



Lítio versus quetiapina no transtorno afetivo bipolar

Lithium versus quetiapine in bipolar affective disorder

Litio versus quetiapina en trastorno afectivo bipolar

Lisiane Silveira Dos Santos¹, Amanda Sarmento Corrêa², Eliza Garcia Soares da Silva³, Esther de Sousa Tomaz⁴, Felipe Henzo Carvalho Cerqueira³, Gabriela Tavares de Lima Cavalcanti⁵, Irlles Caroline Vasconcelos Damascena³, Rafaella Regina Albergo Casale⁶, Victor Talles de Melo Fontenellea⁷.

RESUMO

Objetivo: Investigar na literatura científica se há melhor tratamento para Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) ao comparar os antipsicóticos lítios e quetiapina, além de entender mais sobre esses fármacos e suas ações na doença supracitada. **Métodos:** Foram selecionados, na base de dados PubMed, artigos, os quais abordavam a respeito da testagem da eficácia, os efeitos colaterais e adversos do lítio e/ou da quetiapina na terapia de pacientes com transtorno afetivo bipolar, publicados entre 2018 e 2022. **Resultados:** Foram evidenciados pelos estudos que a quetiapina e o lítio são amplamente utilizados em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB), condição de difícil manejo e controle na psiquiatria. Esses antipsicóticos têm como principal dificuldade os efeitos colaterais, sendo muitas vezes responsáveis pela descontinuidade do tratamento. **Considerações finais:** Não houve consenso entre as literaturas em qual fármaco é superior ao tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB), se lítio ou quetiapina, os dois fármacos fazem parte do tratamento tendo vantagens e desvantagens, enfrentando, os efeitos colaterais da quetiapina tem um peso maior na não adesão ao tratamento por parte dos pacientes.

Palavras-chave: Quetiapina, lítio, transtorno afetivo bipolar.

ABSTRACT

Objective: To investigate in the scientific literature whether there is a better treatment for Bipolar Affective Disorder (BAD) comparing the antipsychotics lithium and quetiapine, in addition to better understanding these drugs and their actions in that disease. **Methods:** Full articles, books and documents, clinical trials, meta-analyses, randomized controlled studies were selected from the PubMed database, which addressed the evidence of efficacy, side effects and adverse effects of lithium and/or quetiapine in the therapy of patients with bipolar disorder. affective disorder, published between 2018 and 2022. **Results:** Studies have shown that quetiapine and lithium are widely used in patients with Bipolar Affective Disorder (BAD), a condition that is

¹ Universidade do Sul de Santa Catarina - Tubarão- SC.

² Centro Universitário Fundação Assis Gurgacz (FAG), Cascavel - PR.

³ Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Parnaíba - PI.

⁴ Universidade Municipal de São Caetano do Sul - SP

⁵ Universidade de Santo Amaro (UNISA), São Paulo - SP.

⁶ Faculdade de Medicina do ABC, Santo André - SP.

⁷ Universidade Potiguar, Natal - RN.

difficult to manage and control in psychiatry. The main difficulty with these antipsychotics is the side effects, which are often responsible for discontinuing treatment. **Final considerations:** There was no consensus in the literature about which drug is superior to the treatment of bipolar affective disorder (BAD), whether lithium or quetiapine, both drugs are part of the treatment, presenting advantages and disadvantages in relation to the side effects of quetiapine. have a greater weight in non-adherence to treatment by patients.

Keywords: Quetiapine, Lithium, Bipolar affective disorder.

RESUMEN

Objetivo: Investigar en la literatura científica si existe un mejor tratamiento para el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) al comparar los antipsicóticos litio y quetiapina, además de conocer más sobre estos fármacos y sus acciones en la referida enfermedad. **Métodos:** Se seleccionaron artículos completos, libros y documentos, ensayos clínicos, metanálisis, estudios controlados aleatorios de la base de datos PubMed, que abordaron las pruebas de eficacia, efectos secundarios y adversos del litio y/o quetiapina en la terapia de pacientes con trastorno bipolar. afectivo, publicado entre 2018 y 2022. **Resultados:** Los estudios han demostrado que la quetiapina y el litio son ampliamente utilizados en pacientes con trastorno afectivo bipolar (TAB), una condición de difícil manejo y control en psiquiatría. La principal dificultad de estos antipsicóticos son los efectos secundarios, que suelen ser los responsables de la suspensión del tratamiento. **Consideraciones finales:** No hubo consenso en la literatura sobre qué fármaco es superior al tratamiento del trastorno afectivo bipolar (TAB), si el litio o la quetiapina, ambos fármacos forman parte del tratamiento, presentando ventajas y desventajas, frente a los efectos secundarios de la quetiapina. tienen un mayor peso en la no adherencia al tratamiento por parte de los pacientes.

Palabras clave: Quetiapina, Litio, Desorden afectivo bipolar.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) é definido segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais da Associação Psiquiátrica Americana, Quinta Edição (DSM-5) como um transtorno de humor cujos sintomas estão descritos em dois pólos, a mania ou a hipomania em um polo, a depressão em outro polo. O paciente com a condição supracitada transita nos dois pacientes e, de diferentes formas, ou seja, o mesmo paciente tem períodos sintomáticos de depressão, apatia, tristeza e períodos de mania, onde o sentimento é o contrário ao do depressivo, é euforia. (FAWCETT JA, et al., 2014).

O polo da mania, em suma, é descrito como episódios de humor em que o paciente sente muita euforia, desinibição, comportamentos grandiosos em proporções psicóticas que afetam o sono, a cognição, além de não apresentarem autopercepção de todas essas variações. Já a hipomania tem características do humor semelhantes com as da mania, porém, menos graves, sem sintomas psicóticos. (FAWCETT JA, et al., 2014).

O outro extremo, o polo da depressão, conhecida como Transtorno Depressivo Maior, pode se manifestar com anedonia, ou seja, a perda de interesses em atividades do cotidiano, junto ao desânimo, lentidão, insônia ou hipersônia, sentimento de culpa e incapacidade. Pensamentos e comportamentos suicidas são comuns na depressão bipolar (FAWCETT JA, et al., 2014).

Há uma subdivisão em Transtorno Bipolar tipo I, em que o paciente apresenta a mania/hipomania e depressão. No caso do Transtorno Bipolar tipo II, este não apresenta episódios de mania, apenas hipomania e depressão (NESTSIAROVICH A, et al., 2020).

Devido a tamanha complexidade do TAB e de sua psicopatologia, há prejuízos funcionais por parte dos acometidos. Pode haver dificuldade de inserção em contextos sociais nas relações interpessoais, em manterem vínculos empregatícios, além de necessitarem de hospitalização devido aos comportamentos de risco que esses indivíduos podem apresentar. Por isso, é imprescindível que tais grupos sejam devidamente

diagnosticados e tratados precocemente, para que esses pacientes possam viver em boas condições salutaras e em sociedade, otimizando o cotidiano desses pacientes (BAHJI A, et al., 2020).

Para o cuidado com os pacientes com transtornos bipolares, tem-se como base o tratamento não-farmacológico em suas diferentes abordagens e o farmacológico. Existem diversas terapias farmacológicas recomendadas nos Guidelines para o TAB, tais como estabilizadores de humor, como o Carbonato de Lítio, antipsicóticos típicos, como Haloperidol e Clorpromazina, antipsicóticos atípicos, como a Quetiapina, além de poderem ser prescritos em monoterapia, podem ser usados em associação. (BAHJI A, et al., 2020).

Como em qualquer medicação de uso crônico, a adesão dos pacientes é primordial para o sucesso da terapia, mas para que isso seja alcançado é preciso que os fármacos sejam idealmente estudados e que seus efeitos nos organismos dos pacientes sejam observados, além da avaliação dessas drogas em sua tolerabilidade e descrição dos seus efeitos adversos de forma mais completa e clara, que ainda não é descrito na literatura (BUTLER M, et al., 2018).

No caso do Transtorno Afetivo Bipolar, é imprescindível avaliar qual psicotrópico é mais eficaz para depressão unipolar, para mania e hipomania. Para uma correta distinção desses fármacos, é necessário comparar idade e sexo do paciente, além do tempo de uso dos medicamentos, a fim de observar a eficácia do tratamento, para que o paciente tenha uma boa adesão à terapia proposta e, por conseguinte, um bom prognóstico, afinal, se houver um esquema terapêutico bem estabelecido para cada situação da doença, a chance dos pacientes e familiares darem continuidade no tratamento é maior, visto que verão melhora clínica no cotidiano. (BUTLER M, et al., 2018).

O objetivo deste estudo é comparar o Lítio, um mineral historicamente utilizado, com a quetiapina, um antipsicótico de segunda geração, para o tratamento do TAB, em diferentes abordagens. De modo que se discuta qual é mais viável para cada perfil de paciente, a depender das manifestações e de qual polo da doença o indivíduo está apresentando, a partir de seus mecanismos de ação e da própria psicopatologia da doença, a fim de melhorar os desfechos.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de caráter qualitativo, descritivo, classificado como revisão sistemática de literatura. Nesse sentido, foi utilizado como base de dados de referência para esse artigo o PubMed. Utilizou-se um recorte temporal de 5 anos para seleção dos estudos, constituído no período de 2018 a 2022.

Os estudos selecionados tiveram como palavras-chave: “quetiapine”, “lithium” e “bipolar affective disorder”. As linguagens aplicadas na plataforma para a pesquisa foram: inglês, português e espanhol.

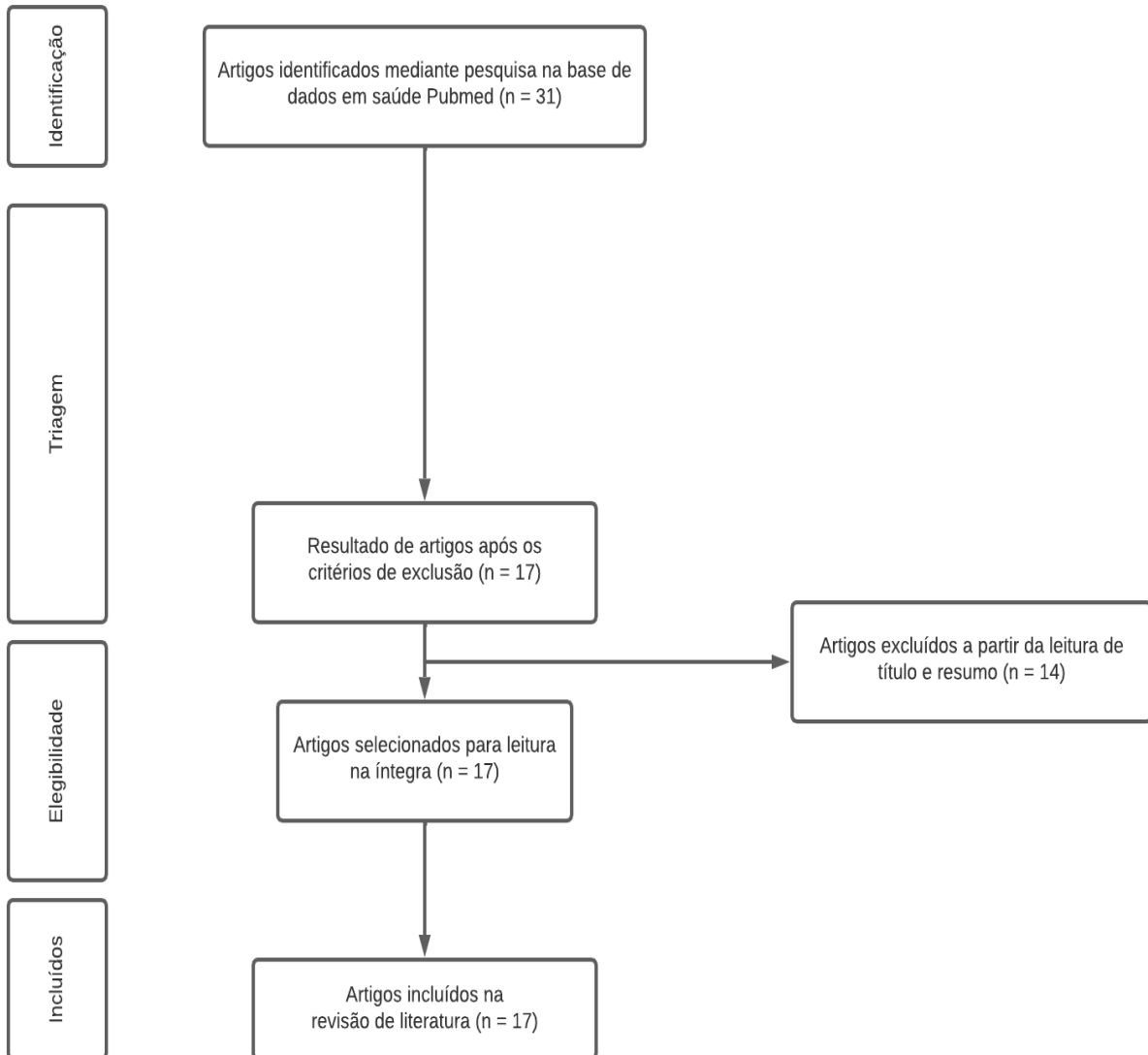
Os critérios de inclusão empregues na busca foram artigos na íntegra, livros e documentos, ensaios clínicos, metanálises, estudo randomizado controlado, os quais abordavam a respeito da testagem da eficácia, os efeitos colaterais e adversos do lítio e/ou da quetiapina na terapia de pacientes com transtorno afetivo bipolar.

Além disso, os critérios de exclusão foram os estudos que se tratavam de revisões sistemáticas e artigos de revisão e também, trabalhos que não abordavam nenhum dos medicamentos alvo desse artigo ou que discutiam somente a respeito do distúrbio psiquiátrico, sem abordar a terapia farmacológica.

Diante disso, resultou-se um total de 31 artigos, todos da plataforma PubMed. A análise e discussão desse artigo foi realizada por meio do estudo dos trabalhos selecionados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos.

Durante a busca, foram descartados 14 estudos, os quais se tratavam de artigos que obedeceram aos critérios de exclusão e foram selecionados 17 artigos, os quais foram utilizados como base do estudo em questão. Para ilustrar a metodologia em questão, segue a **figura 1**.

Figura 1 - Síntese da metodologia utilizada no estudo em questão.



Fonte: Santos LS, et al., 2023.

RESULTADOS

Após a busca na base de dados sobre o tema Lítio versus Quetiapina em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar, foram encontrados 31 artigos, selecionados os publicados nos últimos 5 anos, e utilizados 17 artigos, para compor esta revisão. Os artigos selecionados estão apresentados no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Síntese dos principais achados.

N	Autor/ano	Principais achados
1	Nestsiarovich A, et al. (2022)	Apesar do resultado do estudo não conseguir dar uma conclusão sobre qual medicação é a melhor para o tratamento do transtorno bipolar como um todo, o lítio se mostrou mais eficaz para prevenir novos episódios maníacos e depressivos no transtorno bipolar, seguido pela Quetiapina (antipsicótico de segunda geração).
2	BAHIJ A, et al. (2020)	Os resultados avaliados foram de eficácia do tratamento (taxas de resposta e remissão) e de aceitação (tratamento completo ou abandono devido a efeitos colaterais). Escitalopram, Fenelzina, Moclobemida, Carbamazepina, Sertralina, Lítio , Paroxetina, Aripiprazol, Gabapentina e Ziprasidona foram inefetivos quando comparados com placebo no tratamento da depressão bipolar. Já Divalproex, Olanzapina/Fluoxetina, Quetiapina , Cariprazine e Lamotrigine foram efetivos quando comparados com placebo.
3	BUTLER M, et al. (2018)	O artigo refere que o lítio se apresentou melhor para o tratamento de mania aguda e manutenção do que os outros tratamentos administrados.
6	TRAN K e FORD C. (2020)	O artigo refere que a lurasidona foi associada a menor ganho de peso quando comparado a olanzapina e a quetiapina, e menor incidência de sonolência que a quetiapina e a ziprasidona.
7	KISHI T, et al. (2022)	A quetiapina mostrou melhora dos sintomas psicóticos comparando com o placebo foi associado a uma frequência mais baixa de uso de ansiolíticos e maior incidência de boca seca, constipação e ganho de peso mas com uma menor incidência de náuseas; enquanto o lítio mostra maior taxa de descontinuação devido a eventos adversos, além de estar associado a uma maior incidência de sintomas extrapiramidais, sonolência e náusea. O estudo não obteve diferenças significativas de incidência de cefaleia e diarreia entre as drogas citadas e o placebo
8	GAO K, et al. (2019)	Os resultados do artigo concluíram que tanto o lítio quanto a quetiapina podem ser eficazes na redução dos sintomas da mania e pelo menos em uma parte dos pacientes que alcançaram a remissão. A quetiapina mostra ser superior ao lítio em termos de tamanho do efeito e realização em resposta; no entanto, essas diferenças foram marginais e, devido às diferenças nas taxas de abandono, podem representar uma melhor tolerabilidade da quetiapina.
9	GAO K, et al. (2019)	O artigo refere que a maioria dos pacientes do estudo apresentaram resultados positivos para a sonolência, entretanto houve uma interação significativa entre diminuição da sonolência baseada na escala usada e o curso do tempo no grupo quetiapina, mas não no grupo do lítio. A diminuição gradual da sonolência no grupo da quetiapina pode estar relacionada à melhora na qualidade do sono ou ao desenvolvimento da tolerância ao medicamento.
10	KALAMI M, et al. (2021)	o estudo mostrou que pacientes com predominância da polaridade depressiva tinham mais transtornos de ansiedade, além de ser relacionado ao uso de psicotrópicos e abuso na infância, entretanto, não refere diferença na resposta ao tratamento com a utilização das medicações distintas (Lítio e Quetiapina)

N	Autor/ano	Principais achados
11	DANDASH O, et al. (2018)	O estudo mostrou que pacientes que faziam uso do lítio demonstraram melhora em relação à quetiapina após 12 meses nas escalas de depressão, psicose e instabilidade do humor. Além disso, mostrou-se que a normalização nos problemas de conectividade do corpo estriado ocorreu de forma semelhante no mesmo período, porém com o uso do lítio se deu de forma mais rápida, sugerindo que o efeito terapêutico da quetiapina pode ser mais lento. Em suma, o artigo relaciona o primeiro episódio de mania com a diminuição da conectividade nos sistemas corticostriatal e ao aumento da conectividade dos sistemas estriados ventrais.
12	WROBEL AL, et al. (2022)	O artigo demonstrou, após 24 semanas de análise, que os pacientes com histórico de abuso na infância eram predominantemente do sexo feminino. Além disso, o trauma foi relacionado com maiores indicadores de pior prognóstico no distúrbio bipolar, com início de sintomas mais precocemente, maior número de episódios e maiores comorbidades. O estudo também demonstrou que o trauma infantil não interferiu diretamente nas taxas de remissão após 12 semanas do uso de medicação, como lítio e quetiapina, além de não interferir no comprometimento funcional destes pacientes. Por fim, não se soube dizer se ocorreram implicações futuras nos pacientes de acordo com cada tipo de trauma.
13	HODGKIN D, et al. (2018)	O estudo mostrou que as indicações mais frequentes de ajuste medicamentoso e de dose foram, respectivamente, aumento de sintomas psicóticos ou novos episódios e descontinuidade das medicações. Cabe afirmar que os ajustes de medicações e alterações nas mesmas foram mais prováveis em pacientes em uso de quetiapina ao invés de lítio. Esse achado também parece consistente com outro estudo que constatou que os pacientes que iniciaram um antipsicótico de segunda geração tiveram um tempo mediano consideravelmente menor até o aumento ou descontinuação de seu regime do que os pacientes que iniciaram o lítio
18	KALAMI M, et al. (2019)	Esse estudo, que durou cerca de 24 semanas, concluiu que a depressão está significativamente associada a cada um dos potenciais mediadores, que, por sua vez, estão associados com ideação suicida. Ademais, avaliaram que lítio e quetiapina no prazo avaliado não apresentaram diferença em ideação suicida.
19	GAO K, et al. (2018)	Após 16 semanas de experimento, concluiu-se que o tempo médio de descontinuação devido a todas as causas no uso de quetiapina IR (8 semanas) é maior do que no lítio (6 semanas). Além disso, não houve diferença significativa entre lítio e quetiapina IR nas mudanças na gravidade da depressão, mania/hipomania, ansiedade e QV como um todo ou apenas em pacientes com episódio de índice depressivo. O colesterol mostrou-se mais reduzido significativamente com uso de lítio comparado a quetiapina IR. Por fim, o estudo concluiu que a diferença de eficácia entre a monoterapia com lítio e quetiapina IR em bipolares do mundo real foi mínima.
21	LI W, et al. (2022)	No acompanhamento de 1 semana, apenas o grupo tratado com quetiapina levou a uma alteração nos padrões de conectividade em comparação com os controles. Somente na semana 6, em comparação com a linha de base, não houve diferença nas condições

N	Autor/ano	Principais achados
		dos grupos em tratamento com lítio ou quetiapina, momento em que ambos apresentaram normalização significativa da conectividade cerebral em relação aos controles. Assim, o estudo conclui que alterações funcionais em várias regiões do cérebro foram identificadas em jovens não tratados e que o tratamento reduziu várias dessas alterações, tendo efeitos significativos na semana 1 apenas no grupo tratado por quetiapina.
22	CALDIERARO MA, et al. (2018)	Esse estudo, apesar de pequena amostra, demonstrou que os episódios depressivos bipolares com características psicóticas são mais graves, apesar de apresentarem curso de melhora e tempo de remissão semelhantes ao de depressão não psicóticas.
24	BEHRENDT-MØLLER I, et al. (2019)	O estudo dividiu os resultados em 4 grupos, 1) A classe responsiva que rapidamente reduzia o episódio depressivo e se mantinha em um nível baixo; 2) a que respondeu parcialmente com uma redução inicial seguida de um aumento durante as semanas restantes; 3) a flutuante, com sintomas depressivos flutuantes; 4) a classe não responsiva. Segundo o estudo, aqueles que utilizavam a quetiapina, em sua maioria, faziam parte das classes 1 e 4, enquanto que o grupo que fazia uso do lítio se fez presente de modo aleatório em todas as classes.
29	KUPERBERG M, et al. (2022)	O estudo demonstrou, após 24 semanas, que os maiores níveis de colesterol e LDL foram associados à maior gravidade da depressão. Ademais, o grupo que usou quetiapina mostrou uma piora significativa dos marcadores cardiometabólicos durante o estudo. A linha de base e os níveis lipídicos não mudaram de acordo com o tratamento. As limitações do estudo foi a curta duração do ponto de vista dos marcadores de risco cardiometabólico e tratamento incluíram pacientes em uso de antipsicóticos adjuntos.

Fonte: Santos LS, et al., 2023.

DISCUSSÃO

O carbonato de lítio, mineral usado para fins de estabilização de humor, e a quetiapina, antipsicótico de segunda geração, são alguns dos medicamentos mais utilizados para o tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB), não sendo raras as comparações entre essas duas terapias farmacológicas. Ressalta-se que, dentre as características de contraste entre as medicações, estão a efetividade de prevenção e de tratamento nos episódios maníacos e depressivos, os efeitos na ideação suicida dos pacientes, o tempo de resultado terapêutico, a descontinuação do medicamento, as condições cerebrais após se iniciar o uso das medicações e os efeitos colaterais. Assim, alguns fatores contribuem nessas analogias, como a polaridade dominante, a idade do paciente e o tempo de tratamento.

Os episódios depressivos se fazem presentes no TAB, caracterizados pelo humor deprimido ou perda de interesse/prazer por quase todas as atividades durante pelo menos duas semanas. Em um ensaio clínico pragmático, Bipolar Clinical Health Outcomes Initiative in Comparative Effectiveness (CHOICE), foram avaliados pacientes em uso de lítio ou quetiapina, monitorando seus episódios depressivos segundo a escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Os pacientes que utilizavam a quetiapina, em sua maioria, respondiam ao tratamento, mantendo em baixo nível os episódios depressivos (BEHRENDT-MOLLER I, et al., 2019). Já os que utilizaram lítio tiveram cursos mais variáveis de resposta, na qual os sintomas depressivos aumentam e diminuem rapidamente.

A escala de depressão de Montgomery-Asberg, citada acima, foi criada em 1971, em que foram selecionados 10 principais itens que tiveram um poder maior em discriminar resposta dos pacientes com depressão ao tratamento que foram submetidos. Considerando que os pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar tem o paco e episódios depressivos, pode-se avaliar a melhora clínica deles analisando o itens dessa escala a partir dos fármacos utilizados para o tratamento desse condicao médica, como a quetiapine e o lítio, como foi feito no ensaio clínico progmatíco citado no parágrafo anterior (BEHRENDT-MOLLER I, et al., 2019).

No entanto, outra pesquisa também comparou a eficácia e tolerância das estratégias de tratamento com lítio e quetiapina no quadro agudo da depressão bipolar, utilizando o PRISMA guideline para retirada de dados, e os resultados foram diferentes dos acima discutidos (BUTLER M, et al., 2018). Este estudo mostrou que o Lítio foi inefetivo quando comparado ao placebo no tratamento da depressão bipolar, enquanto a quetiapina foi eficaz nessa comparação com o placebo para a mesma doença. Portanto, vê-se uma discordância dos estudos quanto à melhor medicação para o quadro de depressão bipolar e observa-se uma necessidade de maior abrangência e clareza nos estudos sobre quetiapine e lítio para o tratamento de Transtorno Afetivo Pibolar.

Em contrapartida, apesar dos dois estudos abordados até o momento demonstrarem diferenças relacionadas à eficácia entre a monoterapia de lítio e de quetiapina na gravidade da depressão em pacientes com transtorno bipolar, um ensaio clínico randomizado, que objetivava comparar a eficácia entre a monoterapia de lítio e quetiapina de liberação imediata (IR) em pacientes com transtorno bipolar I, II ou subliminar em qualquer fase, foi realizado em 42 pacientes com transtorno bipolar, dos quais, 18 foram submetidos a monoterapia por lítio e 24 a monoterapia por quetiapina randomicamente, durante 16 semanas atesta que não houve diferença significativa na mudança do aspecto depressivo nos indivíduos estudados. Com isso, é novamente evidente a desarmonia dos estudos quanto aos resultados. (GAO K, et al., 2018).

Sabe-se que a saúde cardiovascular é de suma importância e muito discutida na medicina atual no que tange a relação vascular com doenças de outros sistemas do corpo. Por isso, é notório que o controle do colesterol é importante para a saúde por estar diretamente relacionado com a aterosclerose, riscos de infarto e morte por doenças cardíacas, mas também está relacionada com outras enfermidades, inclusvide com o Transtorno Afetivo Bipolar.

Níveis maiores de colesterol e LDL no pacientes com transtorno afetivo bipolar estão associados a maior gravidade da depressão e o uso da quetiapina mostrou uma piora significativa dos marcadores cardiometabólicos nos ensaios comparativos de eficácia semelhantes, com 24 semanas de duração, com 770 participantes randomizados para duas doses diferentes de lítio, quetiapina (300 mg/dia) ou tratamento padrão sem lítio do artigo 29. Porém em um ensaio clínico o lítio apresentou resposta expressiva à redução do colesterol (KUPERBERG M, et al., 2022).

Além disso, existem episódios depressivos bipolares com características psicóticas, os quais são mais graves, e não psicóticas, os quais apresentam um curso de melhora e tempo de remissão semelhante segundo o The Bipolar Choice Study (CALDIERARO MA, et al., 2018). Este mesmo artigo compara o uso de lítio e quetiapina para tratamento de depressão bipolar e não aponta diferenças significativas nos resultados entre esses medicamentos no subgrupo de pacientes com características psicóticas em relação às não psicóticas. Entretanto, dado o pequeno número dos participantes que apresentaram psicose, a falta de diferença estatisticamente limita a pesquisa. O ensaio clínico pragmático de Kamili M et al. (2019), o qual foi realizado em 24 semanas, comparou os usuários do lítio e os de quetiapina analisando a relação entre a severidade da depressão sobre diversos mediadores e ideação suicida nos pacientes com TAB, aspecto importante a ser analisado para entender os riscos para os pacientes. Dessa forma, foram comparados os dois fármacos, tendo como resultado uma indiferença aparente quanto ao efeito desses medicamentos relacionados à ideação suicida (CALDIERARO MA, et al., 2018).

O episódio de mania é caracterizado por um período de humor anormal e persistente, sendo ele elevado, expansivo ou irritável, apresentando-se na maior parte dos dias ao longo de semanas. Nesse sentido, ao se tratar da prevenção de novos episódios maníacos, o lítio mostrou ser um tratamento mais eficaz, ao ser

comparado com outros tratamentos administrados, sendo a quetiapina considerada o 2º melhor método. Entretanto, não foi possível chegar a uma conclusão acerca de qual medicação seria a mais eficaz para o tratamento do TAB, segundo um Ensaio Clínico Randomizado duplo-cego que compara uma série de farmacoterapias para o tratamento do Transtorno Bipolar com a observação de pacientes por pelo menos seis meses de uso dessas medicações (NESTSIAROVICH A, et al., 2020).

Além disso, segundo a Revisão Sistemática que aborda as evidências sobre a terapia farmacológica e não farmacológica no tratamento de Transtorno Bipolar, o mineral também se mostrou como uma alternativa mais para se tratar a mania aguda, bem como a manutenção do tratamento, ao ser comparado com outras medicações utilizadas, inclusive a quetiapina (BAHJI A, et al., 2020).

O primeiro episódio de mania parece estar ligado, baseado em ressonâncias magnéticas, às anormalidades de funcionamento do corpo estriado, como é demonstrado em um estudo analisado para a realização deste trabalho. O estudo mostra que no começo desse primeiro episódio maníaco, existe uma diminuição da conexão nos sistemas córtico-estriado e caudal, junto com um aumento no circuito entre o corpo estriado ventral com o córtex orbitofrontal medial, cerebelo e tálamo. Em relação aos fármacos pesquisados, foi visto que o efeito inicial, entre 3 a 12 semanas, do lítio sobre a doença foi mais rápido do que o da quetiapina no aspecto de tratar o problema de hiperconectividade dos sistemas estriados ventrais com o cerebelo (DANDASH O, et al., 2018).

Também baseando-se em ressonância magnética, porém dessa vez com jovens sem necessariamente estarem no primeiro episódio de mania, um ensaio clínico pragmático, na qual, foi-se aplicado um teste de desempenho a 55 controles saudáveis e 71 jovens doentes com transtorno bipolar misto/maníaco mostra que apenas a quetiapina, no período de uma semana, levou alteração nos padrões de conectividade cerebral visto nesse grupo, os quais eram conectividade reduzida entre o córtex cingulado anterior bilateral e ambos córtex pré-frontal ventral lateral esquerdo e a ínsula esquerda e também conectividade aumentada entre o córtex pré-frontal ventral lateral esquerdo e pólo temporal esquerdo, córtex frontal orbital esquerdo e giro pós-central direito e a amígdala direita e pólo occipital direito (LI W, et al., 2022).

Ademais, na sexta semana deixaram de haver diferenças significativas nas condições dos grupos em tratamento com lítio ou quetiapina, então podemos inferir que nesses pacientes a quetiapina fez efeito inicialmente mais rápido (LI W, et al., 2022). Sobre os pacientes jovens com TAB, entre 10 e 17 anos, é sabido que o prognóstico piora a cada recorrência; portanto, o tratamento completo e meticuloso é muito importante. Os fatores que aumentam o risco de recorrência incluem início em idade precoce, gravidade dos sintomas, histórico familiar de transtorno bipolar e falta de tratamento ou não adesão ao tratamento. Visto essa importância ao tratamento eficaz, o estudo do artigo baseado na Young Mania Rating Scale (YMRS) evidencia que, tanto o lítio quanto a quetiapina demonstram ser eficazes para mitigar os sintomas de mania dessa faixa etária, sendo, inclusive, possível ter a remissão desse sintoma em uma parcela dos pacientes (PATINO LR, et al., 2021).

Além disso, concluiu-se, na pesquisa, que, apesar das diferenças serem ínfimas, a quetiapina se mostra superior ao lítio em termos de tamanho do efeito e realização em resposta, além disso a quetiapina também mostrou possuir maior tolerabilidade, uma vez que as taxas de abandono com este fármaco foram inferiores à mesma taxa referente ao lítio, devido aos efeitos colaterais do lítio serem mais responsáveis por abandono de tratamento. (PATINO LR, et al., 2021).

Apesar do que foi evidenciado em crianças e adolescentes, o estudo *Illness stage and predominant polarity in bipolar disorder: Correlation with burden of illness and moderation of treatment outcome* não identificou diferenças, na população de todas as faixas etárias, na resposta ao tratamento utilizando lítio e quetiapina. A diferença identificada na pesquisa foi que, em estágios iniciais do transtorno afetivo bipolar, é possível verificar uma resposta superior com uso do fármaco lítio, mas que à medida que o transtorno progride para estágios mais avançados o tratamento se torna menos eficaz, assim, pode-se ilustrar a importância do diagnóstico e tratamento precoce (KAMALI M, et al., 2021). Quando analisados o grau de sonolência de pacientes com transtorno bipolar, concluiu-se que os pacientes já possuem uma sonolência aumentada em sua linha de

base, devido a um sono não reparador relacionado a depressão, ansiedade, distúrbios do sono, que são comuns em pacientes com transtorno bipolar.

Entretanto, em relação às mudanças inerentes às medicações utilizadas, a diminuição gradual da sonolência foi mais prevalente no grupo que utilizou quetiapina em comparação com aqueles que usaram lítio, segundo um ensaio clínico randomizado de 16 semanas, que aplicou uma escala, chamada de escala analógica visual (EVA), para estimar a gravidade da sonolência dos pacientes que fazem uso do lítio e da quetiapina e que possuem transtorno bipolar. (GAO K, et al., 2019).

Essa sonolência citada é um sintoma que atrapalha o cotidiano do paciente e sua interação social, afinal, ao passar a maior parte do tempo dormindo, perde momentos com familiares e amigos, além de ser visto de forma estigmatizada pela sociedade. É evidente que isso tem que ser levado em consideração na escolha da terapia farmacológica, porque o objetivo é estabilizar o quadro do indivíduo e fazer com que ele viva em socialização. Assim, é observado um ponto de preferência da quetiapina em detrimento do lítio, por diminuir o sono dos pacientes com TAB (GAO K, et al., 2019), mas, isso não é suficiente para determiná-la como superior.

Ao se verificar a aceitabilidade e o ajuste de dose entre a monoterapia de lítio e a quetiapina, revelou-se que o lítio mostra maior taxa de descontinuação devido à eventos adversos, além de estar associado a uma maior incidência de sintomas extrapiramidais, sonolência e náusea.

O carbonato de lítio é um fármaco com propriedades farmacocinéticas marcantes, ele tem a faixa terapêutica muito próxima da tóxica, com isso, faz-se necessário que os pacientes realizem exames de sangue de forma periódica para análise da quantidade sérica de lítio, afinal, esse fármaco pode se acumular em forma de depósito e causar sintomas indesejáveis supracitados. (KISHI T, et al., 2019).

Apesar do possível efeito tóxico do lítio e necessidade de monitoramento da concentração sérica deste fármaco, foi observado que ajustes em doses de medicações foram mais prováveis naqueles pacientes que iniciaram a terapia com quetiapina ao em vez do carbonato de lítio, a partir dos dados do estudo Bipolar CHOICE (HODGKIN D, et al., 2018).

Apesar de não existir um consenso sobre qual dos antipsicóticos estudados é o melhor no tratamento de TAB, os estudos evidenciam uma propensão maior do uso da quetiapina em comparação com o lítio, isso devido aos efeitos colaterais do carbonato de lítio, visto que pacientes em uso desse fármaco precisam fazer dosagens séricas periódicas pela chance de acúmulo e toxicidade desse medicamento, que tem sua faixa terapêutica muito próxima da tóxica (HODGKIN D, et al., 2018).

Diante de um transtorno tão prevalente e com riscos inerentes a ele, aponta-se a importância de estudos que contemplem de forma mais abrangente a condição do paciente com Transtorno Afetivo Bipolar e que demonstrem de forma mais clara a ação dos fármacos nos sintomas dos pacientes e qual seria o tratamento ideal, visto que apesar da quetiapina e o carbonato de lítio serem terapias de primeira linha, não existe na literatura uma determinação de uma conduta padrão ouro frente à essa patologia. Além disso, faz-se necessário a pesquisa de novas terapias.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, é evidente que ambos fármacos comparados nesta revisão, são amplamente utilizados na psiquiatria para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar de forma isolada ou em terapia combinada. Contudo, não foi chegado um consenso nos artigos estudados, em relação a qual droga é melhor no tratamento destes pacientes, observou-se somente uma menor adesão ao tratamento com o lítio pelos efeitos colaterais desse fármaco. Assim, é notório que ainda se desconhece muito sobre um tratamento preciso e eficaz em relação ao Transtorno Afetivo Bipolar, afinal, mesmo lítio e quetiapina sendo medicações de primeira linha tratamento, ainda não existe uma terapia padrão ouro para esta patologia.

REFERÊNCIAS

1. FAWCETT JA, et al. M.D. Transtornos do Humor. Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2014; 123p.
2. BAHIJ A, et al. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 2020, 269: 154-184.
3. BUTLER M, et al. Treatment of Bipolar Disorder in Adults: A Systematic Review. Agency for Healthcare Research and Quality, 2018; 30329241.
4. CALDIERARO MA, et al. Treatment outcomes of acute bipolar depressive episode with psychosis. *Depress Anxiety*, 2018; 35(5) :402-410.
5. DANDASH O, et al. Differential effect of quetiapine and lithium on functional connectivity of the striatum in first episode mania. *Translational Psychiatry*, 2018; 8(1): 59.
6. GAO K, et al. Longitudinally Measured Changes in Somnolence Severity With a Visual Analog Scale in a Randomized Lithium Versus Quetiapine-IR Study in Bipolar Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2019; 39 (3): 249-253.
7. GAO K, et al. A Pilot Study of the Effectiveness of Lithium Versus Quetiapine Immediate Release Monotherapy in Patients With Bipolar Spectrum Disorders. *J Clin Psychopharmacol*, 2018; 38(5): 422-434.
8. HODGKIN D, et al. Prevalence and predictors of physician recommendations for medication adjustment in bipolar disorder treatment. *J Affect Disord*, 2018; 238:666-673.
9. BEHRENDT-MØLLER I, et al. Patterns of changes in bipolar depressive symptoms revealed by trajectory analysis among 482 patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2019; 21(4): 350-360.
10. KALAMI M, et al. Bipolar depression and suicidal ideation: Moderators and mediators of a complex relationship. *J Affect Disord*, 2019; 259:164-172.
11. KALAMI M, et al. Illness stage and predominant polarity in bipolar disorder: Correlation with burden of illness and moderation of treatment outcome. *J Psychiatr Res*, 2021; 140:205-213.
12. KISHI T, et al. Pharmacological treatment for bipolar mania: a systematic review and network meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 2022; 27(2):1136-1144.
13. KUPERBERG M, et al. Cardiometabolic risk markers during mood-stabilizing treatment: Correlation with drug-specific effects, depressive symptoms and treatment response. *J Affect Disord*. 2022; 300: 41-49.
14. LI W, et al. Pretreatment Alterations and Acute Medication Treatment Effects on Brain Task-Related Functional Connectivity in Youth With Bipolar Disorder: A Neuroimaging Randomized Clinical Trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2022; 61(8):1023-1033.
15. NESTSIAROVICH A, et al. Preventing new episodes of bipolar disorder in adults: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 2022; 54:75-89.
16. PATINO LR, et al. A Randomized, Double-Blind, Controlled Trial of Lithium Versus Quetiapine for the Treatment of Acute Mania in Youth with Early Course Bipolar Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2021; 31(7):485-493.
17. TRAN K e FORD C. Lurasidone Hydrochloride for Bipolar Disorder: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines, 2020; 33074619.
18. WROBEL AL, et al. Childhood trauma and treatment outcomes during mood-stabilizing treatment with lithium or quetiapine among outpatients with bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand*, 2022; 145(6): 615-627.