

Análise da eficácia do lítio na prevenção de suicídio em pacientes com transtornos do humor: uma revisão integrativa

Analysis of the efficacy of lithium in the prevention of suicide in patients with mood disorders: an integrative review

Análisis de la eficacia del litio en la prevención del suicidio en pacientes con trastornos del estado de ánimo: una revisión integradora

Recebido: 25/10/2022 | Revisado: 01/11/2022 | Aceitado: 04/11/2022 | Publicado: 11/11/2022

Vanessa Nunes Alves

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1709-1378>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: vvanessanunesalves@gmail.com

Tatyanne Heitmann Mares Rêgo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6317-2860>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: taty_mares@hotmail.com

Eduarda Pinheiro de Nadai

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-1794>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: eduardanadai22@gmail.com

Yuri de Castro Machado

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0421-2604>
Faculdade de Ensino Superior da Amazônia Reunida, Brasil
E-mail: yuri.castro@fesar.edu.br

Resumo

Introdução: Os transtornos do humor se referem àqueles cujo o sintoma principal é a alteração do humor ou do afeto, alterando a animosidade e o jeito de sentir, pensar e se comportar. Desde a década de 1970, uma série de estudos primários apontam para a eficácia do lítio na redução do risco de suicídio. **Objetivos:** Realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia do lítio na prevenção do risco de suicídio em pacientes com transtornos do humor. **Metodologia:** Revisão integrativa, que utilizou os descritores “lítio”, “prevenção” e “suicídio” nas bases de dados LILACS, SciELO e PUBMED. Os critérios de inclusão foram artigos publicados em inglês, do tipo ensaio clínico randomizado, entre 2000 e 2022, indexados nas bases de dados escolhidas e disponíveis para leitura na íntegra. A pesquisa foi realizada de acordo com o fluxograma PRISMA para revisões integrativa e sistemática. Foram selecionados 6 artigos para a revisão. **Resultados e discussão:** Três estudos evidenciaram que o lítio não reduziu as tentativas de suicídio em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB) ou com depressão maior. A diferença nas doses de lítio, nas condições sociodemográficas, no tipo de grupo controle e no tipo de transtorno de humor podem fazer com que os resultados sejam discrepantes quando comparados uns com os outros. **Conclusão:** Embora o lítio seja utilizado na prevenção do comportamento suicida nos pacientes com transtornos de humor, os estudos analisados demonstraram resultados divergentes quanto a sua eficácia nesse grupo.

Palavras-chave: Transtornos do humor; Lítio; Suicídio.

Abstract

Background: Mood disorders refer to those whose main symptom is a change in mood or affect, altering animosity and the way of feeling, thinking and behaving. Since the 1970s, a number of primary studies have pointed to lithium's effectiveness in reducing the risk of suicide. **Objectives:** To carry out an integrative review of the literature on the efficacy of lithium in preventing suicide risk in patients with mood disorders. **Methodology:** Integrative review, which used the descriptors “lithium”, “prevention” and “suicide” in the LILACS, SciELO and PUBMED databases. Inclusion criteria were articles published in English, of the randomized clinical trial type, between 2000 and 2022, indexed in the chosen databases and available for full reading. The research was carried out according to the PRISMA flowchart for integrative and systematic reviews. Six articles were selected for review. **Results and Discussion:** Three studies showed that lithium did not reduce suicide attempts in patients with bipolar affective disorder (BD) or major depression. Differences in lithium doses, sociodemographic conditions, type of control group and type of mood disorder may cause the results to be discrepant when compared with each other. **Conclusion:** Although lithium is used to prevent suicidal behavior in patients with mood disorders, the studies analyzed showed divergent results regarding its effectiveness in this group.

Keywords: Mood disorders; Lithium; Suicide.

Resumen

Introducción: Los trastornos del estado de ánimo se refieren a aquellos cuyo principal síntoma es un cambio en el estado de ánimo o afecto, alterando la animosidad y la forma de sentir, pensar y comportarse. Desde la década de 1970, varios estudios primarios han señalado la eficacia del litio para reducir el riesgo de suicidio. **Objetivos:** Realizar una revisión integradora de la literatura sobre la eficacia del litio en la prevención del riesgo de suicidio en pacientes con trastornos del estado de ánimo. **Metodología:** Revisión integrativa, que utilizó los descriptores “litio”, “prevención” y “suicidio” en las bases de datos LILACS, SciELO y PUBMED. Los criterios de inclusión fueron artículos publicados en inglés, del tipo ensayo clínico aleatorizado, entre 2000 y 2022, indexados en las bases de datos elegidas y disponibles para lectura completa. La investigación se llevó a cabo de acuerdo con el diagrama de flujo PRISMA para revisiones integradoras y sistemáticas. Se seleccionaron seis artículos para su revisión. **Resultados y Discusión:** Tres estudios mostraron que el litio no redujo los intentos de suicidio en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TB) o depresión mayor. Las diferencias en las dosis de litio, las condiciones sociodemográficas, el tipo de grupo de control y el tipo de trastorno del estado de ánimo pueden hacer que los resultados sean discrepantes cuando se comparan entre sí. **Conclusión:** Si bien el litio se utiliza para prevenir la conducta suicida en pacientes con trastornos del estado de ánimo, los estudios analizados mostraron resultados divergentes en cuanto a su efectividad en este grupo.

Palabras clave: Trastornos del Humor; Litio; Suicidio.

1. Introdução

Os transtornos do humor se referem àqueles cujo sintoma principal é a alteração do humor ou do afeto, alterando a animosidade e o jeito de sentir, pensar e se comportar. Nestes pacientes, há uma alternância entre episódios de mania, hipomania e episódios depressivos. De acordo com a 5ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), os transtornos do humor são divididos em transtorno afetivo bipolar (TAB) e transtornos relacionados e transtornos depressivos. O primeiro grupo subdivide-se em alguns tipos de transtornos, como TAB tipo I, TAB tipo II, transtorno ciclotímico e transtorno relacionado induzido por substância/medicamento. Em relação aos transtornos depressivos, tem-se como tipos principais o transtorno disruptivo da desregulação do humor, transtorno depressivo maior, distímia, transtorno disfórico pré-menstrual e transtorno depressivo induzido por substância/medicamento (American Psychiatric Association, 2013; Moreno et al., 2007).

O tratamento dos transtornos do humor envolve a combinação de farmacoterapia, psicoterapia e mudança no estilo de vida. Estabilizadores de humor, como o lítio e o ácido valprórico, são medicações de primeira escolha; anticonvulsivantes, como a carbamazepina e a lamotrigina, e antipsicóticos, como a quetiapina, são opções para pacientes que apresentem uso de substância ou psicose, respectivamente (Stokes et al., 2020). Desde a década de 1970, uma série de estudos primários apontam para a eficácia do lítio na redução do risco de suicídio (Baldessarini et al., 2003).

O mecanismo de ação do lítio é pouco conhecido, mas baseia-se na substituição do Na⁺ para produzir um único potencial de ação em um neurônio. Acredita-se que o lítio estimula a neurotransmissão inibitória e inibe a transmissão excitatória, reduzindo, assim, a hiperexcitabilidade em pacientes com TAB (Janicak, 2021). Além da sua semelhança com o sódio, o lítio também possui similaridade com outros elementos, como o potássio, cálcio e magnésio, atuando, então, na elevação dos níveis de serotonina e na redução dos níveis de noradrenalina, alterando ainda as concentrações do ácido gama-aminobutírico (GABA), dopamina e acetilcolina. Ademais, o lítio é capaz de inibir a adenilciclase, ocasionando uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), o que influencia na expressão gênica através da interferência no sistema de segundo mensageiro. Não obstante, o lítio reduz a estimulação da adenilciclase por receptores β -adrenérgicos, também, diminui o número de receptores α . Por fim, o lítio interfere na via do metabolismo do inositol trifosfato, responsável pela liberação de cálcio dos seus depósitos intracelulares, através da inibição de enzimas na rota de formação do inositol-2,3 (HORITA, 2013).

Mais de 700.000 pessoas morrem por suicídio todos os anos e, a maioria delas, possui algum transtorno de humor. Cerca de 15 a 20% desses pacientes cometem suicídio, resultando em um risco 15 vezes maior de morte do que na população geral. Entre 2010 e 2019, ocorreram no Brasil 112.230 mortes por suicídio, com um aumento de 43% no número anual de mortes, de 9.454 em 2010, para 13.523 em 2019. Além disso, a emergência de pandemia de COVID-19, em março de 2020, causou medo, ansiedade e angústia na população em geral e, especialmente, nos indivíduos com transtornos psiquiátricos, uma vez que a

solidão causada pelo isolamento social se torna um fator de risco de suicídio (Brådvik, et al., 2008; Costa et al., 2015; DSM-5, 2013; Harris & Barraclough, 1997; Ministério da Saúde, 2021; SHER, 2020).

Nesse sentido, devido a importância na prevenção do comportamento suicida e do lítio ser a primeira escolha para esses pacientes, este trabalho tem como objetivo principal realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a eficácia do lítio na prevenção do risco de suicídio em pacientes com transtornos do humor. Secundariamente, propõe-se comparar o lítio com outras medicações, como o valproato e a carbamazepina.

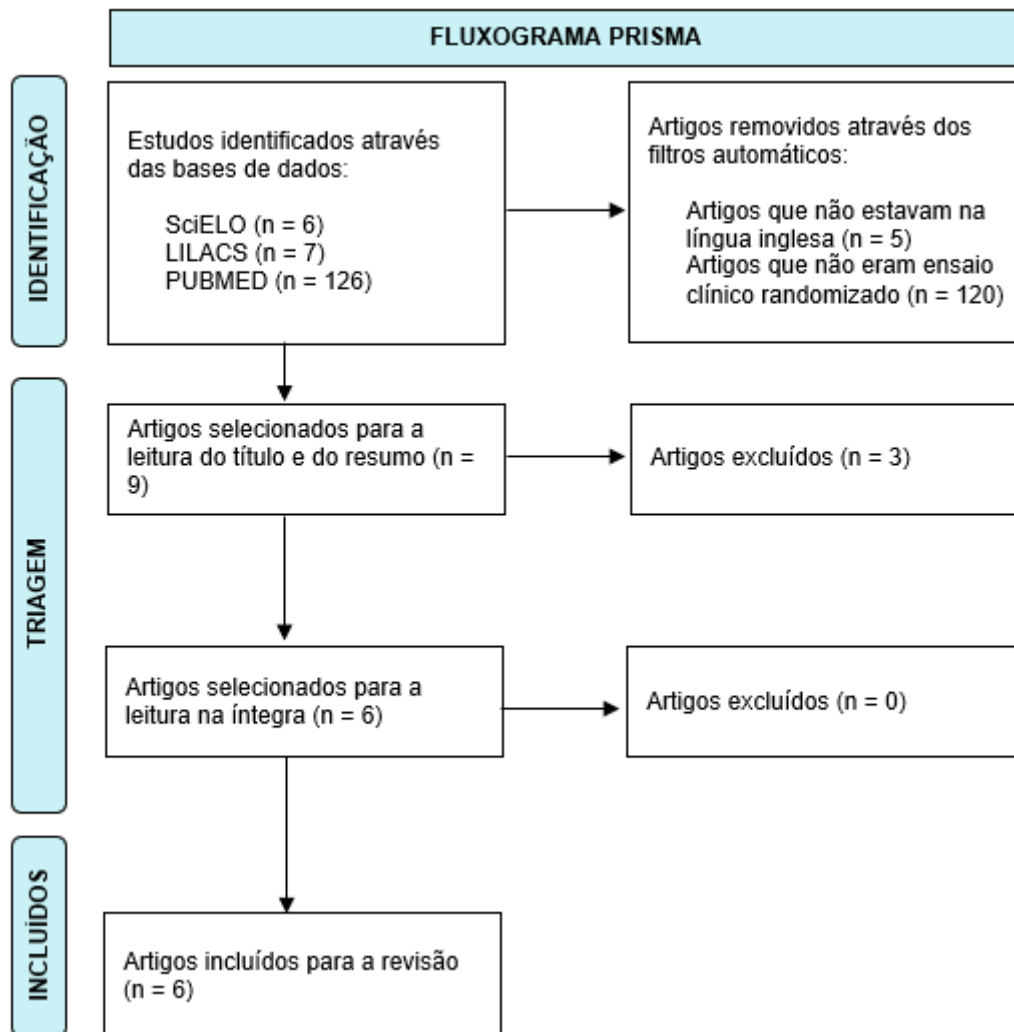
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura sobre o uso do lítio na prevenção do suicídio de pacientes com transtornos do humor. Nesse tipo de estudo, realiza-se uma análise da qualidade metodológica através de seis etapas: 1) Identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; 2) Estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou pesquisa de literatura; 3) Definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; 4) Avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; 5) Interpretação dos resultados e, 6) Apresentação da revisão/síntese do conhecimento (Sousa *et al.*, 2018).

A pergunta norteadora: “Qual a eficácia do lítio na prevenção do comportamento suicida em pacientes com transtornos do humor?” possibilitou a escolha dos descritores “lítio”, “prevenção”, “efetividade” e “suicídio” e suas variações em inglês. A pesquisa foi realizada em setembro de 2022 nas bases de dados Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e National Library of Medicine (PUBMED). Foram definidos como critérios de inclusão artigos publicados entre 2000 e 2022, que estivessem indexados nas bases de dados escolhidas e disponíveis para leitura na íntegra, artigos publicados na língua inglesa e do tipo ensaio clínico randomizado. Para os critérios de exclusão, foram definidos artigos que não se enquadrassem no tipo metodológico escolhido, artigos não publicados em inglês, estudos que não respondessem à pergunta norteadora, duplicatas, com resultados inconclusivos e que fossem publicados fora do período delimitado.

Três pesquisadores realizaram a pesquisa, de forma independente, de acordo com o fluxograma PRISMA para revisões integrativas e sistemáticas (Figura 1). Na LILACS, utilizou-se a estratégia de busca: *lithium [Palavras] and prevention [Palavras] and suicide [Palavras]*; na SciELO, foi usada a estratégia (*lítio*) AND (*suicídio*) e, na PUBMED, foram utilizadas três estratégias: (*"Lithium"[Mesh] AND "Suicide"[Mesh] AND "prevention and control" [Subheading]; "lithium treatment" and "prevention" and "suicidal behaviour" and "effectiveness" and lithium and "suicide risk"*).

Figura 1 - Fluxograma PRISMA para seleção dos artigos utilizados na revisão integrativa.



Fonte: Autores (2022).

Foram obtidos 174 artigos, que foram salvos para a realização do fichamento por meio de uma planilha feita no software Microsoft Excel 2019. Após a aplicação dos filtros automáticos, 124 estudos foram excluídos por não serem do tipo ensaio clínico randomizado, restando 50 artigos para a leitura do título e do resumo. Destes, foram excluídos 42 estudos (29 não respondiam à pergunta norteadora, 3 não estavam dentro do período delimitado e 10 eram duplicatas). Após a leitura na íntegra, 1 artigo foi excluído por estar inacessível e 1, por apresentar apenas resultados preliminares, restando 6 artigos na amostra final. Para a extração e síntese dos dados, foram considerados: título do artigo, autores, local e ano de publicação e conclusões principais, conforme demonstrado no Quadro 1.

3. Resultados

Dos artigos selecionados, 50% (n = 3) foram ensaios clínicos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), 33,5% (n = 2), na Alemanha e apenas 16,5% (n = 1), na Itália. Três estudos evidenciaram que o lítio não reduziu as tentativas de suicídio em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB) ou com depressão maior (Katz et al., 2022; Oquendo et al., 2011; Girlanda et al., 2014).

Quadro 1 - Estudos selecionados para a revisão integrativa.

Título	Autores e ano	Local	Conclusões
Lithium treatment in the prevention of repeat suicide-related outcomes in veterans with major depression or bipolar disorder: a randomized clinical trial	KATZ et al., 2022	EUA	O lítio não reduziu a incidência de eventos relacionados ao suicídio em veteranos com depressão maior ou transtornos bipolares que sofreram um evento suicida recente.
Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior	OQUENDO et al., 2011	EUA	Não houve diferença entre lítio e valproato para tentativa de suicídio ou evento suicida em uma amostra de tentativas de suicídio com transtorno bipolar.
Suicide attempts in patients with bipolar I disorder during acute and maintenance phases of intensive treatment with pharmacotherapy and adjunctive psychotherapy	RUCCI et al., 2002	EUA	Um programa de tratamento em um ambiente clínico de suporte máximo pode reduzir significativamente o comportamento suicida em pacientes de alto risco com transtorno bipolar I.
Differential efficacy of lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder: results of the MAP study	KLENDIENST e GREIL, 2000	Alemanha	O lítio parece ser superior à carbamazepina em casos bipolares clássicos e pode ter impacto adicional na propensão ao suicídio.
Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial	LAUTERBACH et al., 2008	Alemanha	Os resultados indicam que o tratamento com lítio pode ser eficaz na redução do risco de suicídio consumado em pacientes adultos com transtornos afetivos.
Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial	GIRLANDA et al., 2014	Itália	O lítio, além dos cuidados usuais, não exerceu efeito positivo em termos de redução do risco de automutilação deliberada após 12 meses de acompanhamento.

Fonte: Autores (2022).

Rucci et al. (2002), demonstraram que, embora os critérios de inclusão e exclusão do estudo possam ter levado a um viés de seleção que tenha favorecido pacientes com formas menos complicadas de TAB, houve uma redução consistente no risco de tentativa de suicídio associado a uma combinação de farmacoterapia, sobretudo, com lítio. No entanto, o baixo índice de tentativas de suicídio durante o estudo levou a um baixo poder de análise estatística, tornando, assim, os desfechos menos confiáveis. De maneira análoga, Lauterbach et al. (2008) afirmaram que o tratamento com lítio foi associado a menor risco de suicídio consumado em pacientes adultos, com algum tipo de transtorno de humor, que tentaram suicídio recentemente, visto que todos os suicídios observados ocorreram no grupo placebo e nenhum no grupo lítio.

Contraditoriamente, Oquendo et al. (2011) utilizaram uma amostra com 98 indivíduos com TAB para receber lítio ou valproato, combinados ou não com outras medicações, e analisaram o tempo para a conclusão do suicídio, para a tentativa de suicídio e para o evento de suicídio. Um total de 18 tentativas de suicídio foram feitas por 14 pacientes (6 do grupo lítio e 8 do grupo valproato), sendo todas as tentativas realizadas por indivíduos do sexo masculino. Em relação aos eventos suicidas, houve 45 (tentativa, hospitalização ou resgate) realizados por 35 pacientes (16 do grupo lítio e 19 do grupo valproato). De modo semelhante, dos 58 pacientes analisados, Girlanda et al. (2014) verificaram que 6 pacientes do grupo lítio e 7 do grupo sem lítio cometeram atos automutilação durante a fase de acompanhamento e um dos 6 pacientes no grupo de lítio morreu por suicídio, enquanto não houve mortes no grupo sem lítio.

Katz et al., (2012) utilizaram o lítio em uma população de veteranos de guerra estadunidenses, mas não houve diferenças na quantidade de eventos de suicídio, quando comparado com o grupo placebo. No entanto, os desfechos podem ter sido sensíveis à distribuição das características demográficas e diagnósticos psiquiátricos pré-existent na população estudada. À exemplo, os participantes tiveram predominância de depressão em relação ao TAB, que é a indicação mais comum para o uso de lítio, e a maioria dos participantes apresentou fatores, como transtorno de estresse pós-traumático e uso de substâncias, que provavelmente influenciaram negativamente os resultados.

Em 171 pacientes com TAB do tipo 1, o lítio mostrou a mesma eficácia quando comparado com a carbamazepina. Em

relação à hospitalização e recorrências como critérios de falha, uma tendência a favor da carbamazepina pode ser atribuída à pacientes com TAB do tipo 2. Ademais, considerando todos os pacientes que foram randomizados para lítio ou carbamazepina, foram observadas 5 tentativas de suicídio e um suicídio consumado, tendo todos os 6 eventos de suicídio ocorrido no grupo da carbamazepina. Concluíram, então, que pacientes com apresentação clássica da doença maníaco-depressiva foram mais propensos a responder ao lítio em comparação com a carbamazepina (Kleindienst e Greil, 2000).

4. Discussão

Nesta revisão, dois estudos apresentaram-se divergentes à literatura atual ao demonstrarem que o lítio não influenciou na redução do risco de suicídio. No entanto, atualmente, o lítio continua sendo o tratamento “padrão-ouro” para tratamento de TAB. Além disso, em uma meta-análise realizada em 2013, os autores demonstraram a eficácia do lítio na prevenção do suicídio e do comportamento suicida em 48 ensaios clínicos randomizados (Cipriani et al., 2013; Girlanda et al., 2014; Oquenda et al., 2011; Tondo et al., 2019).

Em uma revisão de literatura recente, Benard et al., (2016) concluíram que o tratamento com lítio reduz significativamente o comportamento impulsivo-agressivo, fator de vulnerabilidade comum ao suicídio e ao TB. Ainda, o tratamento de longo prazo tem um impacto considerável na redução de comportamentos suicidas, ideação suicida e morte por suicídio na população com TAB. Dome, Rihmer e Gonda (2019) alertam sobre o índice de mortalidade entre pacientes com TAB, afirmando possuírem uma expectativa de vida de cerca de 9 a 17 anos menor que a população geral. Isso porque o risco de suicídio esse grupo apresenta taxas 23 vezes maiores do que o restante da população (Nery-Fernandes e Miranda-Scippa; 2013).

As principais hipóteses sobre a ação do lítio na redução dos comportamentos suicidas baseiam-se em sua atividade serotoninérgica, sobretudo, através de sua ação nos receptores 5-HT₁, o que leva ao aumento dos níveis de serotonina no organismo, diminuindo os sintomas agressivos e impulsivos, e, assim, reduzem os comportamentos suicidas e os sinais típicos (Malloy-Diniz et al., 2011).

Os protocolos atuais de tratamento com lítio baseiam-se em seu uso regular conforme prescrição médica. Recomenda-se uma dose única diária após a refeição da noite, preferencialmente com formulações de liberação lenta em pacientes jovens e saudáveis. Para pacientes idosos ou enfermos e usuários de altas doses diárias (>1200mg de lítio), doses diárias divididas podem ser mais seguras. A dose de lítio ideal a ser tomada baseia-se na resposta clínica do paciente e nos níveis séricos de lítio. O lítio sérico geralmente é obtido 1 semana após o início do tratamento e, posteriormente, mensalmente nos primeiros 3 meses (Baldessarini, 2013; Bauer e Gitlin, 2016; Haussmann et al., 2017; Malhi et al., 2017; Perugi et al., 2019)

A diferença nas doses de lítio, nas condições sociodemográficas (p. ex. sexo, idade, raça/cor e local), no tipo de grupo controle e no tipo de transtorno de humor podem fazer com que os resultados sejam discrepantes quando comparados uns com os outros, conforme observado nesta revisão. À saber, Girlanda et al. (2014) utilizaram uma dose média de 444mg de Lítio e Katz et al. (2022) utilizaram 600mg diários e ambos os estudos chegaram à conclusão de que o lítio não reduziu a quantidade de eventos suicidas. Entretanto, Kleindienst e Greil (2000) utilizaram cerca de 26.8mmol/L, equivalente a 482mg, e perceberam que os pacientes tiveram uma boa resposta ao lítio, a ponto de não haver registros de atividades suicidas nesse grupo.

É importante ressaltar que a dificuldade no reconhecimento e diagnóstico de TAB, faz com que haja um atraso no início do tratamento com estabilizadores de humor, sobretudo, do lítio. Esse atraso contribui consideravelmente para o aumento do risco de suicídio. No entanto, estudos descobriram que, apesar dessas situações, não há um impacto mensurável na probabilidade de resposta ao tratamento depois de iniciado. Nesse sentido, a manutenção do lítio na prevenção do suicídio continua sendo a melhor abordagem para pacientes com TAB e outros transtornos do humor. No entanto, além da medicação, é preciso que o paciente também tenha acesso a abordagens não farmacológicas (Baethge et al., 2003; Berghöfer et al., 2008; Petkevicius et al., 2020; Post et al., 2010).

4. Conclusão

Embora o lítio seja utilizado na prevenção do comportamento suicida nos pacientes com transtornos de humor, os estudos analisados demonstraram resultados divergentes quanto a sua eficácia neste grupo. Essa discrepância se deve, possivelmente, às populações heterogêneas de cada estudo, uma vez que as características individuais sociodemográficas podem interferir no resultado final. Além disso, quando comparado com outras drogas, o lítio parece ter a mesma eficácia, havendo pouca variação entre elas. No entanto, sua utilização continua sendo fortemente recomendada pelos protocolos atuais para reduzir o comportamento e risco de suicídio nesses pacientes, visto que, por meio de seu mecanismo de ação, o lítio consegue ser eficaz tanto no aspecto tímico quanto no suicida.

Quanto às limitações do estudo, a redução do número de ensaios clínicos encontrados para a análise se deu devido às bases de dados que foram escolhidas para coleta. Ademais justifica-se a delimitação temporal mais atual adotada devido para a obtenção de resultados atualizados.

Através dos resultados obtidos, este estudo pode contribuir para que novos estudos primários sobre o tema possam homogeneizar a população a ser estudada, a fim de padronizar os resultados encontrados. Além disso, incentiva-se a realização de estudos prospectivos com grupos controles bem definidos para que seja possível realizar uma comparação efetiva com as demais drogas.

Referências

- American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5)* (5th ed.). Artmed.
- Baethge, C., Tondo, L., Bratti, I. M., Bschor, T., Bauer, M., Viguera, A. C., & Baldessarini, R. J. (2003). Prophylaxis Latency and Outcome in Bipolar Disorders. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 48(7), 449–457. <https://doi.org/10.1177/070674370304800704>
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Hennen, J. (2003). Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 5, 44–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720484/>
- Baldessarini, R. J. (2013). *Chemotherapy in Psychiatry*. Springer New York. <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3710-9>
- Brådvik, L., Mattisson, C., Bogren, M., & Nettelbladt, P. (2008). Long-term suicide risk of depression in the Lundby cohort 1947-1997--severity and gender. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 117(3), 185–191. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2007.01136.x>
- Benard, V., Vaiva, G., Masson, M., & Geoffroy, P. A. (2016). Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encéphale*, 42(3), 234–241. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2016.02.006>
- Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 346(jun27 4), f3646–f3646. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3646>
- Berghöfer, A., Alda, M., Adli, M., Baethge, C., Bauer, M., Bschor, T., Glenn, T., Grof, P., Müller-Oerlinghausen, B., Rybakowski, J., Suwalska, A., & Pfennig, A. (2008). Long-Term Effectiveness of Lithium in Bipolar Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(12), 1860–1868. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n1203>
- Costa, L. da S., Alencar, Á. P., Neto, P. J. N., Santos, M. do S. V. dos, da Silva, C. G. L., Pinheiro, S. de F. L., Teixeira Silveira, R., Bianco, B. A. V., Pinheiro Júnior, R. F. F., de Lima, M. A. P., Reis, A. O. A., & Neto, M. L. R. (2015). Risk factors for suicide in bipolar disorder: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 170, 237–254. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.003>
- Girlanda, F., Cipriani, A., Agrimi, E., Appino, M. G., Barichello, A., Beneduce, R., Bighelli, I., Bisoffi, G., Bisogno, A., Bortolaso, P., Boso, M., Calandra, C., Cascone, L., Castellazzi, M., Corbascio, C., Parise, V. F., Gardellin, F., Gennaro, D., Hanife, B., & Lintas, C. (2014). Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial. *BMC Research Notes*, 7, 731. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-7-731>
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1997). Suicide as an outcome for mental disorders. *British Journal of Psychiatry*, 170(3), 205–228. <https://doi.org/10.1192/bjp.170.3.205>
- Hausmann, R., Lewitzka, U., Severus, E., & Bauer, M. (2017). Sachgerechte Behandlung affektiver Störungen mit Lithium. *Der Nervenarzt*, 88(11), 1323–1334. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0421-0>
- Horita, J. K. H. A. (2013). *Lítio e sua utilização terapêutica no transtorno bipolar* [Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas].
- Janicak, P. (2021). Bipolar disorder in adults and lithium: Pharmacology, administration, and management of adverse effects. UpToDate, Inc. https://www.uptodate.com/contents/bipolar-disorder-in-adults-and-lithium-pharmacology-administration-and-management-of-adverse-effects?search=lítio&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H182696807

- Katz, I. R., Rogers, M. P., Lew, R., Thwin, S. S., Doros, G., Ahearn, E., Ostacher, M. J., DeLisi, L. E., Smith, E. G., Ringer, R. J., Ferguson, R., Hoffman, B., Kaufman, J. S., Paik, J. M., Conrad, C. H., Holmberg, E. F., Boney, T. Y., Huang, G. D., Liang, M. H., & Li+ plus Investigators. (2022). Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 79(1), 24–32. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3170>
- Kleindienst, N., & Greil, W. (2000). Differential Efficacy of Lithium and Carbamazepine in the Prophylaxis of Bipolar Disorder: Results of the MAP Study. *Neuropsychobiology*, 42(1), 2–10. <https://doi.org/10.1159/000054844>
- Lauterbach, E., Felber, W., Müller-Oerlinghausen, B., Ahrens, B., Bronisch, T., Meyer, T., Kilb, B., Lewitzka, U., Hawellek, B., Quante, A., Richter, K., Broocks, A., & Hohagen, F. (2008). Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 118(6), 469–479. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01266.x>
- Malhi, G. S., Gessler, D., & Outhred, T. (2017). The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *Journal of Affective Disorders*, 217, 266–280. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.052>
- Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., de Moraes, P. H. P., De Marco, L. A., Romano-Silva, M. A., Krebs, M.-O., & Corrêa, H. (2011). The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders*, 133(1), 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.051>
- Moreno, D. H., Dias, R. S., Moreno, R. A. Transtornos do humor. In: Louzã Neto, M. R., Elkis, H. (2007). *Psiquiatria básica* (2th ed). Artmed, 2007.
- Nery-Fernandes, F., & Miranda-Scippa, Â. (2013). Comportamento suicida no transtorno afetivo bipolar e características sociodemográficas, clínicas e neuroanatômicas associadas. *Archives of Clinical Psychiatry* (São Paulo), 40(6), 220–224. <https://doi.org/10.1590/s0101-60832013000600003>
- Oquendo, M. A., Galfalvy, H. C., Currier, D., Grunebaum, M. F., Sher, L., Sullivan, G. M., Burke, A. K., Harkavy-Friedman, J., Sublette, M. E., Parsey, R. V., & Mann, J. J. (2011). Treatment of suicide attempters with bipolar disorder: a randomized clinical trial comparing lithium and valproate in the prevention of suicidal behavior. *The American Journal of Psychiatry*, 168(10), 1050–1056. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11010163>
- Perugi, G., Sani, G., & Tondo, L. (2019). *Practical Guide to the Use of Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder Patients*. About Books.
- Petkevicius, G. A. de M., Roscoche, K. G. C., Soares, A. B. S., Sousa, A. A. S. de, Aguiar, A. S. C. de, & Felício, J. F. (2020). Perfil clínico – epidemiológico de pessoas com transtorno bipolar em internação psiquiátrica. *Research, Society and Development*, 9(9), e394997282. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i9.7282>
- Post, R. M., Leverich, G. S., Kupka, R. W., Keck, P. E., McElroy, S. L., Altshuler, L. L., Frye, M. A., Luckenbaugh, D. A., Rowe, M., Grunze, H., Suppes, T., & Nolen, W. A. (2010). Early-Onset Bipolar Disorder and Treatment Delay Are Risk Factors for Poor Outcome in Adulthood. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 71(07), 864–872. <https://doi.org/10.4088/jcp.08m04994yel>
- Rucci, P., Frank, E., Kostelnik, B., Fagiolini, A., Mallinger, A. G., Swartz, H. A., Thase, M. E., Siegel, L., Wilson, D., & Kupfer, D. J. (2002). Suicide Attempts in Patients With Bipolar I Disorder During Acute and Maintenance Phases of Intensive Treatment With Pharmacotherapy and Adjunctive Psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1160–1164. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1160>
- Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. (2021). *Mortalidade por suicídio e notificações de lesões autoprovocadas no Brasil*. https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_33_final.pdf
- Sher, L. (2020). An infectious disease pandemic and increased suicide risk. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(3), 239–240. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0989>
- Sousa, L. M. M., Furtado Firmino, C., Alves Marques-Vieira, C. M., Silva Pedro Severino, S., & Castelão Figueira Carlos Pestana, H. (2018). Revisões da literatura científica: tipos, métodos e aplicações em enfermagem. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Reabilitação*, 1(1), 45–55. <https://doi.org/10.33194/rper.2018.v1.n1.07.4391>
- Stokes, P. R. A., Jokinen, T., Amawi, S., Qureshi, M., Husain, M. I., Yatham, L. N., Strang, J., & Young, A. H. (2020). Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis: Traitement Pharmacologique des Troubles de L’humeur et des Dépendances Comorbides: Une Revue Systématique et une Méta-Analyse. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 65(11), 749–769. <https://doi.org/10.1177/0706743720915420>
- Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., Lewitka, U., Licht, R. W., Manchia, M., Müller-Oerlinghausen, B., Nielsen, R. E., Selo, M., Simhandl, C., & Baldessarini, R. J. (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International Journal of Bipolar Disorders*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s40345-019-0151-2>
- World Health Organization. Suicide. World Health Organization, <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/suicide> (2021, accessed 28 May 2020).