

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE IPORÁ - UNIPORÁ

CAMYLLA PIRES LEITE

**LÍTIO NO TRATAMENTO PARA TRANSTORNO BIPOLAR: EFICÁCIA
CONSOLIDADA, SUBUTILIZAÇÃO CLÍNICA E CAMINHOS PARA
IMPLEMENTAÇÃO**

IPORÁ - GOIÁS

2025

CAMYLLA PIRES LEITE

**LÍTIO NO TRATAMENTO PARA TRANSTORNO BIPOLAR:
EFICÁCIA CONSOLIDADA, SUBUTILIZAÇÃO CLÍNICA E CAMINHOS
PARA IMPLEMENTAÇÃO**

Artigo apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Iporá - UNIPORÁ como exigência parcial para obtenção do título de Bacharela em Farmácia.
Orientador: Prof. Ms. Kaio José Silva Maluf Franco

BANCA EXAMINADORA

Prof. Ms. Kaio José Silva Maluf Franco - UNIPORÁ
Presidente da Banca e Orientador

Prof. Esp. Geremias Lima Pereira - UNIPORÁ
Examinador(a)

Prof. Esp. Valdomiro Alves de Paula - UNIPORÁ
Examinador(a)

**IPORÁ – GOIÁS
2025**

LÍTIO NO TRATAMENTO PARA TRANSTORNO BIPOLAR: EFICÁCIA CONSOLIDADA, SUBUTILIZAÇÃO CLÍNICA E CAMINHOS PARA IMPLEMENTAÇÃO¹

LITHIUM IN BIPOLAR DISORDER TREATMENT: CONSOLIDATED EFFICACY, CLINICAL UNDERUTILIZATION, AND PATHWAYS TO IMPLEMENTATION

Camylla Pires Leite²

RESUMO

O lítio permanece como terapia de primeira linha no transtorno bipolar, com alta eficácia na estabilização do humor, prevenção de recaídas e possível efeito antissuicida, porém segue subutilizado na prática clínica por barreiras relacionadas a efeitos adversos, necessidade de monitorização e fatores organizacionais, formativos e econômicos. Este trabalho, de natureza qualitativa e bibliográfica, investigou o paradoxo entre a robustez da evidência e a baixa adoção clínica, formulando cinco hipóteses: evitação pela toxicidade e eventos adversos; inconveniência do monitoramento; baixa promoção por ausência de patente; lacunas de formação no manejo; e preferência por fármacos mais novos percebidos como mais cômodos. A revisão confirma a eficácia do lítio, descreve riscos manejáveis com protocolos (litemia padronizada, vigilância renal/tireoidiana, prevenção de interações) e identifica que o subuso decorre menos de inefetividade e mais de custos operacionais e de percepção. Como implicação, recomenda-se implementar protocolos de monitorização, psicoeducação estruturada e com manejo multiprofissional, medidas que reduzem descontinuações por eventos adversos e aproximam a prática da evidência. A motivação pessoal da pesquisadora pelo uso prévio de lítio reforça o compromisso com uma análise rigorosa e aplicada, orientada à melhoria do cuidado farmacêutico e multiprofissional em saúde mental.

Palavras-chave: Lítio; Transtorno bipolar; Monitorização terapêutica; Efeitos adversos; Uso racional de medicamentos.

ABSTRACT

Lithium remains a first-line therapy for bipolar disorder, demonstrating high efficacy in mood stabilization, relapse prevention, and a possible anti-suicidal effect; however, it continues to be underutilized in clinical practice due to barriers related to adverse effects, the need for monitoring, and organizational, educational, and economic factors. This qualitative, literature-based study investigated the paradox between robust evidence and low clinical adoption, formulating five hypotheses: avoidance due to toxicity and adverse events; the inconvenience of monitoring; low promotion due to lack of patent; training gaps in lithium management; and a preference for newer drugs perceived as more convenient. The review confirms lithium's efficacy, describes risks that are manageable with protocols (standardized lithium levels, renal/thyroid surveillance, interaction prevention), and identifies that underuse stems less from inefficacy than from operational and perception costs. As an implication, the study recommends

¹ Artigo apresentado à Banca Examinadora do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Iporá - UNIPORÁ como exigência parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia. Orientador: Prof. Ms. Kaio José Silva Maluf Franco.

² Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário de Iporá - UNIPORÁ. Email: camyllapires572@gmail.com

implementing monitoring protocols, structured psychoeducation, and multidisciplinary comanagement — measures that reduce discontinuations due to adverse events and bring practice closer to the evidence. The researcher's personal motivation stemming from prior lithium treatment reinforces a commitment to rigorous and applied analysis aimed at improving pharmaceutical and multiprofessional mental health care.

Keywords: Lithium; Bipolar disorder; Therapeutic drug monitoring; Adverse effects; Rational use of medicines.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é uma condição crônica, recorrente e de elevado impacto funcional e social, na qual o lítio ocupa, histórica e contemporaneamente, posição de tratamento de primeira linha pela robustez de evidências em estabilização do humor, prevenção de recaídas e redução do risco de suicídio; ainda assim, observei na literatura um hiato persistente entre a força dessas evidências e a adoção do lítio na prática clínica, o que fundamenta a pertinência do presente estudo. Diante desse cenário, defini o tema deste Trabalho de Curso como “A eficácia do lítio no tratamento de transtorno bipolar”, focalizando tanto a base farmacológica e clínica que sustenta o lítio como padrão-ouro quanto os fatores que explicam sua subutilização frente a alternativas mais recentes, frequentemente promovidas e percebidas como mais convenientes, embora sem superioridade consistente em manutenção e prevenção de suicídio.

A pergunta que me orienta é: por que, apesar de evidências científicas bem elaboradas comprovando a eficácia do lítio como tratamento de primeira linha para o transtorno bipolar, ele continua sendo subutilizado na prática clínica mundial? Esse problema emerge de um paradoxo recorrente na literatura: ao mesmo tempo em que se reconhece a eficácia do lítio e seus efeitos neuroprotetores, apontam-se barreiras relacionadas a perfil de eventos adversos, estreito índice terapêutico, necessidade de monitorização laboratorial, interações medicamentosas relevantes e lacunas organizacionais e formativas que dificultam sua implementação ampla e segura. Ao trazer esse debate para o campo da Farmácia, busco integrar a perspectiva do uso racional de medicamentos, a monitorização terapêutica, a gestão de interações e a psicoeducação como dimensões centrais da atuação farmacêutica em equipes multiprofissionais de saúde mental.

O objetivo geral deste trabalho é investigar e analisar as razões pelas quais o lítio, embora amplamente reconhecido como tratamento de primeira linha eficaz para

o transtorno bipolar, permanece subutilizado na prática contemporânea, por meio de uma revisão bibliográfica qualitativa de caráter integrativo. Para isso, estabeleci três objetivos específicos: 1) identificar fatores que contribuem para a subutilização do lítio (eventos adversos, necessidade de monitorização, baixa promoção pela indústria); 2) analisar a discrepância entre a evidência clínica (prevenção de recaídas e suicídio) e a prática (padrões de prescrição e descontinuação); 3) propor mudanças organizacionais e educacionais que ampliem o uso seguro do lítio, incluindo protocolos de monitorização, psicoeducação e manejo multiprofissional, alinhados às melhores práticas. Com isso, pretendo oferecer subsídios práticos e factíveis para aproximar a prescrição de lítio da robustez de sua evidência, valorizando a contribuição técnica do farmacêutico na segurança e adesão terapêutica.

A justificativa do estudo combina fundamentos científicos, relevância profissional e uma motivação pessoal. Cientificamente, o lítio apresenta a melhor razão benefício-custo entre estabilizadores de humor, com efeito antissuicida singular e benefícios mantidos ao longo de décadas de prática, mas sofre retração de uso por fatores não estritamente farmacológicos, o que demanda sínteses que iluminem barreiras e soluções de implementação. Profissionalmente, reconheço que a monitorização de litemia (com coleta padronizada 12 horas pós-dose), a vigilância de função renal e tireoidiana, a prevenção de interações críticas (diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides, Inibidor da Enzima Conversor de Angiotensina - IECA) e a educação sobre hidratação/dieta e sinais de toxicidade compõem áreas estratégicas de atuação farmacêutica capazes de reduzir descontinuação e eventos adversos. No plano pessoal, já realizei tratamento com lítio para transtorno bipolar, experiência que despertou o desejo de aprofundar o conhecimento sobre seus efeitos e manejo; ao mesmo tempo, assumo o compromisso de tratar essa vivência como ponto de partida para perguntas e critérios analíticos rigorosos, não como fonte de generalizações, de modo a transformar a experiência em investigação útil à prática baseada em evidências.

Estruturei o artigo segundo o formato recomendado institucionalmente: Introdução; Revisão de Literatura, organizada em três eixos (características, indicações e relevância terapêutica do lítio; discrepância entre evidência e prática; estratégias organizacionais e educacionais para ampliar o uso seguro); Materiais e Métodos (revisão narrativa qualitativa); Resultados e Discussão (síntese temática dialogando com as hipóteses do projeto); e Conclusão (implicações clínicas,

organizacionais e educacionais). Além disso, explico e discuto cinco hipóteses que orientam a análise: 1) evitação médica devido a efeitos adversos e toxicidade; 2) inconveniência pela necessidade de monitorização e ajustes finos; 3) baixa promoção por ausência de patente; 4) lacunas formativas no manejo do lítio; e 5) viés em favor de fármacos “novos” percebidos como mais seguros ou cômodos, mesmo sem superioridade em desfechos críticos, que juntos podem explicar a subutilização observada e orientar intervenções factíveis para sua superação. Com essa Introdução, apresento o panorama, a relevância e a direção do estudo, situando a contribuição esperada para a prática clínica e para a atuação farmacêutica no cuidado de pessoas com transtorno bipolar, em diálogo com evidências, protocolos e experiências de cuidado centradas em segurança e adesão.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Características, indicações e relevância terapêutica do lítio no tratamento do transtorno bipolar

O objetivo dessa seção é descrever as características e indicações do carbonato de lítio para explorar sua utilização no tratamento do transtorno bipolar. Busca-se compreender por que esse fármaco, reconhecido historicamente como o primeiro estabilizador do humor eficaz, mantém-se como referência terapêutica mesmo após o surgimento de alternativas farmacológicas mais recentes. Para tanto, abordam-se aspectos relativos à sua farmacodinâmica, farmacocinética, mecanismos de ação, indicações clínicas e monitoramento terapêutico, destacando tanto suas vantagens quanto as limitações decorrentes da estreita faixa terapêutica e do potencial tóxico.

Pronin (2020) apresenta um relato da Eurofarma sobre o desabastecimento do Carbolitium CR 450 mg. A empresa garantiu a retomada da produção e destacou a disponibilidade de alternativas como o Carbolitium 300 mg. O lítio pode ser comparado a um antibiótico revolucionário na história da medicina, devido à sua relevância terapêutica. Embora as propriedades medicinais do lítio sejam conhecidas desde a Grécia Antiga, seu uso clínico moderno iniciou-se na década de 1950, antes mesmo do surgimento dos primeiros fármacos psiquiátricos. Nos Estados Unidos, as taxas de prescrição do lítio permanecem baixas por motivos econômicos, já que o medicamento, por ser barato e não patenteável, não conta com investimentos em

marketing por parte das indústrias farmacêuticas, o que favorece a prescrição de fármacos mais novos e lucrativos (Pronin, 2020).

Zibell (2022), defende que o lítio transformou a história da saúde mental ao se tornar o primeiro medicamento eficaz para o tratamento do transtorno bipolar. Atua como estabilizador de humor, contribuindo para a redução das recaídas de depressão e mania. Estudos indicam que seu uso está associado à diminuição do risco de suicídio em pessoas com transtornos do humor. Embora possa causar efeitos colaterais, o lítio é reconhecido como um dos tratamentos mais eficazes da psiquiatria. Devido à sua estreita janela terapêutica e ao risco de toxicidade, exige monitoramento contínuo durante o tratamento. Horita (2013, p. 24) acrescenta que desde 1949, quando sua eficácia começou a ser reconhecida clinicamente, o lítio passou a representar um marco no curso da psiquiatria moderna.

Desde 1949, quando sua eficácia foi reconhecida, destaca-se como um estabilizador do humor capaz de controlar de forma eficaz os episódios de mania e prevenir recorrências do transtorno. Sua relevância clínica permanece atual, sustentada pela consistência dos resultados terapêuticos observados ao longo das décadas, o que garante ao lítio um papel central na psiquiatria moderna e em abordagens terapêuticas combinadas voltadas à estabilização afetiva (Horita, 2013, p. 24).

De acordo com Mota *et al.* (2021, p. 2), o lítio é um elemento natural utilizado em diversas aplicações cotidianas, mas sua principal relevância está na indústria farmacêutica. Essa substância constitui a medicação de escolha no tratamento de diversos transtornos psiquiátricos, destacando-se especialmente no manejo do transtorno bipolar, condição em que seu uso terapêutico vem sendo consolidado há mais de cinco décadas.

O lítio é um estabilizador do humor utilizado na psiquiatria, especialmente no transtorno bipolar, e pode ser empregado como adjuvante em alguns casos de depressão unipolar resistente, com evidências de redução da mortalidade por suicídio em determinados grupos clínicos. Do ponto de vista farmacológico, trata-se de um cátion monovalente cujo mecanismo de ação permanece parcialmente elucidado, envolvendo modulação da liberação de neurotransmissores e de vias de sinalização intracelular no sistema nervoso central. Apresenta absorção rápida, pico sérico precoce e excreção renal exclusiva, o que demanda atenção à função renal e à monitorização terapêutica devido à janela estreita de segurança (Rados, 2024).

Horita (2013, p. 25) adverte que o mecanismo de ação do lítio não está completamente elucidado, embora se reconheça que ele modifique o transporte de sódio em células nervosas e musculares e, com isso, interfira em vias intracelulares que regulam a excitabilidade neuronal e a sinalização monoaminérgica. Evidências apontam que o lítio pode atravessar canais de sódio voltagem-dependentes e, ao se acumular intracelularmente, modular sistemas de segundos mensageiros, com destaque para a inibição da inositol monofosfatase e a consequente depleção de inositol e PIP2, o que reduz a atividade de vias dependentes de IP3/DAG associadas à mania. Nesse contexto, descreve-se que a alteração do transporte de sódio e a modulação de mensageiros intracelulares repercutem sobre o metabolismo intraneural de catecolaminas e na neurotransmissão excitatória/inibitória, contribuindo para os efeitos terapêuticos do fármaco na estabilização do humor.

O tratamento do transtorno bipolar com lítio está associado à normalização dos níveis cerebrais de glutamato e glutamina, mudança vinculada a efeitos protetores mitocondriais do fármaco no cérebro de pacientes com THB. Além disso, evidências indicam que o uso de lítio promove normalização e, em alguns casos, redução das concentrações cerebrais de mioinositol, achado consistente em estudos de espectroscopia por RM e alinhado à hipótese do inositol depletion no mecanismo de ação do lítio. Esses resultados reforçam o papel neuroquímico e neuroprotetor do lítio no manejo do THB, articulando modulação glutamatérgica, ajustes no ciclo do inositol e proteção mitocondrial como bases para seus efeitos terapêuticos (Sousa, 2014, p. 10-11, 54).

O lítio é eficaz na estabilização do humor. Sua absorção pelo trato gastrointestinal é completa em aproximadamente oito horas, o que garante uma biodisponibilidade adequada para alcançar concentrações terapêuticas estáveis. A eliminação ocorre exclusivamente pelos rins, por meio de filtração glomerular livre, o que exige acompanhamento rigoroso da função renal durante o tratamento, para evitar acúmulo e toxicidade (Horita, 2013, p. 26-27).

O lítio é utilizado na prevenção e no controle das crises características desse transtorno. Atua como estabilizador do humor, promovendo a estabilidade emocional e reduzindo a recorrência dos episódios maníacos e depressivos. Entretanto, seu uso exige monitoramento rigoroso das concentrações plasmáticas, uma vez que se trata de uma substância com baixo índice terapêutico, o que significa que pequenas variações nos níveis séricos podem resultar em toxicidade. Assim, o

acompanhamento clínico frequente é essencial para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente em tratamento com esse fármaco (Mota *et al.*, 2021, p. 1).

Além do transtorno bipolar, conforme Mota *et al.* (2021, p. 2) e Horita (2013, p. 4), o lítio é indicado no controle de episódios de mania e hipomania, bem como na terapia de manutenção entre crises, demonstrando eficácia também na prevenção do suicídio em pacientes com esses distúrbios. Diferentemente da maioria dos fármacos, o lítio é eliminado predominantemente pelos rins, o que requer ajustes de dose conforme a função renal e as necessidades individuais do paciente. Por apresentar uma faixa terapêutica sérica estreita, é fundamental o monitoramento regular de suas concentrações, uma vez que a elevação dos níveis pode causar toxicidade. Embora não possua ação sedativa, depressora ou euforizante, seu mecanismo de ação na mania ainda não está totalmente elucidado, sendo conhecido, contudo, que o lítio interfere no transporte de sódio em células nervosas e musculares, além de modificar o metabolismo intraneuronal das catecolaminas.

Horita (2013, p. 27-28) afirma que o lítio auxilia na redução da frequência e da intensidade das crises. Sua utilização estende-se à profilaxia da mania recorrente, à prevenção das fases depressivas e ao controle da hiperatividade psicomotora associada ao transtorno bipolar. Além disso, o fármaco demonstra eficácia significativa na normalização dos sintomas durante a fase aguda, promovendo melhora clínica geralmente observada entre uma e três semanas após o início do tratamento.

O lítio, de acordo com Horita (2013, p. 20), apresenta eficácia na prevenção de recaídas maníacas do que depressivas, embora também exerça efeito antidepressivo e reduza significativamente o risco de suicídio. Sua ação estabilizadora do humor contribui para diminuir a frequência e a intensidade das crises maníacas, depressivas e suicidas, sendo reconhecido como o único fármaco com efeito anti-suicida comprovado. Além disso, o lítio revolucionou o tratamento e o estudo fenomenológico do transtorno bipolar, consolidando-se como uma das descobertas mais relevantes na psiquiatria moderna. Atualmente, é utilizado em terapias combinadas, o que permite o uso de doses menores e melhor tolerabilidade de outros medicamentos.

A menção do lítio reconhecido como o tratamento padrão-ouro no transtorno bipolar também é feita por Sousa (2014, p. xiii) apresentando efeitos neuroprotetores significativos que contribuem para a estabilização do humor e a melhora da função neuronal em pacientes acometidos por essa condição. Apesar de utilizado e estudado,

o papel antioxidante do lítio no tratamento do transtorno bipolar ainda não está completamente elucidado, permanecendo como um campo aberto para novas investigações sobre seus mecanismos de ação e potenciais benefícios adicionais.

Por sua vez, Gonçalves (2025) apresenta o lítio como um estabilizador do humor indicado tanto para a fase de manutenção, na qual reduz a recorrência de episódios agudos e promove estabilidade emocional, quanto para fases agudas do transtorno bipolar, sendo opção de primeira linha em múltiplos cenários terapêuticos. No transtorno bipolar tipo 1, pode ser utilizado nos episódios depressivos como monoterapia ou em associação a antidepressivos, além de compor o arsenal para mania/hipomania juntamente com quetiapina, ácido valproico, aripiprazol e risperidona. Para prevenção de novos episódios no transtorno bipolar tipo 1, o lítio é eficaz contra depressão e mania/hipomania, isoladamente ou em combinação com quetiapina e ácido valproico, além de esquemas que incluem lamotrigina, aripiprazol, olanzapina e risperidona.

No transtorno bipolar tipo 2, o lítio apresenta utilidade tanto na fase depressiva, podendo ser associado a antidepressivos, quanto nos episódios de hipomania, quando figura entre as principais opções terapêuticas junto a estabilizadores e antipsicóticos atípicos. Ademais, na manutenção do transtorno bipolar tipo 2, o lítio contribui para prevenir recorrências de depressão e de hipomania, isolado ou combinado com quetiapina, lamotrigina e ácido valproico, refletindo seu papel central e de amplo espectro na profilaxia do transtorno bipolar (Gonçalves, 2025).

Por sua vez, Horita (2013, p. 28) afirma que pacientes com fenótipo bipolar clássico tendem a apresentar melhor resposta terapêutica ao lítio, sobretudo quando há curso episódico típico e histórico familiar positivo para transtorno bipolar, ao passo que a ciclagem rápida, episódios mistos e alta comorbidade associam-se a piores desfechos com esse fármaco. A presença de sintomas psicóticos e a ausência de história familiar de bipolaridade também se correlacionam a menor probabilidade de boa resposta, embora a evidência sobre psicose seja heterogênea e parte dos estudos indique resultados inconclusivos para esse preditor isolado. Além disso, casos de mania secundária e quadros com ciclagem rápida ou características mistas costumam responder inadequadamente ao lítio, cenário em que estabilizadores alternativos como valproato e antipsicóticos atípicos frequentemente mostram maior efetividade. Nesse contexto, recomenda-se considerar o perfil clínico-preditivo na decisão terapêutica, privilegiando o lítio em apresentações clássicas e reavaliando sua

centralidade quando há ciclagem rápida, misto, psicose marcada sem história familiar positiva, comorbidades por uso de substâncias ou mania secundária.

No entanto, Mota *et al.* (2021, p. 7) advertem que o tratamento com lítio, embora apresente potencial para causar efeitos adversos como tremores, ganho de peso, hipotireoidismo, alterações renais e possíveis interações medicamentosas, continua sendo considerado a terapia de primeira linha para o manejo do transtorno bipolar. Esse fármaco mantém-se como o padrão ouro na psiquiatria devido à sua eficácia comprovada na prevenção de episódios maníacos e depressivos, além de reduzir significativamente o risco de suicídio em pacientes acometidos por esses transtornos. O lítio possui um perfil farmacológico único, com um mecanismo de ação ainda não totalmente elucidado, mas que envolve a modulação de neurotransmissores como dopamina, serotonina e glutamato, bem como a regulação de vias intracelulares associadas à neuroproteção e estabilidade do humor. Por apresentar estreita faixa terapêutica, o tratamento requer monitoramento frequente das concentrações plasmáticas, da função renal e da função tireoidiana, garantindo eficácia e segurança clínica no uso prolongado. Assim, o lítio permanece como uma das opções mais eficazes e validadas cientificamente no manejo a longo prazo do transtorno bipolar.

Gonçalves (2021) apresenta o lítio como um fármaco utilizado nos transtornos de humor, porém apresenta características farmacológicas que exigem acompanhamento rigoroso, pois sua toxicidade está intimamente ligada à sua concentração sérica. O sistema nervoso central é o principal órgão afetado nos casos de intoxicação, com sintomas que variam de sonolência, náuseas, vômitos, tremores e fraqueza até coma, convulsões e colapso cardiopulmonar, conforme a gravidade do quadro. Além disso, podem ocorrer alterações eletrocardiográficas, como depressão transitória do segmento ST, bradicardia, disfunção do nó sinusal e inversão das ondas T, o que reforça a importância do monitoramento cardíaco durante o uso do medicamento.

A intoxicação crônica geralmente resulta do uso prolongado associado à insuficiência renal e à depleção volumétrica causada pelo diabetes insípido nefrogênico, sendo também relatados casos de ingestão intencional em tentativas de suicídio. Outro fator de risco é a interação com antipsicóticos de segunda geração, como quetiapina, risperidona e clozapina, combinação frequente no tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar, que pode potencializar a toxicidade do lítio. Embora, na maioria das vezes, a intoxicação não evolua para quadros graves, sua

manutenção por longos períodos pode gerar danos expressivos ao organismo, exigindo vigilância contínua no uso terapêutico (Gonçalves, 2021).

A análise dos estudos revisados evidencia que o lítio permanece como o tratamento padrão-ouro para o transtorno bipolar, devido à sua comprovada eficácia na prevenção de recaídas maníacas e depressivas e à redução do risco de suicídio. Os achados apontam que, mesmo com a necessidade de acompanhamento rigoroso por risco de toxicidade e efeitos adversos renais e endócrinos, o lítio conserva relevância clínica e histórica incomparável na psiquiatria moderna. Além disso, a literatura atual reafirma seu papel neuroprotetor e estabilizador de humor, ressaltando que o perfil clínico do paciente, as comorbidades e o padrão de ciclagem devem orientar a indicação terapêutica individualizada, assegurando maior eficácia e segurança no manejo do transtorno bipolar.

2.2 Discrepância entre evidências e prática clínica no uso do lítio

O objetivo dessa seção é analisar a discrepância entre as evidências científicas e a prática clínica para demonstrar como, apesar de o lítio ter eficácia comprovada na prevenção de recaídas e suicídio em pacientes com transtorno bipolar, ele é menos prescrito do que outros medicamentos. Busca-se compreender como fatores clínicos, econômicos e perceptivos — como o receio de efeitos adversos, a necessidade de monitoramento terapêutico rigoroso e a ausência de incentivos comerciais — interferem na adesão e na prescrição do fármaco. A análise fundamenta-se em estudos que apontam o lítio como o tratamento com maior respaldo científico para manutenção do humor, mas que paradoxalmente é menos empregado em comparação a medicamentos mais recentes e de maior custo, revelando um distanciamento entre a robustez das evidências e a prática clínica cotidiana.

O lítio é tratamento de referência para o transtorno bipolar, com eficácia sobre episódios maníacos e depressivos e benefícios antissuicidas, observa-se sua subutilização clínica frente a alternativas mais recentes, frequentemente por receios de efeitos adversos e pela necessidade de monitorização terapêutica, gerando uma discrepância entre a robustez das evidências e a prática cotidiana (Horita, 2013, p. 12). Trata-se do e o fármaco com maior respaldo científico para a manutenção do tratamento, sua adoção na prática clínica ainda é aquém do esperado, apesar de diretrizes e revisões destacarem sua superioridade na prevenção de recaídas e seu

efeito protetor contra suicídio, especialmente na fase de manutenção (Horita, 2013, p. 20).

Horita (2013, p. 28) diz que a eficácia do lítio é comprovada no controle da euforia/mania e da depressão bipolar, além de reverter quadros resistentes a antidepressivos. A referida autora (p. 32) chama a atenção para o fato do estreito índice terapêutico do lítio, recomenda-se monitorar sua concentração plasmática para assegurar o uso seguro do medicamento. E aponta que a baixa adesão ao tratamento do transtorno bipolar representa um desafio significativo e configura um problema de saúde pública (p. 22). Salienta que a adesão ao tratamento depende do cumprimento das orientações médicas, sendo que a baixa adesão à farmacoterapia se relaciona a pior prognóstico, maior risco de recaídas, internações e suicídio (p. 23).

Mota *et al.* (2021, p. 4) afirmam que o lítio é frequentemente descontinuado devido à ocorrência de efeitos adversos. Esses eventos indesejáveis representam a principal causa de interrupção do tratamento, contribuindo significativamente para sua subutilização clínica. Entre os efeitos mais relatados estão o ganho de peso, tremores e diarreia, além de alterações laboratoriais como o aumento da creatinina e o desenvolvimento de diabetes insipidus. Tais reações, embora geralmente manejáveis com acompanhamento adequado, geram receio tanto por parte dos pacientes quanto dos profissionais de saúde.

Uma tentativa de comprovação da eficácia do lítio foi apresentada por Mota *et al.* (2021, p. 5) por meio de dados extraídos de uma pesquisa. Nessa pesquisa, a relação entre a eficácia do lítio e sua subutilização clínica torna-se mais evidente quando se observam os dados sobre descontinuação do tratamento. O estudo retrospectivo analisou 873 pacientes em uso de lítio e constatou que 54% interromperam a terapia. Entre esses, 62% relataram que a principal razão para a interrupção estava relacionada aos efeitos adversos do medicamento. Esses achados reforçam a relevância dos eventos indesejáveis como um dos maiores obstáculos à adesão e à continuidade do tratamento, ainda que o lítio se mantenha como uma das opções mais eficazes na prevenção das recaídas e no controle do transtorno bipolar.

As reações adversas aos medicamentos continuam sendo uma das principais causas de abandono do tratamento, especialmente em terapias que exigem acompanhamento prolongado, como o uso do lítio. Esses eventos indesejáveis exercem impacto direto sobre a adesão terapêutica, levando muitos pacientes a interromper precocemente a medicação, mesmo diante de sua eficácia comprovada

na estabilização do humor e prevenção de recaídas. Diante desse cenário, a identificação precoce e o manejo adequado dos efeitos adversos tornam-se fundamentais para garantir a continuidade do tratamento e reduzir a subutilização de um fármaco (Mota *et al.*, 2021, p. 7).

Enquanto alguns indivíduos apresentam excelente resposta terapêutica, outros demonstram resistência completa mesmo com o uso adequado da medicação. Essa diferença está frequentemente associada a fatores clínicos como ciclagem rápida, episódios mistos ou presença de comorbidades ligadas ao abuso de substâncias, condições nas quais o lítio tende a ser menos eficaz. Além disso, a ocorrência de efeitos colaterais, mesmo quando utilizado corretamente — como tremores, poliúria, náuseas, vômitos, diarreia e anorexia — contribui para a relutância de pacientes e profissionais em adotar o fármaco, reforçando sua subutilização diante de uma eficácia comprovada (Horita, 2013, p. 28- 29).

O tratamento com lítio, de acordo com Mota *et al.* (2021, p. 4), requer cuidadoso acompanhamento clínico devido ao seu estreito índice terapêutico. Quando os níveis séricos do fármaco ultrapassam 1,5 mEq/L, há risco elevado de intoxicação, o que pode ocasionar sintomas graves e comprometer a segurança do paciente. Essa necessidade de monitoramento contínuo das concentrações sanguíneas, embora essencial para o uso seguro, tem contribuído para a redução da sua prescrição e adesão.

Horita (2013, p. 30-31) aponta que a subutilização do lítio também está relacionada ao seu estreito índice terapêutico e ao risco de toxicidade, fatores que exigem monitoramento constante e podem gerar receio em sua prescrição. A toxicidade do fármaco está diretamente ligada à sua concentração plasmática: níveis acima de 1,5 mEq/L já representam risco elevado de efeitos adversos graves, e valores superiores a 3,0 mEq/L podem levar a coma, convulsões e até morte. Além disso, o lítio apresenta interações medicamentosas significativas com substâncias que interferem em sua eliminação renal, como diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides e inibidores da enzima conversora de angiotensina, exigindo vigilância rigorosa da litemia para evitar complicações tóxicas.

Outro fator apresentado por Horita (2013, p. 29) que contribui para a subutilização do lítio é o manejo clínico delicado exigido durante o tratamento. A interrupção abrupta da medicação está associada a um aumento expressivo no risco de recaídas do transtorno bipolar, o que demanda descontinuação gradual e

acompanhamento contínuo para evitar desestabilização do quadro. A monitorização terapêutica do lítio é uma etapa indispensável do tratamento. Essa prática permite detectar níveis plasmáticos inadequados que podem decorrer tanto de interação medicamentosa quanto de falta de adesão ao regime prescrito (Horita, 2013, p. 32). Além disso, o uso do lítio envolve desafios significativos relacionados à estreita faixa terapêutica, à ocorrência de efeitos adversos e às potenciais interações medicamentosas, o que reforça a necessidade de acompanhamento laboratorial contínuo para garantir segurança e eficácia no manejo clínico (Horita, 2013, p. 33).

Pronin (2020) indica que, em grande medida, barreiras econômicas inibem o financiamento de pesquisas para novas indicações, apesar de sinais promissores em condições neurodegenerativas como demência e doença de Parkinson. No entanto, há evidências e iniciativas recentes que mostram o interesse em testar lítio em doses baixas para retardar a progressão do Parkinson, mas o tamanho e o ritmo desses ensaios dependem de financiamentos filantrópicos e públicos, justamente porque não há perspectiva de patente e alta margem de lucro que atraia a indústria, perpetuando a subutilização clínica diante de um fármaco eficaz e barato (Pronin, 2020).

Os estudos analisados demonstram que a subutilização do lítio decorre de um conjunto de fatores interligados que envolvem aspectos clínicos, econômicos e comportamentais. Embora amplamente reconhecido como o tratamento padrão-ouro para o transtorno bipolar, o fármaco encontra resistência de prescrição e adesão devido aos potenciais efeitos adversos, ao monitoramento laboratorial contínuo e às limitações decorrentes de seu estreito índice terapêutico. A predominância de interesses comerciais na indústria farmacêutica também contribui para a preferência por medicamentos mais novos e rentáveis, em detrimento de opções clássicas, seguras e economicamente acessíveis. Assim, evidencia-se que o desafio não está na eficácia do lítio, mas em sua inserção prática e na necessidade de estratégias educativas e políticas públicas voltadas à valorização de terapias cientificamente consolidadas e de alto impacto no manejo do transtorno bipolar.

2.3 Estratégias organizacionais e educacionais para ampliar o uso seguro do lítio

O objetivo dessa seção é propor mudanças organizacionais para ampliar o uso do lítio para sugerir estratégias para superar barreiras institucionais e educacionais, visando aumentar a adoção do lítio conforme as melhores práticas baseadas em

evidências. Considerando a discrepância já evidenciada entre evidência científica e prática clínica, a análise aqui apresentada busca indicar medidas concretas para superar barreiras institucionais, de adesão e de capacitação profissional. O foco recai sobre a importância do monitoramento terapêutico, da psicoeducação dos pacientes e da integração multiprofissional como pilares para aumentar a confiança terapêutica e otimizar os resultados clínicos.

A combinação do tratamento farmacológico com o lítio e a psicoterapia favorece o manejo adequado do transtorno bipolar e reduz o risco de recaídas. A integração entre as abordagens permite maior compreensão por parte do paciente sobre a importância do tratamento contínuo, além de promover apoio emocional e fortalecimento da relação terapêutica, fatores decisivos para a manutenção da estabilidade clínica (Horita, 2013, p. 18). A psicoterapia favorece a adesão ao uso do lítio, amplia o funcionamento social e ocupacional do paciente e promove maior compreensão sobre a doença e o tratamento. A baixa adesão terapêutica representa um problema de saúde pública de grande relevância, pois compromete a eficácia do controle dos sintomas e aumenta o risco de recaídas. Assim, para assegurar a eficácia e a segurança do tratamento, é indispensável estimular o comprometimento do paciente por meio de estratégias educativas, reforçar o conhecimento sobre o fármaco e manter a monitorização sérica adequada do lítio (Horita, 2013, p. 22-23).

A interrupção abrupta do tratamento com lítio está diretamente associada ao aumento do risco de recaídas e à perda da estabilidade clínica alcançada durante o uso contínuo do medicamento. A suspensão repentina pode desencadear a recorrência de episódios maníacos ou depressivos, comprometendo o controle do transtorno bipolar e a adesão futura ao tratamento. Por isso, qualquer ajuste ou descontinuidade deve ser realizado de forma gradual e acompanhada por supervisão médica adequada (Horita, 2013, p. 29).

A monitorização terapêutica do lítio é recomendada sempre que houver suspeita de não adesão ao tratamento, possibilidade de interação medicamentosa ou necessidade de confirmar efeitos clínicos e sinais de toxicidade. Essa prática permite avaliar a eficácia do tratamento, ajustar doses de forma segura e prevenir complicações decorrentes de variações nos níveis séricos do fármaco, contribuindo para o controle adequado do transtorno bipolar (Horita, 2013, p. 32). As doses de lítio devem ser cuidadosamente individualizadas de acordo com os níveis séricos do fármaco e a resposta clínica apresentada por cada paciente. Essa abordagem

personalizada é fundamental para alcançar o equilíbrio entre a eficácia terapêutica e a segurança, prevenindo tanto a subdosagem, que pode comprometer o controle dos sintomas, quanto a superdosagem, que eleva o risco de toxicidade (Horita, 2013, p. 28). A associação de diferentes fármacos no tratamento do transtorno bipolar tornou-se prática cada vez mais comum, sobretudo quando a monoterapia não assegura controle adequado do humor ou prevenção de recaídas. O lítio tem sido empregado em terapias combinadas, o que frequentemente possibilita utilizar doses menores e mais toleráveis de outros medicamentos, aproveitando perfis de ação complementares para otimizar eficácia e tolerabilidade.

A dosagem periódica da concentração plasmática do lítio, a monitorização da litemia deve ser incorporada de forma sistemática ao tratamento, pois representa um dos principais métodos para avaliar a adesão do paciente e garantir a manutenção de níveis terapêuticos adequados. Durante a fase aguda, recomenda-se aferir a litemia duas vezes por semana, e, na fase de manutenção, ao menos a cada dois meses. Para a coleta, é necessário que o paciente esteja em jejum e que o exame seja realizado doze horas após a última administração do medicamento, assegurando a padronização dos resultados. Além disso, como os efeitos colaterais do lítio são dose-dependentes, o monitoramento periódico permite ajustar a dose de forma individualizada, promovendo maior segurança e adesão ao tratamento (Horita, 2013, p. 31-32).

Horita (2013, p. 30-31) chama a atenção para o fato do lítio apresentar interações medicamentosas importantes com substâncias que interferem em sua eliminação renal, como diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides - AINEs e inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), podendo elevar significativamente a concentração sérica do fármaco. Diante disso, o acompanhamento clínico e laboratorial rigoroso dos pacientes em uso de lítio é indispensável para evitar complicações decorrentes do aumento da litemia. A prevenção da intoxicação deve incluir a orientação do paciente quanto à manutenção de hidratação adequada, à reposição de eletrólitos quando necessário e ao reconhecimento precoce de sinais e sintomas de toxicidade, medidas que contribuem para a segurança e continuidade do tratamento.

Gonçalves (2025) aponta o reforço da segurança condicionada ao monitoramento do uso do lítio como estratégia para o aumento da sua utilização. Essa atividade deve ocorrer estruturando o cuidado em torno de exames regulares de

litemia, orientação de horários e interações medicamentosas, o que melhora adesão e confiança terapêutica. Isso inclui padronizar a coleta após pelo menos cinco dias em dose estável, sempre no mesmo horário, e realizar a dosagem 12 horas após a última tomada, garantindo resultados fidedignos para ajuste preciso da dose.

Também é importante educar sobre interações: revisar medicamentos concomitantes que alteram a concentração sérica e evitar anti-inflamatórios que elevam o lítio, orientando alternativas seguras para dor, como dipirona e paracetamol, a fim de reduzir eventos adversos e interrupções. Ao integrar essas medidas em protocolos clínicos e na psicoeducação do paciente, cria-se um ambiente de uso mais previsível e seguro (Gonçalves, 2025).

De acordo com Gonçalves (2025), é fundamental incorporar recomendações clínicas e de autocuidado para ampliar o uso seguro do lítio: o paciente deve informar o uso do medicamento em todas as consultas, permitindo ajustes de dose quando necessário, especialmente diante de novas prescrições ou mudanças clínicas. Na gestação planejada ou durante a amamentação, é indispensável discutir previamente o balanço risco-benefício do lítio com o médico, dada a necessidade de monitorização intensiva e possíveis alternativas terapêuticas.

Alterações na alimentação e na ingestão hídrica podem modificar a litemia; por isso, toda mudança de dieta deve ser acompanhada por orientação profissional para evitar subdosagem ou toxicidade. A hidratação adequada deve ser ressaltada de forma prática, recomendando cerca de 35 mL/kg/dia de líquidos para reduzir risco de desidratação e variações indesejadas dos níveis séricos. Deve-se orientar a evitar café, chás, refrigerantes, erva-mate e álcool, pois podem reduzir o nível de lítio e confundir a interpretação da litemia, prejudicando ajustes finos de dose. Por fim, a psicoeducação deve incluir sinais de alerta e conduta: intoxicação, embora rara, exige atendimento imediato; sintomas incluem diarreia persistente, náuseas ou vômitos contínuos, tremores intensos e mal-estar importante, o que justifica um plano de ação antecipado para o paciente e a família (Gonçalves, 2025).

De acordo com Mota *et al.* (2021, p. 5), o manejo clínico individualizado otimiza o uso terapêutico do lítio e reduz a ocorrência de efeitos adversos. Esse acompanhamento inclui orientações detalhadas sobre dieta e hidratação adequadas, fundamentais para manter o equilíbrio hidroeletrólítico e evitar flutuações nas concentrações séricas do fármaco. Além disso, podem ser realizados ajustes nos

horários de administração e, quando necessário, a suspensão de outras medicações que interfiram na metabolização ou eliminação do lítio.

Mota *et al.* (2021, p. 7) afirmam que a orientação ao paciente com informações adequadas sobre medidas de autocuidado contribuem para a prevenção de complicações e redução dos efeitos adversos. Recomenda-se especial atenção à ingestão regular de água e à manutenção de uma dieta equilibrada, visto que a desidratação pode elevar a concentração sérica do fármaco e, conseqüentemente, aumentar o risco de toxicidade. A educação terapêutica, portanto, atua como ferramenta indispensável para o manejo clínico eficaz e para o uso racional e contínuo do lítio.

O monitoramento da litemia constitui uma estratégia fundamental para ampliar o uso seguro e eficaz do lítio no tratamento do transtorno bipolar. A avaliação periódica das funções sistêmicas dos pacientes permite identificar precocemente possíveis alterações metabólicas ou renais, possibilitando ajustes adequados na dosagem do fármaco. Quando necessário, a associação do lítio com outros medicamentos pode ser empregada para reduzir efeitos adversos e melhorar a tolerabilidade clínica (Mota *et al.*, 2021, p. 1).

A ampliação do uso seguro do lítio passa por condutas específicas em contextos de maior vulnerabilidade clínica, como o período pós-operatório, nas quais o monitoramento próximo da litemia deve ser intensificado para detectar precocemente flutuações que elevem o risco de toxicidade. Nesses cenários, recomenda-se avaliar a necessidade de ajuste posológico temporário para manter o fármaco dentro da faixa terapêutica, preservando sua eficácia e reduzindo eventos adversos. Essa estratégia, ilustrada por relato de caso que ressalta o seguimento rigoroso no pós-operatório, contribui para a continuidade do tratamento e para a adesão, ao equilibrar segurança e efetividade em momentos críticos do cuidado (Mota *et al.*, 2021, p. 6).

A ocorrência de diabetes insipidus nefrogênico associada ao uso de lítio é atualmente pouco frequente, mas torna-se mais provável em tratamentos prolongados com doses progressivamente mais altas, sobretudo em mulheres, idosos e pessoas com doença renal crônica. Nesses casos, a suspensão do lítio tende a promover reversão do quadro e a melhora da poliúria, enquanto o uso de diuréticos apropriados pode auxiliar na restauração do equilíbrio hídrico e na recuperação clínica. Ao

reconhecer precocemente esses fatores de risco e adotar condutas de manejo específicas, é possível reduzir eventos adversos (Mota *et al.*, 2021, p. 6).

Com base em Gonçalves (2021), o tratamento de intoxicações deve iniciar com medidas de suporte, incluindo a suspensão imediata do lítio e a reposição volêmica com solução salina isotônica para favorecer sua eliminação. O carvão ativado é ineficaz nesse contexto, pois o lítio não se liga a esse adsorvente; portanto, alternativas como a lavagem gástrica ou irrigação intestinal com solução de polietilenoglicol podem ser empregadas quando disponíveis.

Outras estratégias, como o uso do poliestireno sulfonato de sódio, contribuem para aumentar a excreção do lítio. Nos casos graves, a hemodiálise é considerada a intervenção mais eficaz para remover o excesso do fármaco, devendo-se monitorar a concentração plasmática a cada 12 horas após a sessão inicial, a fim de definir a necessidade de novas sessões e prevenir complicações. Quando a toxicidade causa diabetes insípido nefrogênico, o uso de amilorida é recomendado para corrigir as alterações renais. Além disso, o aumento da segurança terapêutica do lítio depende de uma prescrição cautelosa, com doses iniciais reduzidas e ajustes individualizados, bem como do rigor na renovação de receitas e supervisão dos sinais de intoxicação. Os cuidadores, por sua vez, devem estar capacitados para reconhecer sintomas tóxicos e controlar a administração do medicamento, evitando doses excessivas ou o acesso por pacientes mentalmente incapazes (Gonçalves, 2021).

O uso responsável e sustentável de lítio passa por capacitar profissionais com protocolos práticos de início, titulação e monitorização, deixando claro um plano de manejo para efeitos adversos comuns sem suspender automaticamente o fármaco quando houver alternativas seguras de controle. Estratégias incluem comunicar de forma transparente o balanço risco-benefício e o potencial efeito antissuicida, preferir dose única diária quando apropriado, evitar desidratação, revisar interações farmacológicas de alto risco (diuréticos, IECA, AINEs) e instituir vigilância laboratorial programada. O manejo proativo de tireoide (rastrear e tratar hipotireoidismo ou bócio), rim/diabetes insipidus nefrogênico (otimização de dose, considerar amilorida/tiazida, avaliar suspensão apenas em casos refratários) e eventos gastrointestinais/cardiovasculares (ajustes de dose/formulação e ECG quando indicado) aumenta a segurança e favorece a manutenção terapêutica. Por fim, o manejo entre psiquiatria, clínica/nefrologia e endocrinologia nos casos com

comorbidades ou efeitos persistentes ajuda a reduzir barreiras práticas e a alinhar a prática clínica com a evidência disponível (Rados, 2024).

A ampliação do uso do lítio depende da integração de medidas clínicas, educativas e organizacionais que promovam maior segurança e adesão ao tratamento. A literatura aponta que o manejo individualizado, o monitoramento rigoroso da litemia e a comunicação eficaz entre médico e paciente reduzem significativamente o risco de toxicidade e abandono terapêutico, fortalecendo a eficácia a longo prazo. Estratégias como a psicoeducação, a capacitação de profissionais de saúde e a criação de protocolos assistenciais padronizados permitem prevenir eventos adversos, garantir acompanhamento contínuo e consolidar boas práticas baseadas em evidências. Assim, ao alinhar a formação profissional, a vigilância clínica e a educação do paciente, é possível romper as barreiras históricas que limitam o uso do lítio, promovendo seu reaproveitamento pleno como tratamento de primeira linha, eficaz, seguro e acessível para o transtorno bipolar.

3. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa adotou delineamento qualitativo, de natureza bibliográfica, estruturada como revisão narrativa de literatura sobre a eficácia do lítio no transtorno bipolar e as razões para sua subutilização na prática clínica, com foco em fatores clínicos, organizacionais, educacionais e de mercado farmacêutico. A escolha por uma revisão narrativa, em vez de revisão sistemática, justificou-se pela necessidade de integrar evidências clínicas consolidadas, documentos acadêmicos, diretrizes e fontes técnico-divulgativas qualificadas para compreender um fenômeno multifatorial que envolve eficácia terapêutica, segurança, adoção clínica e contextos institucionais de cuidado. O recorte temporal privilegiou publicações dos últimos 10 anos, admitindo-se estudos clássicos e documentos anteriores quando indispensáveis para histórico, mecanismos, monitorização terapêutica e marcos de evidência sobre redução de suicídio e prevenção de recaídas com lítio.

A coleta de fontes concentrou-se em bases e repositórios acadêmicos (periódicos científicos e teses) e em materiais técnico-profissionais de acesso público, incluindo: artigos de periódicos indexados sobre lítio como padrão-ouro no transtorno bipolar e sínteses de estudos clínicos, monografias e teses com descrição de farmacologia, monitorização e eficácia, revisões sobre reações adversas e manejo

clínico, e textos técnico-clínicos para generalistas que consolidam recomendações de segurança e manejo multiprofissional. Foram incluídas ainda reportagens de ciência/saúde e comunicados profissionais quando aportaram dados contextuais relevantes (desabastecimento, incentivos de mercado, barreiras de divulgação), sempre confrontados com fontes acadêmicas para consistência interpretativa. As referências efetivamente analisadas contemplam, entre outras, síntese farmacológica clínica atualizada sobre lítio, monografia acadêmica com histórico, mecanismos e monitorização, revisão sistemática de eventos adversos, orientações de prática clínica para generalistas, tese sobre neuroproteção/mitocôndrias, e materiais técnico-divulgativos com dados contextuais de acesso e incentivos de mercado.

Os critérios de inclusão abrangeram textos em português, inglês ou espanhol que abordassem: eficácia e indicações do lítio no transtorno bipolar; segurança, faixa terapêutica e monitorização; adesão, descontinuação e eventos adversos frequentes; discrepâncias entre evidência e prática; fatores organizacionais/educacionais e econômicos que explicam subutilização; e estratégias de ampliação do uso seguro com protocolos, psicoeducação e manejo multiprofissional. Foram excluídos documentos sem relação direta com transtorno bipolar, materiais opinativos sem respaldo técnico, textos sem dados ou sem descrição metodológica mínima, e duplicatas conceituais cuja informação já constasse de fonte mais abrangente ou atual. Não houve restrição por tipo de desenho primário na base de evidências (ensaios, coortes, séries, revisões), uma vez que a síntese foi integrativa/argumentativa orientada por problema, privilegiando consistência e recorrência das conclusões sobre eficácia, segurança e barreiras de implementação.

O procedimento de análise seguiu leitura exploratória, seletiva e analítica, com extração de informações em quatro eixos pré-definidos alinhados aos objetivos específicos: 1) fatores que contribuem para subutilização (eventos adversos, monitorização, conveniência, incentivos de mercado, formação profissional); 2) discrepância evidência–prática (efeito em prevenção de recaídas e suicídio versus taxas de prescrição e descontinuação); 3) recomendações clínicas e operacionais para uso seguro (monitorização, manejo de interações, individualização posológica e vigilância de rim/tireoide); 4) estratégias educacionais e organizacionais (psicoeducação, protocolos, comanejo com nefrologia/endocrinologia, orientação prática ao paciente). As informações foram codificadas tematicamente e trianguladas entre fontes acadêmicas e técnico-profissionais, destacando convergências e

divergências, e qualificando o grau de suporte das afirmações (por exemplo, achados de revisão sistemática de reações adversas versus orientações narrativas de prática clínica). Quando aplicável, dados quantitativos reportados (p.ex., faixas de litemia, limiares de toxicidade, frequência de descontinuação atribuída a efeitos adversos) foram descritos textualmente e interpretados no contexto clínico do manejo do lítio.

Por tratar-se de revisão bibliográfica sem envolvimento de participantes humanos ou animais, não se aplicou submissão a Comitê de Ética em Pesquisa, sendo a pesquisa caracterizada como isenta de apreciação ética, conforme orientações usuais para estudos de revisão em trabalhos de curso. A redação observou voz impessoal e padronização de citações conforme normas acadêmicas do curso, seguindo a estrutura orientada pela instituição para a seção de Material e Métodos em trabalhos de revisão, priorizando reprodutibilidade do percurso de busca, seleção, síntese e análise temática.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados desta revisão confirmam que o lítio permanece como tratamento de referência para o transtorno bipolar, com eficácia robusta na estabilização do humor, prevenção de recaídas e efeito antissuicida, mas sua adoção clínica segue aquém do esperado em razão de barreiras relacionadas a segurança percebida, exigências de monitorização, manejo clínico complexo, formação profissional e baixa promoção comercial, o que sustenta o problema de pesquisa proposto e dialoga diretamente com as hipóteses levantadas.

A literatura analisada reafirma o lítio como padrão-ouro histórico e vigente, com benefício clinicamente significativo sobre episódios maníacos e depressivos, além de redução de risco de suicídio, sustentando seu papel central na manutenção e na prevenção de recorrências, inclusive com base em marcos clássicos e revisões contemporâneas de prática clínica. O perfil farmacodinâmico e as evidências de modulação de vias intracelulares, normalização de glutamato/mioinositol e efeitos neuroprotetores reforçam a superioridade terapêutica em fenótipo bipolar clássico, embora respostas piores sejam esperadas em ciclagem rápida, episódios mistos e quadros comorbidades específicas, o que não invalida sua primeira linha, mas demanda individualização. Em síntese, os resultados sustentam o consenso de alta eficácia, dialogando com a hipótese central do estudo: o subuso não decorre de

inefetividade, mas de barreiras de implementação e percepção, antecipando a discussão das hipóteses 1–5.

Os dados sintetizados mostram que tremor, ganho ponderal, sintomas gastrointestinais, hipotireoidismo e alterações renais figuram entre as reações mais relatadas e contribuem para descontinuação, com estudos citando abandono por efeitos adversos como a principal razão de interrupção em amostras clínicas, o que dá suporte direto à Hipótese 1. O estreito índice terapêutico e o risco de toxicidade, incluindo manifestações neurológicas e cardiovasculares em litemias elevadas, amplificam a aversão ao risco entre prescritores e pacientes, sobretudo quando há interações com diuréticos, AINEs e IECA que elevam a litemia, o que reforça a associação entre perfil de risco percebido e subutilização. Apesar disso, as fontes destacam que a maior parte dos eventos é manejável com titulação, ajuste de formulação/posologia, vigilância renal/tireoidiana e educação em hidratação e dieta, sugerindo que a lacuna crítica está no manejo proativo e não na toxicidade inevitável, direcionando implicações para a prática.

A exigência de monitorização sérica regular, coleta padronizada 12 horas pós-dose e rastreios periódicos de rim e tireoide se impõe como eixo de segurança e, simultaneamente, barreira operacional, corroborando a Hipótese 2 de que inconveniência e carga de acompanhamento desestimulam prescrição e adesão. Diretrizes operacionais descritas para fase aguda e manutenção, com maior frequência de litemia no início e afrouxamento prudente depois, mostram que protocolos bem estruturados podem mitigar a carga sem comprometer segurança, mas dependem de organização de serviços e comunicação eficaz com o paciente. A interpretação integrada das evidências indica que a monitorização é parte do valor do lítio (evita iatrogenia), porém sua logística, quando não suportada por rotinas institucionais e psicoeducação, favorece a preferência por opções com menor demanda de seguimento, alinhando-se ao padrão observado de subutilização.

As fontes contextualizam que, por ser medicamento antigo e sem patente, o lítio recebe pouco investimento promocional e de P&D para novas indicações, enquanto alternativas mais novas usufruem de marketing e difusão mais intensa, o que favorece sua escolha apesar de eficácia muitas vezes não superior, sustentando a Hipótese 3. Relatos de desabastecimento pontual e a dependência de financiamento público/filantrópico para investigar novas aplicações em neurologia ilustram como baixa atratividade comercial pode repercutir na visibilidade clínica e no conforto

prescritivo com o lítio. Este cenário econômico reforça o hiato evidência-prática: um fármaco eficaz e barato permanece subpromovido, contribuindo para o círculo de menor uso e menor investimento educacional em comparação com moléculas patenteadas.

O manejo do lítio exige competências específicas em titulação, monitorização, identificação de interações e condução de eventos adversos, e as fontes destacam a necessidade de protocolos e orientações para generalistas, sugerindo lacunas formativas que impactam a confiança prescritiva, em consonância com a Hipótese 4. A literatura enfatiza que adesão e segurança melhoram com psicoeducação, com manejo multiprofissional (psiquiatria, clínica, nefrologia, endocrinologia) e padronização de processos, o que depende de capacitação continuada e cultura institucional de segurança medicamentosa. Portanto, a hesitação no uso muitas vezes deriva menos do risco intrínseco e mais da ausência de treinamento operacionalizado para manejar riscos conhecidos, reforçando a pertinência de intervenções educacionais.

A tendência de favorecer fármacos “novos” com perfil de conveniência superior (menor monitorização, formulações variadas) aparece como vetor de substituição, ainda que a superioridade clínica não seja consistente frente ao lítio na manutenção e na prevenção de suicídio, o que valida a Hipótese 5. O discurso de maior segurança teórica sem o custo de monitorização, aliado à promoção comercial, sustenta a preferência prática por antipsicóticos atípicos e anticonvulsivantes em muitos serviços, mesmo quando o fenótipo clínico sugeriria melhor resposta ao lítio, ampliando a discrepância entre evidência e prescrição. Assim, os resultados indicam que a atratividade de conveniência e novidade pesa desproporcionalmente, especialmente em contextos sem suporte institucional para rotinas de litemia e seguimento longitudinal.

O conjunto das fontes aponta um paradoxo consistente: o lítio concentra a maior densidade de evidência para manutenção, prevenção de recaídas e efeito antissuicida, mas os receios de toxicidade, a carga de monitorização, a menor promoção e lacunas formativas convergem para subprescrição e descontinuação, com impacto em piora prognóstica e maior risco de recaídas quando interrompido abruptamente. Este quadro sugere que políticas de saúde, educação continuada e protocolos assistenciais são determinantes para traduzir a evidência em prática, deslocando o problema do plano farmacológico para o organizacional e educacional,

onde as barreiras são mais modificáveis. Consequentemente, a discussão reforça que aumentar o uso responsável do lítio não requer novas provas de eficácia, mas sim sistemas que tornem o cuidado seguro e conveniente o bastante para pacientes e equipes.

Os resultados sustentam estratégias de alto impacto: padronizar monitorização (timing de 12 horas pós-dose, frequência por fase), mapear e evitar interações de alto risco, orientar hidratação/dieta, preferir dose única diária quando apropriado e ajustar gradualmente para minimizar eventos e abandono. A psicoeducação estruturada com sinais de alerta e planos de ação, o comanejo multiprofissional nos casos com comorbidades ou efeitos persistentes e a capacitação de generalistas com fluxos de início, titulação e manejo de efeitos adversos reduzem o “custo cognitivo” do lítio e aumentam a confiança terapêutica. Quando tais medidas são implementadas, observam-se melhor adesão e continuidade, mitigando diretamente as causas de subutilização mapeadas nas Hipóteses 1–5, o que reforça a viabilidade de mudança organizacional proposta nos objetivos específicos.

Como revisão narrativa, os resultados dependem da qualidade e abrangência das fontes consultadas, incluindo monografias, artigos de revisão e materiais técnico-profissionais, o que pode introduzir heterogeneidade e limitações de generalização, ainda que a convergência das conclusões aumente a confiança prática. Apesar dessas limitações, a consistência entre achados sobre eficácia, perfis de risco manejáveis e barreiras institucionais fornece base sólida para recomendações de implementação, especialmente em serviços públicos e de atenção primária com acesso a exames e protocolos padronizados. Futuros trabalhos podem quantificar o impacto de pacotes de intervenção (protocolos + psicoeducação + comanejo) em indicadores de adesão, litemia terapêutica sustentada e redução de descontinuações por eventos adversos, aproximando ainda mais evidência e prática.

5. CONCLUSÃO

A partir desta revisão, concluo que o lítio mantém o estatuto de terapia de primeira linha com a maior densidade de evidências para manutenção do transtorno bipolar, prevenindo recaídas e reduzindo o risco de suicídio, e que a sua subutilização decorre menos de ineficácia e mais de barreiras clínicas, operacionais, formativas e econômicas que precisam ser endereçadas de modo sistemático. Reforcei, ao longo

da análise, que os efeitos adversos mais frequentes e o estreito índice terapêutico alimentam a hesitação prescritiva, mas são manejáveis com protocolos de monitorização, prevenção de interações e educação em autocuidado, o que me leva a defender que a segurança do lítio depende sobretudo da qualidade da implementação e não de sua substituição por alternativas “mais novas”. Assim, respondo ao problema de pesquisa mostrando que a distância entre evidência e prática é explicada por um conjunto convergente de fatores: aversão ao risco, carga de monitorização, baixa promoção por ausência de patente, lacunas de formação no manejo e preferência por conveniência, confirmando as cinco hipóteses propostas de forma complementar e não excludente.

Do ponto de vista prático, proponho que serviços e equipes incorporem rotinas padronizadas de litemia (com coleta 12 horas pós-dose e frequência por fase), vigilância de função renal e tireoidiana, checagem ativa de interações (especialmente com diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides e inibidores da ECA), ajuste gradual de dose e retirada não abrupta, além de psicoeducação estruturada com sinais de alerta e planos de ação para o paciente e a família. Defendo, ainda, a capacitação continuada de profissionais não especialistas e o comanejo multiprofissional em cenários de maior complexidade clínica, pois observo que tais medidas reduzem descontinuações por eventos adversos e aumentam a confiança terapêutica, aproximando a prática da robustez da evidência. Reconheço as limitações de uma revisão narrativa, mas entendo que a consistência dos achados e a convergência de recomendações sustentam a viabilidade de mudanças organizacionais de baixo custo e alto impacto, especialmente em serviços públicos e de atenção primária.

Por fim, trago minha motivação pessoal como elemento que reforça compromisso ético e técnico: a experiência prévia com o lítio me impulsionou a buscar uma análise rigorosa, impessoal e aplicável, orientada por protocolos e pela promoção do uso racional do medicamento, papel no qual o farmacêutico tem contribuição estratégica para segurança, adesão e desfechos clínicos em saúde mental. Com isso, concluo que recuperar o protagonismo do lítio não exige novas provas de eficácia, mas sim um ecossistema assistencial que torne seu uso previsível, seguro e conveniente, traduzindo a ciência em cuidado cotidiano com qualidade e equidade.

6. REFERÊNCIAS

AIRAINER, Magdalena; SEIFERT, Roland. Lithium, the gold standard drug for bipolar disorder: analysis of current clinical studies. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 397, p. 9723–9743, 2024. DOI: 10.1007/s00210-024-03210-8. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00210-024-03210-8.pdf>. Acesso em 12/10/2025.

GONÇALVES, Felipe Dias. Intoxicação por lítio: causas, sintomas e protocolo de tratamento. SanarMed, publicado em 08/05/2021. Disponível em: sanarmed.com/intoxicacao-por-litio-causas-sintomas-e-protocolo-de-tratamento-colonistas/. Acesso em: 06/10/2025.

GONÇALVES, Daniel Maffasioli. **Cuidados com o uso de lítio**. Publicado em 01/05/2025. Disponível em: <https://danielgoncalvespsiquiatra.com/cuidados-com-o-uso-de-litio/>. Acesso em: 12/10/2025.

HENRIQUE, Thyago. Indústria do lítio enfrenta problemas com derretimento dos preços. **Diário do Comércio**. Publicado em 06/06/2025. Disponível em: <https://diariodocomercio.com.br/economia/industria-do-litio-enfrenta-problemas-com-derretimento-dos-precos/>. Acesso em: 12 out. 2025.

HORITA, Janine Karina Hideko Alfenas. **Lítio e sua utilização terapêutica no transtorno bipolar**. 2013. Monografia de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39571/1/L%C3%8DTIO%20E%20SUA%20UTILIZA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20NO%20TRANSTORN%20BIPOLAR.pdf>. Acesso em 12/10/2025.

MOTA, Ana Luísa; NETO, Antônio Ricardo; FIGUEIREDO, Bárbara Queiroz de; ARAÚJO, Isabella de Carvalho; OLIVEIRA, Iuri Pimenta; TAFURI, Natália Filardi. Reações adversas decorrentes do tratamento com carbonato de lítio: uma revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 11, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/rsd/article/download/19853/17597/241752>. Acesso em 12/08/2025.

PRONIN, Tatiana. Falta de remédio para transtorno bipolar é calamidade, dizem psiquiatras. Publicado em 06/03/2020. Atualizado 09/03/2020. **Biolab**. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2020/03/06/falta-de-remedio-para-transtorno-bipolar-e-calamidade-dizem-psiquiatras.htm>. Acesso em: 12/10/2025.

RADOS, Dimitris. Efeitos sistêmicos do lítio: orientações para o generalista. **Artmed**, 15 maio 2024. Disponível em: <https://artmed.com.br/artigos/efeitos-sistemicos-do-litio-orientacoes-para-o-generalista>. Acesso em: 06/10/2025.

SOUSA, Rafael Teixeira de. **Fisiopatologia do Transtorno de Humor Bipolar e efeito do tratamento com lítio**: enfoque em neuroproteção e função mitocondrial. 2014. Tese de Doutorado em Psiquiatria. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5142/tde-05052014-142705/publico/RafaelAugustoTeixeiraddeSousa.pdf>. Acesso em 12/10/2025.

ZIBELL, Matías. Como lítio transformou história da saúde mental. **BBC News Brasil**, publicado em 02/07/2022. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/geral-61879203>. Acesso em: 12/10/2025.