últimos 5 anos. Após a leitura e análise desses artigos, concluiu-se que apesar das dificuldades relacionadas à posologia, à manutenção da concentração sérica, aos efeitos adversos e às interações medicamentosas, o lítio continua sendo o tratamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes bipolares e constitui o fármaco mais eficaz baseado em evidências clínicas.

Palavras-Chave: transtorno de humor bipolar, carbonato de lítio, recaídas bipolares

BIPOLAR DISORDER AND MAINTENANCE OF PHARMACOTHERAPY WITH LITHIUM CARBONATE: A BRIEF REVIEW OF THE LITERATURE

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Rosemary Sousa Cunha Lima

ABSTRACT

The bipolar disorder (BD) is a psychiatric condition relatively common, with prevalence in the population between 1% and 2%. It is characterized by episodes of mood swings unwieldy - depression or mania (bipolar I) or depression and hypomania (bipolar II) alone or mixed with high morbidity and mortality. Symptoms can appear at any age and is most common between the onset and the start of the second half of the third decade of life. It's considered a serious illness, chronic and recurrent representing a serious health problem public. O pharmacological treatment of BD aims to prevent new episodes of mania and depression. The mood stabilizers, especially Lithium and Valproato are considered the first line of prevention and maintenance of BD. However, rates of recurrence and resistance to first-line drugs are quite high. Thus, we address the important issue of treatment recommended to BD as a way to systematize the information in the scientific literature and make it available to health professionals who deal with the subject and also as the academic community in general, especially to scholars' pharmacy. For this we conducted a literature search in databases, available online, such as BVS and MEDLINE. The survey found 16 articles, which relate the subject THB, lithium and relapses, published in the last 5 years. After reading these articles and analysis, it was concluded that despite the difficulties related to the dosage, the maintenance of the serum concentration, adverse effects and drug interactions, lithium remains the treatment of choice for most patients with bipolar disorder and is the most effective drug based on clinical evidence

Keywords: bipolar disorder, lithium carbonate, bipolar relapse

LISTA DE SIGLAS

BD: Bipolar Disorder

BVS: Biblioteca Virtual De Saúde

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

Li: Carbonato De Lítio

VPT: Valproato

THB: Transtorno De Humor Bipolar

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 Objetivo geral.....	11
2.2 Objetivos específicos.....	11
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
3.1 Transtorno do Humor Bipolar: Conceitos Básicos	12
3.2 Histórico.....	13
3.3 Características Clínicas do Transtorno do Humor Bipolar.....	14
3.3.1 <i>Episódios depressivos</i>	14
3.3.2 <i>Episódios maníacos</i>	15
3.4 Tratamento.....	16
3.4.1 <i>Lítio</i>	16
4 METODOLOGIA	18
5 RESULTADO E DISCUSSÃO.....	19
6 CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS	31

1 INTRODUÇÃO

O Transtorno do Humor Bipolar (THB) é considerado uma doença grave, crônica e recorrente que representa um sério problema de saúde pública (LOPEZ; MURRAY, 1998). A doença caracteriza-se por episódio de depressão maior, mania ou hipomania, de forma isolada ou mista, com grande morbidade e mortalidade (SOUZA, 2005).

O THB está associado a elevadas taxas de tentativas de suicídio, dificuldades escolares, abuso de substâncias, dificuldades de relacionamento e múltiplas hospitalizações. (ROHDE; TRAMONTINA, 2005). Além do mais, ainda é uma doença subdiagnosticada, frequentemente confundida com distúrbios como esquizofrenia e transtorno de personalidade *borderline*, o que dificulta a escolha de um tratamento efetivo (KAPLAN; SADOCK, 1999).

O tratamento das fases maníaca, depressiva e mista do THB foi revolucionado pela introdução do lítio em 1949. O lítio é eficaz em 70 a 80% dos pacientes bipolares, mas a monoterapia dificilmente é empregada, devido à demora no seu início de ação – 1 a 3 semanas – o que é indesejável em pacientes com mania aguda ou depressão profunda. Frequentemente são associados à terapia com antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes ou ansiolíticos nas primeiras semanas de tratamento, com a continuação do lítio isoladamente após esse período em caráter preventivo (JACOBSON; JACOBSON, 1997; KAPLAN; SADOCK, 1999; LOPEZ; MURRAY, 1998; WANNMACHER, 2006; KAPCZINSKI, 2005;).

A importância de se conciliar à psicoterapia com o tratamento farmacológico reside no fato de que apenas 70% dos pacientes irão responder ao lítio ou aos outros estabilizadores do humor. Além do que, apenas 40% dos pacientes permanecem sem recaídas/recorrências durante períodos de seguimento de dois a três anos, mesmo sem o uso de doses adequadas de medicação. (KNAPP; ISOLAN, 2005).

Desta forma, julgou-se importante abordar a problemática do tratamento recomendado ao THB, como forma de sistematizar as informações contidas na literatura científica, disponibilizando-as para os profissionais da saúde que lidam com o tema e como também a comunidade acadêmica em geral, especialmente aos acadêmicos de farmácia.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Observar a efetividade do tratamento do transtorno bipolar tipo I e tipo II com o carbonato de lítio, através da literatura científica.

2.2 Objetivos específicos

Verificar o tempo de recaída do transtorno bipolar sob o uso de carbonato de lítio ou sem o uso de carbonato de lítio;

Ampliar e atualizar os conhecimentos acerca do tratamento do THB.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Transtorno do Humor Bipolar: Conceitos Básicos.

O transtorno de humor bipolar é uma doença relacionada ao humor do indivíduo, tendo relações com o estado emocional interno mais constante de uma pessoa. Sendo assim, é uma manifestação individual não relacionada ao afeto, mas a expressão externa do conteúdo emocional atual (KAPLAN, 2002).

Ainda segundo o mesmo autor o humor pode ser normal, elevado ou deprimido. As pessoas normais experimentam uma ampla faixa de humores e têm um repertório igualmente variado de expressões afetivas; elas sentem-se no controle, mais ou menos, de seus humores e afetos. Os transtornos do humor constituem um grupo de condições clínicas caracterizada pela perda deste senso de controle e uma experiência subjetiva de grande sofrimento. Os pacientes com humor elevado (isto é, mania) mostram expansividade, fuga de ideias, sono diminuído, autoestima elevada, e ideias grandiosas. Os pacientes com humor deprimido (isto é, depressão) têm perda de energia e interesse, sentimento de culpa, dificuldade para concentrar-se, perda de apetite, e pensamentos sobre morte e suicídio. Outros sinais e sintomas de transtornos de humor incluem alterações nos níveis de atividade, capacidade cognitivas, linguagem e funções vegetativas (como sono, apetite, atividade sexual e outros ritmos biológicos). Essas mudanças quase sempre comprometem o funcionamento interpessoal, social e ocupacional.

O Transtorno do Humor Bipolar caracteriza-se por episódios alternados de mania ou hipomania e depressão. Pode ser classificado em:

- **TIPO I:** Predomínio da fase maníaca com depressão mais leve (distimia).
- **TIPO II:** Predomínio da fase depressiva com mania mais leve (hipomania).
- **MISTA:** Quando os episódios possuem várias características tanto de mania quanto de depressão simultaneamente.
- **CICLOS RÁPIDOS:** Quando os episódios de variações de humor duram menos de uma semana.

- **CICLOTIMIA:** Os sintomas são persistentes por pelo menos dois anos, períodos em que sintomas de hipomania são leves e a depressão ou a distimia não são tão profundos para ser qualificados como Depressão maior (TRANSTORNO..., 2012).

3.2 Histórico

As alterações patológicas da afetividade são conhecidas desde a antiguidade. Ainda que na literatura grega não eram infrequentes as explicações mágico-sobrenaturais sobre as doenças, o primeiro texto médico que chegou aos nossos dias registrava que se deveria buscar uma explicação sobre uma base naturalista. É precisamente nos escritos dispersos de Hipócrates nos séculos V e IV a.C. onde aparece a palavra melancolia como doença associada a aversão a comida, a insônia, a inquietação, a tristeza e a irritabilidade (FONSECA MENDOZA, 1991). Considerava-se que esse quadro era o resultado de um desequilíbrio nos humores, mais precisamente um excesso de Bilis Negra. Aristóteles associava a loucura à genialidade, equívoco que até hoje podemos encontrar em frases de pessoas menos informadas: “fulano é tão inteligente que é meio louco”. Durante a idade média tudo era explicado pela influência de Deus ou do Diabo. A Igreja verificou que alguns Monges Anacoretas que faziam retiros espirituais no deserto de Alexandria, começavam a apresentar desinteresse pelas orações, falta de vontade de realizar as tarefas cotidianas, não se alimentavam, nem dormiam. Essa situação foi atribuída a uma possessão dos Monges pelos “Demônios Meridianos”. Até o século XIII, não existia a prática da pregação, nem das confissões. É com o Concílio Lateranense que se institui a obrigatoriedade da confissão. Mas para que as pessoas pudessem se confessar era necessário que elas soubessem o que era pecado. A Igreja então determina uma série de pecados e um deles é o pecado da Acedia, o que hoje poderíamos entender como o pecado da preguiça: um dos sete pecados capitais, tal como entende a Igreja católica. O que hoje conhecemos como a depressão era denominada, então, na idade média como Acedia.

Em 1808, Phillip Pinel apresenta a comunidade científica sua nosologia das doenças mentais que, segundo ele, estaria dividida em: mania, melancolia, demência e idiotismo. Ele considera a melancolia uma alienação parcial e constatou que, em algumas ocasiões, os melancólicos se transformavam em maníacos. O trabalho de Kraepelin, desenvolvido no final do século XIX, foi desenvolvido para a consolidação do que passou a ser chamado de Psicose Maníaco Depressiva, um quadro onde se alternavam fases de depressão e de mania, ou seja,

de uma alegria sem motivos, com perda da capacidade de crítica e grande atividade psicomotora.

O termo Psicose maníaco depressivo foi abandonado passando a doença a ser conhecida como Transtorno Bipolar do Humor (FONSECA MENDOZA, 1991).

3.2 Características Clínicas do Transtorno do Humor Bipolar

Kaplan et al. (2002) sistematizaram de forma objetiva as características clínicas e o tratamento farmacológico do Transtorno do Humor Bipolar e esse trabalho serviu de base para a síntese apresentada a seguir:

Existem dois padrões sintomáticos básicos nos transtornos de humor, um para depressão e o outro para mania. Os episódios depressivos podem ocorrer tanto no transtorno depressivo maior quanto no transtorno bipolar I. Na situação clínica, apenas a história do paciente, história familiar e curso futuro podem ajudar a diferenciar as duas condições. Alguns pacientes com transtorno bipolar I têm estados mistos com características tanto maníacas quanto depressivas. Além disso, alguns pacientes com transtorno bipolar I parecem ter episódios depressivos breves – de minutos a algumas horas – durante os episódios maníacos.

3.2.1 *Episódios depressivos*

Um humor deprimido e perda de interesse ou prazer são os sintomas básicos da depressão. Os pacientes podem dizer que se sentem tristes, sem esperanças, “na fossa” ou inúteis. Para o paciente, o humor deprimido, com frequência, tem uma qualidade distinta que o diferencia da emoção normal de tristeza ou perda. Os pacientes frequentemente descrevem o sintoma de depressão como sendo de dor emocional lancinante. Os pacientes deprimidos queixam-se, ocasionalmente, de serem incapazes de chorar, um sintoma que se resolve enquanto melhoram.

Cerca de dois terços dos pacientes deprimidos pensa em se matar enquanto até 10 a 15% podem cometer suicídio. Quase todos os pacientes deprimidos (97%) queixam-se de uma diminuição da energia que resulta em dificuldade para terminar tarefas, comprometimento na escola e no trabalho e motivação diminuída para assumir novos projetos. Cerca de 80% dos pacientes queixam-se de problemas para dormirem, especialmente despertares nas primeiras horas da manhã (isto é, insônia terminal) e múltiplos despertares durante a noite, durante os

quais ruminam sobre seus problemas.

Muitos pacientes têm apetite diminuído e perda de peso. Alguns, contudo, têm aumento do apetite, ganho de peso e maior sono. Esses pacientes são classificados no DSM-IV como tendo características atípicas, sendo também conhecidos como portadores de disforia histeróide. A ansiedade, com efeito, é um sintoma comum na depressão, afetando até 90% dos pacientes deprimidos. Outros sintomas vegetativos incluem anormalidades menstruais e diminuição do interesse e desempenho sexual.

3.2.2 *Episódios maníacos*

Um humor elevado, expansivo ou irritável é o marco característico de um episódio maníaco. O humor elevado é eufórico e, frequentemente, contagioso, às vezes, causando uma negação contratransferencial da doença por um clínico inexperiente. Embora as pessoas não envolvidas possam não reconhecer o humor inusitado do paciente, aquelas que o conhecem percebem a anormalidade. Em contrapartida, o humor pode estar irritável, especialmente, quando os planos exageradamente ambiciosos do paciente são frustrados. Com frequência, um paciente pode exibir uma mudança de um humor predominante eufórico, no início da doença, para irritabilidade, posteriormente.

O tratamento de pacientes maníacos em internação pode ser complicado por testarem eles os limites das regras da enfermaria, uma tendência para transferir para outrem responsabilidade por seus atos, exploração das fraquezas de outras pessoas e uma tendência a promover cisões nas equipes de tratamento e atendimento. Fora do hospital, os pacientes maníacos frequentemente bebem álcool em excesso, talvez em uma tentativa de se automedicarem. Sua natureza desinibida é refletida no uso excessivo do telefone, especialmente, em longos telefonemas interurbanos durante as primeiras horas da manhã. Jogo patológico, tendência para despir-se em locais públicos, bijuterias e roupas em cores berrantes em combinações incomuns e desatenção a pequenos detalhes também são sintomáticos do transtorno. A natureza impulsiva de muitos atos do paciente está associada com um senso de convicção e propósito. O paciente, frequentemente, preocupa-se com ideias religiosas, políticas, financeiras, sexuais ou persecutórias, que podem evoluir para sistemas delirantes complexos.

3.3 Tratamento Farmacológico

O enfoque farmacológico revolucionou o tratamento e afetou dramaticamente o curso dos transtornos do humor, além de reduzir os custos que impõem à sociedade.

O lítio é um potencial agente de primeira linha no tratamento da depressão do transtorno bipolar I e em alguns pacientes com transtorno depressivo maior com acentuada periodicidade em sua doença. Os pacientes com transtorno bipolar I tratados com antidepressivos convencionais devem ser observados com atenção para surgimento de sintomas maníacos.

O lítio e, possivelmente, a carbamazepina e o valproato são as drogas de primeira linha para o tratamento do transtorno bipolar I. As drogas de segunda linha incluem um outro anticonvulsivante (clonazepam), um inibidor do canal de cálcio (verapamil), um agonista do receptor α_2 -adrenérgico (clonidina) e antipsicóticos (especialmente, clozapina); a terapia eletroconvulsiva (TEC) também é um tratamento de segunda linha.

3.3.1 Lítio

O lítio continua sendo o tratamento padrão do transtorno bipolar I. Os efeitos adversos que podem limitar seu uso e exigir a consideração do uso da carbamazepina ou valproato incluem efeitos renais (sede, poliúria), efeitos sobre o sistema nervoso (tremor, perda de memória), efeitos metabólicos (ganho de peso), efeitos gastrintestinais (diarréia), efeitos dermatológicos (acne, psoríase) e efeitos sobre a tireóide (gota, mixedema). Potencialmente preocupante no tratamento com o lítio são seus efeitos sobre os rins, que podem incluir comprometimento moderado e, ocasionalmente, severo da função tubular, alterações morfológicas incomuns, moderadas e inespecíficas; e, raramente, uma síndrome nefrótica. Esses muitos efeitos adversos exigem um cuidadoso monitoramento da função renal e da tireóide do paciente.

O lítio é dado oralmente como carbonato e é excretado pelos rins. Cerca da metade de uma dose oral é excretada dentro de aproximadamente 12 horas – o restante que presumivelmente representa o lítio captado pelas células é excretado nas próximas 1-2 semanas. Esta fase muito lenta significa que, com dosagem regular, o lítio se acumula lentamente por aproximadamente duas semanas antes de ser alcançado um estado

estacionário. O limite terapêutico estreito para a concentração plasmática (aproximadamente 0,5-1,5 mmol/l) significa que o monitoramento é essencial. A depleção de sódio reduz a velocidade de excreção, por aumentar a reabsorção de lítio pelo túbulo proximal e, Assim, aumenta a probabilidade de toxicidade. Diuréticos que atuam distalmente ao túbulo proximal também têm este efeito e a doença renal predispõe também à toxicidade do lítio (RANG et al. 2003).

O tratamento com lítio ou algum anticonvulsivante deve ser definitivo, ou seja, está recomendado o uso permanente dessas medicações mesmo quando o paciente está completamente saudável, mesmo depois de anos sem ter problemas. Esta indicação se baseia no fato de que tanto o lítio como os anticonvulsivantes podem prevenir uma fase maníaca, poupando assim o paciente de maiores problemas. Infelizmente o uso contínuo não garante ao paciente que ele não terá recaídas, apenas diminui as chances disso acontecer (BENAZZI, 2004).

A adesão ao tratamento com o lítio é aumentada com o seu início precoce, tratamento adequado de doenças concomitantes, tratamento de abuso de substâncias coexistentes, detecção precoce e prevenção de efeitos colaterais e inclusão do paciente em psicoterapia individual e de grupo. A resposta ao tratamento com lítio é melhorada quando: seus níveis plasmáticos adequados são mantidos, um medicamento coadjuvante é usado, conforme indicação, e o monitoramento clínico e laboratorial são realizados. A ausência de resposta ao tratamento com lítio é mais provável com doenças severas, presença de sintomas de transtorno esquizoafetivo, sintomas somáticos, abuso de álcool e outras substâncias, ciclagem rápida e ausência de uma historia familiar de transtorno bipolar I.

4 METODOLOGIA

Este trabalho consta de uma pesquisa bibliográfica realizada em livros, revistas científicas e nos bancos de dados disponíveis online como BVS e MEDLINE, utilizando as palavras-chave: carbonato de lítio, THB e recaídas. A revisão sistemática foi coletada a partir de trabalhos dos últimos cinco anos de publicação (2008-2012), sendo encontrados 19 trabalhos, dos quais um foi descartado por não tratar da terapia medicamentosa, outros dois também foram descartados por não mencionar o lítio no seu tratamento. Todos os trabalhos utilizados estão relacionados à terapia de manutenção do transtorno bipolar com uso do estabilizador de humor carbonato de lítio para evitar recaídas dos pacientes acometidos pela doença.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Descrição de Artigos

Geddes Jr e colaboradores (2010) descreveram um estudo randomizado em que compararam a terapia para a prevenção da recaída do transtorno bipolar I acompanhando 3 grupos de pacientes: um que fez uso de lítio, outro que fez uso de valproato e outro que fez uso de uma terapia combinada das duas substâncias, constando de 110 pacientes cada grupo. Segundos os autores, para as pessoas com transtorno bipolar I, para quem a terapia de longo prazo é clinicamente indicado, a terapia combinada de lítio e valproato e a monoterapia de lítio são mais susceptíveis de impedir a recaída do que a monoterapia com valproato. Este benefício parece ser independentemente da gravidade da doença de base e é mantido durante até 2 anos. Não foi possível confirmar nem refutar que a terapia combinada previne melhor as recaídas no transtorno bipolar I do que a monoterapia com o lítio.

Amsterdam e Shults (2010) em um estudo intitulado *Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study* examinaram a segurança e a eficácia da monoterapia de longo prazo da fluoxetina e lítio comparando com a terapia de placebo na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos de transtorno bipolar tipo II, em um estudo duplo-cego. Os autores levantaram a hipótese de que o efeito da monoterapia com a fluoxetina seria superior ao da monoterapia com o lítio, com uma taxa de conversão de humor, semelhante à hipomania. Neste estudo, os pacientes maiores de 18 anos de idade que se recuperaram de seu episódio depressivo maior durante a monoterapia com fluoxetina foram aleatoriamente designados para receber 50 semanas de monoterapia de fluoxetina 10-40 mg/dia, monoterapia de lítio 300-1200 mg/dia ou placebo. O desfecho primário foi o tempo para recaída ou recorrência e os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que permaneceram bem e a frequência de sintomas hipomaniacos.

Segundo o resultado do estudo, não houve diferenças significativas nas características clínicas e demográficas entre os pacientes dos grupos que utilizaram a fluoxetina (N=28), o lítio (N=26) e o placebo (N=27). O tempo médio para a recaída para o grupo da fluoxetina foi 249,9 dias; para o grupo o lítio foi de 156,4 dias e para o grupo que utilizou o placebo foi de 186,9 dias. Portanto, o risco estimado de recaída com lítio foi de 2,5 vezes maior do que com

a fluoxetina. Os resultados sugeriram que a utilização da monoterapia com fluoxetina, a longo prazo, pode proporcionar maiores benefícios para a prevenção de recaídas na mudança do humor, em episódios de hipomania, do que a monoterapia com o lítio.

Os autores Salvi et al. (2011) fizeram uma revisão literária sobre o lítio e anticonvulsivantes no tratamento da mania e em profilaxia de recorrências. O estudo define um estabilizador de humor como um agente efetivo para tratar ambos os pólos do transtorno afetivo bipolar e ao mesmo tempo é capaz de prevenir ambas: mania e episódios depressivos. De acordo com uma definição mais ampla, um estabilizador de humor deve ser eficaz em diminuir a frequência ou severidade de qualquer tipo de episódio no transtorno bipolar, sem piorar a frequência ou a gravidade dos episódios de polaridade oposta. Sendo assim, os anticonvulsivantes e antipsicóticos atípicos podem ser considerados como estabilizadores do humor. Nesse estudo, o uso do lítio e o uso de outros anticonvulsivantes tiveram eficácia comprovada em estudos aleatórios randomizados no tratamento de episódios de mania e prevenção de recorrências de transtorno bipolar. Lítio e valproato são considerados primeira opção de tratamento para mania aguda, enquanto evidências a cerca de carbamazepina são insuficientes para considerá-la um agente de primeira linha. Pacientes que falharam em responder a tratamentos de primeira linha, podem se beneficiar do tratamento adjunto com antipsicóticos atípicos como a olanzapina, quetiapina, risperidona ou aripiprazole. O lítio mantém uma evidência mais forte de eficácia em profilaxia de episódios maníacos e a lamitrogina na prevenção de episódios depressivos. O valproato e a carbamazepina não possuem indicações para tratamento de longo prazo em transtorno bipolar. Outros anticonvulsivantes deveriam ser empregados em situações particulares, como ácido valpróico no tratamento da mania e lamitrogina na prevenção de recorrências depressivas.

Vieta et al. (2008) avaliaram a eficácia profilática e a tolerabilidade de longo prazo da administração de oxcarbazepina no tratamento da doença bipolar de tipo I e II, tal como uma terapia adjuvante ao lítio. O ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em grupo paralelo e multicêntrico foi conduzido em 52 semanas. Pacientes ambulatoriais com bipolaridade tipo I e tipo II diagnosticados pelo DSM-IV, que tiveram dois ou mais episódios no último ano, mas atualmente em remissão, foram randomicamente distribuídos numa relação de 1:1 em dois grupos, um dos quais recebeu oxcarbazepina (n=26) e outra placebo (n=29), como adjuvantes no tratamento com o lítio. A variável primária de eficácia foi a

duração do período de remissão avaliada por meio da Escala de Avaliação de Mania de Young (YMRS) e Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Outras avaliações foram Impressão Clínica Global (CGI-BP-M), atividade funcional (GAF), ansiedade (HAMA) e impulsividade (BIS-11). O tempo médio até ocorrer a primeira recorrência de qualquer tipo foi 19.2 semanas e 18.6 para oxcarbazepina e placebo respectivamente ($p=0.315$). Dez pacientes (38.48%) tiveram recorrência de qualquer tipo no grupo da oxcarbazepina enquanto que 17 pacientes (58.62%) tiveram recorrência no grupo do placebo ($p=0.1354$). No grupo da oxcarbazepina houve uma tendência de menos episódios depressivos, comparado com o grupo do placebo (11.54% e 31.03% respectivamente, $p=0.085$), e para um melhor funcionamento com a GAF ($p=0.074$). A impulsividade foi significadamente melhor prevenida pelo uso da oxcarbazepina ($p=0.0443$) e sobretudo, oxcarbazepina foi melhor tolerada. O ensaio clínico piloto randomizado, sugere que oxcarbazepina deve ter alguma eficácia profilática em relação a impulsividade e talvez transtornos de humor em pacientes que tomam lítio, embora ainda, se façam necessários estudos controlados mais adequadamente elaborados, para confirmar estes achados.

Adida et al. (2010) afirmam que a condução dos casos de transtorno bipolar tem sofrido muitas revisões nos últimos anos, porque tem ocorrido o desenvolvimento de novos agentes e tratamentos, com grau de sucesso variável. Em conjunto com o advento de novas terapias e indicações, tem havido um aumento no entendimento da fenomenologia e neurobiologia do transtorno bipolar, que tem feito a classificação e gerenciamento da doença de maneira mais sofisticada. Contudo, permanece um significativo atraso de 8 anos em detectar e diagnosticar transtorno bipolar, e há uma profunda necessidade de melhorar o tratamento. Neste estudo, os autores enfatizam a necessidade de estar alerta aos recentes avanços e o surgimento de novos usos de tratamento farmacológico no manejo do transtorno bipolar. Isto tem também enfatizado que há necessidade de direcionar o manejo para a individualidade. Em particular, o sucesso do tratamento do transtorno bipolar requer a inclusão da profilaxia, prevenindo recaídas. A este respeito, a terapia de manutenção é de suprema importância e a tolerabilidade de agentes precisa ser considerada durante o tratamento e deve ser considerada em todas as decisões. Ao centro, está o indivíduo com transtorno bipolar e a necessidade de manter uma relação terapêutica saudável. Porém, é importante observar que a evidência sintetizada neste estudo serve somente como um guia para a condução do transtorno bipolar e que, na prática clínica, todas recomendações de

tratamento requerem uma interpretação contextual, a consideração de fatores locais e a consulta de recurso adicionais.

Azarin et al. (2010) realizaram um estudo prospectivo de observação multicêntrico, em 14 países europeus, no qual 3566 pacientes com mania ou episódio misto, foram manejados na rotina da prática clínica. O trabalho constitui um estudo de 12 semanas em fase aguda e 24 semanas em fase de manutenção. Foram incluídos nesta pesquisa, indivíduos que iniciaram ou mudaram a medicação oral, com antipsicóticos, anticonvulsivantes e/ou lítio, para o tratamento da mania ou episódio misto, de acordo com a decisão do tratamento psiquiátrico. Nesse artigo, foram descritos os resultados da fase aguda do grupo francês. Entre dezembro de 2002 e junho de 2004, 126 investigadores incluíram um total de 795 indivíduos, pacientes ambulatoriais ou não, com média de idade de 45,6 anos. O episódio foi mais frequentemente recorrente e os pacientes estavam sofrendo de episódio misto ou mania (74,7%). A intensidade dos sintomas de mania foi elevada (YMRS pontuação média total: 26,6) e comprometimento funcional dos indivíduos foi alto, com 41,9% apresentando comprometimento moderado para severo do trabalho e 23,6% ficaram incapacitados para o trabalho. A prevalência de tentativas de suicídio foi 35,8% (durante toda a vida), próximo a prevalência de outro grupo francês (32%). Abuso/ dependência de álcool e maconha esteve presente em 10,2% e 11,1% de indivíduos, respectivamente. Ao serem admitidos, 37,4% estavam recebendo monoterapia, enquanto 27,3% receberam terapia combinada. Todos os pacientes receberam tratamento para mania/ episódio misto, em combinação (59,2%) ou em monoterapia (40,8%). Antipsicóticos atípicos foram mais frequente prescritos em associação (34,0% dos indivíduos) que em monoterapia (21,1%). Em pacientes tratados em monoterapia, antipsicóticos atípicos foram as drogas mais frequentemente prescritas (51,9%). Os resultados mostraram uma melhora tanto no grupo que usou monoterapia, como no que fez uso de terapia combinada, em termos de efetividade na 12ª semana. Sendo assim, depois de 12 semanas, 31,3% foram considerados recuperados e 67,9% não recaíram. Estes resultados confirmam os dados atuais acerca de comorbidade e fornece informações sobre o tratamento de pacientes bipolares, nos três meses de acompanhamento. A avaliação a longo prazo deste grupo francês estava em curso no momento da publicação.

Severus et al. (2009) levantaram a hipótese de que as recaídas da bipolaridade tipo 1 poderiam estar relacionadas aos níveis séricos de lítio. As evidências preliminares sugeriam que a recorrência da polaridade (depressão versus hipomania/mania/distúrbio misto) nos

pacientes bipolares em uso de lítio, poderia estar relacionada aos níveis séricos de lítio. A polaridade dos episódios de 64 pacientes bipolares I em uso de monoterapia de lítio, durante um tratamento de manutenção prospectiva de 18 meses foram previstas a partir de (a) oscilações intra-individuais dos níveis de lítio ao longo do tempo e de (b) níveis de lítio absolutos precedendo uma recaída / recorrência. Na maioria dos casos (odds ratio = 3,86, $p = 0,032$), a recaída / recorrência que ocorre em níveis de lítio acima do nível médio global de soro de 0,66 mmol / l corresponde a episódios depressivos (não hipomaníaco / maníaco / misto). Os níveis de lítio encontrados antes de episódios depressivos foram numericamente maiores do que antes de episódios de hipomania / mania / misto. Como os pacientes não foram randomizados para níveis de lítio específicos, variáveis confundidoras em potenciais não puderam ser completamente descartadas. Além disso, mais do que uma avaliação mensal tanto dos níveis de lítio quanto da psicopatologia seria desejável para um melhor entendimento da relação entre os níveis de lítio e de novos episódios de humor.

Os resultados do estudo empírico demonstram que dentro do limite terapêutico de lítio, aceito atualmente (0,4-1,1mmol/l), o risco relativo de depressão vs. hipomania/mania/episódios mistos/recorrência pode estar associado com níveis altos de lítio. Portanto, os níveis de lítio no limite mais baixo do espectro terapêutico podem ser suficientes para otimizar a prevenção de episódios depressivos, enquanto que altos níveis de lítio, dentro dessa faixa podem ser necessários para otimizar a prevenção contra mania e episódio misto.

Os autores Perlis et al.(2009) investigaram a associação genômica da resposta ao lítio, para a prevenção da recorrência do transtorno bipolar. Segundo este autor, a utilização do lítio permanece como tratamento de primeira escolha do transtorno bipolar, porém os mecanismos pelos quais ele previne a recorrência de episódios de humor não são conhecidos. Os autores de um estudo de associação genômica para verificar associações entre polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) e os resultados de tratamento com lítio em dois grupos de pacientes com transtorno bipolar I ou transtorno bipolar II. O risco de recorrência de episódio de humor foi examinado entre 1.177 pacientes com transtorno bipolar I ou transtorno bipolar II, incluindo 458 indivíduos tratados com carbonato de lítio ou citrato de lítio, que eram participantes do Programa de Melhoramento Sistemático de Tratamento de Transtorno Bipolar (STEP-BD). SNPs mostraram maior evidência de associação em modelos de regressão de Coxe foram, então, analisados para a associação com a resposta positiva de lítio entre 359 pacientes com transtorno bipolar I ou II, tratados com carbonato de lítio ou citrato, em um segundo grupo da University College de Londres. A associação mais forte do grupo STEPBD-

(mínimo $p = 5,5 \times 10^{-7}$) foi identificado por uma região no cromossomo 10p15(rs10795189). Das regiões mostrando sugestiva evidência ($p < 5 \times 10^{-4}$) de associação com a resposta de lítio, cinco foram ainda associadas a uma resposta positiva de lítio no grupo da University College London, incluindo SNPs numa região no cromossoma 4q32, abrangendo um gene que codifica para o receptor GRIA2 glutamate/alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionate (AMPA).

Os novos alelos múltiplos merecem aprofundamento dos estudos para associação com a resposta de lítio em pacientes bipolares, incluindo uma região que abrange o gene que codifica para o receptor GRIA2, para a qual a manifestação tem se mostrado sensível ao tratamento com lítio.

Berghöfer et al. (2008) propuseram um estudo prospectivo multicêntrico, cujo objetivo foi investigar a eficácia e estabilidade de longo prazo do tratamento de lítio sob a influência de sintomas atípicos, em um grupo de pacientes bipolares. Sua justificativa foi que a baixa resposta ao tratamento de longo prazo de lítio tem sido relatada quando associada com as características atípicas do transtorno bipolar. Os pacientes foram inicialmente selecionados de acordo com o CID (classificação internacional de doenças), sob o critério de transtorno bipolar e requerimento de tratamento de longo prazo. Os diagnósticos dos pacientes foram reconfirmados pelo DSM – IV sobre suas publicações. Eles foram prospectivamente acompanhados por aproximadamente 20 anos, período finalizado em 2004, em cinco centros de atendimentos a pacientes tratados com lítio, participantes do Grupo Internacional de Estudos. Os exames incluíram uma avaliação psiquiátrica abrangente, uma avaliação de características típicas e atípicas numa escala de oito itens e uma avaliação da evolução clínica, usando índice de morbidade. Modelos de regressão desbalanceados com matrizes de covariância estruturados foram usados para avaliar a extensão em que o índice de morbidade foi influenciado por sintomas atípicos, duração do tratamento e características de pré-tratamento. Um total de 242 pacientes foi acompanhado por um período médio de 10 anos. Em 142 pacientes, o número de características típicas foi maior que o número de características atípicas, enquanto que em 100 pacientes o número de características atípicas foi maior ou igual ao número de características típicas. O índice médio de morbidade permaneceu estável por um período de 20 anos em ambos os grupos de pacientes e não foi significativamente associado com a presença de características atípicas, a duração do tratamento com o lítio, o número ou frequência de episódios, ou latência para o surgimento do transtorno bipolar e o início do tratamento com o lítio. O estudo sugere que a resposta ao

tratamento de manutenção de longo prazo é estável em ambas os grupos de pacientes com características típicas ou atípicas. As predominâncias de características típicas ou atípicas não resultaram em diferentes respostas ao tratamento de longo prazo de lítio nesta amostra de pacientes bipolares.

Ghaemi et al. (2010) realizaram um estudo randomizado a longo prazo, para avaliar a efetividade e a segurança da descontinuação do uso de antidepressivos, após a recuperação aguda de depressão bipolar. O estudo foi conduzido em 70 participantes do Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD), entre 2000 e 2007. Os pacientes foram diagnosticados com transtorno bipolar, com depressão aguda maior, segundo o DSM-IV, inicialmente respondendo ao tratamento com antidepressivos mais estabilizadores de humor, e estáveis por dois meses, foram aleatoriamente designados para continuação com antidepressivos versus descontinuação por 1-3 anos. Estabilizadores de humor continuaram a serem usados nos dois grupos. O desfecho primário foi a alteração média na subescala de depressivos do formulário de monitorização clínica de STEP-BD. O uso contínuo de antidepressivos teve como resultados sintomas depressivos menos graves e a recaída do episódio depressivo leve foi adiada, sem aumentar os sintomas de mania. Não ocorreu nenhum benefício na prevalência ou gravidade de novos episódios depressivos ou maníacos ou no tempo total em remissão. O transtorno bipolar tipo II não prevê a resposta antidepressiva reforçada, mas de ciclos rápidos. Com a continuação do uso do antidepressivo foram previstos três vezes mais episódios depressivos. Este primeiro estudo de descontinuação randomizado com antidepressivos modernos não mostrou nenhum benefício sintomático estatisticamente significativo com os agentes no tratamento de longo prazo do transtorno bipolar e nenhum benefício expressivo na prevenção de episódios de depressão e não houve melhora nas taxas de remissão. No entanto, foram encontradas tendências de benefícios leves, em indivíduos que fizeram uso contínuo de antidepressivos. Este estudo também constatou que, da mesma maneira que os estudos de antidepressivos tricíclicos, nos pacientes de ciclagem rápida os resultados foram piores, com o uso contínuo de antidepressivos modernos.

Carchman et al. (2008) reforçam que o lítio é frequentemente usado no tratamento do transtorno bipolar e que apesar da associação de lítio e hiperparatireoidismo (LAH) ser bastante documentada, seus achados patológicos são escassos. Devido à alta incidência de relatos de doença multiglandular, uma exploração focalizada de hipertireoidismo associada ao

lítio é controversa. De 1995 a 2007, os dados de 1207 pacientes submetidos a exploração da paratireóide concisa para hiperparatireoidismo primário esporádico (PHP), dirigido por monitoramento rápido do paratormônio intra-operatório (QPTH) foram revistos para diagnosticar pacientes com LAH. Achados anatômicos foram determinantes. Todos os pacientes tinham mais de cinco meses de acompanhamento. A incidência de LAH foi de 1,3%. A taxa de doença multiglandular não foi alta em LAH e esteve presente em 25% de pacientes com LAH e 12,3% de pacientes sem LAH. Entre 16 pacientes com LAH, 75% tiveram um adenoma. A exploração da paratireóide resultou em cura bioquímica durável para todos os 16 pacientes com LAH. A doença multiglandular aparece mais frequentemente em pacientes com LAH do que em pacientes com hiperparatireoidismo primário (PHP) sem LAH. Pacientes com LAH podem ser seguramente e efetivamente acompanhados com uma exploração seletiva unilateral dirigida por monitoramento intra-operativo.

Rybakowski et al. (2012) relatam que tem sido propostos a existência de um número de genes prováveis para eficácia profilática do lítio e que alguns deles tem sido também associados com a predisposição para doença bipolar. O objetivo do estudo foi investigar a possível associação entre polimorfismos de 14 genes comuns com a qualidade de resposta profilática do lítio em pacientes com transtorno de humor bipolar, em relação ao suposto papel desses genes na patogenia desta doença. Algumas associações com a eficácia profilática do lítio foram encontradas para os polimorfismos dos genes: 5HTT, DRD1, COMT, BDNF E FYN, mas não para 5HT2A, 5HT2C, DRD2, DRD3, DRD4, GSK-3, NTRK2, GRIN2B E MMP-9. Possíveis aspectos desses genes com respeito ao mecanismo da atividade do lítio e patogenia do transtorno de humor bipolar são discutidas.

Ceron-litvoc et al. (2009) apresentaram um estudo cujos objetivos foram analisar dados de ensaios clínicos randomizados (ECR), comparando a eficácia da carbamazepina e do lítio no tratamento da mania aguda e fase de manutenção do transtorno bipolar (TB). ECRs foram localizados através de uma pesquisa bibliográfica que incluíram: dados de bases eletrônicas, referência de verificação cruzada, pesquisas de publicações não indexadas e capítulos de livro sobre o tratamento de TB, comparando lítio com a carbamazepina. Os desfechos investigados foram efeito antimaníaco, a desistência do ensaio clínico, recaída, hospitalização, necessidade de medicação de resgate e presença de efeitos adversos. A seleção dos estudos e as análises dos dados foram realizadas pelos autores independentemente. Nos

casos de mania aguda, o uso da carbamazepina foi similar ao lítio nos seguintes resultados: desistência de ensaios devido a efeitos adversos, número de participantes com pelo menos um efeito adverso, melhoramento na impressão clínica global (CGI). Nestes casos, o uso da carbamazepina foi associado ao lítio com poucas desistências de ensaios. No tratamento de manutenção, o efeito da carbamazepina foi similar ao do lítio em recaídas e hospitalização, mas houve algumas desistências de ensaios, devido a efeito adverso do lítio. Esta revisão sugere que a carbamazepina pode ser comparada ao lítio em termos de eficácia e segurança, e, portanto uma valiosa opção no tratamento da mania e das fases de manutenção.

Em um trabalho publicado em 2010, Post et al. avaliaram a correlação clínica de qualquer tipo de tratamento naturalista associado com a melhora em pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar. Para a realização do estudo, 525 pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar (77,7% bipolar I) deram consentimento informado e tiveram suas taxas de humor diariamente avaliadas de acordo com critérios do *National Institute of Mental Health Life Chart Method* por no mínimo 1 ano. Durante este tempo, toda medicação foi registrada. As características clínicas e demográficas dos pacientes com uma resposta ao tratamento, classificada como “melhorou” ou “melhorou muito” de acordo com os critérios do *Clinical Global Impressions-Bipolar Version*, por um período de pelo menos 6 meses, foram comparados com os pacientes que não responderam ao tratamento. O estudo foi conduzido de 1996 a 2002. Dos 429 pacientes que estavam doentes ao ingressar o estudo, 195 (45,5%) mostraram uma resposta satisfatória; 54,5% mostraram uma resposta negativa ou insuficiente. A média de medicamentos administrados no período de recuperação foi de 2,98, que ocorreu depois de uma média de 18 meses da participação do estudo. Lítio e valproato foram as medicações mais frequentemente prescritas no período de recuperação e tiveram as maiores taxas de sucesso global. O esquema terapêutico administrado naqueles com respostas negativas foi igualmente complexo, porém, nestes casos, a história clínica foi mais adversa, antes da entrada ao estudo. Os pacientes que não responderam ao tratamento foram expostos a mais antidepressivos e antipsicóticos do que os que não obtiveram resposta. Foi concluído que, para alcançar uma resposta satisfatória durante tratamento ambulatorial naturalista de transtorno bipolar, foram necessários uma média de 1,5 anos e um regime de medicação mais complexo. O tratamento combinado é uma prioridade de alta complexidade da investigação clínica, delineando as diferenças clínicas e biológicas de resposta individual, como também possibilita o desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para a grande proporção de

pacientes que não apresentam uma resposta farmacológica satisfatória.

Frye et al.(2009) apresentaram um estudo cujo objetivo foi avaliar a relação entre recaída de depressão e a mudança na função tireóide em uma análise exploratória *post hoc* de um controle de manutenção da avaliação do transtorno bipolar. O hormônio principal da tireóide, TSH-*thyroid-stimulating hormone*, foi coletado e mensurado durante 18 meses em um estudo de manutenção, duplo-cego, controlado por placebo, em pacientes que faziam uso da monoterapia da lamitrogina e do lítio. Foi conduzida uma análise *post hoc* de 109 pacientes (n = 55 lamitrogina, n = 32 lítio, n = 22 placebo) com os níveis séricos do TSH, monitorados por 52 semanas. Alguns pacientes abandonaram o estudo. Nos pacientes tratados com lítio que precisaram de intervenção para episódio depressivo, os níveis médios de TSH (4,4 microIU/ml) foram significativamente mais altos, comparados com pacientes que não precisaram de intervenção para episódio depressivo (2,4 microIU/ml). As mudanças na função da tireóide, relacionadas ao lítio, são clinicamente relevantes e devem ser cuidadosamente monitorados na fase de manutenção do transtorno bipolar do humor para maximizar a estabilidade e minimizar o risco de recaída da depressão subsindrômica ou síndrômica.

Pfennig et al. (2010) afirmaram que permanece o debate se a qualidade da eficácia de longo prazo do lítio, em pacientes com transtorno bipolar é influenciado por características atípicas. Os modelos de cox regressão são admitidos para o acompanhamento de dados em doenças com múltiplo episódios. Em um estudo intitulado *Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders*, aplicou esta metodologia para analisar a influência de características atípicas, sobre os resultados de tempo de recorrência em um amplo grupo multicêntrico, estabelecida pelo *International Group for the Study of Lithium Treated Patients*. Um modelo de cox estendida condicional, com um termo de fragilidade aleatória, foi aplicado para coletar os dados de 336 pacientes bipolares I e II, que responderam ao tratamento com o lítio por mais de 30 anos. Mesmo em pacientes que tem demonstrado uma resposta relativamente boa para o tratamento com o lítio, foram encontradas diferenças em resultados de longo prazo. O risco de recorrência foi negativamente influenciado pela presença de características atípicas, principalmente sintomas psicóticos humor-incongruente, sintomatologia residual interepísódio e ciclagem rápida. Pelos resultados encontrados, os médicos deveriam regularmente reavaliar

a qualidade de resposta em pacientes bipolares com características atípicas e, se necessário, modificar o tratamento. O estudo concluiu que os modelos de cox regressão estendida são bem adequados para avaliar resultados de longo prazo e deveriam ser usados mais extensivamente para analisar o resultado do tratamento em psiquiatria e transtornos somáticos.

6 CONCLUSÃO

•O tratamento do THB tipo I e tipo II com o carbonato de lítio mostrou-se eficaz segundo a literatura pesquisada. Cerca de dez trabalhos comparam o lítio com outras drogas, com relação a sua eficácia na prevenção de recaídas ou uso de outras drogas concomitantemente com o lítio com o mesmo intuito, ou seja, prevenir as recaídas de THB. O uso contínuo do lítio não garante ao paciente que ele não terá recaídas, apenas diminui as chances disso acontecer.

•Os pacientes com transtorno de humor bipolar tipo I, caso apresentem características atípicas, são portadores das formas mais difíceis de serem estabilizadas e oferecem maior possibilidade de recaídas do que os que apresentam THB tipo II.

•Um novo enfoque apresentado em alguns trabalhos correlaciona a efetividade do lítio com a existência de genes que estariam ligados a sua resposta e eficácia.

•E finalmente, outros dois artigos pesquisados falam sobre a problemática da relação com o lítio em causar problemas à tireóide.

•Apesar das dificuldades relacionadas à posologia, à manutenção da concentração sérica, aos efeitos adversos, às interações medicamentosas, o lítio continua sendo o tratamento de primeira escolha para a maioria dos pacientes bipolares e constitui o fármaco mais eficaz baseado em evidências clínicas.

REFERÊNCIAS

ADIDA, M. et al. Affective disorders, antipsychotics and mood stabilizers: Therapeutic innovations. **Encephale**, v. 36, n. 6, p.188-196, 2010

AMSTERDAM, J.D.; SHULTS, J. Efficacy and safety of long-term fluoxetine versus lithium monotherapy of bipolar II disorder: a randomized, double-blind, placebo-substitution study. **J Psychiatry**. v. 167, n. 7, p.792-800, 2010.

ANGST, J. The Emerging Epidemiology of Hypomania and Bipolar II Disorder. **J Affect Disord**, v.50, n. 2/3, p. 143-51, 1998.

AZORIN, J.M. et al. Management of patients with acute manic or mixed episodes and outcome at three months. **Encephale**; v.36, n.3, p.226-235, 2010.

BALDESSARINI, R.J.; TARAZI, F.I. Fármacos e o tratamento dos transtornos psiquiátricos – psicose e mania. In: **Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica** (J.G. Hardman, ed.), Rio de Janeiro:McGraw-Hill, págs. 365-90, 2005

BENAZZI, F. **BIPOLAR**: Transtorno relacionado por semelhança ou classificação. Psicosite. Disponível em: <http://www.psicosite.com.br/tra/hum/bipolar.htm#tratamento> Acesso em: 18 de setembro de 2012.

BERGHÖFER, A.A.M. et al. Long-term effectiveness of lithium in bipolar disorder: a multicenter investigation of patients with typical and atypical features. **J Clin Psychiatry**, v. 69, n. 12, p.1860-8, 2008

CARCHMAN, E. et al. Appropriate surgical treatment of lithium-associated hyperparathyroidism. **World J Surg**, v. 32, n.10, p. 2195-9, 2008

CERON-LITVOC, D. et al. MS. Comparison of carbamazepine and lithium in treatment of bipolar disorder: a systematic review of randomized controlled trials. **Hum Psychopharmacol**, v. 24, n.1, p. 19-28, 2009

Fonseca Mendoza, Vilma Lúcia. Aproximación al estudio de los perfiles situacionales de la mujer depresiva. Madrid, Ed. Complutense de Madrid, 1991

FRYE, M.A. et al. Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies. **Acta Psychiatr Scand**. v. 120, n.1, p. 10-3, 2009

GEDDES, J.R. et al. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. **Lancet**, v. 375, n.9712, p.385-95, 2010

GHAEMI, S.N. et al. Antidepressant discontinuation in bipolar depression: a Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) randomized clinical trial of long-term effectiveness and safety. **J Clin Psychiatry**, v.71, n.4, p. 372-80, 2010

GOODWIN, F.; JAMISON, K. **Manic-Depressive Illness**. New York: Oxford University Press, 1990.

JONES, S. H. Psychotherapy of bipolar disorder: A review. **J Affec Dis**, v. 80, n. 2/3, p. 101-114, 2004

JURUENA, M. F. Transtorno afetivo bipolar. In: KNAPP, P. (Ed.), **Terapia cognitivo-comportamental na prática psiquiátrica** Porto Alegre: Artmed, p.317-327, 2004.

KAPCZINSKI, F.E.A. et al. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados. **Rev. Psiquiatr. Clín.** v.32, suppl. 01, p.34-8, 2005

KAPLAN, H.I.; SADOCK, B.J. **Tratado de Psiquiatria**, Porto Alegre: Artmed, 1999.
MONTGOMERY, D.B. et al. EUROPEAN COLLEGE OF NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY (ECNP). Consensus Meeting. March 2000. Nice: Guidelines for investigating efficacy in bipolar disorder. **Eur Neuropsychopharmacol**, v. 11, n. 1, p.79-88, 2001

_____. B.J. SADOCK e GREBB, J.A. **COMPÊNDIO DE PSIQUIATRIA – Ciências do comportamento e Psiquiatria clínica; 7ed.** Porto Alegre: Artmed, 2002

LARA, D. **Temperamento forte e bipolaridade**. Porto Alegre: Armazém de Imagens, 2004

LOOSEN, P.T. et al. Transtornos do humor. In: EBERT, M.; LOOSEN, P.; NURCOMBE, B (Eds.), **Psiquiatria, diagnóstico e tratamento** Porto Alegre: Artmed. P. 288-324, 2002

LOPEZ, A.D.; MURRAY, C.C.J.L. The global burden of disease. **Nat. Med**, v. 4, p. 1241-3, 1999.

PERLIS, R.H. et al. A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder. **Am J Psychiatry**, v. 166, n. 6, p. 718-25, 2009.

PFENNIG, A. et al. Influence of atypical features on the quality of prophylactic effectiveness of long-term lithium treatment in bipolar disorders. **Bipolar Disord**, v. 12, n. 4, p. 390-6, 2010

POST, R.M. et al. Complexity of pharmacologic treatment required for sustained improvement in outpatients with bipolar disorder. **J Clin Psychiatry**, v. 71, n. 9, p.1176-86, 2010

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 5 ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003

RAMÍREZ-BASCO, M.; THASE, M. Tratamento cognitivo-comportamental dos transtornos bipolares. In: CABALHO, V. **Manual para o tratamento cognitivo-comportamental dos transtornos psicológicos**, São Paulo, p. 555-589, 2003.

ROHDE, L.A.; TRAMONTINA, S. O tratamento farmacológico do transtorno bipolar na infância e adolescência. **Rev. Psiquiatr. Clín.** v. 32, suppl. 1, p.117-127, 2005

RYBAKOWSKI, J.K.; et al. Clinical and pathogenic aspects of candidate genes for lithium prophylactic efficacy. **J Psychopharmacol**, v. 26, n. 3, p. 368-73, 2012

SALVI, V. et al. Lithium and anticonvulsants in the treatment of mania and in the prophylaxis of recurrences. **Rev. Psiquiatr**, v. 46, n.3, p. 172-81, 2011

SCHATZBERG, A. Bipolar Disorder: recent issues in diagnosis and classification. **J Clin Psychiatry**, v. 59, suppl.6, p.13-9, 1998

SEVERUS, W.E. et al. Is the polarity of relapse/recurrence in bipolar-I disorder patients related to serum lithium levels? Results from an empirical study. **J Affect Disord**, v. 115, n.3, p. 466-70, 2009

SOUZA, F.G.M. Tratamento do transtorno bipolar — Eutimia. **Rev. Psiquiatr. Clín**, v.32, suppl. 01, p.63-70, 2005

TRANSTORNO BIPOLAR. Disponível em: http://pt.wikipedia.org/wiki/Transtorno_bipolar. Acesso em: 13/11/2012.

VIETA, E. et al. double-blind, randomized, placebo-controlled prophylaxis trial of oxcarbazepine as adjunctive treatment to lithium in the long-term treatment of bipolar I and II disorder. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 11, n.4 , p. 445-52, 2008

WANNMACHER, L. Fármacos utilizados nos distúrbios afetivos, In:FUCHS, FD et al. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**, Rio de Janeiro:Guanabara Koogan, p.598-604, 2006

YATHAM, L.N. et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments(CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies, **Bipolar Disorders**, v. 7, suppl. 3, p.5-69, 2005