

Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio

Monitoring the compliance to lithium treatment

ADRIANE RIBEIRO ROSA¹
FLÁVIO KAPCZINSKI²
RENATA OLIVA³
AIRTON STEIN⁴
HELENA MARIA TANNHAUSER
BARROS⁵

Resumo

Contexto: O lítio é utilizado como medicamento de escolha para o tratamento dos transtornos de humor bipolar. Mostra-se eficaz em reduzir as crises maníacas e depressivas do transtorno do humor bipolar, além de exercer efeito anti-suicida. No entanto, a efetividade do lítio é comprometida pela baixa adesão ao tratamento, por sua vez influenciada por características dos pacientes e pelas características farmacológicas do lítio, que dificultam seu uso. **Objetivo:** Revisar alguns aspectos farmacológicos clínicos do lítio e sua importância para a monitorização terapêutica do lítio, por meio de dosagens e de escalas de auto-relato em português para avaliar a falta de adesão ao lítio. **Método:** Foi realizada revisão da literatura básica e clínica sobre lítio disponível em artigos científicos em língua inglesa e portuguesa acessados pelo PUBMED e SCIELO, usando as palavras “lítio”, “monitoramento”, “cooperação” OU “adesão”. **Resultados:** O lítio é um fármaco de muito baixo índice terapêutico e farmacocinética muito individual, fato que justifica a necessidade de monitorização terapêutica intensiva, por meio de determinação da concentração sérica e hemática. As taxas de adesão ao lítio em pacientes brasileiros que freqüentam os ambulatorios específicos para transtornos bipolares estão entre 60 e 85%, sendo mais elevadas que a de pacientes tratados sem acompanhamento psicoeducativo (adesão em torno de 46%). Os pacientes não aderentes apresentavam um menor nível de conhecimento sobre o lítio e sobre a doença, e mais atitudes negativas dos pacientes ao uso de medicamentos, além de receio dos efeitos adversos. **Conclusão:** A monitorização laboratorial e por escalas auxilia na adesão ao tratamento, por auxiliar na individualização terapêutica e ajuste de doses de lítio, além de detectar as interações medicamentosas e as atitudes dos pacientes em relação a sua doença e tratamentos.

Palavras-chave: Cooperação do paciente, adesão, carbonato de lítio, concentração sérica, lítio hemático.

Recebido: 20/12/2005 – **Aceito:** 19/04/2006

1 Mestre pelo programa de pós-graduação em Ciências da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) e Programa de Transtornos Bipolares (PROTAHBI).

2 Médico doutor em Psiquiatria, Professor adjunto do PROTAHBI e do Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

3 Graduanda em medicina pela FFFCMPA.

4 Médico doutor em Clínica Médica pela UFRGS, professor titular de Medicina Preventiva do Departamento de Medicina Preventiva da FFFCMPA.

5 Médica doutora em Psicofarmacologia da Universidade Federal do Estado de São Paulo (Unifesp), professora titular de Farmacologia e Toxicologia do Departamento de Farmacologia da FFFCMPA.

Endereço para correspondência: Helena M. T. Barros. Depto. de Farmacologia da FFFCMPA. Rua Sarmiento Leite, 245 – 90050-170 – Porto Alegre/RS. Fone: (51) 3224-8822 (r. 151)/Fax: (51) 3224-8822 (r. 129); e-mail: helenbar@fffcmpa.tche.br

Abstract

Background: Lithium has been used as the treatment of choice for bipolar disorder. It is efficient in reducing depressive and maniac episodes and has an anti-suicidal effect. However, the effectiveness of lithium is decreased by low compliance to treatment, influenced by patient's characteristics and the pharmacological properties of lithium. **Objective:** To review some of the clinical pharmacological aspects of lithium and its importance for the therapeutic monitoring of lithium, through concentration measurements and through translated to Portuguese self-report scales of non-compliance to lithium treatment. **Method:** Relevant basic and clinical scientific literature available in English and in Portuguese were searched in PUBMED and SCIELO with the words "lithium", "monitoring", "compliance" OR "adherence". **Results:** Lithium is a drug with very low therapeutic index and

difficult individual pharmacokinetic properties, leading to the necessity of intensive therapeutic monitoring, through lithium measurements in serum and in red blood cells. The rates of compliance to lithium prescription by Brazilian bipolar patients who attend outpatient treatment are between 60 and 85%, being higher than those of patients not receiving psychoeducational programs (compliance around 46%). The non-compliant patients present lower knowledge about lithium and their disorder and more negative attitudes toward the use of medication, besides the fear of side-effects. **Conclusion:** Biological monitoring helps in treatment adherence, through the improvement of therapeutic individualization and lithium dose adjustments, besides being helpful in the detection of drugs interactions.

Key-words: Patient compliance, adherence, lithium carbonate, serum levels, red cell lithium.

Minhas manias, pelo menos nas suas apresentações iniciais e brandas, eram estados absolutamente inebriantes, que proporcionavam intenso prazer pessoal, uma fluidez incomparável de pensamentos e uma energia contínua que permitia a transposição de novas idéias para trabalhos acadêmicos e projetos. A medicação não só interrompia estes períodos velozes, de vôos altos ela também trazia consigo efeitos colaterais aparentemente intoleráveis. Demorei demais para perceber que anos e relacionamentos perdidos não podem ser recuperados, que o mal que se faz a si mesmo e aos outros nem sempre pode ser corrigido, e que se libertar do controle imposto pela medicação perde seu significado quando as únicas alternativas são a morte e a insanidade. (Kay Redfield Jamison – Uma mente inquieta)

ras do humor comprovadas (Sproule, 2002; Bauer e Mitchner, 2004).

O lítio é eficaz na mania aguda, e seu efeito terapêutico está diretamente correlacionado à concentração sérica do fármaco. Com concentrações séricas altas (1,06 mmol/L) e médias (0,91 mmol/L), a melhora dos sintomas maníacos ocorre em 73% e 57% dos pacientes, respectivamente, enquanto com concentrações séricas baixas (0,43 mmol/L) a melhora dos sintomas diminui para 39% dos pacientes, semelhante aos resultados oferecidos pelo tratamento com placebo (Sproule, 2002). Apesar de o lítio ser significativamente melhor que o placebo, seu efeito antimaniaco ocorre com latência longa, de 7 a 14 dias, e há a necessidade de concentrações séricas elevadas, aumentando os riscos de efeitos adversos (Carson, 1992). O lítio também é eficaz na depressão bipolar, conforme estudos clínicos randomizados, e as concentrações terapêuticas variam entre 0,65 e 1,5 mmol/L (Sproule, 2002).

O lítio é robustamente mais efetivo que o placebo para prevenir as recorrências dos episódios de mania e depressão, segundo estudos clínicos randomizados. O seu uso continuado é responsável pela diminuição dos episódios em 3,6 vezes mais que o placebo (Maj *et al.*, 1989; Goodwin, 2002). Estudos mais recentes confirmam esses resultados, relatando que o uso do lítio como tratamento profilático diminui as recaídas em 81% dos casos, e que esses pacientes necessitam menos da combinação com antipsicóticos, antidepressivos ou eletroconvulsoterapia (ECT), ao contrário daqueles mantidos sem o uso do lítio (Goodwin, 2002).

Há divergências quanto às concentrações séricas ideais para o tratamento profilático com lítio. Alguns estudos sugerem que a manutenção do tratamento deva seguir com concentrações séricas entre 0,8 e 1 mmol/L, enquanto outros não relatam diferenças quando pacientes são mantidos com concentrações inferiores a 0,5 mmol/L (Schou, 2001; Sproule, 2002).

Introdução

O transtorno do humor bipolar (THB) é uma doença crônica, definida pela alternância de episódios de mania, ou de episódios de mania e depressão. Os principais objetivos do tratamento são a diminuição de sintomas maníacos agudos, da frequência dos episódios e da alternância do humor, da severidade das alterações comportamentais da doença e a prevenção das consequências psicossociais (Sproule, 2002).

O lítio foi usado por Cade em 1949 para o tratamento de pacientes psiquiátricos e, alguns anos depois, em 1954, Schou *et al.* comprovaram a eficácia dele para o tratamento de pacientes maníacos e para a profilaxia do THB (Schou, 2001). Foi o primeiro fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o THB, sendo utilizado há mais de 50 anos para o tratamento das fases agudas e de manutenção da doença bipolar, o único medicamento com propriedades estabilizado-

O lítio também é útil para pacientes com risco suicida, sendo responsável pela diminuição da frequência de atos suicidas de 3,2 para 0,37/100 pacientes/ano (Schou, 1999).

Além das propriedades estabilizadoras de humor, o lítio foi considerado igualmente efetivo em comparação aos antidepressivos tricíclicos na depressão unipolar, sendo preferido aos antidepressivos para pacientes bipolares, com risco de desenvolver episódios de mania (Prien *et al.*, 1973).

Com base nas evidências expostas, verifica-se que a eficácia do lítio não ocorre para todos os pacientes, sendo necessário investigar as razões para tal situação. Os diferentes tipos de transtornos do humor, por exemplo, pacientes bipolares com ciclagem rápida, com episódios mistos, comorbidade com abuso de substâncias, fatores psicóticos, história familiar negativa ou mania secundária, não respondem adequadamente ao lítio, embora inexistam evidências de outros fármacos mais eficazes (Schou, 1999; Goodwin, 2002).

Os efeitos adversos, a variabilidade farmacocinética intra e interindividual, as interações medicamentosas e os regimes complexos de tratamento são fatores que contribuem para a não-adesão ao lítio, com suspensão temporária de doses ou atrasos nos horários de tomada da medicação e conseqüente diminuição da eficácia dos tratamentos (Schou, 1999; Adams e Scott, 2000; Hopkins e Gelenberg, 2000). A descontinuidade abrupta do tratamento com lítio também está associada a uma diminuição do nível plasmático da droga e a alto risco de recaídas, com 50% mais chances de haver episódios maníacos em pacientes bipolares. As taxas de recaídas são bem menores se o tratamento for descontinuado de forma gradual (Maj *et al.*, 1989).

É possível que a diminuição dos níveis plasmáticos de lítio, decorrente da falha na adesão ao tratamento, resulte na agudização da doença (Hopkins e Gelenberg, 2000; Sproule, 2002). Esta possibilidade ainda necessita ser mais investigada, mas, se comprovada, levará ao aumento da necessidade de adesão estrita aos esquemas terapêuticos pelos pacientes.

Existem poucos estudos brasileiros para avaliação da adesão ao tratamento com o lítio em pacientes bipolares e da sua eficácia terapêutica. Portanto, é de fundamental importância detectar se os pacientes brasileiros assemelham-se aos dos demais países e quais os fatores envolvidos na baixa eficácia do lítio. Nesta revisão da literatura, propomo-nos a discutir a monitorização do uso de lítio por meio de escalas de adesão ao tratamento a propostas em estudos em outros países e o monitoramento plasmático e eritrocitário dos níveis de lítio. Para tanto, apresentamos as características farmacológicas do lítio relacionadas com mais frequência a interações medicamentosas, que podem influenciar direta ou indiretamente a adesão e a monitorização sérica do lítio.

Adesão ao tratamento com lítio

O termo “adesão ao tratamento” reflete a extensão com que os pacientes seguem as recomendações médicas, em relação a uso de medicamentos, dieta, prática de exercícios e mudanças dos hábitos de vida (Lingam e Scott, 2002).

A baixa adesão ao tratamento tem sido responsável por grandes frustrações na psiquiatria, pois leva à falta de eficácia dos tratamentos médicos, a prejuízos socioeconômicos e a altas taxas de mortalidade (Schumann *et al.*, 1999; Dharmendra e Eagles, 2003). Entre as patologias psiquiátricas, o THB é uma condição específica, em que as taxas de adesão variam entre 18% e 52%, e os pacientes mantêm-se em tratamento por apenas 76 dias após seu início (Scott e Pope, 2002). Acredita-se que 53,9% dos pacientes bipolares não sejam aderentes à prescrição médica durante os primeiros 6 meses de tratamento (Schumann *et al.*, 1999). Dados semelhantes ou mais graves são encontrados em pacientes maníacos não aderentes, pois eles apresentam quatro vezes mais risco de hospitalização (Schumann *et al.*, 1999). Dos pacientes maníacos hospitalizados, 60% apresentaram falhas na adesão ao uso de lítio no mês que precedeu sua internação (Adams e Scott, 2000).

A falta de adesão ao tratamento em pacientes bipolares merece atenção, pois está relacionada ao aumento de recaídas maníacas e depressivas, ao número de hospitalizações, à duração das internações nos hospitais e aos suicídios (Schumann *et al.*, 1999; Svarstad *et al.*, 2001). Tem sido observado que os fatores que diferenciam os pacientes aderentes dos não-aderentes são a negação da doença, a oposição em fazer um tratamento profilático e a falta de conhecimento sobre lítio e a doença (Scott e Pope, 2002; Dharmendra e Eagles, 2003). Outras razões identificadas foram a idade jovem, o sexo masculino, o transtorno bipolar tipo I, o receio de desenvolver efeitos adversos e a descrença na eficácia dos tratamentos de longa duração (Adams e Scott, 2000; Lingam e Scott, 2002). As causas para a baixa adesão são complexas e envolvem múltiplos fatores, como aqueles ligados ao paciente, à doença, ao medicamento e ao médico.

Considera-se que fatores ligados ao paciente, como as atitudes e crenças em relação à doença e ao tratamento, o nível de conhecimento, as características demográficas, a personalidade, a história e a estrutura familiar, influenciam a adesão ao tratamento (Schumann *et al.*, 1999; Scott e Pope, 2002; Dharmendra e Eagles, 2003). Em relação à doença, a polaridade, a gravidade e a cronicidade do transtorno bipolar influenciam a adesão ao tratamento dos pacientes (Lingam e Scott, 2002). Fatores ligados ao lítio, como os efeitos adversos, as interações medicamentosas, a farmacocinética particular e os regimes posológicos complexos, são responsáveis pela baixa adesão (Schou, 1999; Adams e Scott, 2000). Ainda, os fatores ligados ao médico, como a aliança terapêutica, também são funda-

mentais para a manutenção do tratamento (Schumann *et al.*, 1999; Scott e Pope, 2002).

Portanto, múltiplos fatores estão envolvidos na adesão ao tratamento com lítio, levando a complicações da doença, sendo importante conhecer a realidade dos pacientes brasileiros em relação às taxas de adesão, às atitudes e crenças e ao nível de conhecimento, de forma a otimizar o tratamento.

Em um estudo realizado no Brasil, nos pacientes bipolares tratados em ambulatórios especializados no transtorno do humor foram encontradas taxas de adesão ao tratamento com lítio de 85%. Acreditamos que essa alta taxa de adesão deva-se ao fato de que nossos pacientes participavam de grupos de psicoeducação, recebiam consultas periódicas para avaliação de seus sintomas, monitorização sérica do lítio e estavam motivados a fazer o tratamento farmacológico. Nesses mesmos pacientes, observou-se correlação entre os níveis plasmáticos de lítio e a adesão completa ou parcial ao tratamento; os pacientes aderentes apresentavam níveis plasmáticos próximos ao limite ideal, ou seja, 0,6 a 1,2 mmol/L, enquanto os parcialmente aderentes tinham níveis plasmáticos inferiores a 0,6 mmol/L ou superiores a 1,2 mmol/L (Rosa *et al.*).

Sem dúvida, a gravidade da doença psiquiátrica influencia a adesão, o que pode ser contornado pelo conhecimento sobre a doença e o funcionamento neuropsicológico do paciente. Os programas de psicoeducação visam modificar as atitudes dos pacientes em relação à doença e ao seu tratamento, aumentar o nível de conhecimento e, com isso, melhorar a adesão ao tratamento (Clarck e Pickles, 1994; Colom *et al.*, 2003). A adesão ao tratamento com lítio é imprescindível para que se obtenha o sucesso da terapia.

Um dos métodos mais utilizados para avaliar as taxas de adesão ao lítio é a monitorização sérica do lítio. Além de medir a adesão, ela facilita o ajuste de dose, detecta variações nas concentrações séricas devidas a interações medicamentosas e quadros de intoxicações, sendo fundamental a associação de tal conduta ao esquema terapêutico (Carson, 1992; Bowden *et al.*, 1994).

Métodos para medir a adesão ao tratamento com lítio

Diversos métodos são descritos para medir a adesão ao tratamento medicamentoso: o auto-relato do paciente (Cramer e Mattson, 1995; George *et al.*, 2000; Haynes *et al.*, 2002), a entrevista com o paciente (Cramer e Mattson, 1995; Bultman e Svarstad, 2002; Haynes *et al.*, 2002), a análise de prescrições anteriores (Bultman e Svarstad, 2002; Haynes *et al.*, 2002), as escalas de adesão (Harvey, 1991; Thompson *et al.*, 2000), o monitoramento terapêutico da droga (George *et al.*, 2000; Haynes *et al.*, 2002), a contagem de pílulas (Cramer e Mattson, 1995; George *et al.*, 2000; Haynes *et al.*, 2002)

e o monitoramento eletrônico da embalagem (Cramer e Mattson, 1995; George *et al.*, 2000).

Monitorização terapêutica do lítio nas hemácias e no plasma

As diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos e o baixo índice terapêutico justificam a necessidade de monitorização dos níveis de lítio, o que pode ser realizado no soro, no plasma ou nas hemácias (Frazer *et al.*, 1978; Malamud e Tabak, 2004). As concentrações de lítio variam conforme o sal de lítio, a preparação de lítio utilizada, a época de coleta de material para dosagem do lítio em relação ao início do tratamento e à última dose administrada.

Apesar da pouca literatura referente a concentrações eritrocitárias de lítio, existe uma tendência de avaliar a monitorização do lítio celular, pois há correlação dos efeitos adversos neurológicos com a concentração eritrocitária da droga (Frazer *et al.*, 1978). O monitoramento terapêutico é importante para proporcionar o ajuste individual da dose como um marcador de adesão e para prevenir intoxicações (Scott e Pope, 2002).

Por outro lado, a heterogeneidade dos transtornos bipolares influencia a resposta terapêutica, assim como o estado clínico do paciente influencia a farmacocinética do lítio. Os níveis do medicamento diminuem em pacientes durante a hipomania, mantêm-se constantes quando eutímicos e aumentam durante a depressão (Sproule, 2002). Ainda resta esclarecer se tais alterações se devem a diferentes processos biológicos associados à doença ou se são o resultado de menor ou maior adesão ao esquema terapêutico.

Preparações e doses

As preparações de carbonato de lítio disponíveis no mercado brasileiro são o Carbolim[®], o Carbolitium[®], o carbonato de lítio e o Litiocar[®], com apresentação de comprimidos de 300 mg, e o Carbolitium CR[®], com comprimidos de liberação lenta de 450 mg. As preparações de lítio podem apresentar diferenças de biodisponibilidade entre si e, se substituídas, os pacientes devem ser monitorados para garantir a manutenção dos níveis nos líquidos biológicos. Os produtos farmacêuticos de liberação sustentada não parecem oferecer vantagens em longo prazo em relação aos de liberação regular, além de serem mais onerosos (Vismari *et al.*, 2002). Em outros países, soluções de cloreto de lítio podem ser encontradas para uso em crianças ou em pacientes com dificuldade de deglutição (Carson, 1992; Korolkovas, 2002).

O início do tratamento pode ser feito com doses mais elevadas de lítio, de ataque, havendo um ajuste posterior, em geral baseado na concentração sérica, para a dose de manutenção. Os esquemas de ataque propostos são variáveis, dependendo da necessidade de encurtamento da latência de efeitos. Uma dose de

ataque de 30 mg/kg de lítio, dividida em três doses, pode levar à concentração sérica terapêutica em 12 horas. Para episódios agudos de mania, também é proposto o esquema com 900 a 1.200 mg/dia, administrados três vezes ao dia, por 5 dias, quando é feita a determinação da concentração sérica de lítio. Para pacientes idosos ou com depuração de creatinina menor que 80 mL/min, deve-se iniciar o tratamento com 300 mg, duas vezes ao dia. A dose de manutenção para profilaxia varia entre 900 e 1.500 mg/dia. Essas doses diárias são habitualmente ingeridas a cada 12 horas (Kook *et al.*, 1985; Lobeck, 1988; Anderson *et al.*, 2002).

Farmacocinética clínica

O lítio é rapidamente absorvido no trato digestivo, com pico plasmático duas horas após a administração oral, não havendo interferência da presença de alimentos. Inicialmente, distribui-se no líquido extracelular e, entre 6 e 10 horas, atinge os compartimentos intracelulares, mantendo níveis sanguíneos estáveis por até 12 horas após a ingestão da dose. Essa cinética se diferencia daquela dos comprimidos de preparação lenta, quando não ocorre um pico em 2 horas, e os níveis sanguíneos mantêm-se semelhantes aos dos comprimidos comuns pelo mesmo período. A primeira dose de 900 mg eleva os níveis sanguíneos de lítio a um valor terapêutico em torno de 0,8 mEq/L, o qual fica abaixo (0,4 mEq/L) dos níveis efetivos em 6 horas (Vismari *et al.*, 2002). Sua distribuição é desigual, o que pode ser justificado pelo fato de não se ligar às proteínas séricas, de atravessar livremente a placenta e cruzar lentamente a barreira hematoencefálica (Carson, 1992).

Diferentes estudos relatam que a concentração de lítio eritrocitário correlaciona-se à concentração no sistema nervoso central (Camus *et al.*, 2003). Possui volume final de distribuição de 0,7 a 11 L/kg do peso corporal. Não é metabolizado, sendo 95% excretado pelos rins e o restante pelo suor e pelas fezes. Do lítio filtrado pelos rins, aproximadamente 80% é reabsorvido no túbulo contorcido proximal sadio, o que faz com que sua depuração renal seja equivalente a 20% da depuração de creatinina. Metade da dose é excretada entre 12 e 24 horas, caracterizando sua meia-vida, e o restante é excretado nas próximas 1 a 2 semanas.

O equilíbrio entre os dois compartimentos, sanguíneo e celular, só ocorre quatro a sete meias-vidas após o início do tratamento. Aderindo ao tratamento com posologia regular, o lítio atinge equilíbrio farmacocinético em 5 a 7 dias, e depois, mais lentamente, em 2 semanas, alcança um estado de equilíbrio dinâmico (Carson, 1992). Efetivamente, após 7 dias do uso diário de doses de 900 mg de comprimidos comuns, há picos na concentração do lítio, e os níveis de equilíbrio são em torno de 50% mais altos que aqueles após a primeira dose descritos anteriormente (Vismari *et al.*, 2002).

Em resumo, várias são as indicações para o monitoramento dos níveis plasmáticos do lítio, conforme

esquematizado na tabela 1, sendo a mais importante o fato de ser um fármaco de baixo índice terapêutico, o que ocasiona muitos efeitos adversos. Entre pacientes brasileiros bipolares em tratamento crônico, todos já haviam tido ao menos um dos efeitos adversos, sendo os mais frequentes aumento de peso (79,2%), poliúria (77,4%), tremor (67,9%), fadiga (66%), problemas dermatológicos (62,3%), lentidão dos movimentos (57,5%), polidipsia (53,8%), sonolência (52,8%), diarreia (45,3%), fraqueza muscular (42,5%), náusea (41,5%), tonturas (38,7%), problema sexual (37,7%), vômitos (20,8%) ou problemas de tireóide (19,8%) (Rosa *et al.*).

Utilizando os sintomas desses pacientes como exemplo, é preciso alertar que sintomas como náuseas, tremores, diarreia e vômito podem indicar quadros de intoxicação e, portanto, a monitorização sérica do lítio é necessária, pois permite o ajuste rápido de doses (Carson, 1992; Sproule, 2002). Outras indicações de monitorização e de avaliação para diagnóstico de efeitos referem-se à farmacocinética muito individual do lítio, com riscos de interação com vários outros medicamentos, mecanismo de ação pouco conhecido, e às dificuldades de adesão dos pacientes ao tratamento (Sproule, 2002).

Interações medicamentosas

Vários medicamentos são utilizados em combinação com o lítio pela dificuldade de tratamento da doença bipolar, persistindo com sintomas residuais e episódios recorrentes de mania e depressão (Sachs, 2003). Os pacientes bipolares brasileiros usam, em média, três drogas psicotrópicas, o que aumenta consideravelmente as chances de interações medicamentosas (Rosa *et al.*). Tais interações podem diminuir ou aumentar os níveis plasmáticos de lítio, levando a recaída ou

Tabela 1. Justificativas para a monitorização sérica de lítio.

Medicamento com baixos índices terapêuticos (Sproule, 2002)
Medicamento com início lento de ação (Bowden <i>et al.</i> , 1994)
Varição interindividual da relação dose-nível plasmático (Anderson <i>et al.</i> , 2002)
Varição biológica individual da eliminação (Carson, 1992)
Dificuldade de estabelecer a dose eficaz empiricamente (Lobeck, 1988)
Dificuldade de estabelecer a dose não tóxica empiricamente (Lobeck, 1988)
Doença renal, com menor eliminação do lítio (Carson, 1992)
Suspeita de não-adesão ao tratamento (Bowden <i>et al.</i> , 1994; Scott e Pope, 2002)
Suspeita de interação medicamentosa (Carson, 1992; Sadeghipour-Roudsari <i>et al.</i> , 1998)
Confirmação de efeito clínico ou tóxico (Sproule, 2002; Anderson <i>et al.</i> , 2002)

descontinuação do tratamento por toxicidade. Portanto, torna-se fundamental a investigação de tais interações como um fator determinante de eficácia e adesão ao tratamento (Sadeghipour-Roudsari *et al.*, 1998). As interações farmacocinéticas com lítio envolvem sódio, diuréticos, AINEs, bloqueadores dos canais de cálcio, IECAs e teofilina (Carson, 1992). Diuréticos, AINEs e IECAs parecem aumentar os níveis de lítio, enquanto bloqueadores de cálcio e sódio diminuem a sua concentração sérica (Saffer e Coppen, 1983; Ragheb e Powell, 1986; Dubovsky *et al.*, 1987; Shalmi e Thomsen, 1993; Teitelbaum, 1993; Türck *et al.*, 2000; Matthew, 1997).

A teofilina aumenta a depuração de lítio em 51% a 52%, podendo ser usada em alguns casos de intoxicação como medida alternativa à hemodiálise (Kathol, 1998).

A associação do lítio com antidepressivos, antipsicóticos ou anticonvulsivantes leva a interações farmacodinâmicas, com possível potencialização da ação (Keck *et al.*, 1998; Apseloff *et al.*, 2000; Chen *et al.*, 2000; Spina e Peruca, 2002). A associação com antidepressivos resulta na melhora dos sintomas depressivos em pacientes bipolares. Isso se deve ao sinergismo entre os fármacos que promovem a liberação de serotonina e noradrenalina e melhoram os casos de depressão refratária. Por outro lado, aumentam os riscos de viradas maníacas, sendo mais recomendável o uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina, venlafaxina ou bupropiona, em vez dos tricíclicos e IMAOs. A imipramina aumenta os níveis plasmáticos e eritrocitários de lítio, enquanto a fluoxetina, a fluvoxamina e o citalopram não alteram os seus parâmetros farmacocinéticos (Lingjaerde *et al.*, 1974; Breuel *et al.*, 1995; Miljkovic *et al.*, 1997; Sadeghipour-Roudsari *et al.*, 1998).

Os anticonvulsivantes, como a carbamazepina, o ácido valproíco, a lamotrigina e a gabapentina, que também são moduladores do humor, potencializam as ações do GABA, além de apresentarem início de ação mais rápido. A associação é indicada para transtornos bipolares com ciclagem rápida, recaídas e falhas na remissão dos sintomas maníacos (Keck *et al.*, 1998). Os parâmetros farmacocinéticos do lítio não se alteram pelo uso de carbamazepina e lamotrigina, embora associações do lítio com a primeira aumentem os riscos de efeitos adversos no sistema nervoso central (Sashi *et al.*, 1985; Spina e Peruca, 2002). A associação com o valproato resulta em interações farmacodinâmica e farmacocinética, com efeitos gastrointestinais e aumento de peso dos pacientes. É possível que essa interação seja clinicamente importante, visto que ocorrem alterações de parâmetros farmacocinéticos como: área sobre a curva e concentrações máxima e mínima, em que se observam aumentos de 11%, 12,4% e 7,3%, respectivamente, sendo o tempo de aparecimento da concentração máxima reduzido em 1,5 hora (Vargas *et al.*, 1996).

Para o tratamento da mania aguda, não há droga que seja, de maneira isolada, suficientemente efetiva na rotina clínica a todos os pacientes. Os benzodiazepínicos,

como o clonazepam e o alprazolam, são associados ao lítio para controlar a agitação, sendo tão eficazes quanto os neurolépticos clássicos nessa associação para o tratamento da mania aguda, embora existam na literatura relatos de que a combinação de lítio com clonazepam esteja associada a disfunções sexuais. Já a associação com alprazolam interfere no *clearance* de lítio, com provável diminuição (Carson, 1992).

Os antipsicóticos também são utilizados como adjuvantes dos estabilizadores de humor na mania psicótica aguda, na depressão psicótica e no tratamento de pacientes refratários, potencializando a ação do lítio por mecanismo relacionado ao sistema dopaminérgico. O uso de antipsicóticos convencionais é comum no tratamento de manutenção dos pacientes bipolares, porém, está associado a diversos problemas, como a exacerbação dos sintomas depressivos em alguns pacientes e o aumento dos riscos de desenvolvimento de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia (Keck *et al.*, 1998). Existe uma grande tendência de utilização dos antipsicóticos atípicos por apresentarem propriedades estabilizadoras do humor, embora sejam menos eficazes que o lítio. A olanzapina e a clozapina reduzem os sintomas maníacos, os mistos e a ciclagem rápida em pacientes bipolares sem psicoses, não havendo registros de interações farmacocinéticas dessas drogas com o lítio. A amisulprida, a ziprazidona e a quetiapina são bem toleradas quando associadas ao lítio e também não apresentam interações farmacocinéticas (Tabela 2) (Callaghan *et al.*, 1999; Apseloff *et al.*, 2000; Potkin *et al.*, 2002; Canal *et al.*, 2003).

Recentemente, conforme é referido adiante, avaliou-se um grupo de 106 pacientes bipolares brasileiros em tratamento ambulatorial que utilizavam lítio em associação com cafeína, captopril, hidroclorotiazida, verapamil e diclofenaco. Apesar das interações expostas anteriormente, verificou-se que a maioria dos pacientes apresentava níveis séricos de lítio dentro da faixa terapêutica. Acredita-se que isso se deva ao fato de que esses pacientes estavam com acompanhamento médico e monitoramento terapêutico periódico de lítio (Rosa *et al.*).

Concentrações terapêuticas

Para efetivamente monitorar a concentração terapêutica do lítio em pacientes tratados de forma crônica com lítio, a amostra de sangue deverá ser coletada no momento em que a concentração do lítio, em tese, estiver nas concentrações mais baixas do dia, ou seja, 12 horas após a última dose, ou imediatamente antes da dose seguinte do medicamento. Essa concentração mais baixa do medicamento (*trough level*, ou nível de vale) é utilizada quando já foi atingido o estado de equilíbrio farmacocinético do lítio (Carson, 1992; Lobeck, 1988; Anderson *et al.*, 2002).

Esse nível de vale é utilizado para ajustes individualizados da dose, nas fases de manutenção do trata-

Tabela 2. Interações medicamentosas e os níveis plasmáticos de lítio.

Droga	Efeito sobre o Li	Mecanismo da interação	Referência
Ácido etacrínico	↑ níveis de Li	Depleção de Na	Carson, 1992; Mattew, 1997
Amilorida	↑ níveis de Li	Inibição do transporte de Li por meio dos canais do túbulo proximal	Carson, 1992; Shalmi e Thomsen, 1993
Ácido acetilsalicílico	Sem alteração		Saffer e Coppen, 1983
Bloqueadores dos canais de cálcio	↓ níveis de Li	Vasodilatação por bloqueio do cálcio	Dubovsky <i>et al.</i> , 1987
Carbamazepina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Canal <i>et al.</i> , 2003
Clozapina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Callaghan <i>et al.</i> , 1999
Diclofenaco	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Carson, 1992; Mattew, 1997
Diuréticos tiazídicos	↑ níveis de Li	Depleção de Na	Crabtree <i>et al.</i> , 1991; Carson, 1992
Espironolactona	↑ níveis de Li	Depleção de Na	Carson, 1992; Mattew, 1997
Fenilbutazona	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Carson, 1992; Mattew, 1997
Fluoxetina	Sem alteração	Farmacocinética	Breuel <i>et al.</i> , 1995
Fluoxetina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	
Fluvoxamina	Sem alteração	Farmacocinética	Miljkovic <i>et al.</i> , 1997
Fluvoxamina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	
Furosemida	Seguro	Farmacocinética	Carson, 1992; Saffer e Coppen, 1983
Haloperidol	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Sachs, 2003
Ibuprofeno	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Carson, 1992; Mattew, 1997
Imipramina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Lingjaerde <i>et al.</i> , 1974
Indometacina	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Carson, 1992; Mattew, 1997
IECA	↑ níveis de Li	Diminuição da retenção de Na por diminuição de aldosterona	Teitelbaum, 1993
Lamotrigina	Sem alteração	Farmacocinética	Chen <i>et al.</i> , 2000
Meloxicam	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Türck <i>et al.</i> , 2000
Naproxeno	↑ níveis de Li	Redução da PgG2	Saffer e Coppen, 1983; Carson, 1992
Olanzapina	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Callaghan <i>et al.</i> , 1999
Risperidona	Potencializa ação	Farmacodinâmica	Sachs, 2003
Sulindac	Sem alteração		Mattew, 1997
Valproato	↑ níveis de Li	Farmacocinética	Vargas <i>et al.</i> , 1996
Ziprazidona	Sem alteração	Farmacocinética	Apseloff <i>et al.</i> , 2000

Li: lítio; Na: sódio; PgG2: endoperóxido de prostaglandina.

mento, devendo ser mantido entre 0,8 e 1,5 mmol/L nos quadros agudos de mania ou hipomania e entre 0,6 e 1,2 mmol/L para profilaxia de doença bipolar (Lobeck, 1988; Anderson *et al.*, 2002; Sproule, 2002). Nessas concentrações terapêuticas de lítio, já podem ocorrer de forma dose-dependente alguns efeitos adversos, como: náuseas, diarreia, poliúria, polidipsia, tremor fino das

mãos, fraqueza muscular, além do risco de toxicidade renal crônica. Por isso, é sugerido que os níveis de manutenção para profilaxia sejam mantidos abaixo de 0,9 mEq/L (Sproule, 2002). A interpretação de resultados da monitorização de lítio depende da existência de concentrações supra ou infraterapêuticas, conforme mostra a tabela 3.

Tabela 3. Interpretação de resultados de monitorização de lítio.

A. Concentrações menores do que as antecipadas
Não-adesão ao tratamento (Scott e Pope, 2002)
Erros da dose ou esquema de tratamento (Burgess <i>et al.</i> , 2002)
Uso de produto farmacêutico incorreto (Kitching, 1990)
Baixa biodisponibilidade da preparação farmacêutica (Carson, 1992)
Eliminação rápida do medicamento (Kathol, 1998)
Não atingiu o equilíbrio (Summerton <i>et al.</i> , 1989; Sproule, 2002)
Momento inadequado da coleta de sangue (Carson, 1992)
B. Concentrações maiores do que as antecipadas
Erros da dose ou regime terapêutico (Burgess <i>et al.</i> , 2002)
Uso de produto farmacêutico incorreto (Kitching, 1990)
Grande biodisponibilidade da preparação farmacêutica (Carson, 1992)
Eliminação menor do medicamento (Kathol, 1998)
Momento inadequado da coleta de sangue (Carson, 1992)

Nos casos de suspeita de sobredosagem, a determinação da concentração sérica é feita no pico máximo de absorção da droga, 2 a 4 horas após a ingestão da dose, para obter o nível de pico, ou no momento da suspeita de uma intoxicação aguda pelo lítio. Concentrações séricas acima de 1,5 mmol/L são associadas a sinais de toxicidade, como: tremor grosseiro das mãos, efeitos gastrointestinais persistentes, hiperirritabilidade muscular, fala empastada, confusão, estupor, convulsões, hiperreflexia, pulso irregular e coma. Concentrações séricas de lítio acima de 2 mmol/L denotam toxicidade grave (Anderson *et al.*, 2002).

Existem alguns métodos para estimar o ajuste de dose adequada no início de tratamento, com base na determinação da concentração sérica de lítio (Carson, 1992). De forma habitual, faz-se a primeira dosagem de lítio 5 ou 7 dias após o início do tratamento e estima-se o aumento de dose com base em um cálculo matemático simples. Os ajustes de dose para fases de manutenção são feitos a partir da concentração sérica mensurada de lítio em relação à dose administrada, conforme a fórmula a seguir:

$$\frac{\text{Concentração mensurada} = \text{Dose administrada}}{\text{Concentração desejada} = \text{Nova dose}}$$

Tendo a concentração sérica terapêutica em mente (0,6 a 1,2 mEq/L), pode-se então aumentar a dose de 900 mg/dia para 1.200 a 2.400 mg/dia de lítio. Essa manobra pode ser feita sempre que necessário até a estabilização dos níveis plasmáticos. Como a meia-vida do lítio é em torno de 24 horas, a estabilização dos níveis plasmáticos após uma mudança na dose utilizada ocorre em 5 a 7 dias, quando, então, se faz nova dosagem da concentra-

ção do lítio até atingir os níveis desejados (Lobeck, 1988; Anderson *et al.*, 2002).

Além de ser medido no soro, o lítio também pode ser determinado na saliva e nas hemácias (Frazer *et al.*, 1978; Malamud e Tabak, 2004). Nesses casos, a sua representação numérica é feita em relação à concentração encontrada no plasma ou no soro. A relação saliva-plasma de lítio varia de 3 a 13, ou seja, as concentrações são bem mais elevadas na saliva (Malamud e Tabak, 2004). Entretanto, existem poucos estudos utilizando a monitorização salivar em comparação com a determinação dos níveis eritrocitários de lítio.

A concentração de lítio nas hemácias reflete a concentração intracelular da droga, podendo mostrar grande variação em função da variabilidade genética no sistema de co-transporte sódio/lítio. A determinação da concentração de lítio eritrocitário também é feita 12 horas após a última dose ingerida, porém, sua medida sofre menos alteração naqueles pacientes que tomam doses extras de lítio antes da coleta, quando comparada às concentrações séricas (Frazer *et al.*, 1978; Summerton *et al.*, 1989; Camus *et al.*, 2003).

O lítio eritrocitário tem valores menores que o plasmático, e a variação desses dois valores é representada pelo índice de lítio, que expressa o quociente da concentração eritrocitária pela sérica (Frazer *et al.*, 1978; Summerton *et al.*, 1989). O índice pode funcionar como um marcador para a eficácia do lítio em pacientes bipolares com depressão quando se mostra mais elevado. Os pacientes que se beneficiam da profilaxia com lítio por períodos de 6 a 48 meses têm índices mais elevados que os pacientes com recaídas, fortalecendo a correlação entre lítio eritrocitário e distribuição neuronal da droga (Frazer *et al.*, 1978). Portanto, a concentração de lítio nas hemácias reflete a concentração intracelular da droga, todavia, será preciso estudar melhor se há prevalência diferenciada de correlação de lítio eritrocitário e o efeito do lítio em populações, visto que há variabilidade genética no sistema de co-transporte sódio/lítio (Frazer *et al.*, 1978; Camus *et al.*, 2003).

A mensuração do lítio nas hemácias pode ser realizada por duas técnicas: a técnica direta, em que as hemácias são hemolisadas para a dosagem de lítio, ou a técnica indireta, pela dosagem de lítio no sangue total, com hemácias hemolisadas e aplicação de um cálculo que leva em conta a concentração sérica e o hematócrito do paciente (Summerton *et al.*, 1989). A correlação entre ambos os métodos já foi determinada (0,97), e a principal diferença entre eles é a de que, no método direto, separa-se a papa de hemácias por centrifugação e adiciona-se dibutilftalato, uma substância capaz de separar a água das hemácias pela diferença de densidade. Após isso, as hemácias são diluídas com água (1:20) para completar a hemólise e mede-se a concentração de lítio por fotometria de chama. No método indireto, determina-se o hematócrito, dilui-se o sangue total em água (1:20) e mede-se o lítio por fotometria de chama.

O valor do lítio nas hemácias é calculado pela seguinte fórmula (Summerton *et al.*, 1989):

Lítio eritrocitário = Lítio no sangue total - (1-HTC) x Lítio plasmático/HTC, onde HTC refere-se ao hematócrito.

Com esses métodos, é possível utilizar a variação do lítio eritrocitário para estimar a adesão ao esquema terapêutico pelo paciente (Harvey e Kay, 1991). Além disso, muitas interações medicamentosas resultam em aumento ou diminuição do índice eritrocitário, às vezes, por alteração mais pronunciada dos níveis eritrocitários em relação aos plasmáticos, o que pode tornar a medida do índice de lítio indispensável, principalmente quando há regimes combinados de drogas, conforme apontam alguns estudos pré-clínicos (Sadeghipour-Roudsari *et al.*, 1998).

Portanto, no futuro, deveremos ter respostas para alguns desses questionamentos e, eventualmente, poderemos utilizar um parâmetro laboratorial menos sujeito a concepções subjetivas da descrição de cada paciente para monitorar a adesão ao tratamento, o que por certo traria benefícios no sentido de aumentar a eficácia do tratamento com lítio e diminuir as recaídas da doença causadas pela retirada do tratamento.

Escalas de adesão

Para o lítio, existem escalas traduzidas para o português que ajudam a monitorar a adesão ao tratamento (Rosa *et al.*). Encontramos três escalas de fácil aplicação e entendimento por parte dos pacientes e que servem para avaliar fatores relacionados à baixa adesão ao tratamento: Lithium Attitudes Questionnaire (Harvey, 1991), Medication Adherence Rating Scale (Thompson *et al.*, 2000) e Lithium Knowledge Test (Harvey, 1991), traduzidas para, respectivamente, Questionário de Atitudes em Relação ao Lítio (QAL), Escala de Adesão à Medicação (EAM) e Teste de Conhecimento sobre o Lítio (TCL). Além da tradução, as escalas foram retraduzidas e avaliadas por cinco psiquiatras experientes em THB. Na aplicação das escalas, pode-se perceber que as questões são simples, claras e de fácil compreensão, e o tempo necessário para aplicação de cada uma é em torno de 15 minutos.

O QAL foi desenhado para detectar atitudes e crenças sobre o lítio, sendo constituído de 19 questões agrupadas em 7 subescalas. Cada subescala avalia pontos específicos relacionados à falta de adesão, como: oposição ao tratamento de manutenção do lítio, falta de efetividade terapêutica, receio pelos efeitos adversos, dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos, negação da severidade da doença, atitudes subculturais dos pacientes em relação ao uso de lítio e insatisfação do paciente pelo seu conhecimento sobre o lítio (Quadro 1) (Rosa *et al.*).

A EAM é uma avaliação genérica de adesão, podendo ser aplicada aos medicamentos em geral. É constituída de 10 questões, em que se verificam a adesão do paciente ao tratamento com questões relacionadas ao não-cumprimento dos horários ou dias de tomar a medicação, as falhas do uso do lítio em ocasiões de melhora ou piora do paciente etc. (Quadro 2) (Rosa *et al.*).

O TCL é constituído de 20 questões que avaliam aspectos do conhecimento prático e farmacológico sobre os efeitos do lítio, os quais são importantes para seu uso seguro e efetivo (Quadro 3) (Rosa *et al.*).

Em suma, essas três escalas fornecem dados como: atitudes e crenças dos pacientes, nível de conhecimento sobre o lítio, frequência de uso das doses prescritas, cumprimento dos intervalos posológicos e efeitos adversos, identificando os principais problemas relacionados à falta de adesão ao tratamento com lítio.

Monitoramento plasmático de lítio: relação com outros métodos de avaliação de adesão

Pacientes bipolares brasileiros sob tratamento em ambulatório onde se aplicam técnicas de psicoeducação apresentam níveis de lítio sérico dentro dos valores terapêuticos, ou seja, entre 0,6 e 1,2 mmol/L (85% dos casos), enquanto 82% deles apresentavam níveis eritrocitários entre 0,6 e 1,2mmol/L; portanto, em torno de 15% não estavam aderentes, segundo a monitorização por níveis séricos. Ao se compararem os resultados de concentrações eritrocitárias e séricas, houve forte paralelismo de resultados e, assim, o lítio eritrocitário ou o sérico podem ser utilizados como sinalizadores de adesão em pacientes bipolares.

Verificou-se que as principais diferenças entre pacientes aderentes e não-aderentes se davam em relação ao nível de conhecimento sobre o lítio e a doença, às atitudes negativas dos pacientes e ao receio dos efeitos adversos (Rosa *et al.*). Quase 40% dos pacientes apresentavam atitudes negativas em relação ao uso do lítio, e 15% dos pacientes, poucos conhecimentos sobre a droga. Em contraste, 34% dos pacientes possuíam risco de desenvolverem intoxicação com lítio devido à sua falta de conhecimento para responder às questões sobre quais os fatores de risco a evitar enquanto estivesse sob tratamento com lítio, como, por exemplo, o que fazer em caso de diarreia aguda e vômitos.

Por outro lado, como já visto em outros estudos, as correlações dos resultados de escalas de avaliação de adesão e os níveis de lítio sérico e eritrocitário são fracas, apesar de significativas. As possíveis causas dessas correlações fracas envolvem a farmacocinética muito variável do lítio (Vismari *et al.*, 2002), principalmente em pacientes mais idosos, que é o caso de alguns pacientes atendidos em ambulatórios de doentes bipolares, e a heterogeneidade das respostas ao lítio e dos transtornos bipolares (Sproule, 2002). A outra questão pode envolver uma baixa sensibilidade das escalas de auto-relato do uso de lítio, que parecem não acompanhar de perto os níveis da droga em líquidos biológicos. Foram encon-

Quadro 1. Questionário de atitudes em relação ao lítio (QAL).

Esta escala permite avaliar: oposição ao tratamento de manutenção do lítio (4 questões), negação de efetividade terapêutica do lítio (2 questões), opinião sobre os efeitos adversos (2 questões), dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos de lítio (4 questões), negação da gravidade da doença (3 questões), atitudes negativas do paciente em relação ao uso de medicamentos (3 questões) e falta de conhecimento sobre o lítio (1 questão).

Marque um X nas respostas que o(a) Sr(a). considerar correta.

1. O(A) Sr(a). acha perfeitamente aceitável tomar LÍTIO por vários anos?	(1) S	(2) N
2. O(A) Sr(a). toma LÍTIO somente quando sente necessidade?	(1) S	(2) N
3. O(A) Sr(a). acha que vale a pena tomar LÍTIO, apesar dos efeitos colaterais?	(1) S	(2) N
4. Tomar LÍTIO conforme receitado pelo seu médico é fácil no seu dia-a-dia?	(1) S	(2) N
5. É melhor aliviar o estresse do que tomar LÍTIO para ficar bem (estável)?	(1) S	(2) N
6. O(A) Sr(a). considera que o LÍTIO é uma necessidade atual para o seu bem-estar?	(1) S	(2) N
7. O(A) Sr(a). se preocupa com os efeitos colaterais do LÍTIO, mesmo quando se sente bem?	(1) S	(2) N
8. A maioria das pessoas que o(a) Sr(a). conhece acha necessário que tome o LÍTIO?	(1) S	(2) N
9. O(A) Sr(a). às vezes tenta esquecer que está doente, e, por isso, pára de tomar os seus comprimidos de LÍTIO?	(1) S	(2) N
10. O(A) Sr(a). confia tanto nos seus comprimidos de LÍTIO, que, se por algum motivo fosse interrompido o seu tratamento, o(a) Sr(a). ficaria preocupado(a)?	(1) S	(2) N
11. As pessoas precisam lhe lembrar de tomar o LÍTIO?	(1) S	(2) N
12. O(A) Sr(a). aceita bem o LÍTIO, mesmo sabendo que é necessário fazer exames de sangue e <i>check up</i> regulares?	(1) S	(2) N
13. O(A) Sr(a). às vezes pensa que o LÍTIO é uma maneira artificial de lhe manter bem e que deveria conseguir viver sem ele?	(1) S	(2) N
14. É fácil lembrar as horas certas de tomar LÍTIO?	(1) S	(2) N
15. O(A) Sr(a). freqüentemente duvida que a sua condição de saúde seja tão séria que justifique o uso do lítio por vários anos?	(1) S	(2) N
16. O(A) Sr(a). tem um conhecimento adequado sobre os efeitos do LÍTIO?	(1) S	(2) N
17. Se o(a) Sr(a). ficasse bem por vários meses, deixaria de tomar o LÍTIO?	(1) S	(2) N
18. Se a sua rotina diária mudar por alguma razão, o(a) Sr(a). terá dificuldade de tomar seus comprimidos de LÍTIO?	(1) S	(2) N
19. O(A) Sr(a). está convencido(a) dos efeitos benéficos do LÍTIO baseado na sua própria experiência?	(1) S	(2) N

Quadro 2. Escala de adesão à medicação – EAM (Rosa *et al.*)

Marque um X nas respostas que o(a) Sr(a). considerar corretas.

1. O(A) Sr(a). alguma vez já se esqueceu de tomar sua medicação?	(1) S	(2) N
2. Às vezes, o(a) Sr(a). esquece o horário de tomar sua medicação?	(1) S	(2) N
3. Quando o(a) Sr(a). se sente melhor, às vezes pára de tomar seu remédio?	(1) S	(2) N
4. Às vezes, quando o(a) Sr(a). se sente pior, pára de tomar o remédio?	(1) S	(2) N
5. O(A) Sr(a). toma seu remédio somente quando está doente?	(1) S	(2) N
6. O Sr(a). acha natural ser controlado(a) pelo remédio?	(1) S	(2) N
7. Seus pensamentos são mais claros quando está medicado(a)?	(1) S	(2) N
8. Por estar tomando remédio, o(a) Sr(a). acha que se previne de ficar doente?	(1) S	(2) N
9. O(a) Sr(a). se sente estranho(a), assim “como um zumbi”, quando usa o remédio?	(1) S	(2) N
10. O remédio faz o(a) Sr(a). sentir-se cansado(a) e lento(a)?	(1) S	(2) N

Quadro 3. Teste de conhecimento sobre o lítio – TCL (Rosa *et al.*)**Marque um X nas respostas que o(a) Sr(a). considerar corretas.**

-
1. Na sua opinião, o LÍTIO age:
- (a) Como tranqüilizante.
 - (b) Para prevenir mudanças de humor.
 - (c) Como pílula para dormir.
 - (d) Como tratamento para deficiência de LÍTIO.
-
2. Quais efeitos colaterais o LÍTIO pode causar?
- (a) Prisão de ventre (dificuldade de ir aos pés).
 - (b) Mal-estar como enjôos.
 - (c) Tremores; (d) Dor de cabeça.
 - (e) Palpitações; (f) Urinar mais.
 - (g) Insônia; (h) Aumento de peso.
-
3. O que o(a) Sr(a). deve tentar não fazer enquanto estiver tomando LÍTIO?
- (a) Suar excessivamente.
 - (b) Tomar medicamento para tosse.
 - (c) Evitar climas muito frios.
 - (d) Ficar grávida.
 - (e) Fazer exercícios vigorosos.
 - (f) Tomar diuréticos.
-
4. Se o(a) Sr(a). tivesse uma diarreia aguda e vômitos, o que faria?
- (a) Ligaria para o seu médico.
 - (b) Pararia de tomar LÍTIO imediatamente.
 - (c) Iria para a cama e continuaria tomando LÍTIO regularmente.
 - (d) Chamaria uma ambulância.
 - (e) Aumentaria a dose de LÍTIO.
-
5. Por que os exames de sangue regulares são necessários?
- (a) Para medir a quantidade de LÍTIO em seu sangue.
 - (b) Para verificar se a doença é recorrente.
 - (c) Para verificar se tem anemia.
 - (d) Para testar o funcionamento da glândula tireóide.
-
6. Quais das seguintes afirmações são verdadeiras?
- (a) O LÍTIO deve ser tomado exatamente no mesmo horário todos os dias.
 - (b) Devem-se tomar doses extras de LÍTIO se o(a) Sr(a). se sente deprimido.
 - (c) Não se deve tomar LÍTIO pela manhã quando for fazer exame de sangue.
 - (d) É normal não tomar algumas doses de LÍTIO se o(a) Sr(a). se sente bem.
 - (e) O LÍTIO não é eficaz se o nível sanguíneo estiver muito baixo.
 - (f) O LÍTIO tem efeitos tóxicos se o nível sanguíneo estiver muito alto.
 - (g) É comum o LÍTIO ser receitado por vários anos.
 - (h) Parar de tomar o LÍTIO por completo geralmente leva a uma recaída.
 - (i) O LÍTIO tem sido experimentado e testado por muitos anos.
 - (j) O LÍTIO tem sido substituído por medicamentos modernos mais eficazes.
 - (k) Uma recaída durante o tratamento com LÍTIO não prova que ele não seja eficaz para o indivíduo.
-
7. Quando o(a) Sr(a). estiver tomando LÍTIO, o que deveria evitar na sua alimentação?
- (a) Dieta para emagrecimento.
 - (b) Comer queijo.
 - (c) Reduzir o consumo de sal.
 - (d) Comida vegetariana.
 - (e) Beber álcool.
-

tradas correlações positivas significativas entre: a) escores mais altos de conhecimentos sobre o lítio e níveis séricos e eritrocitários dentro dos limites terapêuticos; b) pacientes com altos escores em questões relacionadas ao cumprimento dos horários, doses e horários de tomar a medicação apresentavam níveis de lítio dentro dos limites terapêuticos, o que confirma a suposição de que, quanto menos preciso na administração diária,

maior a falta de correlação. Por outro lado, há correlação negativa significativa entre atitudes e crenças sobre o lítio e a doença, principalmente a negação da efetividade do lítio ou a falta de aceitação de se reconhecer doente como uma das principais causas de baixos níveis séricos de lítio entre os pacientes brasileiros, porque prejudica a utilização do medicamento conforme a prescrição médica (Rosa *et al.*).

Conclusão

O impacto positivo do lítio no tratamento dos transtornos bipolares está confirmado por vários estudos clínicos randomizados, em que o lítio se mostra superior ao placebo nas questões relacionadas ao tratamento profilático, evitando as recorrências dos episódios maníacos e depressivos, além de exercer efeito anti-suicida. Esse efeito também é observado em pacientes bipolares brasileiros, que freqüentam ambulatório especializado em transtorno de humor, onde se detectou 85% de adesão ao tratamento. Isso se deve provavelmente ao fato de que nossos pacientes participam de programas de psicoeducação sobre o lítio e a doença, além de serem motivados a continuar o tratamento farmacológico.

O lítio é eficaz, tanto em esquemas de monoterapia, quanto em associação a antidepressivos, anticonvulsivantes e/ou antipsicóticos. Nessas situações, ele apresenta efeito dose-dependente, mas são prescritas somente doses mínimas efetivas, com acompanhamento dos níveis plasmáticos por monitoramento terapêutico, uma vez que o lítio é uma droga de janela terapêutica estreita e grande variação interindividual. Outra razão que justifica a necessidade de monitoramento são as múltiplas interações farmacológicas, algumas resultan-

tes em alterações farmacocinéticas. Aqui, sugere-se o ajuste das doses para compensar as interações, evitando recaídas, toxicidade e falta de adesão aos tratamentos.

Já existem escalas de adesão ao tratamento com lítio: o QAL, para avaliação de atitudes; o TCL, para examinar os conhecimentos sobre a droga; e a EAM, que mensura a adesão propriamente dita. Elas podem ser usadas para monitorar o tratamento de forma rápida e simples, sem a necessidade de coleta de sangue. Além disso, constatamos que a medida do lítio eritrocitário é um bom parâmetro de adesão, podendo ser usado para a monitorização terapêutica da droga.

Portanto, a monitorização periódica do lítio por dosagem sérica ou eritrocitária e por escalas de adesão em pacientes bipolares tem como objetivos: 1) avaliar a eficácia da terapêutica instituída; 2) monitorar a adesão ao tratamento prescrito do ponto de vista de doses e intervalos corretos e continuar a encorajar o uso durante o tratamento de manutenção; 3) determinar e ajustar as diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos e no mesmo indivíduo, com relação a efeitos adversos e uso associado de outros medicamentos. Nesse sentido, a monitorização terapêutica do lítio e de adesão ao tratamento com essa droga é útil para diagnóstico de tratamentos subterapêuticos, individualização da dose ou ajuste da dose terapêutica efetiva.

Referências bibliográficas

- ADAMS, J.; SCOTT, J. - Predicting medication adherence in severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 2: 119-124, 2000.
- ANDERSON, P.O.; KNOBEN, J.E.; TROUTMAN, W.G. - Lithium. In: Anderson PO, Knoblen JE, Troutman WG *Handbook of Clinical Drug Data*. 10.ed, Mc Graw-Hill, Nova York, pp. 480-481, 2002.
- APSELOFF, G.; MULLET, D.; WILNER, K.D. *et al.* - The effects of ziprasidone on steady state lithium levels and renal clearance of lithium. *Br J Clin Pharmacology* 49 (suppl 1): 61-64, 2000.
- BAUER, M.S.; MITCHNER, L. - What is a "mood stabilizer"? An evidence-based response. *Am J Psychiatry* 161: 3-18, 2004.
- BOWDEN, C.L.; BRUGGER, A.M.; SWANN, A.C. *et al.* - Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. *JAMA* 12: 918-924, 1994.
- BREUEL, H.P.; MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.; NICKELSEN, T. *et al.* - Pharmacokinetic Interaction between lithium and fluoxetine after single and repeated fluoxetine administration in young healthy volunteers. *International J Clin Pharmacology and Therapeutic* 33: 415-419, 1995.
- BULTMAN, D.C.; SVARSTAD, B.L. - Effects of pharmacist monitoring on patient satisfaction with antidepressant medication therapy. *J Am Pharm Ass* 1: 36-43, 2002.
- BURGESS, S.; GEDDES, J.; HAWTON, K. *et al.* - Lithium for maintenance treatment of mood disorders (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, 4: 1-35, Oxford: Update Software, 2002.
- CALLAGHAN, J.T.; BERGSTROM, R.F.; PTAK, L.R. *et al.* - Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinetic* 37: 177-193, 1999.
- CAMUS, M.; HENNERÉ, G.; BARON, G. *et al.* - Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 583-587, 2003.
- CANAL, M.; LEGANGNEUX, E.; VAN LIER, J.J. *et al.* - Lack of effect of amisulpride on the pharmacokinetics and safety of lithium. *Int J Neuropsychopharmacol* 6: 103-109, 2003.
- CARSON, S.W. - LITHIUM. In: EVANS, W.E.; SCHENTAG, J.J.; JUSKO, W.J. *Principles of therapeutic drug monitoring*. 3.ed. Applied Pharmacokinetics, Vancouver, 1992.
- CHEN, C.; VERONESE, L.; YIN Y. - The effects of lamotrigine on the pharmacokinetics of lithium. *Br J Clin Pharmacology* 50: 193-195, 2000.
- CLARCK, D.J.; PICKLES, J. - Lithium treatment for people with learning disability: patients' and carers' knowledge of hazards and attitudes to treatment. *J Intellect Disabil Res* 38: 187-194, 1994.
- COLOM, F.; VIETA, E.; MARTINEZ-ÁRAN, A. *et al.* - A Randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. *Arch Gen Psychiatry* 60: 402-407, 2003.
- CRABTREE, B.L.; MACK, J.E.; JOHNSON, C.D. *et al.* - Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *Am J Psychiatry* 148: 8, 1991.
- CRAMER, J.A.; MATTSON, H. - Compliance with antiepileptic drug therapy. In: Levy, R.H.; Meldrum, B.S. (ed.) *Antiepileptic Drugs*. 4.ed. Nova York, Raven Press, pp. 149-159, 1995.
- DHARMENDRA, M.S.; EAGLES, J.M. - Factors associated with patients' knowledge of and attitudes towards treatment with lithium. *J Affect Disord* 75: 29-33, 2003.
- DUBOVSKY, S.L.; FRANKS, R.D.; ALLEN, S. - Verapamil: a new antimanic drug with potential interactions with lithium. *J Clin Psychiatry* 48: 371-372, 1987.
- FRAZER, A.; MENDELS, J.; BRUNSWUCK, D. *et al.* - Erythrocyte concentrations of the lithium ion: clinical correlates and mechanisms of action. *Am J Psychiatry* 9: 135-139, 1978.
- GEORGE, C.F.; PEVELER, R.C.; HEILIGER, S. *et al.* - Compliance with tricyclic antidepressants: the value of four different methods of assessment. *Br J Pharmacol* 50: 166-171, 2000.
- GOODWIN, F.K. - Rationale for long-term treatment of bipolar disorder and evidence for long-term lithium treatment. *J Clin Psychiatry* 63 (suppl. 10): 10-12, 2002.

- HARVEY, N.S.; KAY, R. - Compliance during lithium treatment, intra-erythrocyte lithium variability, and relapse. *J Clin Psychopharmacol* 11: 362-367, 1991.
- HARVEY, S.N. - The development and descriptive use of the lithium attitudes questionnaire. *J Affect Disord* 22: 211-219, 1991.
- HAYNES, R.B.; McDONALDS, H.P.; GARG, A.X. - Helping patients follow prescribed treatment. *JAMA* 288: 2880-2883, 2002.
- HOPKINS, H.S.; GELENBERG, A.J. - Serum lithium levels and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disorder* 2: 174-179, 2000.
- KATHOL, R.G. - Effects of Theophylline on Lithium Clearance. *J Clin Psychopharmacology* 18: 237-240, 1998.
- KECK, E.P.; McELROY, S.L.; STRAKOWSKI, S.M. - Anticonvulsants and antipsychotics in the treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 6): 74-81, 1998.
- KITCHING, J.B. - Patient Information Leaflets – the state of the art. *J R Soc Med* 83: 298-300, 1990.
- KOOK, K.A.; STIMMEL, G.L.; WILKINS, J.N. *et al.* - Accuracy and safety of a prior lithium loading. *J Clin Psychiatry* 46: 45-51, 1985.
- KOROLKOVAS, A. - *Dicionário Terapêutico Guanabara*. Ed. 2001/2002, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- LINGAM, R.; SCOTT, J. - Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 105: 164-172, 2002.
- LINGJAERDE, O.; EDLUND, A.H.; GORMSEN, C.A. *et al.* - The effect of lithium carbonate in combination with tricyclic anti-depressants in endogenous depression. *Acta Psychiatry Scand* 50: 233-242, 1974.
- LOBECK, F. - A review of lithium dosing methods. *Pharmacotherapy* 8: 248-255, 1988.
- MALAMUD D, TABAK L. Saliva as a diagnostic fluid. *Annals of the New York Academy of Sciences* 694, 1993 citado em Fischbach F- *A manual of laboratory and diagnostic tests* 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004, pg 1244, Philadelphia.
- MAJ, M.; PRIOZZI, R.; KEMALI, D. - Long-term outcome of lithium prophylaxis in patients initially classified as complete responders. *Psychopharmacology* 8: 535-538, 1989.
- MATTHEW, J.E. - *Ellenhorn's Medical Toxicology. Diagnosis and Treatment of Human Poisoning*. 2.ed., Williams & Wilkins, Baltimore, 1997.
- MILJKOVIC, B.R.; POKRAJAC, M.; TIMOTIJEVIC, J. *et al.* - The Influence of lithium on fluvoxamine therapeutic efficacy and pharmacokinetics in depressed patients in combined fluvoxamine-lithium therapy. *Int Clin Psychopharmacology* 12: 207-212, 1997.
- POTKIN, S.G.; THYRUM, P.T.; BERA, R. *et al.* - Open-label study of the effect of combination quetiapine/lithium therapy on lithium pharmacokinetics and tolerability. *Clin Therapeutics* 24: 1809-1823, 2002.
- PRIEN, R.F.; KLETT, J.; CAFFEY, E.M. - Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 29: 420-425, 1973.
- RAGHEB, M.; POWELL, A.L. - Lithium interaction with sulindac and naproxen. *J Clin Psychopharmacology* 6: 150-154, 1986.
- ROSA, A.R.; MARCO, M.; FACHEL, J.M.G.; KAPCZINSKI, F.; STEIN, A.; BARROS, H.M.T. - Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog in Neuro-psychopharmacol and Biol Psychiatry (artigo em fase de publicação, por isso a data ainda não é mencionada)*.
- SACHS, G. - Unmet clinical needs in bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 3 suppl 1: S2-8., 2003.
- SADEGHIPOUR-ROUDSARI, H.R.; FARAHANI, M.; SHOKRGOZAR, A.A. *et al.* - Decrease in erythrocyte: plasma lithium ratio by concurrent administration of psychotropic drugs and lithium in mice. *Gen Pharmacology* 31: 63-66, 1998.
- SAFFER, D.; COPPEN, A. - Furosemide: a safe diuretic during lithium therapy? *J Affect Disord* 5: 289-292, 1983.
- SASHI, S.; BRIAN, L.; COOK A. *et al.* - Lithium-carbamazepine versus lithium-neuroleptic prophylaxis in bipolar illness. *J Affect Disord* 9: 219-222, 1985.
- SCHOU, M. - Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: action, efficacy, effect on suicidal behavior. *Bipolar Disorder* 1: 5-10, 1999.
- SCHOU, M. - Lithium Treatment at 52. *J Affect Disord* 67: 21-32, 2001.
- SCHUMANN, C.; LENZ, G.; BERGHÖFER, A. *et al.* - Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res* 89: 247-257, 1999.
- SCOTT, J.; POPE, M. - Nonadherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry* 63: 384-390, 2002.
- SHALMI, M.; THOMSEN, K. - Inhibition of tubular lithium reabsorption by amiloride in the conscious sodium-restricted rat. *Eur J Pharmacology* 230: 33-39, 1993.
- SPINA, E.; PERUCA, E. - Clinical significance of pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsy* 43: 37-44, 2002.
- SPROULE, B. - Lithium in bipolar disorder: Can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet* 41: 639-660, 2002.
- SUMMERTON, A.M.; HARVEY, N.S.; FORREST, A.R.W. - New direct method for measuring red cell lithium. *J Clin Pathology* 42: 435-437, 1989.
- SVARSTAD, B.; SHIEREMAN, B.; SWEENEY, J.K. - Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Sev* 52: 805-811, 2001.
- TEITELBAUM, M. - A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics* 34: 450-453, 1993.
- THOMPSON, K.; KULKARNI, J.; SERGEJEW, A.A. - Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (EAM) for the psychoses. *Schizophrenia Res* 42: 241-247, 2000.
- TÜRCK, D.; HEINZEL, G.; LUIK, G. - Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *Br J Clin Pharmacology* 50: 197-204, 2000.
- VARGAS, C.; TANNHAUSER, M.; TANNHAUSER, S.L. *et al.* - Lithium and valproate combined administration: acute behavioural effects and drug plasma level. *Pharmacol Toxicol* 79: 87-91, 1996.
- VISMARI, L.; PIRES, M.L.N.; BENEDITO-SILVA, A.A.; CALIL, H.M. - Bioavailability of immediate and controlled release formulations of lithium carbonate. *Rev Bras Psiquiatr* 24: 74-92, 2002.