

## **Níveis séricos de lítio em pacientes psiquiátricos e o comprometimento com o tratamento**

### **Serum levels of lithium in psychiatric patients and commitment to treatment**

**Hana Chóji de Freitas Rodrigues<sup>1</sup>, Rosana Cristina Pereira Parente<sup>2</sup> & Ana Cyra dos Santos Lucas<sup>3\*</sup>**

<sup>1</sup> Aluna de Mestrado no Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil.

<sup>2</sup> Professora do Departamento de Estatística da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil.

<sup>3</sup> Professora da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Amazonas, Manaus, Brasil.

#### **RESUMO**

O lítio é usado no tratamento da mania, da depressão recorrente, em pacientes com risco suicida e na profilaxia do transtorno bipolar. Entretanto, há uma lacuna entre a eficácia do lítio nos ensaios clínicos e o seu uso na prática médica. Este estudo buscou analisar os múltiplos fatores que podem influenciar o resultado da terapia entre 63 pacientes sob tratamento com lítio, atendidos em um centro psiquiátrico na cidade de Manaus-AM. Foram aplicados questionários para verificar as atitudes e adesão ao tratamento além de determinação da concentração sérica de lítio. Apresentaram concentrações séricas subterapêuticas ou não detectada 73,02% dos pacientes, 71,43% responderam com atitude negativa frente ao tratamento e 60,30% como não aderentes. Foi encontrada correlação negativa entre a litemia e QAL5, o tempo de uso e QAL1, QAL e dose, EAM e QAL, EAM e QAL1, QAL4, QAL5 e QAL6. Os resultados confirmam que o comprometimento destes pacientes com o tratamento, que aumentaria as chances de sucesso da terapia, é influenciado pela posologia prescrita, dificuldade em tomar os comprimidos, oposição à terapia, negação da severidade da doença e atitudes sub-culturais, resultando em baixa aderência e níveis séricos não efetivos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Carbonato de Lítio, Atitude, Adesão ao tratamento medicamentoso.

#### **ABSTRACT**

Lithium is used to treat mania, recurrent depression in patients with suicidal risk and prophylaxis of bipolar disorder. However, there is a gap between the efficacy of lithium in clinical trials and their use in medical practice. This study sought to analyze the multiple factors that can influence the outcome of therapy for 63 patients on lithium treatment, on a psychiatric center in Manaus-AM. Questionnaires were used to determine the attitudes and treatment adherence as well as determination of serum lithium concentration. 73.02% of patients had subtherapeutic serum concentrations or not detected, 71.43% responded with negative attitude towards treatment and 60.30% non-adherent. Negative correlation was found between QAL5 and serum concentration, time of use and QAL1, QAL and dose, QAL and EAM, EAM and QAL1, QAL4, QAL5, QAL6. The results confirm that the commitment of these patients with the treatment, which would increase the chances of successful therapy, is influenced by the prescribed dose, difficulty taking the pills, opposition to the therapy, denial of disease severity and sub-cultural attitudes, resulting in low adherence and ineffective serum concentration.

**KEYWORDS:** Lithium Carbonate, Attitudes, Medication Adherence

**Autor Correspondente:** A.C.S. Lucas - Av. Ayrão, 1033-A, Prédio Biblioteca Manuel Bastos Lira, 4º andar – Anexo da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Centro. CEP 69.025-050. (92)33055170. Manaus-AM-Brasil. alucas@ufam.edu.br

## INTRODUÇÃO

O lítio é usado no tratamento da mania, da depressão recorrente, em pacientes com risco suicida e na profilaxia do transtorno bipolar, sendo para este último o medicamento de escolha para a terapia de manutenção em longo prazo, apesar do crescimento de propostas alternativas, incluindo diversos novos agentes anticonvulsivantes e antipsicóticos (Laolakkana & Wannawitchate, 2008; Young, 2009). A dose inicial do tratamento é de 600-900 mg/dia e, para que se alcance uma concentração sérica entre 0,8-1,2mmol/L (Hopkin & Gelenberg, 2000; Muzina & Calabrese, 2005), a dose de manutenção deve estar 900 a 1500mg/dia (Rosa *et al.*, 2006).

Doses inapropriadas de lítio podem resultar no fraco controle dos sintomas e potencializar efeitos adversos, e os níveis tóxicos deste medicamento estão estreitamente relacionados aos terapêuticos (Aishah & Foo, 1995; Mitchel, 2000).

Em muitos estudos têm-se observado uma lacuna entre a eficácia do lítio nos ensaios clínicos e o seu uso na prática médica e esta diferença pode ser resultado da falta de adesão ao tratamento (Dharmendra & Eagles, 2003; Scott & Pope, 2002). Lingam e Scott (2002) definem a adesão ao tratamento como a magnitude do atendimento por parte dos pacientes às recomendações médicas, seja quanto ao uso de medicamentos e mudanças de hábitos de vida, incluindo dietas e práticas de exercícios.

As taxas de adesão ao tratamento com lítio variam de 18 a 52%, segundo Scott e Pope (2002) e diversas são as explicações, dentre as quais: atitudes negativas em relação ao lítio, o baixo número de episódios da doença no primeiro ano de tratamento, ser paciente jovem e do sexo masculino, efeitos adversos, descrença na efetividade do medicamento, insatisfação em ser controlado pelo medicamento, devido à pressão de terceiros para o abandono do tratamento e baixo nível de conhecimento (Schumann *et al.*, 1999).

Devido o baixo índice terapêutico do lítio, a variação farmacocinética individual, a dificuldade de se estabelecer uma dose não tóxica de forma empírica, a menor eliminação do lítio em doentes renais, a suspeita de interação medicamentosa ou não adesão ao tratamento, faz-se necessário o uso da Monitorização Terapêutica deste fármaco, que é uma medida de um parâmetro laboratorial que, com apropriada interpretação clínica, terá influência direta nos procedimentos de prescrição, possibilitando a individualização da dose pela manutenção de níveis plasmáticos dentro do intervalo terapêutico (Touw *et al.*, 2005). Além disso, esta individualização do tratamento medicamentoso vai ao encontro do uso racional de medicamentos que é, segundo a Organização Mundial de Saúde, quando o paciente recebe o fármaco adequado às suas necessidades clínicas, na dose correta aos seus requisitos individuais, durante o tempo adequado e ao menor custo (WHO, 1987).

A monitorização terapêutica por meio da determinação sérica de lítio é o método mais utilizado para acompanhar a adesão ao tratamento. Além de facilitar o ajuste de dose, permite observar o efeito de interações medicamentosas sobre as concentrações séricas e explicar os sinais de intoxicação como comentado por Rosa *et al.* (2006).

O Centro Psiquiátrico Eduardo Ribeiro (CPEP) é o centro de referência em saúde mental no Estado do Amazonas e, considerando a importância do acompanhamento do tratamento do lítio nesta população, face aos múltiplos fatores que podem comprometer o resultado da terapia, este estudo foi conduzido com o objetivo de verificar os níveis séricos de lítio, as atitudes e crenças frente à doença, a adesão ao tratamento por parte dos pacientes, analisar os prontuários para verificar o registro de acompanhamento clínico, as doses prescritas de lítio e a co-existência de interações medicamentosas, capazes de alterar a farmacodinâmica ou farmacocinética do lítio em pacientes do CPEP, além de verificar associação entre os características demográficas e dados terapêuticos

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram convidados a participar pacientes atendidos no CPEP, sob tratamento com o lítio entre janeiro e março de 2011 sendo excluídos da pesquisa pacientes que iniciaram a terapia com lítio em período inferior a 15 dias do momento da consulta, ou que tivessem tomado a última dose de lítio em período inferior a 12 horas no momento da coleta da amostra de sangue. O recrutamento de participantes da pesquisa era realizado diariamente, sem contato prévio, com abordagem por ordem de chegada em sua consulta bimestral, quando também se realizava entrevista sobre os dados do tratamento e da utilização de lítio e outras substâncias.

Os pacientes responderam a um questionário geral, fornecendo informações sobre idade, peso, sexo, tipo de residência, estado civil, grau de escolaridade, hábitos de fumar, ingerir bebida alcoólica, chá ou café, co-medicações, início do tratamento, e a forma como tomava o lítio.

Para detectar atitudes e crenças sobre o lítio foi aplicado o *The Lithium Attitudes Questionnaire* (Harvey, 1991), já traduzido e validado no Brasil por Rosa (Rosa *et al.*, 2007) (Questionário de Atitudes em relação ao Lítio - QAL), constituído de 19 questões agrupadas em sete subescalas. Cada subescala avalia pontos específicos

relacionados à falta de adesão, como: oposição ao tratamento de manutenção com lítio (QAL1), falta de aceitação da efetividade terapêutica (QAL2), receio pelos efeitos adversos (QAL3), dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos (QAL4), negação da severidade da doença (QAL5), atitudes subculturais dos pacientes em relação ao uso do lítio (QAL6) e insatisfação do paciente pelo seu conhecimento sobre o lítio (QAL7). As opções de resposta eram SIM ou NÃO e pontuações maiores do que cinco indicaram atitudes negativas em relação tratamento com lítio (Dharmendra & Eagles, 2003; Harvey, 1991).

Foi aplicada a Escala de Adesão à Medicação (EAM) (Medication Adherence Rating Scale) originalmente usada por Thompson et al. (2000), traduzida e validada no Brasil (Rosa *et al.*, 2006), que é constituída de 10 perguntas que verificam a adesão do paciente ao tratamento com relação ao cumprimento dos horários ou dias de tomar o medicamento, abandono da terapia com lítio quando da melhora ou piora do paciente entre outros fatores. Maiores pontuações estão associadas à melhor adesão pelo paciente. O ponto de corte considerado para esta escala foi 7 (sete) e pontuações acima foram consideradas como alta adesão.

A técnica escolhida para a determinação da concentração sérica de lítio foi a do eletrodo íon seletivo por apresentar melhores resultados quanto à recuperação e precisão e por ser a técnica empregada pelos laboratórios de análises clínicas devido ao menor custo e rapidez nos resultados (Aliasgharpour & Hagani, 2009; Baumann *et al.*, 2004) em comparação a outras técnicas disponíveis (Aishah & Foo, 1995; Laolakkana & Wannawitchate, 2008). O equipamento utilizado foi Detector de Íons AVL modelo 9180 marca Roche, com faixa dinâmica entre 0,1 e 6,0 mmol/L. Os participantes forneceram amostra de sangue para litemia, em horário de nível de vale, em horário que permitisse obedecer ao intervalo de 12 horas a partir da ingestão da última dose de lítio, e estando a no mínimo 7 dias após o início do tratamento ou de um ajuste de dose. As concentrações séricas entre 0,5-1,2 mmol/L foram consideradas como dentro da faixa terapêutica (Baumann *et al.*, 2004). Também foram avaliados os parâmetros bioquímicos uréia e creatinina utilizando os *kits* Uréia 500 e Creatinina da marca Doles®.

Foram considerados comprometidos com o tratamento os pacientes que adotavam atitudes positivas frente ao tratamento com lítio (QAL total <6), ou que eram aderentes ao tratamento (EAM total >7) ou que obtiveram concentrações séricas entre 0,5-1,2 mmol/L (concentração terapêutica).

Nos prontuários de todos os sessenta e três pacientes participantes da pesquisa foram avaliados os registros das seguintes variáveis diretamente relacionadas ao tratamento medicamentoso: início do tratamento com lítio, hipótese diagnóstica, realização de litemia anterior, dose de manutenção, registro da última consulta e registro da penúltima consulta. Naqueles casos em que o prontuário não trazia os registros de diagnóstico e co-medicações, estas informações eram perguntadas do próprio paciente. Para tais variáveis foram atribuídas pontuações que variaram de 0 a 1, sendo o valor nulo (0) para a informação inexistente ou incompleta e 1 para a informação presente e completa, sendo possível um intervalo de pontuação de 0 (zero) a 6 (seis).

Para caracterizar a população estudada, demonstrar a distribuição das concentrações séricas dos pacientes em relação à faixa terapêutica e para demonstrar a distribuição de medicamentos que interagem com o lítio foi utilizada estatística descritiva. Para verificar as associações entre variáveis foi utilizado o teste do  $\chi^2$ , ou razão de verossimilhança segundo o caso, e para tabela 2 X 2 utilizou-se o teste Exato de Fisher. Para os estudos de correlação foi utilizado o teste de Pearson. Em todos os testes foi adotado nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Amazonas, com parecer de aprovação nº 403/10 (22/11/2010), CAAE 0408.0.115.115-10, e todos os participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

## RESULTADOS

Sessenta e três pacientes foram incluídos na pesquisa (Tabela 1) e responderam ao questionário geral, ao Questionário de Atitudes em relação ao Lítio (QAL), à Escala de Adesão à Medicação (EAM) e forneceram amostra de sangue para determinação dos níveis séricos de lítio.

Os dados demográficos e terapêuticos são apresentados na Tabela 1. Todos os pacientes apresentaram valores normais de uréia e creatinina.

A avaliação de 52 prontuários apresentou média de pontuação de 4,19. Do total de prontuários, 33 continham registros da penúltima e última consultas, quando pôde-se constatar que apenas 25,80% dos pacientes foram atendidos pelo mesmo médico nas duas últimas consultas.

Tabela 1 – Distribuição da população estudada Segundo dados demográficos e terapêuticos.

	n	%		n	%
Pacientes	63	100,00	Nível sérico de lítio		
Sexo			Não detectado	10	15,87
Masculino	16	25,40	Subterapêutico	36	57,14
Feminino	47	74,60	Terapêutico	17	26,98
Faixa etária			Tóxico	0	0
Até 18 anos	1	1,59	Tempo de uso de lítio		
19 a 29 anos	10	15,87	Menos de 6 anos	41	65,08
30 a 39 anos	17	26,98	6 a 10 anos	9	14,29
40 a 49 anos	20	31,75	11-19 anos	8	12,70
50 a 59 anos	9	14,29	20 anos ou mais	5	7,94
A partir de 60 anos	6	9,52	Avaliação do prontuário		
Estado Civil			Prontuários disponíveis	52	82,54
Solteiro	33	52,38	Prontuários não encontrados	11	17,46
Casado	21	33,33	Início do tratamanto		
Separado	3	4,76	Sim	38	73,08
Outros	6	9,52	Não	14	26,92
Escolaridade			Diagnóstico		
Não estudou	3	4,76	Sim	49	94,23
1ª-4ª incompleta	3	4,76	Não	3	5,77
1ª -4ª completa	1	1,59	Litemia anterior		
5ª -8ª incompleta	17	26,98	Sim	13	25,00
5ª -8ª completa	6	9,52	Não	39	75,00
Médio incompleto	8	12,70	Dose de manutenção		
Médio completo	21	33,33	Sim	43	82,69
Superior incompleto	2	3,17	Não	9	17,31
Superior completo	2	3,17	Registro da última consulta		
Diagnóstico	n	%	Sim	33	63,46
Epilepsia	1	1,59	Não	19	36,54
Esquizofrenia	10	15,87	Interação medicamentosa		
Síndrome do pânico	3	4,76	Nenhuma interação	25	39,68
Transtorno do humor bipolar	49	77,78	Alguma Interação	38	60,32
Dose diária de lítio			Comprometimento com o tratamento		
300mg	9	14,29	Paciente com atitude positiva	18	28,57
600mg	29	46,03	Paciente com atitude negativa	45	71,43
900mg	23	36,51	Paciente aderente	25	39,68
1200mg	2	3,17	Paciente não aderente	38	60,3

A média da pontuação do QAL total foi de  $7,21 \pm 3,02$ , sendo de  $7,25 \pm 2,86$  para os homens e de  $7,19 \pm 3,10$  para as mulheres, indicando que o grupo adotava atitudes negativas frente ao tratamento (Tabela 2) independente do sexo.

	Média	Desvio padrão
Idade (anos)	41,57	12,24
Conc. sérica (mmol/L)	0,47	0,28
Número de tomadas/dia	2,03	0,65
Número de co-medicações	2,08	1,22
Tempo de uso de lítio (anos)	5,89	6,91
EAM (adesão)	5,94	1,99
QAL total (atitude)	7,21	3,02

Ao analisar os valores individuais para o QAL constatou-se que 28,57% dos pacientes eram comprometidos com o tratamento (Tabela 3), segundo este indicador e foi observada significância estatística ( $p=0,0203$ ) para a associação entre sexo e a subescala QAL7 (insatisfação do paciente pelo seu conhecimento sobre o lítio).

Parâmetros (ponto de corte)	Número de pacientes comprometido/não comprometido	% de comprometidos
Concentração sérica (0,5-1,2mmol/L)	17/46	26,98
QAL total (pontuação <6)	18/45	28,57
EAM (pontuação >7)	25/38	39,68

Para a média da pontuação da EAM foi encontrado o valor de  $5,94 \pm 1,99$  (Tabela 2), sendo de  $5,69 \pm 2,30$  para os homens e de  $6,02 \pm 1,89$  para as mulheres, não havendo diferença significativa para a adesão entre o sexo ( $p=0,700$ ). De acordo com as pontuações individuais de EAM, 39,68% dos pacientes eram comprometidos com o tratamento (Tabela 3).

A média da concentração sérica de lítio foi de  $0,47 \pm 0,28$  mmol/L (Tabela 2), sendo  $0,48 \pm 0,26$  mmol/L para os homens e de  $0,46 \pm 0,30$  mmol/L para as mulheres.

A maior parte dos pacientes apresentava níveis subterapêuticos (57,14%), 15,87% apresentavam níveis não detectáveis e 26,98% níveis terapêuticos (Tabela 1). Os pacientes que apresentaram níveis terapêuticos puderam, portanto, ser considerados como comprometidos com o tratamento (Tabela 3).

Quanto ao uso de co-medicação foi observado que 7 pacientes (11,11%) usavam somente o lítio e que 88,89% (56) dos pacientes utilizavam de 1 a 5 medicamentos além do lítio (Tabela 1), dos quais 38 pacientes apresentavam co-medicação com interação medicamentosa com o lítio (60,32%).

Foi encontrada associação significativa ( $p=0,024$ ) entre a pontuação da atitude em relação ao lítio (QAL) e a escolaridade, sendo maior a prevalência de atitude negativa entre os que tinham maior escolaridade, bem como associação significativa entre tempo de uso de lítio em anos e os níveis séricos ( $p=0,039$ ). Foram encontrados níveis não detectáveis, sugerindo a não ingestão do medicamento, principalmente entre os pacientes com menos de 10 anos de uso, e a maioria dos pacientes com níveis terapêuticos estava entre aqueles com 20 anos ou mais de uso de lítio (40,00%).

Nos estudos de correlação foi encontrado que a variável concentração sérica apresentou correlação negativa com QAL5 ( $r=-0,316$ ;  $p=0,021$ ) (Figura 1A), indicando níveis séricos mais elevados em pacientes que adotam uma atitude positiva frente à severidade da doença e ao tratamento profilático com lítio.

Foi constatada correlação negativa também entre o tempo de uso de lítio e QAL1 ( $r=-0,349$ ;  $p=0,005$ ) (Figura 1B) e QAL2 ( $r=-0,257$ ;  $p=0,042$ ), sugerindo que quanto mais tempo está o paciente sob terapia com lítio menor é a sua oposição ao tratamento de manutenção, e também menor é a dúvida sobre a efetividade terapêutica do lítio.

O tempo de uso do lítio não apresentou correlação com as concentrações séricas, mas os pacientes mais idosos mostraram maior preocupação com os efeitos adversos do lítio (QAL3) ( $r=0,252$ ;  $p=0,046$ ) (Figura 1C).

Foram observadas correlações negativas entre QAL1 e dose diária de lítio ( $r=-0,273$ ;  $p=0,030$ ) e também com número de tomadas/dia ( $r=-0,252$ ;  $p=0,047$ ), indicando menor oposição ao tratamento de manutenção quando doses mais altas são prescritas e divididas em três tomadas ao dia.

A pontuação final do QAL apresentou correlação negativa com a dose ( $r=-0,311$ ;  $p=0,013$ ), demonstrando que pacientes sob prescrição de doses mais baixas adotam atitudes negativas frente ao tratamento com lítio.

Como esperado, houve correlação negativa entre as pontuações de EAM, que mede adesão e QAL, que mede atitude, ( $r=-0,413$ ;  $p<0,001$ ) (Figura 1D), indicando que pontuações altas para EAM e baixas para QAL confirmam um maior comprometimento com o tratamento por parte do paciente.

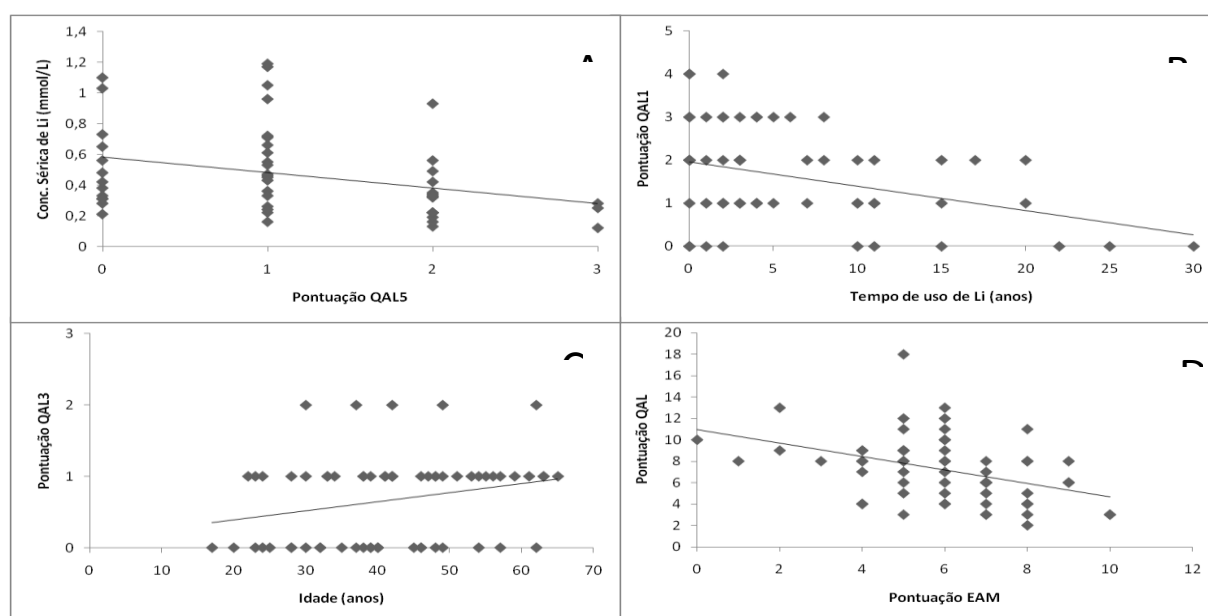


Figura 1: Correlação entre concentração sérica e pontuação QAL5 (A); tempo de uso de lítio e pontuação QAL1 (B); idade dos pacientes e pontuação QAL3 (C); pontuação EAM e pontuação QAL (D).

Quando comparadas as concentrações séricas e as pontuações de QAL e EAM não houve correlação estatística significativa ( $r=-0,164$ ;  $p=0,241$  e  $r=0,247$ ;  $p=0,075$ , respectivamente).

As correlações entre as pontuações de EAM e as subescalas de QAL mostraram correlações negativas com QAL1 ( $r=-0,251$ ;  $p=0,047$ ), QAL4 ( $r=-0,301$ ;  $p=0,016$ ), QAL5 ( $r=-0,385$ ;  $p=0,001$ ) e QAL6 ( $r=-0,314$ ;  $p=0,012$ ) ou seja, quanto menor é a oposição ao tratamento contínuo, a dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos, a negação da severidade da doença e a influência das atitudes sub-culturais, melhor será a adesão do paciente ao tratamento.

Observou-se correlação positiva entre QAL5 e QAL 4 ( $r=0,326$ ;  $p=0,009$ ) e QAL6 e QAL1( $r=0,307$ ;  $p=0,014$ ), sugerindo que quanto maior a negação da severidade da doença, maior a dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos de lítio e, quanto maior é a influência das atitudes sub-culturais sobre o paciente, maior é a oposição ao tratamento contínuo com o lítio.

## DISCUSSÃO

A amostra foi composta na sua maioria pelo sexo feminino (74,60%) o que seguiu o padrão mundial (Altshuler *et al.*, 2010) para pacientes que apresentam transtornos psiquiátricos. Segundo Leibenluft (1996), a maior prevalência dos transtornos do humor e de ansiedade na mulher seria explicada, em parte, pela presença dos esteróides

sexuais femininos, agindo na modulação do humor. Contudo, não foi encontrado neste estudo diferença estatística entre sexo e outros parâmetros como níveis séricos e pontuação de QAL e EAM.

Quanto aos níveis de concentração sérica de lítio dos pacientes, chama a atenção o baixo percentual (26,98%) dentro da faixa terapêutica (0,5-1,2 mmol/L), com prevalência inferior ao encontrado por outros autores. Rosa *et al.* (2007), em seu estudo com pacientes no Estado do Rio Grande do Sul, relatou concentrações terapêuticas em 86% dos pacientes, Scott e Pope (2002) em 53,0% em pacientes no Reino Unido e Schumann *et al.* (1999) 59,20% em pacientes na Áustria e Alemanha.

Destaque-se que 75% dos prontuários avaliados não apresentam nenhum registro de exame de litemia, embora seja esta a recomendação devido ao lítio ter baixo índice terapêutico e ser causador de efeitos adversos.

Este estudo revelou uma alta taxa de pacientes apresentando níveis séricos subterapêuticos (57,14%) que pode ter sido causada por três motivos: não cumprimento do regime terapêutico, evidenciado pela baixa adesão e atitude negativa dos pacientes frente ao lítio; o relato incorreto do paciente quanto à tomada da última dose, já que, por se tratar de pacientes ambulatoriais, não havia como assegurar a hora da administração; e prescrição de doses inadequadas, visto que as doses prescritas estão abaixo, 300mg e 600mg, do que é usualmente recomendado como dose de manutenção (Hopkin & Gelenberg, 2000; Muzina & Calabrese, 2005; Rosa *et al.*, 2006).

Aishah e Foo (1995) detectaram concentrações subterapêuticas próximas do encontrado neste estudo (49,10%), na Malásia, e atribuem à baixa tolerância dos malaios ao lítio, com aumento da ocorrência de efeitos adversos e abandono da terapia.

Considerando que a dose de manutenção está entre 900-1.500mg/dia (Rosa *et al.*, 2006) para que se alcance níveis terapêuticos, os 60,32% dos pacientes do CPER que recebem doses baixas de manutenção não podem experimentar os benefícios dos efeitos terapêuticos do lítio e acabam adotando atitudes negativas frente ao tratamento, o que explica a correlação negativa entre dose e pontuação final de QAL.

Mester *et al.* (1995) estudou o efeito da cafeína sobre os níveis séricos de lítio e demonstrou que a suspensão do consumo de cafeína em pacientes que bebiam entre 4 e 8 xícaras por dia por pelo menos 10 anos, era capaz de aumentar os níveis séricos de lítio. Em nosso estudo não foi encontrada associação significativa entre consumo de cafeína e nível de lítio possivelmente porque 80% dos pacientes que relataram uso de café tomavam entre 1 e 3 xícaras por dia, não sendo considerados grandes consumidores da bebida.

Apesar da necessidade de maior acompanhamento dos pacientes que usam outros medicamentos além do lítio, os resultados encontrados em nosso estudo não demonstraram haver uma associação das co-medicações que sabidamente interagem com o lítio, como diuréticos tiazídicos (Crabtree *et al.*, 1991) e os inibidores da enzima conversora de angiotensina (Teltelbaum, 1993), sobre os níveis séricos de lítio dos pacientes.

De fato os níveis séricos de lítio dos pacientes do CPER parecem estar mais influenciados pelo cumprimento do regime terapêutico e pela dose, como ficou demonstrado pela correlação negativa entre concentração sérica e QAL5 (negação da severidade da doença) e associação da dose com o nível sérico.

Claxton *et al.* (2001) relatou que a negação da severidade da doença é um importante fator na adesão ao tratamento. Os pacientes que admitem a severidade do transtorno psíquico, e que o sucesso do tratamento depende em grande parte do comprometimento com a terapia medicamentosa, adotam atitudes que refletirão positivamente na concentração sérica como visto no presente trabalho.

Neste estudo, a atitude em relação ao lítio e a adesão ao tratamento foram empregados como marcadores adicionais do comprometimento com a terapia, pois estes índices, QAL e a EAM, foram anteriormente descritos como sendo correlacionados entre si (Dharmendra & Eagles, 2003; Scott & Pope, 2002), fato corroborado pelos resultados aqui obtidos. Portanto, QAL e a EAM são ferramentas úteis para entender o motivo da falha na adesão à terapia e devem ser aplicados de forma complementar ao parâmetro laboratorial de concentração sérica de lítio.

O QAL, Questionário de Atitude em relação ao Lítio, é útil para entender as atitudes do paciente em relação ao tratamento com lítio e para detectar áreas específicas que afetam o comprometimento com a terapia por parte do paciente e que aumentam as suas chances de recaídas (Harvey, 1991). Em relação a este parâmetro, verificou-se que o baixo comprometimento constatado (28,57%) apresentou-se próximo do valor encontrado para o nível sérico. Segundo este indicador, a prevalência de pacientes comprometidos foi bem mais baixa que os resultados encontrados de Rosa *et al.* (2007) (60%) e Sajatovic *et al.* (2009) (80,7%), estudando pacientes nos Estados Unidos.

As respostas para a EAM, escala elaborada para medir a adesão ao tratamento em pacientes com desordens psíquicas, indicou prevalência de comprometimento com o tratamento (39,68%) acima da constatada no nível sérico. Segundo Schumann *et al.* (1999), a baixa adesão em pacientes que usam lítio é maior no início do tratamento o que também foi constatado neste trabalho. A maior parte dos pacientes com menos de 10 anos de tratamento com lítio

apresentavam concentrações não detectáveis e os pacientes com mais de 20 anos de tratamento apresentavam concentrações dentro da faixa terapêutica.

Sabe-se que a falta de comprometimento com o tratamento está relacionada com o aumento de recaídas, ao número de hospitalizações e à duração das internações nos hospitais (Schumann *et al.*, 1999; Svarstad *et al.*, 2001), e é possível que os pacientes tenham tornado-se mais comprometidos no decorrer do tempo de tratamento, justamente por terem experimentado uma ou mais conseqüências inerentes ao não cumprimento da terapia.

Harvey (1991) considera que a preocupação dos pacientes com os efeitos adversos é um dos fatores que mais dificulta o tratamento com lítio, pois causa o abandono do cumprimento com o regime de dosagem. Nosso estudo constatou que a preocupação com os efeitos adversos (QAL3) era maior entre os pacientes mais idosos, porém, não foi encontrada associação significativa entre faixa etária e a adesão ao tratamento (EAM).

Ao contrário do que se esperava, relacionando comprometimento com o tratamento e o grau de escolaridade (Aagaard & Vestergaard, 1990; Aagaard *et al.*, 1988), observou-se maior atitude negativa em pacientes com elevado grau de escolaridade. Isto nos leva a acreditar que mesmo com alto grau de escolaridade poderá haver baixo comprometimento com a terapia caso os pacientes não obtenham motivação e educação específica sobre o tratamento com lítio.

A correlação negativa entre o tempo de uso de lítio e QAL1 (oposição ao tratamento contínuo) contrariou o publicado por Scott e Pope (2002). Nosso achado, aliado à correlação negativa também encontrada entre tempo de uso e QAL2 (falta de aceitação da efetividade terapêutica do lítio), pode ser explicado se considerarmos que o paciente que toma lítio por um período maior se habituou ao tratamento continuado pois, por temor às recaídas, conseguiu incorporar a posologia à sua rotina e pode constatar a efetividade do medicamento por experiência própria.

A correlação negativa entre QAL1 e dose diária de lítio é explicada porque com maiores doses o paciente estará recebendo as doses recomendadas para a terapia de manutenção e, observando a efetividade do medicamento, diminui sua oposição ao tratamento continuado, o que é fundamental na adesão ao tratamento (Schumann *et al.*, 1999).

Foi interessante encontrar a correlação negativa entre QAL1 (oposição ao tratamento contínuo) e número de tomadas de lítio ao dia, e entre a EAM (adesão) e QAL4 (dificuldade de tomar rotineiramente os comprimidos). Verifica-se que a oposição ao tratamento era menor quanto maior eram os números de administrações, relacionado com doses de 600 e 1200mg, enquanto a adesão era maior quanto menor a dificuldade em tomar os comprimidos.

Estes dados indicam que não necessariamente pacientes com doses fracionadas têm menor cumprimento com a terapia, pois estando motivado, compreendendo a severidade da doença e os benefícios do lítio em seu caso, estes aderirão à posologia estabelecida.

A monitorização terapêutica é definida como a medida clínico-laboratorial de um parâmetro que, com a interpretação clínica apropriada, influenciará diretamente a prescrição medicamentosa (Touw *et al.*, 2005). Porém, no caso específico dos pacientes do CPER parece não ser suficiente implementar a monitorização terapêutica isoladamente, sem que haja comprometimento dos pacientes com o tratamento, o que só será alcançado com o aumento da adesão e de atitude positiva frente a este.

Diversos pesquisadores já ressaltaram o efeito positivo da educação e orientação ao paciente usuário de lítio sobre o comprometimento com o tratamento (Paykel, 1995; Peet & Harvey, 1991; Schumann *et al.*, 1999) e seria razoável admitir que o aumento das atitudes positivas e a maior adesão refletiriam positivamente sobre os níveis séricos de lítio.

Os baixos índices de comprometimento com o tratamento com o lítio no ambulatório do Centro Psiquiátrico Eduardo Ribeiro, deve-se ao deficiente acompanhamento dos pacientes. Embora o CPER disponha, além das consultas médicas, de serviço social, atendimento psicológico e terapia ocupacional, com oficinas de artesanato e teatro, não dispõe de programas de acompanhamento da terapia medicamentosa diferentemente de outros centros (Rosa *et al.*, 2006; Rosa *et al.*, 2007), onde a adesão é superior a 80%, os quais existem com a finalidade de monitorar laboratorialmente, educar e motivar os pacientes quanto ao comprometimento com o tratamento.

A principal limitação deste estudo se deve à escassez de informação constante nos prontuários do serviço, a qual teve que ser suprida com a referência do próprio paciente com relação ao seu diagnóstico e co-medicação. Esta situação também tem potencial efeito prejudicial à continuidade do tratamento proposto, visto que os pacientes não são atendidos sempre pelo mesmo médico, e estes não tem acesso, portanto, ao quadro anterior para uma correta avaliação e decisão da nova conduta terapêutica. Mesmo assim, considera-se que os dados obtidos são de grande relevância e caracterizam bem a condição de atendimento que os pacientes recebiam no serviço.



## CONCLUSÃO

Os resultados encontrados para as concentrações séricas, para as atitudes em relação ao lítio e para a adesão à medicação revelaram baixo comprometimento destes pacientes com o tratamento com lítio. Tal comprometimento, que aumentaria as chances de sucesso da terapia, é influenciado pela posologia prescrita, dificuldade em tomar os comprimidos, oposição à terapia, negação da severidade da doença e atitudes sub-culturais, resultando em baixa adesão e níveis séricos não efetivos.

Os dados encontrados entre os pacientes do CPER são consequência das condições de tratamento oferecidas pelo Centro, que podem ser consideradas insuficientes para alcançar o objetivo da terapia com lítio.

O estudo revelou a necessidade de profunda reestruturação do atendimento incluindo o planejamento que permita uma menor rotatividade de médicos no tratamento do mesmo paciente, aumentando o vínculo entre os dois atores, melhor registro nos prontuários, que, em alguns casos, não contém sequer a dose de manutenção do paciente, a implementação da monitorização terapêutica do lítio, permitindo um ajuste de dose mais eficaz, e a implantação de programas de educação sobre a doença e a terapia, para conhecimento sobre os efeitos benéficos e conscientização sobre os efeitos adversos e as vantagens que podem ser obtidas com o comprometimento com o tratamento.

## AGRADECIMENTOS

Aos funcionários e pacientes do Centro Psiquiátrico Eduardo Ribeiro, pelo apoio, e ao Laboratório Reunidos, Manaus, pela realização das análises de litemia.

**FONTES DE FINANCIAMENTO:** pesquisa realizada com recursos dos autores.

## REFERÊNCIAS

- Aagaard J, Vestergaard P, Maarbjerg K. Adherence to lithium prophylaxis: II. Multivariate analysis of clinical, social and psychosocial predictors of non-adherence. *Pharmacopsychiatry*. 21:166-170, 1988.
- Aagaard J, Vestergaard P. Predictors of outcome in prophylactic lithium treatment: a 2-year prospective study. *J Affect Disord*. 18:259-266, 1990.
- Aishah AB, Foo YN. Monitoring of lithium therapy. *Malaysian J Pathol*. 17:43-46, 1995.
- Aliasgharpour M & Hagani H. Evaluation of lithium determination in three analyzers: flame emission, flame atomic absorption spectroscopy and ion selective electrode. *North Am J Med Sci*. 1:244-246, 2009.
- Altshuler LL, Kupka RW, Helleman G, Frye MA, Sugar CA, McElroy SL, Nolen WA, Grunze H, Leverich GS, Keck PE, Zerneno M, Post RM, Suppes T. Gender and depressive symptoms in 711 patients with bipolar disorder evaluated prospectively in the Stanley Foundation Bipolar Treatment Outcome Network. *Am J Psychiatry*. 167:708-715, 2010.
- Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, Kuss HJ, Laux G, Müller-Oerlinghausen B, Rao ML, Riederer P, Zernig G. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry*. 37:243-265, 2004.
- Claxton AJ, Cramer J, Courtney PA. Systematic review of the association between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 23:1297-1310, 2001.
- Crabtree BL, Mack JE, Johnson CD, Amyx BC. Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition. *Am J Psychiatry*. 148:1060-1063, 1991.
- Dharmendra MS, Eagles JM. Factors associated with patients' knowledge of and attitudes towards treatment with lithium. *J Affect Disord*. 75:29-33, 2003.
- Harvey NS. The development and descriptive use of the Lithium Attitudes Questionnaire. *J Affect Disord*. 22:211-219, 1991.
- Hopkin HS, Gelenberg AJ. Serum lithium and the outcome of maintenance therapy of bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2:174-179, 2000.
- Laolakkana W, Wannawitchate B. Prevalence and risk factors of Lithium toxicity at Srinagarind Hospital. *Srinagarind Med J*. 23:265-70, 2008.

- Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry*. 153:163-173, 1996.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 105:164-172, 2002.
- Mester R, Toren P, Mizrachi I, Wolmer L, Karni N, Weizman A. Caffeine withdrawal increases lithium blood levels. *Biol Psychiatry*. 37:348-350, 1995.
- Mitchel PB. Therapeutic drug monitoring of psychotropic medications. *Br J of Clin Pharmacol*. 49: 303-312, 2000.
- Muzina DJ, Calabrese JR. Maintenance therapies in bipolar disorder: focus on randomized controlled trials. *Aust N Z J Psychiatry*. 39:652-661, 2005.
- World Health Organization. The rational use of drugs: report of the conference of experts. Nairobi 1985. Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987.
- Paykel ES. Psychotherapy, medication combinations and compliance. *J Clin Psychiatry*. 56:24-30, 1995.
- Peet M, Harvey NS. Lithium maintenance: 1. A standard education programme for patients. *Br J Psychiatry*. 158:197-200, 1991.
- Rosa AR, Kapczinski F, Oliva R, Stein A, Barros HMT. Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. *Rev Psiq Clín*. 33:249-261, 2006.
- Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczinski F, Stein AT, Barros HMT. Correlation between drug treatment adherence and lithium treatment attitudes and knowledge by bipolar patients. *Prog Neuro-psychopharmacol & Biol Psychiatry*. 31:217-224, 2007.
- Sajatovic M, Ignacio RV, West JA, Cassidy KA, Safavi R, Kilbourne AM, Blow FC. Predictors of nonadherence among individuals with bipolar disorder receiving treatment in a community mental health clinic. *Comprehensive Psychiatry*. 50:100-107; 2009.
- Schumann C, Lenz G, Berghofer A, Muller-Oerlinghausen B. Non-adherence with long-term prophylaxis: a 6-year naturalistic follow-up study of affectively ill patients. *Psychiatry Res*. 89:247-257, 1999.
- Scott J, Pope M. No adherence with mood stabilizers: prevalence and predictors. *J Clin Psychiatry*. 63:384-390, 2002.
- Svarstad B, Shierman B, Sweeney JK. Use drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv*. 52:805-811, 2001.
- Teitelbaum M. A significant increase in lithium levels after concomitant ACE inhibitor administration. *Psychosomatics*. 34:450-453, 1993.
- Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new medication adherence rating scale (MARS) for the psychoses. *Schizophrenia Res*. 42:241-247, 2000.
- Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring: a systematic review. *Ther Drug Monit*. 27:10-17, 2005.
- World Health Organization. The rational use of drugs: report of the conference of experts. Nairobi 1985. Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987.
- Young W. Review of lithium effects on brain and blood. *Cell Transplantat*. 18:951-975, 2009.