

IDENTIFICAÇÃO DOS POTENCIAIS RISCOS DE REAÇÕES ADVERSAS AO CARBONATO DE LÍTIO EM UM HOSPITAL PÚBLICO DE MINAS GERAIS

IDENTIFICATION OF POTENTIAL RISKS OF ADVERSE REACTIONS TO LITHIUM CARBONATE IN A PUBLIC HOSPITAL IN THE STATE OF MINAS GERAIS

Cláudia Aparecida Avelar Ferreira¹,
Hairton Ayres Azevedo Guimarães²,
Maisa Aparecida Guatimosim Azevedo³, Fabiana Gatti Menezes⁴

Resumo

O carbonato de lítio é o medicamento de escolha para o tratamento do transtorno bipolar. Em razão da dificuldade de manejo da doença, ocorre o uso concomitante de diversos fármacos, podendo ocasionar efeitos adversos da interação medicamentosa e possível reação adversa a medicamentos. O objetivo do estudo foi identificar os potenciais riscos de reações adversas da interação medicamentosa do lítio com haloperidol, carbamazepina, captopril, hidroclorotiazida, clozapina, risperidona quanto à gravidade e ao tipo de reação adversa a medicamentos. O estudo foi descritivo, transversal e retrospectivo, no período de 1º a 30 de setembro de 2010, em um hospital do Estado de Minas Gerais. As variáveis preditoras foram: sexo, idade, tempo de internação, tempo de uso do lítio, associado a dos medicamentos do estudo ou mais, dosagem do lítio. As variáveis de desfecho foram: sinais e sintomas dos pacientes, mudança de conduta quanto à dosagem do lítio ou do medicamento associado, tipo de interação detectada. Os resultados mostraram que de 63 pacientes, 36 (57,14%) são femininos e 27 (42,86%) masculinos.

Abstract

Lithium carbonate is the medicine of choice for the treatment of bipolar disorder. Due to the difficulty of managing the disease, a concomitant use of various drugs can occur, which may cause adverse effects from drug interaction and an adverse reaction to the medicines. The objective of this study was to identify the potential adverse effects of Lithium related to the interactions with Haloperidol, Carbamazepine, Captopril, Hydrochlorothiazide, Clozapine and Risperidone as for the severity and type of adverse reaction to these medicines. The study was descriptive, cross-sectional and retrospective, and conducted on September 30th, 2010 in a public hospital in Minas Gerais state, Brazil. Predictor variables were: sex, age, length of hospital stay, time of use of Lithium associated with the medicines related in the study or other medicines, Lithium dosage. The outcome variables were: patient's signs and symptoms, change of Lithium dosage or medication associated with, type of interaction detected. The results showed that the total number of patients analysed were 63 patients, 36 (57.14%) female and 27 (42.86%) male.

¹ Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Hospital Galba Velloso Centro Universitário UNA e FUMEC. claudiahgv@gmail.com

² Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Hospital Galba Velloso

³ Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais – Hospital Galba Velloso

⁴ Abbvie e Hospital A. C. Camargo

Os principais efeitos adversos encontrados foram: sonolência, tonteira seguida de cefaleia, poliúria. Observou-se presença de reação adversa leve, não grave, relacionada ao uso concomitante de lítio com carbamazepina e hidroclorotiazida. A conclusão é que houve predominância do sexo feminino nas internações, com média de duração de 15 dias. A litemia observada é dose dependente. O estudo é um alerta quanto à monitorização das potenciais interações medicamentosas com o lítio, o que pode levar à redução dos riscos de complicações relacionadas aos medicamentos, além de promover a adesão do paciente à terapêutica e a melhoria da qualidade de vida.

Palavras chave: Lítio. Interações medicamentosas. Transtorno bipolar. Reações adversas.

male, the main adverse effects were: somnolence, dizziness followed by headache and polyuria. An adverse reaction was observed, with low risk when Lithium was associated with Carbamazepine and Hydrochlorothiazide. The conclusion is that there is a female predominance in hospitalizations with an average of 15 days. The lithaemia observed is dose-dependent. The study works as an alert for the monitoring of potential drug interactions with Lithium, which can prevent complications related to medicines, in addition to promoting the patient's adherence to the therapy and to improve quality of life.

Keywords: Lithium. Drug interactions. Bipolar disorder. Adverse reactions.

1 Introdução

A associação entre medicamentos é muito comum, principalmente no âmbito hospitalar, com elevado potencial de ocorrer Interações Medicamentosas (IM) farmacodinâmicas e farmacocinéticas. Isso pode imputar risco potencial evitável ao paciente (MARCOLIN; CANTARELLI & GARCIA JÚNIOR, 2004).

As IM, segundo Pivatto Júnior *et al.* (2009), podem ser tanto benéficas e desejáveis, reduzindo os efeitos adversos, aumentando a adesão ao tratamento e a eficácia dos medicamentos, como também indesejáveis por reduzirem o efeito de outro medicamento, aumentarem a incidência de efeitos adversos e os custos da terapia e da hospitalização.

Segundo Hakkarainem *et al.* (2013), na Suécia, em 2008, a prevalência de eventos adversos a medicamentos, com 4.970 indivíduos, foi de 12% e 5,6% evitáveis, totalizando 38,8% em todas as categorias do estudo como evitáveis para medicamentos dos sistemas nervoso e cardiovascular. O impacto econômico desses eventos com 596 pacientes, em termos de custos diretos por pacientes, foi de 21 milhões de dólares por 100 habitantes/1.000 adultos

ano, e os cuidados com internação representaram 53,9% dos custos diretos; já o custo social para os doentes, decorrente dos eventos, foi de 6,235 dólares (GYLLENSTEN *et al.*, 2014).

Um dos eventos adversos muito frequentes é a Reação Adversa a Medicamento que a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2002, p.40) define como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento de doença ou para modificação de funções fisiológicas”.

As consequências às Reações Adversas a Medicamentos (RAM) são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica até as que causam prejuízo mais grave como hospitalização, incapacitação ou até morte (SCHOU, 1999). Revisões sistemáticas e metanálises recentes estimam que a taxa de mortalidade à RAM, na população geral, é em torno de 0,15%, conforme a British Medical Association (2006).

Para o tratamento do transtorno bipolar (TB), doença considerada de saúde pública,

são prescritos em média três medicamentos psicofármacos como os estabilizadores de humor: o carbonato de lítio, o valproato e a carbamazepina, sendo o primeiro medicamento de escolha (ROSA *et al.*, 2006; FIEDOROWICZ *et al.*, 2008). A prevalência do TB é de, aproximadamente, 1% segundo Gazalle *et al.* (2005) e Porcu *et al.* (2007). Entretanto, quando são também consideradas formas mais leves desse transtorno (o chamado espectro bipolar), estudos indicam uma prevalência de até 6% na população geral (AKISKAL; BOURGEOUS & ANGST, 2000; GAZALLE *et al.*, 2005). O tratamento envolve vários medicamentos em combinação com o lítio pela dificuldade da terapêutica da doença bipolar, persistindo com sintomas residuais e episódios recorrentes de mania e depressão (SACHS, 2003; KAPCZINSKI *et al.*, 2005; ROSA *et al.*, 2006). Podem ocorrer IM que levam à diminuição ou ao aumento dos níveis plasmáticos de lítio, ocasionando a recaída ou a descontinuação do tratamento por toxicidade. No entanto, torna-se fundamental a investigação de tais interações como um fator determinante de eficácia e adesão ao tratamento (SADEGHIPOUR-ROUDSARI *et al.*, 1998).

O objetivo do estudo foi identificar os potenciais riscos de reações adversas da IM do lítio com haloperidol, carbamazepina, captopril, hidroclorotiazida, clozapina, risperidona, a gravidade e tipo de RAM.

2 Métodos

O estudo foi realizado em um hospital psiquiátrico público, com 145 leitos, localizado em Belo Horizonte, pertencente à Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), que atende pacientes portadores de transtorno mental a partir de 18 anos. A unidade assistencial está alinhada aos princípios do Sistema Único de Saúde (SUS), às diretrizes da Política Nacional de Humanização e voltada para a qualidade dos cuidados prestados aos pacientes. Por meio do trabalho de equipes multidisciplinares e de dispositivos terapêuticos diversos,

possibilita o acolhimento e o tratamento do sujeito em crise até a sua estabilização psíquica, assim como a articulação da continuidade do tratamento na Rede de Atenção à Saúde Mental do município, da Região Metropolitana e das demais cidades do Estado de Minas Gerais, propiciando a esse sujeito o restabelecimento de seus laços sociais.

O estudo foi transversal, descritivo e retrospectivo e avaliou o uso de carbonato de lítio (medicamento de escolha do estudo), desde sua introdução na terapêutica, no período de um mês, em setembro de 2010, na unidade psiquiátrica. Foi realizado, na farmácia, um levantamento de todas as prescrições médicas que continham carbonato de lítio em uso concomitante com os seguintes medicamentos: Grupo 1: haloperidol; Grupo 2: carbamazepina; Grupo 3: captopril; Grupo 4: hidroclorotiazida; Grupo 5: clozapina; Grupo 6: risperidona.

Para identificar a presença de relato de RAM, foi feita a busca em prontuários dos pacientes quanto às queixas referentes a sinais e sintomas de eventos adversos (bradicardia, poliúria, polidipsia, sedação, arritmia cardíaca e incoordenação) registrados pela equipe multidisciplinar. Identificou-se ainda se havia ou não controle da litemia, padrão de monitoramento do lítio. Os demais exames laboratoriais verificados em prontuário foram: creatinina, ureia, TSH e T4, graças às reações adversas com frequência não definidas nos sistemas endócrino e renal (LACY *et al.*, 2011, p.986).

As variáveis analisadas foram: sexo, idade, tempo de internação, tempo de uso do carbonato de lítio concomitante com um dos medicamentos do estudo, tempo de uso do carbonato de lítio com inclusão de mais medicamentos do estudo e dosagem do lítio (litemia e nº de litemia). Os desfechos verificados foram: sinais e sintomas dos pacientes descritos no prontuário, mudança de conduta médica, como aumento ou redução da dosagem do lítio ou do medicamento associado, tipo de interação detectada. Critérios de inclusão: prescrição que continha carbonato de lítio em uso concomitante com

outros medicamentos de um dos grupos. Critérios de exclusão: prescrição com carbonato de lítio isolado ou em uso concomitante a outros medicamentos que não os do grupo.

Os pacientes foram agrupados quanto à idade em cinco classes: 20 a 29 anos, 30 a 39 anos, 40 a 49 anos, 50 a 59 anos e 60 a 69 anos, usando medidas descritivas em planilhas de *Excel*, versão *Microsoft Office* 2003. Os critérios para avaliação de causalidade de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) foram estabelecidos a partir do uso do *Algoritmo de Naranjo*.

Por meio do *Algoritmo de Naranjo*, a RAM será classificada como provável ou possível, improvável ou condicional/não classificado e não acessível/não classificável. Esse algoritmo é o mais comumente utilizado para a determinação da causalidade de um evento adverso, sendo composto de dez perguntas cujas respostas são objetivas, com duas opções (sim ou não), e tem a finalidade de buscar informações sobre as RAM. Para cada resposta, são atribuídos pontos, sendo que, mediante a somatória dos *scores*, se torna possível classificar as RAM como: definida, provável, possível, improvável, condicional/não classificado e não acessível/não classificável (NARANJO, 1991 *apud* ROMEU *et al.*, 2011).

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa/FHEMIG, por meio do Parecer 22-B/2010, conforme Resolução nº 196/96 do CNS-MS. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

foi aplicado aos pacientes portadores de transtorno mental competente para a compreensão do estudo, pré-avaliados por profissional da equipe multidisciplinar que não participa da pesquisa em questão e que registrou a aptidão desses pacientes em prontuário. Um familiar ou um responsável assinou o TCLE nos casos em que o paciente não apresentava competência para a compreensão do estudo. Quanto aos pacientes ausentes, a coordenadora da clínica do hospital assinou o TCLE, conforme orientações do comitê de ética.

Os autores garantiram sigilo e anonimato das informações. Não houve conflitos de interesse.

3 Resultados

Foram identificados 63 pacientes com transtorno bipolar (diagnóstico principal, CID 10-F31) (OMS, 1993), que continha prescrição de carbonato de lítio associado a um dos medicamentos dos grupos: Grupo 1: haloperidol; Grupo 2: carbamazepina; Grupo 3: captopril; Grupo 4: hidroclorotiazida; Grupo 5: clozapina; e Grupo 6: risperidona. Desses, 57% são do sexo feminino, e 43%, do sexo masculino. A média da idade em anos e desvio padrão (DP) foi de $40,30 \pm 11,60$ para as mulheres e de $39,50 \pm 12,30$ para os homens. Na TAB. 1, a distribuição por gênero e grupo demonstra que a maior proporção é com o grupo 1, e a menor, com o grupo 5, seguido do grupo 3.

Tabela 1: Distribuição estratificada simples dos 63 pacientes por gênero e grupo de idade acompanhados no Hospital Galba Velloso no período de 1 a 30 de setembro de 2010.

SEXO E IDADE (ANOS)			GRUPOS					
			1	2	3	4	5	6
%			62,30	21,31	3,28	4,92	1,63	6,56
Feminino N=36	20-29		4	2	0	0	0	1
	30-39		9	1	0	0	0	0
	40-49		7	1	0	1	0	1
	50-59		3	2	0	0	0	0
	60-69		0	2	0	0	0	0

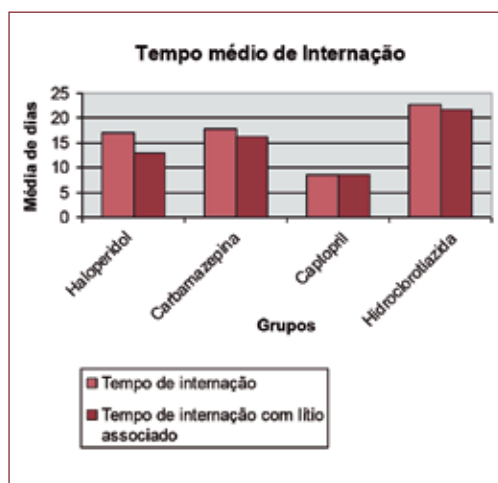
Masculino	20-29	6	0	0	0	1	0
N=27	30-39	5	2	0	0	0	1
	40-49	2	1	0	2	0	1
	50-59	2	2	1	0	0	1
	60-69	0	0	1	0	0	0

Legenda referente aos grupos:

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1: Grupo 1, lítio + haloperidol; | 4: Grupo 4, lítio + hidroclorotiazida; |
| 2: Grupo 2, lítio + carbamazepina; | 5: Grupo 5, lítio + clozapina; |
| 3: Grupo 3, lítio + captopril; | 6: Grupo 6, lítio + risperidona. |

Já o GRAF. 1 representa o tempo médio de internação e o tempo do uso do lítio, proporcional a um dos grupos ou com dois dos grupos. Dois pacientes não tiveram cálculo de internação, pois estavam internados havia mais de 250 dias, de maneira compulsória, isto é, interdição judicial.

Gráfico 1: Tempo médio de internação e tempo de uso lítio dos pacientes selecionados, no Hospital Galba Velloso, de 1 a 30 de setembro de 2010.



A dosagem de lítio variou conforme a TAB. 2; a dosagem de litemia está fora dos valores de referência, ou seja, foi tabulado $> 0,80$ ou $< 0,80$ mEq/L. No grupo 1, a litemia foi realizada com 11 pacientes: 7 pacientes com litemia $< 0,80$ mEq/L, e 4 com valores entre $0,80$ a $1,20$ mEq/L. Grupo 2: 6 pacientes, dos quais 5 pacientes com litemia $< 0,80$ mEq/L, e 1 acima de $0,80$ a $1,20$ mEq/L; 7 pacientes não fizeram litemia. Grupo 3: não foi realizada. Grupo 4: um paciente teve litemia média de $1,17$ mEq/L; a média foi calculada por causa das oscilações nesse paciente. Grupo 5: 1 paciente com valores entre $0,80$ e $1,30$ mEq/L. Grupo 6: dos 4 pacientes, 3 com valores $< 0,80$ mEq/L. Dos pacientes que fizeram a litemia, 56% estão com valores terapêuticos, e 23%, com litemia abaixo de $0,80$ mEq/L (TAB. 2).

Ocorreu mudança na conduta terapêutica quanto à dosagem-dia do lítio: 28% dos pacientes com aumento da dose, dos quais 10 com controle de litemia; 7% com redução de dose, desses 3 apresentaram controle de litemia, e em 65% dos pacientes não ocorreu a alteração da dose, dos quais 8 demonstraram controle de litemia.

Tabela 2: Dosagem do lítio com controle da litemia em pacientes acompanhados no Hospital Galba Velloso no período de 1 a 30 de setembro de 2010.

DOSE LÍTIO/DIA (MG) INÍCIO/ TÉRMINO	LITEMIA		VALOR LITEMIA
	SIM	NÃO	mEq/L(0,8-1,2)R
300	0	1	0
300/600	1	0	1,24
400 /600	1	0	$> 0,8$ e $< 0,8$
600/750	1	0	$> 0,8$

600	0	12	0
600/900	6	7	5(<0,8) e 1(>0,8)
900	6	18	4(<0,8) e 2(>0,8)
900/600	3	1	1(<0,80) e 2(>0,8)
900 / 1200	1	0	<0,8
1200	2	1	<0,8
900/1500	1	0	<0,8
1200/1500	1	0	<0,8

A distribuição das proporções do lítio foi: 18% dos pacientes em uso do lítio com haloperidol e carbamazepina; 2% em uso do lítio com captopril e haloperidol; 2% em uso do lítio com hidroclorotiazida e captopril; 2% em uso do lítio com captopril, haloperidol e carbamazepina; 2% em uso do lítio com hidroclorotiazida, captopril e haloperidol. A maioria dos pacientes, cerca de 80%, não apresentou mais que um uso concomitante com o lítio (QUADRO 1).

De 63 pacientes, 27% fizeram exames de função renal como creatinina e ureia: seus resultados estavam dentro dos valores de referência, exceto um paciente com valores próximos ao limite superior. Somente 14% fizeram exames de função tireoidiana, havendo um paciente do grupo 1 com TSH total aumentado (7,58 μ U/mL) e um paciente do grupo 4 com o TSH de 5,01 μ U/

mL. Os demais pacientes apresentaram os resultados normais.

Dos pacientes que fizeram associação com carbamazepina e outro grupo, somente 3 se submeteram à dosagem de carbamazepina, cujo valor de referência foi >15,00 mcg/mg. Dois pacientes, porém, apresentaram resultados abaixo da referência, e um com dosagem acima 17,80 mcg/mL, demonstrando comportamentos estranhos do tipo erotização excessiva em concentração considerada tóxica.

Foi observada presença de RAM tipo leve não grave, escores entre 1 e 4, com causalidade possível para os pacientes dos grupos 2 e 4. O grupo 3 apresentou dor precordial, mas isso não foi detectado nos pacientes dos grupos 1 e 5, já que os efeitos adversos são do próprio medicamento. Os demais estão associados a mais de um grupo.

Quadro 1: Efeitos adversos encontrados nos prontuários dos 63 pacientes em uso do lítio associado aos medicamentos do estudo e litemia no Hospital Galba Velloso.

GRUPOS	EFEITOS ADVERSOS	LITEMIA (mEq/L)
1	Tremor, sonolência, cefaleia, poliúria, sedação, emese, lentidão, tontura, rigidez, náuseas, agitação, insônia, vômitos, fala lenta.	0,4 – 1,2
2	Poliúria, tremor, sonolência, cefaleia, insônia noturna e sonolência diurna, aumento do apetite.	0,41 – 1,24
3	Sonolência, dor estomacal, poliúria, polidipsia, tontura.	0,6 – 1,54
4	Poliúria, sonolência, emese, diarreia, mialgia, dor estomacal.	0,75- 1,6
5	Tonteira e fraqueza.	0,69 – 0,9
6	Sonolência, constipação intestinal, cefaleia.	0,43 -0,45

4 Discussão

A prevalência do sexo feminino foi encontrada em outros estudos (MIASSO; MONTESCHI & GIACCHERO, 2009; NOBRE *et al.*, 2011). A taxa de internação corroborou o estudo de Blader e Carlson (2007), em que a taxa ajustada de altas hospitalares de crianças dos USA com diagnóstico primário de TB aumentou linearmente em 2004. A internação é mais prevalente entre as adolescentes e os adultos. No hospital do estudo, foi encontrada taxa de 11,74% (256) de 2.180 internações, no período de janeiro a setembro de 2010, por TB em adultos.

No estudo de Porcu *et al.* (2007), foram encontradas pessoas com idade entre 31 e 45 anos, escolaridade de pelo menos o segundo grau, casados, empregados e pertencentes a religiões pentecostais; já, no presente estudo, se encontrou idade média para as mulheres ($40,3 \pm 11,6$) e para os homens ($39,5 \pm 12,3$).

O tempo médio de internação foi menor do que 15 dias, com frequentes recaídas e retorno ao hospital, e o resultado corrobora os estudos de adesão ao lítio (ROSA *et al.*, 2006). A baixa adesão pode ser decorrente das características do paciente, das características farmacológicas do lítio, que dificultam o uso, além da falta de motivação pelos pacientes. As taxas de não adesão são altas em transtorno bipolar, uma vez que representam 47% em alguma fase do tratamento; aproximadamente 50% dos pacientes bipolares interrompem o tratamento pelo menos uma vez, enquanto 30% deles o fazem ao menos duas vezes (GREENHOUSE; MEYER & JOHNSON, 2000).

Uma possível causa da baixa adesão ao tratamento dos pacientes com transtorno bipolar pode estar relacionada às IM e às potenciais RAM, inclusive toxicidade, em razão de o lítio ser um medicamento com baixo índice terapêutico e diversas interações, principalmente para os pacientes ambulatoriais, levando à reinternação por recaídas, corroborando Rosa *et al.* (2006).

A dosagem de lítio mais prevalente encontrada ficou entre 600 e 900 mg/dia e está de acordo com o estudo (NOBRE *et al.*, 2011). Houve tendência de litemias inferiores a 0,80 mmol/L, significando manutenção do tratamento quando internados. O efeito terapêutico do lítio está correlacionado à concentração sérica do fármaco (ROSA *et al.*, 2006). No uso concomitante com anti-hipertensivos (grupos 3 e 4), os pacientes mantiveram a litemia dentro dos limites, mas com RAM da associação (ROSA *et al.*, 2006) houve interação farmacocinética, podendo aumentar os níveis de lítio (LEAL; FERNANDES, 2002).

O uso concomitante do anticonvulsivante e estabilizador do humor (grupo 2) é indicado para o TB de ciclagem rápida, recaídas e falhas de remissão, apesar dos riscos de efeitos colaterais, sendo uma interação farmacodinâmica que pode ocasionar potencialização da ação do lítio (LACY *et al.*; 2011, p.985) e ajuste de dose para prevenir toxicidade (ROSA *et al.*, 2006; BLADER; CARLSON, 2007).

Com a inclusão de antipsicóticos (grupos 1, 4 e 5), segundo Rosa *et al.* (2006), ocorre a interação farmacodinâmica, podendo potencializar a ação do lítio (SACHS, 2003; GAZALLE *et al.*, 2005). Além disso, os de segunda geração estão associados aos seguintes efeitos: ganho de peso, hipertrigliceridemia, elevação da pressão arterial/hipertensão e elevação da glicemia em jejum/diabetes, acrescentando a tendência de maior prevalência da síndrome metabólica e, consequentemente, aumento por morte cardiovascular (FIEDOROWICZ *et al.*, 2008).

Entre os pacientes brasileiros bipolares em tratamento crônico, todos já haviam tido ao menos um dos efeitos adversos, sendo os mais frequentes aumento de peso, poliúria, tremor, fadiga, problemas dermatológicos, lentidão dos movimentos, polidipsia, sonolência, diarreia, fraqueza muscular, náusea, tonturas, problema sexual, vômitos ou problemas de tireoide (ROUTLEDGE;

O'MAHONY & WOODHOUSE, 2003). No estudo de Miaso; Monteschi & Giacchero (2009), todos os pacientes apresentaram pelo menos um sinal de reação adversa, sendo mais frequente o aumento de apetite, tremor, sonolência, polidipsia, problemas dermatológicos, poliúria e náuseas.

A classe de fármacos mais associada ao lítio são os anti-inflamatórios não esteroidais, seguidos pelos antipsicóticos, anticonvulsivantes, benzodiazepínicos, anti-histamínicos e antidepressivos. Vale destacar que os pacientes faziam uso de três psicofármacos, em média, predominando neurolépticos, benzodiazepínicos, antidepressivos tricíclicos, etc. Com relação aos efeitos adversos, temos alguns fatores do estudo: fator de confusão, alguns medicamentos, em uso concomitante ao lítio ou não, podendo causar um dos sintomas que caracterizam uma RAM em associação como: haloperidol (tremor, rigidez, incoordenação, arritmia cardíaca), carbamazepina (sedação, bradicardia, arritmia cardíaca), clozapina (tremor, rigidez, arritmia cardíaca).

A toxicidade do lítio pode ser crônica, causando hipotireoidismo, nefrite intersticial, atrofia e fibrose renal, fundamentando a preocupação do estudo em acompanhar os exames bioquímicos e hormonais dos pacientes em uso (LEAL; FERNANDES, 2002). Segundo Thomas; Boggs & Di Paula (2010), as reações adversas ao lítio, frequentemente relatadas, referem-se às associações com fenitoina e aos ansiolíticos, sendo que 47% foram graves, necessitando conduta médica.

5 Conclusão

A complexidade do tratamento do transtorno bipolar envolve múltiplos medicamentos com potenciais interações farmacodinâmicas e farmacocinéticas, e o carbonato de lítio, apesar do baixo índice terapêutico, é um dos medicamentos de escolha. Há predominância do sexo feminino nas internações, com duração média de 15 dias. A litemia observada é dose dependente. Foi encontrado RAM leve não

grave, escores entre 1 e 4, com causalidade relacionada ao uso concomitante de lítio com carbamazepina e hidroclorotiazida.

Os sinais e os sintomas encontrados constituem um indício para o monitoramento da adesão ao tratamento. É importante ressaltar que os profissionais de saúde necessitam ter a clareza da diferenciação RAM vs. efeitos adversos previsíveis do uso de medicamento, possibilitando uma abordagem mais efetiva. O delineamento transversal e retrospectivo do estudo não permite demonstrar causalidade; portanto, a análise ressalta a necessidade de monitorização, isto é, a monitorização das potenciais interações medicamentosas com o lítio, o que pode vir a garantir o sucesso da terapia e a redução dos riscos de complicações relacionadas aos medicamentos, além de promover a adesão do paciente à terapêutica e à melhoria da qualidade de vida. ■

Referências

- AKISKAL, H. S. *et al.* Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. **J Affect Disord.**, v. 59, supl. 1, p.5-30, 2000.
- BLADER, J. C.; CARLSON, G. A. Increased rates of bipolar disorder diagnoses among US, child, adolescent, and adult inpatients 1996-2004. **Rev Bilo Psychiatry**, v. 15, n. 292, p.107-114, 2007.
- British Medical Association. **Reporting adverse drug reactions: A guide for healthcare professionals.** London: BMA Board of Science, May 2006.
- FIEDOROWICZ, J. G. *et al.* Elevated prevalence of obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular risk factors in bipolar disorder. **Ann Clin Psychiatry**, v. 20, n. 3, p.131-137, 2008.
- GAZALLE, F. K. *et al.* Early diagnosis of bipolar disorder. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 27, n. 1, Mar., 2005.
- GYLLENTEN, H. *et al.* Economic impact of adverse drug events – A retrospective population-based cohort study of 4970 adults. **PLOS one**, v. 9, n. 3, 2014.
- GREENHOUSE, W. J.; MEYER, B.; JOHNSON, S. L. Coping and medication adherence in bipolar disorder. **J Affect Disord**, v. 59, n. 3, p.237-41, 2000.

- HAKKARAINEN, K. M *et al.* Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events – A population based medical record study of 4970 adults. **British Journal of Clinical Pharmacology**, Dec 2013. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12314/pdf>>. Acesso em: 25 mar. 2014.
- KAPCZINSKI, F. *et al.* Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: As evidências de ensaios clínicos randomizados. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, v. 32, supl. 1, 2005.
- LACY, C. F. *et al.* (Orgs.). **Drug Information Handbook with International Trade Names Index**. 19th; Hudson: Ohio, 2010-2011.
- LEAL, A. C. M.; FERNANDES, A. S. G. Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva. **Biologias**, fev., p.12, 2002. Disponível em: <<http://www.ordembilogos/biologia/N4.html>>. Acesso em: 3 ago. 2011.
- MIASSO, A. I.; MONTESCHI, M.; GIACCHE-RO, K. G. Transtorno afetivo bipolar: Adesão ao medicamento e satisfação com o tratamento e orientações da equipe de saúde de um núcleo de saúde mental. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 17, n. 4, Aug. 2009.
- MARCOLIN, M. A.; CANTARELLI, M. G.; GARCIA JUNIOR, M. Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, v. 31, n. 2, 2004.
- NOBRE, A. C. L. *et al.* Avaliação do uso de carbonato de lítio no transtorno bipolar. In: **CONGRESSO BRASILEIRO DE FARMACÊUTICOS CLÍNICOS**, 2011, São Paulo. Anais... Congresso Brasileiro de Farmacêuticos Clínicos [Racine]; São Paulo, 2011, pôster. 159.
- Organização Mundial de Saúde (OMS). **Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10: Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas**. Porto alegre: Artes Médicas, 1993.
- PIVATTO J GODOY, D. B.; PIRES, D. F. S. dos *et al.* Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. **Revista da AMRIGS**, v. 53, n. 3, p.251-256, July. Sept., 2009.
- PORCU, M. *et al.* Prevalência dos transtornos mentais em pacientes atendidos no ambulatório de residência médica de psiquiatria da Universidade Estadual de Maringá. **Acta Sci. Health Sci.**, v. 29, n. 2, p.145-149, 2007.
- ROSA, A. R. *et al.* Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. **Rev. psiquiatr. clín.**, v. 33, n. 5, 2006.
- ROMEU, G. A. *et al.* Notificação de reações adversas em um hospital sentinela de Fortaleza, Ceará. **Rev. Bras de Farm Hospit. e Serv. de Saúde.**, São Paulo, v. 2, n. 1, p.5-9, jan.-abr., 2011.
- ROUTLEDGE, P. A; O'MAHONY, M. S; WOODHOUSE, K. W. Adverse drug reactions in elderly patients. **Br J Clin Pharmacol.**, v. 57, n. 2, p.121-6, 2003.
- SACHS, G. S. Unmet clinical needs in bipolar disorder. **J. Clin Psychopharmacol.**, v. 3, supl 1, p.2-8, jun. 2003.
- SADEGHIPOUR-ROUDSARI, H. R. *et al.* Decrease in erythrocyte: Plasma lithium ratio by concurrent administration of psychotropic drugs and lithium in mice. **Gen Pharmacology**, v. 31, p.63-66, 1998.
- SCHOU, M. Perspectives on lithium treatment of bipolar disorder: Action, efficacy, effect on suicidal behavior. **Bipolar Disorder**, v. 1, p.5-10, 1999.
- World Health Organization (WHO). **The Importance of Pharmacovigilance: Safety monitoring of medicinal products**. Geneva: World Health Organization, 2002,48p.
- THOMAS, M. *et al.* Adverse drug reactions in hospitalized psychiatric patients. **Ann Pharmacother.**,v. 44, n. 5, p.819-825, May 2010.