



Carbonato de lítio CR 450mg para pacientes com Transtorno Bipolar

Dossiê CONITEC

Documento principal

Versão 2

19 DE NOVEMBRO DE 2025

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Carbonato de lítio CR 450mg para pacientes com Transtorno Bipolar (TB)

Elaborado por MapeSolutions em suporte à apresentação do Carbonato de lítio CR 450mg conforme solicitação Eurofarma.

19 DE NOVEMBRO DE 2025

Wollinger, Thiago

Carbonato de lítio CR 450mg para pacientes com Transtorno Bipolar. Thiago Luiz Bonfanti Wollinger, Luana Emanuely Sinhori Lopes, Marcelo Eidi Nita, Bárbara Gonzales, Marcio Eduardo Bergamini Vieira – São Paulo: 2025.

93 p.

Parecer Técnico-Científico – MapeSolutions.

1. Transtorno Bipolar . 2. Distúrbio Bipolar. 3. Carbonato de lítio. I. Wollinger, Thiago. II. Lopes, Luana. III. Nita, Marcelo. IV. Gonzales, Bárbara. V. Vieira, Marcio. MAPESolutions. Carbonato de lítio CR 450mg para pacientes com Transtorno Bipolar tipo I.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro Bipolar.	18
Figura 2. Episódios de humor no Transtorno Bipolar	19
Figura 3. Mecanismos neurobiológicos subjacentes ao Transtorno Bipolar (TB).....	25
Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos.....	43
Figura 5. Resultado do risco de viés dos desfechos do ECR Pelacchi, 2022 (RoB-2.0).....	50
Figura 6. Modelo de árvore de decisão.....	66
Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.	70

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preço dos medicamentos.	36
Tabela 2. Probabilidades utilizadas no modelo.....	67
Tabela 3. Resultado da análise de custo-efetividade.....	69
Tabela 4. Demanda aferida.	72
Tabela 5. Resultado da análise de impacto orçamentário.....	76
Tabela 6. Resultado da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.....	76

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Agências internacionais.	37
Quadro 2. Acrônimo PICOS.	39
Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos.	46
Quadro 4. Avaliação do risco de viés do Estudo Pelacchi et al (2022) pela RoB 2.0.....	47
Quadro 5. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas (AMSTAR-2).....	51
Quadro 6. Resultados dos desfechos avaliados dos estudos incluídos.	56
Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE.....	60
Quadro 8. Características do modelo de análise de custo efetividade.....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Sigla	Significado
AMSTAR 2	Quality Assessment for Systematic Reviews
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CANMAT	Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
CDA	Canada's Drug Agency
CGI	Impressão Clínica Global
CR	Do inglês <i>Control Release</i>
DP	Desvio Padrão
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GWAS	Genome-Wide Association Studies
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalo de Confiança
IR	Liberação imediata
ISBD	International Society for Bipolar Disease
LOCF	Last Observation Carried Forward
Li-IR	Lítio de liberação imediata
Li-CR	Lítio de liberação prolongada
MADRS	Sintomas Depressivos - Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MS	Ministério da Saúde
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBS	The Pharmaceutical Benefits Scheme
PICOS	População, Intervenção, Comparador, Desfechos
PR	Liberação prolongada
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RS	Revisão Sistemática

RoB 2.0	Risk of bias
SR	Liberação Sustentada
TB	Transtorno Bipolar
TB-I	Transtorno Bipolar Tipo I
TB-II	Transtorno Bipolar Tipo II
YMRS	Sintomas Maníacos - Young Mania Rating Scale

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	11
2. CONFLITO DE INTERESSE	12
3. RESUMO EXECUTIVO	13
4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	15
5. INTRODUÇÃO	18
5.1 Características da doença	18
5.2 Mecanismos da lesão tecidual	21
5.3 Epidemiologia	26
5.4 Tratamento	28
5.5 Tecnologia avaliada	30
5.6 Tecnologias comparadoras	31
5.7 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas	34
5.8 Descrição de custos das tecnologias avaliadas	35
5.9 Recomendação das Agências de ATS Internacionais	36
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	38
6.1 Objetivo	38
6.2 Pergunta de pesquisa	38
6.3 Critérios de elegibilidade	39
6.3.1 Critérios de inclusão	39
6.3.2 Critérios de exclusão	40
6.4 Fontes de informação e estratégias de busca	40
6.5 Seleção dos estudos	41
6.6 Extração de dados	41
6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos	41
6.8 Análise dos dados	42
6.9 Avaliação da qualidade da evidência	42
6.10 Resultados	43

6.10.2	Caracterização dos estudos incluídos	44
6.10.3	Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.....	47
6.10.4	Síntese dos resultados dos desfechos avaliados	52
6.10.5	Avaliação da qualidade da evidência	59
6.11	Discussão.....	61
6.13	Conclusão.....	62
7.	<i>EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS</i>	64
7.1	Análise de custo efetividade/utilidade	64
7.1.1	Métodos	65
7.1.2	Resultados	68
7.1.3	Conclusão	70
7.2	Análise de impacto orçamentário	72
7.2.1	Métodos	72
7.2.2	Resultados	74
7.3.3	Conclusão	77
8.	<i>RECOMENDAÇÕES FINAIS</i>.....	78
9.	<i>REFERÊNCIAS</i>	79
ANEXOS.....		85

1. APRESENTAÇÃO

O presente dossiê fornece uma análise crítica sobre o uso do Carbonato de lítio CR 450mg para o tratamento do Transtorno Bipolar. Este estudo foi encomendado pela Eurofarma, uma empresa fabricante dessa tecnologia, e foi desenvolvido pelo Departamento de Economia da Saúde e Pesquisa de Resultados da MAPESolutions.

A MAPESolutions conduziu o dossiê com base em uma avaliação abrangente de estudos clínicos e análises econômicas conduzidas em escala global. Garantimos a exatidão das informações contidas nesta análise, desde que sejam empregadas restritamente dentro do contexto integral do documento.

Portanto, o objetivo desse dossiê é realizar uma avaliação das evidências científicas pertinentes ao uso do carbonato de lítio CR 450mg em pacientes com Transtorno Bipolar.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores informam que foram contratados e remunerados para a elaboração deste parecer técnico-científico, mantendo, contudo, plena autonomia na condução das análises e na avaliação da tecnologia em estudo. As declarações de conflito de interesse dos autores estão nos anexos deste PTC.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta de Pesquisa: Qual é eficácia, segurança e custo-efetividade do carbonato de lítio CR 450mg em pacientes com Transtorno Bipolar?

População-alvo: Pacientes com Transtorno Bipolar (TB)

Tecnologia: Carbonato de lítio CR 450mg.

Comparador: Placebo ou Carbonato de Lítio 300mg.

Delineamento de estudos elegíveis: Revisões sistemáticas de ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados (ECR) ou não randomizados e estudos coorte.

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca sistemática identificou 1.028 registros. Depois de remoção de duplicatas, 568 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 45 registros foram excluídas após leitura na íntegra. Um total de 03 estudos foram incluídos para análise desse dossiê: duas revisões sistemáticas e um ECR.

Evidências clínicas: Os resultados dos estudos demonstram superioridade significativa da formulação de liberação prolongada (Li-CR) comparada à formulação de liberação imediata (Li-IR) para os vários desfechos avaliados. Para o desfecho tremor, o grupo de liberação prolongada apresentou melhores resultados em relação ao grupo de liberação lenta, com diferenças significativas em todas as semanas avaliadas: semana 1 o grupo Li-CR apresentou 22 (62,9%) pacientes beneficiados *versus* 7 (20%) pacientes no grupo Li-IR com $p=0,0006$; semana 4 com 24 (85,7%) pacientes do grupo Li-CR *versus* 17 (48,6%) no grupo Li-IR com $p=0,0031$ e semana 12 com 25 (92,6%) no grupo Li-CR *versus* 20 (64,5%) no grupo Li-IR com $p=0,0128$. Esses resultados são corroborados pela revisão sistemática com metanálise que incluiu 11 estudos e identificou 51% menos tremor com formulações de liberação sustentada (SR) com $p<0,0001$.

A adesão ao tratamento foi 32% maior com as formulações de liberação prolongada com $p<0,0001$ e para os níveis séricos de lítio as diferentes formulações mantiveram-se equivalentes com IR=0,61 mEq/L *versus* SR= 0,59 mEq/L; $p=0,99$. Para os sintomas do humor, ambas as formulações demonstraram eficácia comparável nas escalas MADRS e YMRS ao longo do tempo, sem diferenças significativas na semana 12. Em relação aos efeitos adversos, a formulação SR mostrou reduções significativas em sintomas cognitivos (49%), fadiga (43%), fraqueza (50%) e ganho de peso (35%), com uma melhora geral de 34% no perfil de efeitos adversos ($p<0,0001$).

A satisfação com o tratamento, avaliada pelo TSQM, favoreceu de maneira significativa o Li-CR no domínio "conveniência" com $p=0,0012$.

Qualidade da evidência: A análise GRADE dos desfechos revelou uma qualidade de evidência moderada para os desfechos para o tremor, adesão ao tratamento, melhora nos sintomas depressivos, melhora nos sintomas maníacos, satisfação do tratamento e eventos adversos.

Avaliação Econômica (AE): A avaliação econômica demonstrou que o carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) é uma estratégia dominante em comparação ao carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI) para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda. O Lítio CR apresentou menor custo anual (R\$ 594,20) em relação ao Lítio LI (R\$ 628,20) e proporcionou maior efetividade clínica, com redução de 37,1% na ocorrência de tremores. A análise de sensibilidade probabilística confirmou a robustez dos resultados, com o Lítio CR mantendo-se majoritariamente como opção mais custo-efetiva nas simulações realizadas.

Análise do Impacto Orçamentário (AIO): A análise de impacto orçamentário indicou que a incorporação do Lítio CR no Sistema Único de Saúde (SUS) resultará em economia progressiva ao longo de cinco anos (2025 a 2029). Mesmo considerando apenas os custos de aquisição dos medicamentos, a análise de sensibilidade demonstrou que o Lítio CR continuará gerando redução de despesas, reforçando sua viabilidade econômica e a sustentabilidade da proposta de incorporação.

4. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: Carbonato de lítio.

Nome comercial: Carbolitium® / Carbolitium CR®.

Apresentação:

- Carbolitium®: Comprimido revestido 300 mg.
- Carbolitium CR®: Comprimido de liberação prolongada 450 mg.

Detentor do registro: Eurofarma Laboratórios S.A.

Fabricante: Eurofarma Laboratórios S.A.

Indicação aprovada na Anvisa:

- Tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares;
- Tratamento de manutenção do Transtorno Bipolar ;
- Profilaxia da mania recorrente;
- Prevenção da fase depressiva;
- Tratamento de hiperatividade psicomotora;
- Adjuvante aos antidepressivos na depressão recorrente grave;
- Suplemento para tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.

Posologia e forma de administração:

Mania Aguda:

- Liberação imediata (Carbolitium®): 600 mg a cada 8 horas;
- Liberação prolongada (Carbolitium CR®): 900-1800 mg/dia divididos em duas tomadas;
- Litemia alvo: 0,8-1,4 mEq/L.

Fase de Manutenção:

- Liberação imediata: 300 mg 3-4x/dia (900-1200 mg/dia);
- Liberação prolongada: 450 mg 2x/dia (900 mg/dia);
- Litemia alvo: 0,6-1,2 mEq/L.

Potencializador de Antidepressivos:

MAPESolutions
São Paulo - SP - Brasil
www.mapesolutions.com

- Liberação imediata: 600-900 mg/dia em 2-3 tomadas;
- Liberação prolongada: 450-900 mg/dia em 1-2 tomadas;
- Litemia alvo: 0,5-1,0 mEq/L.

Contraindicações:

- Hipersensibilidade ao carbonato de lítio ou componentes;
- Gravidez e aleitamento;
- Doenças renais graves;
- Doenças cardiovasculares;
- Pacientes debilitados ou desidratados;
- Depleção de sódio;
- Uso de diuréticos.

Precauções:

- Monitoramento regular da função renal;
- Monitoramento da função tireoidiana;
- Manutenção de dieta normal com ingestão adequada de sal;
- Hidratação adequada (2-3L/dia);
- Cuidados especiais em idosos;
- Monitoramento em casos de infecção, febre ou diarreia;
- Avaliação cardiológica em pacientes com risco de Síndrome de Brugada.

Eventos adversos:

Comuns (>1/100 e <1/10):

- Tremor involuntário;
- Polidipsia;
- Hipotireoidismo;
- Bócio;
- Poliúria;
- Incontinência urinária;
- Diarreia;
- Náusea.

Infrequentes (>1/1.000 e <1/100):

- Palpitações;
- Ganho de peso;
- Acne;
- Rash cutâneo;
- Dispneia;
- Distensão abdominal;
- Pré-síncope;
- Leucocitose.

Raros (>1/10.000 e <1/1.000):

- Dores articulares;
- Neuropatia periférica;
- Prolongamento do intervalo QT;
- Alopecia;
- Retenção de fluidos.

Frequência desconhecida:

- Amnésia;
- Apatia;
- Psoríase.

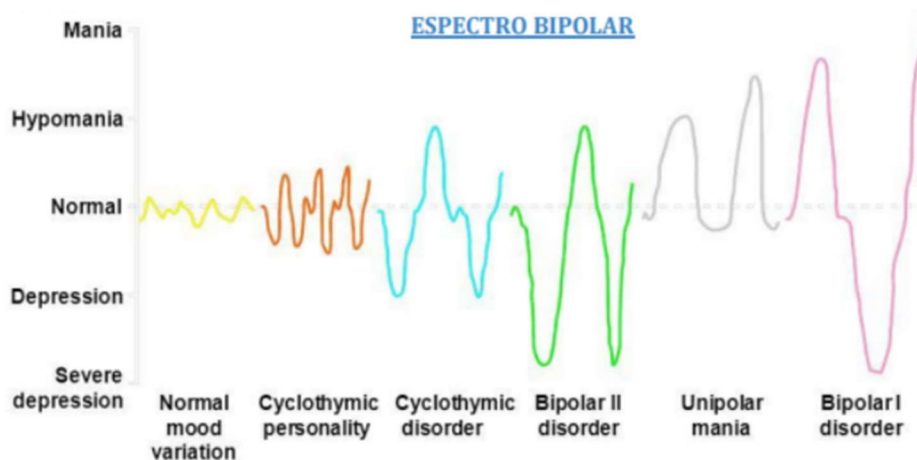
5. INTRODUÇÃO

5.1 Características da doença

O Transtorno Bipolar (TB) é um transtorno mental grave e crônico, caracterizado por alterações significativas no humor, energia e capacidade funcional do indivíduo. Esta condição afeta mais de 1% da população mundial e representa um importante desafio para a saúde pública devido ao seu impacto na qualidade de vida e funcionamento social dos pacientes (1).

O TB é caracterizado por oscilações de humor que incluem episódios de mania, hipomania e depressão, frequentemente intercalados por períodos de eutímia. No entanto, tais períodos podem ou não estar presentes, variando conforme o paciente. As manifestações clínicas diferem em intensidade e frequência dos episódios (Figura 1).

Figura 1. Espectro Bipolar.



Fonte: Stahl, (2013)(2).

O episódio maníaco é um estado de humor elevado ou irritável que dura pelo menos sete dias. Durante esse período, o indivíduo pode apresentar um aumento significativo na energia e na atividade psicomotora, frequentemente acompanhado por uma redução na necessidade de sono. Os pacientes tendem a exibir grandiosidade, com uma autoestima inflada que pode levar a comportamentos imprudentes, como gastos excessivos ou envolvimento em

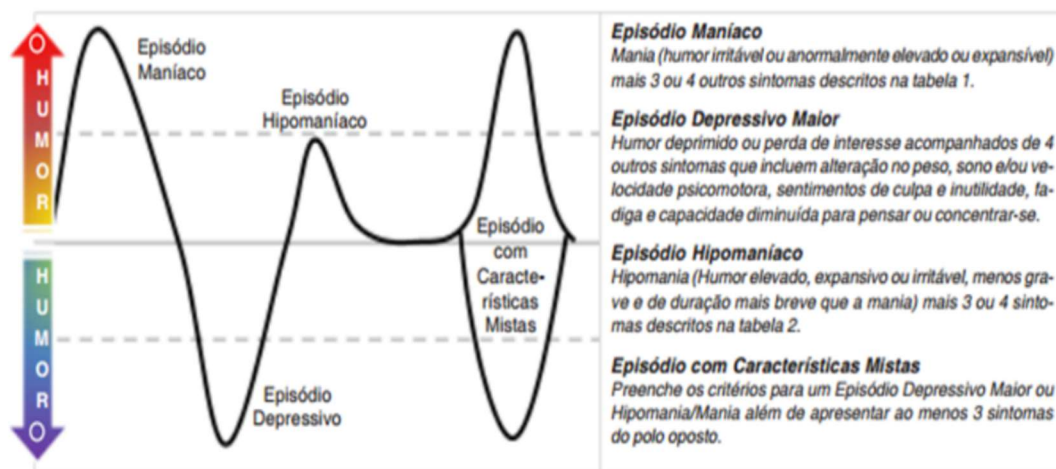
atividades de risco. Além disso, há uma pressão constante para falar e uma fuga de ideias, dificultando a comunicação clara. Em casos mais graves, o episódio maníaco pode incluir sintomas psicóticos, como delírios ou alucinações, exigindo, muitas vezes, hospitalização para a segurança do paciente (2,3).

Por outro lado, o episódio hipomaníaco é semelhante ao maníaco, mas com menor intensidade e sem prejuízo significativo nas funções sociais ou ocupacionais. Dura pelo menos quatro dias e não causa a mesma gravidade de sintomas que um episódio maníaco. Os pacientes podem se sentir mais produtivos e criativos, mas, ao contrário do episódio maníaco, a hipomania não leva a consequências severas. Apesar de ser uma fase menos perturbadora, ainda pode ser um sinal de que o transtorno está progredindo, especialmente se não for monitorado (2,3).

O episódio depressivo, por sua vez, é caracterizado por um humor persistentemente deprimido, perda de interesse ou prazer em atividades anteriormente apreciadas e uma série de sintomas que incluem alterações no sono e no apetite, fadiga, sentimentos de inutilidade ou culpa excessiva, e dificuldades de concentração. Esse episódio pode durar semanas ou meses e é frequentemente mais incapacitante do que os episódios maníacos ou hipomaníacos. A ideação suicida é uma preocupação significativa durante este período, tornando a identificação e o tratamento precoces essenciais (2,3).

Esses episódios podem ocorrer de forma isolada ou em combinação, e a sua gravidade e frequência variam amplamente entre os indivíduos com Transtorno Bipolar (Figura 2). O reconhecimento e a compreensão dessas fases são cruciais para um diagnóstico adequado e um tratamento eficaz, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes (2,3).

Figura 2. Episódios de humor no Transtorno Bipolar .



Fonte: Adaptado de Stahl (2013) (2).

Subtipos de Transtorno Bipolar

a. Transtorno Bipolar Tipo I:

O Transtorno Bipolar Tipo I (TB-I) é considerado a forma clássica e mais grave do espectro bipolar. É caracterizado pela ocorrência de pelo menos um episódio maníaco, que deve durar no mínimo uma semana ou exigir hospitalização. Durante esse episódio, os indivíduos apresentam humor elevado ou irritável, e aumento da energia. Eles podem se envolver em comportamentos de alto risco e apresentam dificuldade em se concentrar, além de sintomas psicóticos em casos mais graves. Os episódios maníacos são frequentemente intercalados por episódios depressivos maiores em 60-70% dos casos, que podem impactar significativamente a qualidade de vida e o funcionamento do paciente (4,5).

b. Transtorno Bipolar Tipo II:

O Transtorno Bipolar Tipo II (TB-II) é caracterizado pela ocorrência de pelo menos um episódio hipomaníaco e um episódio depressivo maior, sem histórico de episódios maníacos completos. Apesar de ser considerado uma forma mais branda do transtorno, o TB-II pode ser igualmente ou mais incapacitante devido à maior frequência de episódios depressivos, duração dos episódios depressivos, risco de suicídio em comparação com o TB-I e comprometimento funcional durante as fases depressivas. Os episódios hipomaníacos no TB-II apresentam sintomas similares aos maníacos, porém com duração mínima de 4 dias versus 7 dias na mania; ausência de prejuízo funcional grave, sem necessidade de hospitalização e ausência de sintomas psicóticos. Segundo *Phillips e Kupfer (2013)*, os pacientes com TB-II frequentemente passam mais tempo em episódios depressivos do que em eutímia, o que pode resultar em um impacto significativo na qualidade de vida (4,6).

c. Transtorno Ciclotímico:

O Transtorno Ciclotímico representa uma forma mais crônica e menos grave do espectro bipolar, caracterizada por oscilações persistentes do humor que incluem períodos com sintomas hipomaníacos que não preenchem critérios para episódio hipomaníaco completo e períodos com sintomas depressivos que não atingem critérios para episódio depressivo maior. Para o diagnóstico, é necessário que a duração mínima seja de 2 anos em adultos (1 ano em crianças e adolescentes), com sintomas presentes em pelo menos 50% do tempo e períodos assintomáticos não superiores a 2 meses consecutivos (7,8).

As características específicas do Transtorno Ciclotímico incluem um início geralmente insidioso na adolescência ou início da vida adulta, um curso crônico com flutuações contínuas e um risco aumentado de desenvolvimento de Transtorno Bipolar Tipo I ou Tipo II, além de um impacto significativo nas relações interpessoais e no funcionamento ocupacional. O transtorno ciclotímico continua sendo pouco pesquisado e frequentemente diagnosticado incorretamente, levando à confusão sobre sua apresentação clínica e diagnóstico (7,8).

d. Transtorno Bipolar Não Especificado (TB-NOS):

O Transtorno Bipolar Não Especificado (TB-NOS) é uma categoria diagnóstica que descreve casos de transtorno bipolar que não se encaixam nos critérios dos tipos I ou II. Este diagnóstico é um dos mais comuns entre crianças e adolescentes, em que a especificação dos sintomas pode ser atípica ou não rigorosamente definida (9).

Estudos recentes indicam que uma proporção significativa de jovens diagnosticados com TB-NOS pode evoluir para Transtorno Bipolar Tipo I ou Tipo II. A história familiar de transtorno bipolar é relevante, uma vez que a conversão de TB-NOS para tipos mais específicos de transtorno bipolar sugere que o TB-NOS pode representar uma fase inicial ou uma forma menos intensa do transtorno bipolar.(9–11).

Os episódios em TB-NOS geralmente incluem mania, episódios mistos ou hipomania que não atendem aos critérios de duração estabelecidos pelo DSM-IV-TR e pelo DSM-5. (10) Esses episódios, conforme descrito no DSM-5, tendem a se manifestar em idades mais jovens, e a condição é frequentemente caracterizada por períodos de irritabilidade em vez de euforia (12–14).

5.2 Mecanismos da lesão tecidual

A fisiopatologia do Transtorno Bipolar (TB) é complexa e multifatorial, envolvendo alterações em diversos sistemas neurobiológicos (15,16).

Alterações Neuroanatômicas e Funcionais

Estudos de neuroimagem demonstram alterações estruturais significativas em pacientes com TB, incluindo redução do volume em regiões do córtex pré-frontal, especialmente

nas áreas orbitofrontal e ventrolateral, além de alterações no sistema límbico, particularmente na amígdala e no hipocampo. Estas modificações estruturais estão associadas a *déficits* na regulação emocional e no processamento cognitivo (15) A conectividade funcional entre estas regiões também se encontra comprometida, contribuindo para a desregulação do humor característica do transtorno (16).

Neurotransmissores e Sistemas de Sinalização

O TB apresenta alterações significativas nos sistemas de neurotransmissores, principalmente nos Sistemas Monoaminérgico e Glutamatérgico.

Sistema Monoaminérgico: Observa-se desregulação nas vias serotoninérgicas, noradrenérgicas e dopaminérgicas, com alterações nos níveis destes neurotransmissores e na densidade de seus receptores. Durante episódios maníacos, há evidências de hiperatividade dopaminérgica, enquanto nos episódios depressivos ocorre redução da atividade serotoninérgica (17).

Sistema Glutamatérgico: Alterações na neurotransmissão glutamatérgica têm sido consistentemente observadas, com níveis elevados de glutamato em determinadas regiões cerebrais durante episódios de humor, sugerindo um papel importante na fisiopatologia do TB (17).

Neuroplasticidade e Fatores Neurotróficos

O TB está associado a alterações na neuroplasticidade cerebral, incluindo a redução nos níveis do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF, do inglês Brain-Derived Neurotrophic Factor) e de outros fatores neurotróficos. Estas alterações podem contribuir para a atrofia neuronal e redução da resiliência celular observadas no transtorno. Estudos demonstram que o tratamento com estabilizadores do humor pode normalizar parcialmente estes parâmetros (18).

Inflamação e Estresse Oxidativo

Evidências crescentes sugerem um papel importante da inflamação na fisiopatologia do TB. Observa-se aumento de marcadores inflamatórios como interleucinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6) e TNF- α (fator de necrose tumoral alfa), além de alterações em vias de estresse

oxidativo. Este estado pró-inflamatório pode contribuir para a progressão da doença e dano neuronal (19).

Alterações Mitocondriais e Metabolismo Energético

Disfunções mitocondriais e alterações no metabolismo energético cerebral são características importantes do TB. Existem alterações na função mitocondrial, na produção de ATP (adenosina trifosfato) e no metabolismo de cálcio, que podem contribuir para a vulnerabilidade neuronal e progressão da doença, que compromete a neurotransmissão adequada e a plasticidade sináptica, impactando a regulação do humor, a memória e a função executiva (20).

Essa hipótese é corroborada por estudos que evidenciam uma maior frequência de mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), redução na respiração mitocondrial e nos complexos da cadeia de transporte de elétrons, além de níveis diminuídos de fosfatos de alta energia e alterações no pH. Adicionalmente, foram observadas modificações na morfologia mitocondrial e na rede de controle de qualidade mitocondrial, regulação negativa das moléculas de mRNA nuclear e das proteínas envolvidas na respiração mitocondrial, além de um aumento da herança materna na transmissão geracional do TB. (21,22). Estudos recentes sugerem que a incompatibilidade entre os sistemas mitocondrial e nuclear, em conjunto com fatores ambientais, pode resultar em uma dessincronização da maquinaria necessária para o transporte eficiente de elétrons e a produção de energia celular, elevando o risco de desenvolvimento do TB(22,23).

Ritmos Circadianos e Regulação Neuroendócrina

O TB está associado a alterações significativas nos ritmos circadianos e na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA). Observa-se desregulação nos genes do relógio circadiano e alterações nos níveis de cortisol, que podem contribuir para as alterações de humor e sono características do transtorno(24).

A disritmia cronobiológica pode influenciar o TB ao desregular os sistemas responsáveis pela regulação do humor e das emoções, facilitando a manifestação e a progressão da doença (22,25). A perturbação do sono é um dos principais sintomas associados ao ritmo circadiano no

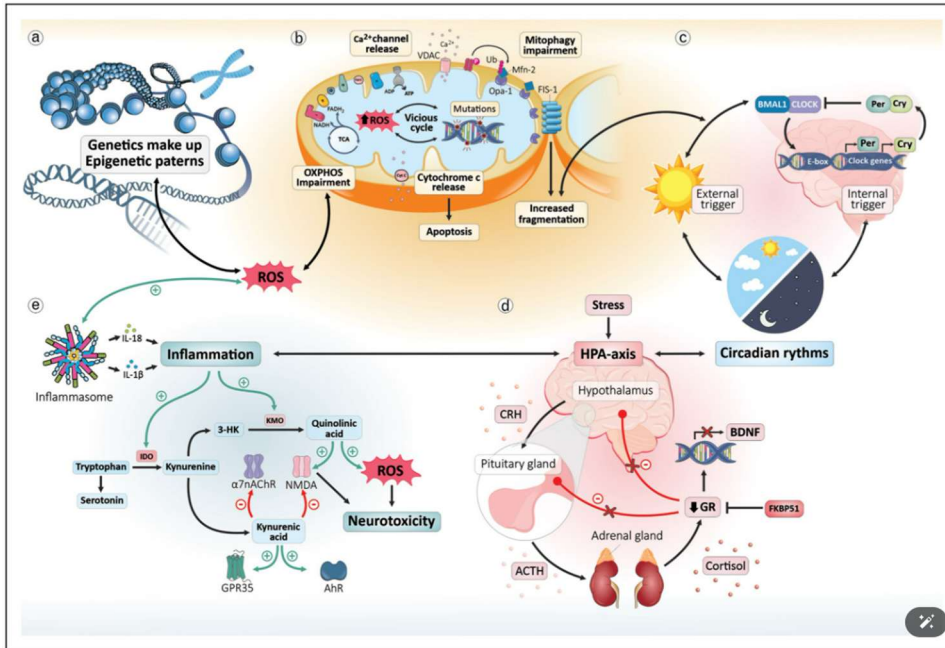
TB, e o risco de recaída em pacientes é significativamente maior quando há relação com distúrbios do sono que afetam esse ritmo circadiano (22).

Fatores Genéticos e Epigenéticos

Estudos genéticos identificaram diversos genes de suscetibilidade para o TB, incluindo genes envolvidos na sinalização de cálcio, na plasticidade sináptica e no metabolismo energético. Além disso, fatores epigenéticos, como metilação do DNA e modificações de histonas, podem modular a expressão gênica em resposta a estressores ambientais (26).

A análise de estudos de associação genômica ampla (GWAS - *Genome-Wide Association Studies*) identificou três genes principais que apresentam fatores de risco genético significativos para o desenvolvimento do TB. O primeiro deles é o gene ANK3, responsável pela codificação da anquirina 3, uma proteína fundamental nos processos de mielinização axonal. O segundo gene identificado é o CACNA1C, que codifica um canal iônico dependente de voltagem do tipo L, cujas funções são bem estabelecidas no desenvolvimento neural e na comunicação sináptica. Por fim, o gene TRANK1, que codifica uma proteína com expressão em diversos tecidos, apresentando particular relevância no tecido cerebral. Estudos demonstram que o tratamento com um estabilizador do humor promove um aumento na expressão deste último gene, sugerindo um possível mecanismo de ação terapêutica (22,27).

Figura 3. Mecanismos neurobiológicos subjacentes ao Transtorno Bipolar (TB)



Fonte: Adaptado de Wartchow et al. (2023)(22).

Legenda: ACTH, hormônio adrenocorticotrófico; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; BD, transtorno bipolar; CRH, hormônio liberador de corticotropina; Ca, cálcio; FKBP51, proteína de ligação FK506 51; Fis-1, proteína de fissão mitocondrial 1; HPA, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; GR, receptor de glicocorticoides; GWAS, estudos de associação genômica ampla; IL, interleucina; IDO, indoleamina 2,3-dioxigenase; KMO, monooxigenase de quinurenina 3; NMDA, N-metil-D-aspartato; OXPHOS, fosforilação oxidativa mitocondrial; P, fósforo; ROS, espécies reativas de oxigênio; 3-HK, 3-hidroxiquinurenina.

Na figura 3 observa-se os mecanismos neurobiológicos subjacentes ao TB que serão explicados a seguir:

(a) O TB apresenta um componente genético e epigenético robusto. Estudos de associação genômica ampla (GWAS) identificaram mais de 60 loci associados ao TB. No entanto, essas variantes ainda não explicam a alta herdabilidade do TB, sugerindo o envolvimento de outros mecanismos, como interações gene-gene e gene-ambiente, por meio de metilação do DNA e alterações em miRNA (22).

(b) Na fisiopatologia do TB, a disfunção mitocondrial é baseada em alterações que afetam a produção de energia, fosforilação oxidativa, formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), danos ao DNA mitocondrial, desequilíbrio de Ca^{2+} , permeabilidade da membrana e comprometimento na dinâmica mitocondrial e mitofagia (22).

(c) Os corticosteroides são secretados ritmicamente com padrões circadianos, e os genes relacionados ao CLOCK regulam diretamente a expressão do receptor de glicocorticoides. Os ritmos circadianos estão relacionados à função mitocondrial, regulando a biogênese, fissão/fusão e mitofagia. Essas alterações podem iniciar um ciclo vicioso em que múltiplos

sistemas e mecanismos agravam e aceleram o comprometimento celular e molecular, a disfunção sináptica e a neurogênese prejudicada, resultando em mudanças estruturais progressivas no cérebro e declínio cognitivo, contribuindo para a neuroprogressão do TB (22).

(d) Mediadores inflamatórios e estresse ativam o eixo HPA (hipotálamo-hipófise-adrenal), resultando em um aumento na secreção de corticosteroides pelo córtex adrenal. No TB, acredita-se que o feedback negativo do cortisol para o hipotálamo e componentes hipofisários esteja prejudicado, resultando em ativação contínua do eixo HPA e liberação excessiva de cortisol. Os receptores de cortisol tornam-se dessensibilizados, com aumento da atividade de mediadores imunológicos pró-inflamatórios e regulação negativa de fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (22).

(e) As ROS podem levar à disfunção mitocondrial, inflamação e mudanças epigenéticas em uma relação bidirecional. A inflamação pode ser responsável por ativar enzimas como a indoleamina 2,3-dioxigenase e a monooxigenase de quinurenina 3 (KMO), deslocando o equilíbrio metabólico da quinurenina em direção a uma neurotoxicidade aumentada (22).

5.3 Epidemiologia

Em um estudo epidemiológico internacional sobre saúde mental, a prevalência de transtornos bipolares revelou-se consistente entre diversas culturas e grupos étnicos. Os dados indicam uma prevalência agregada ao longo da vida de 0,6% para o TB-I, 0,4% para o TB-II, 1,4% para o Transtorno Bipolar Subliminar e 2,4% para o espectro do Transtorno Bipolar. (1,28) Essa prevalência é similar entre homens e mulheres, embora existam diferenças notáveis no curso da doença e na apresentação dos sintomas entre os gêneros (29).

Geralmente, o TB-I manifesta seus primeiros sintomas durante a adolescência tardia ou início da idade adulta, com idade média de início entre 18 e 22 anos. Aproximadamente 5% dos casos são diagnosticados na infância, 28% na adolescência e 53% nas idades de pico de 15-25 (30) O início precoce está frequentemente associado a um pior prognóstico e maior impacto no desenvolvimento psicossocial. No Brasil, a prevalência de rastreamento para TB positivo em ambientes de atenção primária no Brasil é alta, 7,6%, mas somente 2,6% foram reconhecidos por médicos generalistas (31).

Fatores de Risco e Comorbidades

Diversos fatores de risco foram identificados para o desenvolvimento do TB-I:

Genéticos: Estudos com gêmeos demonstram uma herdabilidade estimada entre 70 e 85%, indicando uma forte componente genética (32,33).

Ambientais: Trauma na infância, estresse psicossocial significativo e alterações no ritmo circadiano são fatores de risco bem estabelecidos (34).

Os transtornos de ansiedade, especialmente os ataques de pânico, foram as condições comórbidas mais comuns, apresentando uma prevalência de 62,9%. Em seguida, vieram os transtornos de comportamento, com 44,8%, e os transtornos por uso de substâncias, com 36,6%. Observou-se que as taxas de transtornos comórbidos eram significativamente maiores entre os indivíduos com TB-I (88,2%) e TB-II (83,1%) em comparação com aqueles com Transtorno Bipolar Subliminar (69,1%). No entanto, mesmo entre os pacientes com Transtorno Bipolar Subliminar, as chances de apresentar transtornos comórbidos permaneciam significativamente elevadas em relação àqueles sem TB (28).

Impacto Socioeconômico

O TB-I está associado a um impacto socioeconômico significativo, incluindo uma redução na expectativa de vida de 12 a 20 anos, uma redução da produtividade no trabalho, com um peso de produtividade de 79,9% e custos diretos e indiretos estimados em mais de US\$ 200 bilhões anualmente nos Estados Unidos. Os principais fatores que contribuíram para os custos excedentes foram a assistência, representando 36%, os custos diretos de saúde, que corresponderam a 21%, e o desemprego, com uma participação de 20% (35).

Mortalidade e Suicídio

O risco de suicídio bem-sucedido é de 20 a 30 vezes maior do que na população em geral, sendo que o maior risco foi observado em indivíduos com Transtorno Bipolar Tipo II. A herdabilidade do suicídio consumado é estimada em cerca de 40%, e alguns genes relacionados aos principais sistemas neurotransmissores têm sido associados ao suicídio (36).

5.4 Tratamento

Princípios Gerais do Tratamento

O lítio é amplamente reconhecido como o padrão-ouro no tratamento do Transtorno Bipolar tipo I (TB-I), sendo a opção de primeira linha tanto para o controle dos episódios agudos quanto para a prevenção de recaídas. Sua eficácia superior na estabilização do humor e na redução do risco de suicídio o torna a base do tratamento farmacológico, devendo ser administrado com monitoramento regular para garantir segurança e adesão a longo prazo (38).

Dada a complexidade e a natureza crônica do TB-I, o tratamento deve ser estruturado em duas etapas essenciais: a fase inicial, voltada para o manejo dos episódios agudos, sejam eles maníacos ou depressivos, e a fase de manutenção, cujo objetivo é prevenir novos episódios e proporcionar estabilidade ao paciente. Embora o lítio seja a escolha principal, existem outras opções terapêuticas disponíveis, incluindo anticonvulsivantes como o valproato e a lamotrigina, além de antipsicóticos atípicos como a quetiapina e o aripiprazol, que podem ser indicados conforme o perfil clínico do paciente e a resposta ao tratamento (38).

A farmacoterapia é a principal modalidade terapêutica, mas deve ser acompanhada com a interação entre a equipe de saúde e o paciente, fundamental para garantir a adesão ao tratamento e a eficácia das intervenções (37).

Tratamento do Episódio Maníaco

O tratamento do episódio maníaco deve ser iniciado rapidamente, com o objetivo de controlar os sintomas e restaurar o equilíbrio do humor do paciente. A primeira linha de tratamento envolve a combinação de um estabilizador de humor, como o carbonato de lítio ou o ácido valpróico, com um antipsicótico, como a risperidona ou a olanzapina. Essa combinação tem se mostrado eficaz na redução dos sintomas maníacos e na prevenção de comportamentos autodestrutivos. A duração do tratamento da fase aguda varia de 8 a 24 semanas, dependendo da gravidade dos sintomas e da resposta ao tratamento. É importante monitorar o paciente continuamente durante essa fase, avaliando o risco de comportamento agressivo e a capacidade de adesão ao tratamento (37).

Tratamento do Episódio Depressivo

O manejo do episódio depressivo no TB-I é igualmente importante e deve ser abordado com atenção. O tratamento preferencialmente deve ser realizado em monoterapia, utilizando medicamentos como o carbonato de lítio, a quetiapina ou a lamotrigina, que têm demonstrado eficácia na melhora dos sintomas depressivos. Em casos de refratariedade, pode-se considerar a associação de fluoxetina com estabilizadores de humor ou antipsicóticos. A duração do tratamento para episódios depressivos também varia entre 8 e 24 semanas, com o objetivo de alcançar a remissão total dos sintomas. A avaliação da resposta clínica deve ser realizada regularmente, garantindo que o paciente receba o suporte necessário durante este período crítico (37).

Tratamento de Manutenção

O objetivo principal dessa fase é evitar a recorrência de episódios maníacos ou depressivos, assegurando a estabilidade do humor do paciente. O carbonato de lítio é considerado a primeira escolha para a manutenção, devido à sua eficácia comprovada na prevenção de episódios futuros. Outros medicamentos, como o ácido valpróico e a lamotrigina, também são utilizados, dependendo das necessidades individuais do paciente. A duração do tratamento de manutenção não pode ser previamente determinada, devendo ser continuada indefinidamente, com ajustes baseados na resposta clínica e na tolerabilidade dos medicamentos (37).

Intervenções Psicossociais

Além da farmacoterapia, as intervenções psicossociais são importantes para o manejo eficaz do TB-I. A psicoeducação é uma abordagem que informa o paciente sobre a natureza do transtorno, os sinais precoces de recaída e as estratégias de autocuidado. Essa educação melhora a adesão ao tratamento e empodera o paciente a reconhecer e gerenciar seus sintomas. Além disso, abordagens psicoterápicas, como a terapia focada na família, a terapia cognitivo-comportamental e a terapia interpessoal, são recomendadas em todas as fases do tratamento, contribuindo para a melhora das taxas de remissão e oferecendo suporte emocional e psicológico ao paciente e sua família (37).

Monitorização

A monitorização contínua é importante no tratamento do TB-I. Antes do início de qualquer medicamento, é importante realizar uma avaliação médica completa para descartar contraindicações e identificar potenciais efeitos adversos. Durante o tratamento, a reavaliação clínica deve ser realizada mensalmente, com foco na resposta terapêutica, na tolerabilidade e na adesão ao tratamento. Exames laboratoriais periódicos são necessários, dependendo do medicamento utilizado, para garantir a segurança do paciente e ajustar o tratamento conforme necessário. Este acompanhamento é fundamental para maximizar os benefícios do tratamento e minimizar os riscos associados ao uso de medicamentos (38).

Disparidades no Acesso ao Tratamento

Estudos epidemiológicos revelam significativas disparidades no acesso ao tratamento para o Transtorno Bipolar Tipo I (TB-I), com apenas 50% a 60% dos pacientes recebendo tratamento adequado. O atraso médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico correto varia de 5 a 10 anos, e existem disparidades consideráveis no acesso ao tratamento, que estão relacionadas a fatores socioeconômicos e geográficos (38).

5.5 Tecnologia avaliada

O Carbonato de Lítio é considerado o tratamento padrão-ouro utilizado no TB na psicofarmacologia moderna. Desde sua descoberta, este medicamento tem demonstrado eficácia tanto no tratamento de episódios agudos quanto na terapia de manutenção, estabelecendo-se como primeira escolha no manejo do TB (39).

O mecanismo de ação do lítio é complexo, envolvendo diversos processos moleculares e celulares. No âmbito da modulação de neurotransmissores, o medicamento atua regulando a liberação de mensageiros químicos como serotonina e noradrenalina, além de modular a sensibilidade dos receptores neuronais (40) A sua ação se estende à interferência na cascata do fosfatidilinositol e na atividade da proteína G, processos importantes para a homeostase neuronal. As propriedades do lítio incluem as neuroprotetoras, promovendo o aumento de fatores neurotróficos, reduzindo o estresse oxidativo, diminuindo a apoptose neuronal e estimulando a neurogênese (41) Segundo as diretrizes da *International Society for Bipolar*

Disease - ISBD, o carbonato de lítio apresenta capacidade de regular o ritmo circadiano, modulando os genes e estabilizando os ritmos circadianos frequentemente alterados no TB (42).

As indicações terapêuticas do Carbonato de Lítio são amplas e muito bem estabelecidas. De acordo com as diretrizes *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/ International Society for Bipolar Disorders - CANMAT/ISBD*, no tratamento da fase maníaca, o medicamento atua efetivamente no controle dos sintomas agudos, prevenindo novos episódios e reduzindo a intensidade dos sintomas apresentados. Sua eficácia se estende à prevenção de episódios depressivos, onde demonstra capacidade significativa de diminuir tanto a frequência quanto a intensidade destes episódios, além de reduzir consideravelmente o risco de suicídio, contribuindo para um melhor prognóstico a longo prazo (43).

A segurança e eficácia do tratamento com Carbonato de Lítio dependem fundamentalmente de uma monitorização adequada e regular. Conforme estabelecido no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde do Brasil (2016), os níveis séricos do medicamento devem ser mantidos dentro da faixa terapêutica de 0,6 a 1,2 mEq/L, com monitorização mais intensa durante o início do tratamento. Os ajustes da dose são realizados com base na resposta clínica e nos níveis séricos observados (37).

As diretrizes da *International Society for Bipolar Disorders- ISBD* enfatizam a importância das avaliações periódicas que incluam o monitoramento da função renal, tireoidiana, níveis de eletrólitos séricos e função cardíaca (42). A utilização do Carbonato de Lítio deve ser sempre conduzida por profissionais especializados, com acompanhamento regular e individualizado. O sucesso do tratamento depende não apenas da prescrição adequada, mas também da adesão do paciente e do monitoramento constante dos parâmetros clínicos e laboratoriais (43). Comprimidos matriciais de liberação sustentada contendo 450 mg de carbonato de lítio proporcionam administração suave e prolongada, prevenindo altos níveis de pico no sangue e promovendo a adesão do paciente durante a terapia de manutenção (44).

5.6 Tecnologias comparadoras

O carbonato de lítio 300mg, disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS) por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF), representa um marco fundamental no tratamento do Transtorno Bipolar tipo I (TB-I). Este medicamento, considerado padrão-ouro

no tratamento do TB-I, demonstra eficácia clínica significativa tanto na fase aguda quanto na manutenção do tratamento (45).

O ácido valpróico (divalproato) é amplamente utilizado como comparador do lítio no tratamento da mania aguda e apresenta eficácia comprovada nessa fase do transtorno bipolar. De acordo com McIntyre et al. (2020), o divalproato é eficaz no manejo da mania aguda, embora sua eficácia na depressão bipolar e na prevenção de recorrências não esteja bem estabelecida. Evidências sugerem que o divalproato pode ser particularmente útil em apresentações clínicas complexas, como episódios mistos e em pacientes com ciclagem rápida. No entanto, seu uso está associado a efeitos adversos relevantes, incluindo ganho de peso, sedação, tremores, alterações cognitivas e disfunção metabólica.

A carbamazepina representa uma alternativa, pois o medicamento demonstra eficácia no tratamento da mania aguda e na prevenção de novos episódios, no entanto, seu uso apresenta desvantagens, como a maior complexidade no manejo clínico devido às extensas interações medicamentosas, que podem comprometer a eficácia de outros fármacos psicotrópicos e reduzir a aderência ao tratamento. Além disso, a carbamazepina exige monitorização hematológica regular devido ao risco de leucopenia, agranulocitose e hepatotoxicidade, tornando seu uso menos conveniente em comparação a outras opções estabilizadoras de humor (46).

A lamotrigina destaca-se principalmente na prevenção de episódios depressivos do Transtorno Bipolar (TB), diferenciando-se do lítio e do valproato, que possuem maior eficácia na mania. No entanto, sua principal desvantagem é a eficácia limitada no tratamento da mania aguda, o que restringe seu uso como monoterapia em algumas situações. Além disso, a lamotrigina exige titulação lenta da dose para reduzir o risco de reações dermatológicas graves, incluindo a Síndrome de Stevens-Johnson, o que pode atrasar o início do efeito terapêutico e impactar a adesão ao tratamento (47).

Apesar das opções disponíveis atualmente, o lítio se destaca como a opção mais robusta e completa no tratamento do TB, sendo superior na prevenção do suicídio e apresentando efeitos neuroprotetores únicos que não são observados em outros estabilizadores de humor. Embora o ácido valpróico demonstre eficácia semelhante ao lítio na mania aguda, sua utilização pode ser limitada devido a um perfil de efeitos colaterais menos favorável a longo prazo, além de não oferecer o mesmo impacto na prevenção do suicídio. A lamotrigina, por sua vez, apresenta vantagem na prevenção de episódios depressivos, mas sua eficácia limitada na mania

aguda e a necessidade de titulação lenta restringem seu uso como primeira escolha em monoterapia. Já a carbamazepina surge como uma alternativa eficaz para pacientes que não respondem adequadamente ao lítio, porém exige monitorização rigorosa devido às interações medicamentosas e ao risco de efeitos hematológicos. Dessa forma, o lítio mantém sua posição de padrão-ouro no manejo do TB, oferecendo uma combinação única de eficácia, prevenção de recaídas e benefícios neuroprotetores (48).

Os antipsicóticos atípicos como quetiapina, olanzapina e aripiprazol, têm ganhado espaço como estabilizadores do humor. Estes medicamentos apresentam eficácia tanto na fase aguda quanto na manutenção, podendo ser utilizados em monoterapia ou em combinação com estabilizadores tradicionais (42).

Em relação à segurança e monitorização estudos enfatizam diferenças importantes entre os estabilizadores do humor. O lítio requer uma monitorização regular dos níveis séricos, além da avaliação da função renal e tireoidiana. O valproato necessita de acompanhamento da função hepática e dos parâmetros hematológicos, enquanto a carbamazepina exige monitorização hematológica e atenção especial às interações medicamentosas. A lamotrigina, por sua vez, requer uma titulação lenta para minimizar o risco de reações cutâneas (1) Uma revisão sistemática aponta que a escolha do estabilizador deve ser individualizada, levando em consideração o padrão dos episódios, seja ele predominantemente maníaco ou depressivo, a presença de sintomas psicóticos, comorbidades médicas, histórico de resposta prévia e, por fim, a preferência do paciente e sua aderência ao tratamento (5).

As diretrizes mais recentes da ISBD reconhecem a importância dos demais estabilizadores no arsenal terapêutico, mas mantêm o lítio como primeira escolha para a maioria dos pacientes. Os autores enfatizam que a disponibilidade de múltiplas opções que permitem uma abordagem mais personalizada do tratamento, considerando as características específicas de cada paciente e a apresentação clínica do transtorno (42).

Estudo publicado por Miura et al. (2014) demonstra que a combinação de estabilizadores pode ser necessária em casos refratários, destacando a importância de conhecer as peculiaridades de cada medicamento para otimizar as estratégias terapêuticas. Os autores ressaltam que, apesar dos avanços no desenvolvimento de novos fármacos, o lítio permanece como referência na avaliação de novos tratamentos para o TB (49).

5.7 Vantagens e desvantagens da tecnologia avaliada em relação às tecnologias utilizadas

A apresentação de carbonato de lítio 300mg, atualmente disponível no SUS, requer múltiplas administrações diárias para atingir as doses terapêuticas necessárias, que geralmente variam entre 900 e 1200mg/dia, divididas em duas ou três tomadas. A adesão ao tratamento com lítio é um desafio, com taxas de adesão variando entre 18% e 47%. A adesão tende a ser melhor em regimes que requerem menos comprimidos por dia, como observado em pacientes que tomavam menos comprimidos (50,51).

Um aspecto importante do tratamento com lítio 300mg refere-se à janela terapêutica estreita, que exige monitoramento regular dos níveis séricos. Os níveis terapêuticos ideais situam-se entre 0,6 e 1,2 mEq/L, sendo que a necessidade de múltiplas tomadas diárias pode resultar em maiores flutuações destes níveis, potencialmente aumentando o risco de efeitos adversos ou subdosagem (42).

Estudos longitudinais demonstram que o lítio apresenta eficácia superior na prevenção de recaídas tanto maníacas quanto depressivas, além de seu efeito anti-suicida. A formulação atual de 300mg, embora efetiva, pode apresentar desafios relacionados à farmacocinética, especialmente quanto às oscilações dos níveis séricos ao longo do dia (39).

A efetividade do tratamento está relacionada à adesão terapêutica, e dados recentes indicam que regimes posológicos mais simplificados tendem a apresentar melhores taxas de aderência (50,51). No contexto do SUS, onde o acompanhamento dos pacientes ocorre em intervalos regulares, a otimização da posologia poderia contribuir para melhores desfechos clínicos.

Os efeitos colaterais mais comumente relatados com o uso do lítio 300mg incluem tremor, sede excessiva, poliúria e ganho de peso. A incidência e intensidade destes efeitos podem ser influenciadas pelas flutuações dos níveis séricos decorrentes das múltiplas administrações diárias necessárias com esta apresentação (52).

Contrapondo, o carbonato de lítio de liberação controlada (CR) 450mg representa um avanço significativo no tratamento do Transtorno Bipolar (TB), oferecendo vantagens farmacocinéticas e clínicas importantes em comparação com a formulação convencional de 300mg. Esta apresentação incorpora tecnologia farmacêutica que permite uma liberação

gradual do princípio ativo, resultando em níveis séricos mais estáveis ao longo do período de 24 horas (50,51).

Estudos farmacocinéticos comparativos demonstram que a formulação CR 450mg proporciona um perfil de absorção mais uniforme, com picos plasmáticos menos pronunciados em comparação com a formulação convencional. Esta característica resulta em uma redução significativa de 35% na flutuação dos níveis séricos, contribuindo para uma menor incidência de efeitos adversos dose-dependentes (53).

A simplificação do regime posológico, possibilitada pela formulação CR 450mg, permite uma administração única diária em casos selecionados ou, no máximo, duas tomadas diárias, em contraste com as três tomadas frequentemente necessárias com a apresentação convencional. Esta otimização posológica correlaciona-se com taxas de adesão significativamente maiores, atingindo uma adesão terapêutica de 85% em estudos longitudinais de 12 meses (54).

Em relação aos eventos adversos, o carbonato de lítio CR 450mg foi associado a uma menor incidência desses eventos. Um estudo observacional que avaliou 47 pacientes obteve melhores resultados favor do carbonato de lítio CR 450mg comparado ao uso do carbonato de lítio 300mg com 9,1% versus 18,3% (55).

A estabilidade dos níveis séricos proporcionada pela formulação CR 450mg também se reflete na função renal. Estudos comparativos de longo prazo demonstram uma menor variação na taxa de filtração glomerular e menor incidência de poliúria, aspectos particularmente relevantes considerando o uso prolongado característico da terapia com lítio (56).

Do ponto de vista da efetividade clínica, a formulação CR 450mg mantém a eficácia do lítio no controle dos episódios afetivos, com a vantagem adicional de apresentar menor variabilidade na resposta terapêutica devido à maior estabilidade dos níveis séricos (55).

5.8 Descrição de custos das tecnologias avaliadas

Os custos utilizados nesse dossiê foram obtidos por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde (MS), acessado em 22 de abril de 2025, descritos na Tabela 1 a seguir.

Tabela 1. Preço dos medicamentos.

Tecnologia	Custo unitário	Quantidade	Custo total	Referência
Lítio CR	R\$ 0,52	60	R\$ 31,20	
Lítio LI	R\$ 0,35	90	R\$ 31,50	BPS
Propranolol 40 mg	R\$ 0,06	60	R\$ 3,60	BPS

Fonte: Elaboração Própria.

5.9 Recomendação das Agências de ATS Internacionais

Foi realizada a busca nas agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) com os termos “Bipolar Disorder” AND “Controlled-Release Lithium Carbonate”. A busca encontrou registro para as agências NICE (Inglaterra), CDA (Canadá) PBS (Austrália), e HAS (França), os resultados são descritos a seguir e no Quadro 1.

National Institute for Health and Care Excellence – NICE

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* reconhece o carbonato de lítio como uma opção de primeira linha no tratamento do Transtorno Bipolar . De acordo com as diretrizes do NICE para o manejo desse transtorno (CG185), o lítio é recomendado tanto para o tratamento agudo quanto para a manutenção. O medicamento está disponível no *National Health Service (NHS)*, o que garante seu acesso a pacientes que necessitam desse tratamento essencial. Não há especificação das dosagens e da forma farmacêutica.

Canada’s Drug Agency – CDA

A *Canada’s Drug Agency (CDA)* reconhece o carbonato de lítio como um tratamento estabelecido e de primeira linha para o Transtorno Bipolar tipo I. O medicamento está incluído nas listas provinciais de medicamentos do Canadá e é coberto pelos planos de saúde públicos provinciais. Não há especificação das dosagens e da forma farmacêutica.

Haute Autorité de Santé – HAS

Na França, a *Haute Autorité de Santé* (HAS) inclui o carbonato de lítio de liberação prolongada na lista de medicamentos reembolsáveis, considerando-o um tratamento de referência para o Transtorno Bipolar . O uso do lítio requer monitoramento regular dos níveis séricos para garantir a segurança do paciente.

The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS

No contexto australiano, o carbonato de lítio está listado no *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), que é o sistema de reembolso de medicamentos do país. Ele é coberto pelo PBS para o tratamento do Transtorno Bipolar , incluindo a formulação de liberação controlada de 450mg. A prescrição do lítio requer monitoramento regular dos níveis séricos, assegurando a segurança e eficácia do tratamento para os pacientes.

Quadro 1. Agências internacionais.

Agência	País	Recomendação
<i>National Institute for Health and Care Excellence – NICE</i>	Inglaterra e País de Gales	Favorável à incorporação
<i>Canada’s Drug Agency – CDA</i>	Canadá	Favorável à incorporação
<i>Haute Autorité de Santé- HAS</i>	França	Favorável à incorporação
<i>The Pharmaceutical Benefits Scheme – PBS</i>	Austrália	Favorável à incorporação

Fonte: Elaboração própria.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O presente documento segue as recomendações preconizadas nos documentos expedidos pelo Ministério da Saúde (57,58) os quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal, análise de qualidade metodológica e certeza na evidência disponível.

6.1 Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico Científico é avaliar a efetividade e segurança do Carbonato de Lítio CR 450mg no tratamento de pacientes com Transtorno Bipolar do tipo 1.

6.2 Pergunta de pesquisa

Com o intuito de torná-lo transparente e consistente, este parecer técnico-científico foi norteado pelo acrônimo PICOS.

PERGUNTA CLÍNICA

Qual é a eficácia e segurança do uso do carbonato de lítio CR 450mg (liberação controlada) no tratamento de pacientes com Transtorno Bipolar do tipo 1 comparado ao carbonato de lítio 300mg (liberação imediata)?

A pergunta de pesquisa foi construída no formato acrônimo PICOS, para busca e seleção de evidência, conforme o Quadro 2.

Quadro 2. Acrônimo PICOS.

PICOS	
P	Pacientes com Transtorno Bipolar do tipo I – (TB-I)
I	Carbonato de lítio CR 450mg de liberação prolongada
C	Carbonato de lítio 300mg de liberação imediata ou placebo
O	<p>Primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Remissão completa dos episódios de humor recorrente; -Remissão completa dos episódios agudos de mania e depressão; -Manutenção: Prevenção de episódio de humor, mania e depressão bipolar; -Adesão ao tratamento. <p>Secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Eventos adversos -Tolerabilidade.
S	Revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.

Fonte: Elaboração própria.

6.3 Critérios de elegibilidade

Considerou-se todos os estudos do tipo revisão sistemática com ou sem meta-análise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais que avaliaram os desfechos primários (remissão completa dos episódios de humor recorrente, remissão completa dos episódios agudos de mania e depressão e manutenção, prevenção de episódio de humor, mania e depressão bipolar, e aderência ao tratamento) e secundários (eventos adversos e tolerabilidade). Mais detalhes dos critérios de elegibilidade estão descritos a seguir:

6.3.1 Critérios de inclusão

Estudos que incluíram:

- Pacientes com Transtorno Bipolar do tipo 1 (tratamento inicial ou de manutenção);
- Carbonato de lítio CR 450mg ou a menção do uso do carbonato de lítio de liberação prolongada, sustentada ou controlada;
- Carbonato de lítio 300mg ou a menção de carbonato de lítio de liberação imediata;

- Estudos que não mencionaram as doses do carbonato de lítio, mas que na metodologia indicasse que o paciente realizou uma ou mais administrações no qual a dose final se interpreta ser a utilização do carbonato de lítio 450mg CR. Este critério foi estabelecido, visto que os medicamentos controlados apresentam sistemas matriciais que não permitem seu fracionamento;
- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, estudos de coortes prospectivas ou retrospectivas, e ensaios clínicos randomizados que realizasse a comparação do carbonato de lítio CR 450mg versus carbonato de lítio 300mg ou placebo.

6.3.2 Critérios de exclusão

- Resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos, estudos *in vitro*;
- Estudos publicados em caracteres não-romanos;
- Estudos com dados incompletos, não sendo possível a extração de dados;
- Estudos que realizasse a comparação do carbonato de lítio 300 mg (como intervenção) versus placebo ou outros comparadores.

6.4 Fontes de informação e estratégias de busca

Para realização da revisão sistemática seguimos as recomendações preconizadas pela Colaboração Cochrane e foi descrita conforme *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)(59). A partir dos acrônimos PICOS foram propostas estratégias de buscas para PubMed (60), Embase (61) e a Cochrane Library (62). Os descritores utilizados foram “*Bipolar Disorder*”; “*Controlled-Release Lithium Carbonate*”; “*Lithium Carbonate*”. Esses termos foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR sempre que necessário. O ANEXO I traz as estratégias de buscas completas. A pesquisa foi realizada em 18 outubro 2024, sem uso de qualquer tipo de filtro. Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

6.5 Seleção dos estudos

Após a realização das buscas nas bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos e as duplicatas removidas. Em seguida, dois revisores realizaram uma primeira etapa de triagem, utilizando a ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review* (63), que se refere à leitura de títulos e resumos dos registros reunidos para identificar aqueles potencialmente elegíveis para as pesquisas.

Todas as referências com a menor indicação de preenchimento dos critérios de inclusão seguiram para a próxima etapa. Em uma segunda fase, dois revisores revisaram os artigos e realizaram a fase de leitura na íntegra do texto, verificando a concordância com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos. O anexo II apresenta a lista dos estudos excluídos. Para ilustrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma foi elaborado para sintetizar as evidências e foi apresentado juntamente aos resultados.

6.6 Extração de dados

Os dados foram extraídos por dois revisores em planilha no Microsoft Office Excel®. Os principais dados extraídos foram:

Características dos estudos, intervenções e participantes: autor; ano; país; delineamento do estudo; características gerais da população; número de participantes e comparador.

Desfechos e resultados: na extração dos dados dos desfechos, coletou-se as pontuações médias (média final ou média da variação), os desvios-padrão intragrupo e entre grupos, além do tamanho das amostras dos estudos, quando disponíveis nos estudos.

6.7 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

O risco de viés foi avaliado de acordo com o delineamento do estudo, por um único avaliador. As revisões sistemáticas foram avaliadas por meio do AMSTAR 2 checklist - *Quality Assessment for Systematic Reviews*, uma ferramenta composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa (64).

Os ensaios clínicos randomizados incluídos para análise foram submetidos à avaliação de qualidade metodológica por meio da ferramenta da Colaboração Cochrane RoB 2.0 - *A revised tool to assess risk of bias in randomized trials*, sendo que esta ferramenta avalia potenciais vieses para cada desfecho e os resultados são graduados como baixo, incerto ou alto risco de viés (65).

6.8 Análise dos dados

A síntese dos dados foi realizada com base na representação individual do estudo incluído. As características do estudo e dos participantes foram apresentadas de forma narrativa e por estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e DP ou mediana), incluindo Tabelas para o auxílio na apresentação dos resultados.

Os resultados narrativos descritos por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de Tabelas de características, resultados e potenciais modificadores (delineamento do estudo, tempo de seguimento, idade e tempo de diagnóstico dos participantes). Não foi possível a realização de meta-análise dos desfechos devido a heterogeneidade dos dados apresentados.

6.9 Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita de acordo com as recomendações do GRADE- *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (66). A qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito. Ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

6.10 Resultados

6.10.1 Estudos selecionados

A busca sistemática identificou 1.028 registros. Depois de remoção de duplicatas, 568 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 45 registros foram excluídas após leitura na íntegra. Um total de 03 estudos foram incluídos para análise desse dossiê: duas revisões sistemáticas e um ECR. O processo de seleção dos estudos encontra-se representado no fluxograma da Figura 4.

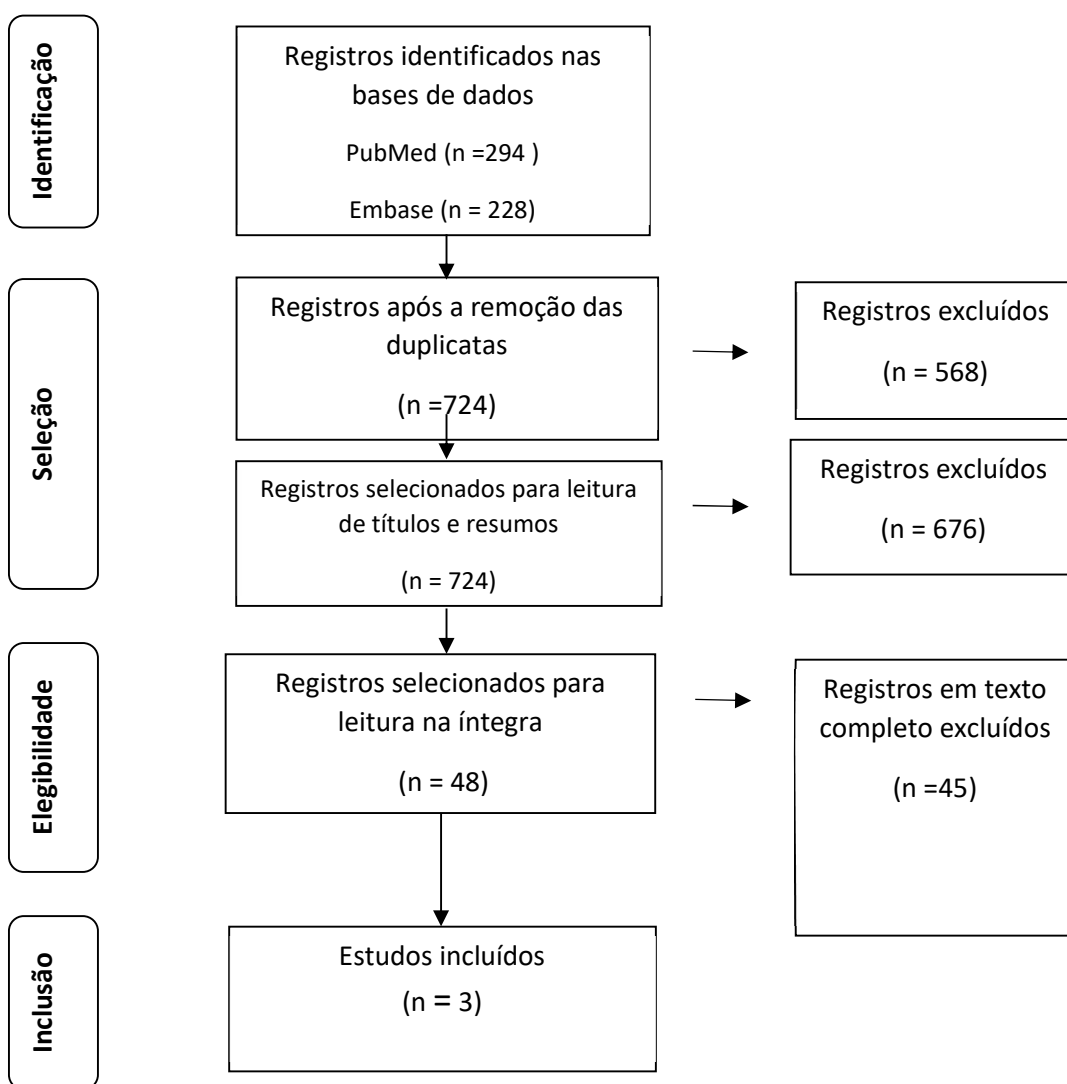


Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos

Fonte: Elaboração própria.

6.10.2 Caracterização dos estudos incluídos

Os estudos analisados incluíram um total de 613 pacientes com Transtorno Bipolar em tratamento com lítio, publicados em 2022. Em relação ao desenho metodológico, foram selecionados um ensaio clínico randomizado e duas revisões sistemáticas.

A maioria dos estudos concentrou-se na avaliação de diferentes aspectos da terapêutica com lítio, incluindo a comparação entre regimes posológicos distintos (dose única versus múltiplas doses diárias). Foram comparados o carbonato de lítio de liberação controlada e o carbonato de lítio de liberação imediata. As doses diárias de lítio variaram aproximadamente entre 300 mg e 1800 mg, sendo ajustadas conforme a necessidade clínica de cada paciente.

Os principais desfechos avaliados abrangeram a eficácia no controle dos sintomas do humor, a segurança do tratamento, a adesão dos pacientes, a ocorrência de eventos adversos (com destaque para o tremor induzido por lítio), além de parâmetros farmacocinéticos e mortalidade.

O tempo de seguimento dos estudos variou de períodos mais curtos, de 6 meses, até acompanhamentos prolongados de aproximadamente 6,9 anos. O maior estudo analisado incluiu 478 pacientes (68), enquanto o menor avaliou 65 pacientes (67).

Estudo de **McGrane et al., 2022** (67)

McGrane et al. (2022) (69) conduziram uma revisão sistemática com 65 pacientes em diálise com insuficiência renal crônica tratados com lítio para Transtorno Bipolar ou outros distúrbios do humor. As doses de lítio foram ajustadas para níveis plasmáticos seguros e eficazes em pacientes com comprometimento renal. O tempo de seguimento e os estudos incluídos variaram em duração. As análises focaram na estabilidade do humor, função renal, mortalidade e eventos adversos. Os desfechos principais foram controle de sintomas de humor e segurança renal.

Estudo de **Pompili et al., 2022** (68)

Pompili et al. (2022) (69) realizaram uma revisão sistemática que incluiu 478 pacientes bipolares tratados com lítio em diferentes formulações (liberação imediata - IR e liberação

controlada - CR). O objetivo principal foi comparar os efeitos farmacocinéticos, a função renal, os efeitos adversos e a adesão ao tratamento entre as duas formulações.

Estudo de *Pelacchi et al. (2022)* (69)

Pelacchi et al. (2022) (69) conduziram um ensaio clínico randomizado multicêntrico, aberto e paralelo na Itália com 70 pacientes bipolares que apresentavam tremor induzido por lítio de intensidade ≥ 2 na escala UKU. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um que utilizou lítio prolongado (PR) (660–1320 mg/dia, 1–2 doses/dia, durante 12 semanas) e outro que utilizou lítio imediato (IR) (300–1800 mg/dia, 2–6 doses/dia, durante 12 semanas). O estudo teve como desfechos principais a melhoria do tremor e a satisfação com o tratamento.

A caracterização dos estudos incluídos encontra-se detalhada no Quadro 3.

Quadro 3. Caracterização dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento	Local	N	População	Intervenção (dose, frequência e duração)	Comparador (dose, frequência e duração)
McGrane et al. 2021(67)	Revisão sistemática	NA	65	Pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, usando lítio para transtorno bipolar ou distúrbios de humor	Lítio (doses variadas, ajustadas para insuficiência renal)	Placebo ou controle padrão sem lítio
Pompili et al. 2022(68)	Revisão sistemática	NA	A revisão incluiu 478 pacientes com transtorno bipolar tratados com lítio em várias formulações (liberação imediata e liberação sustentada).	Pacientes bipolares tratados com lítio	Grupo SR: Lítio em liberação sustentada	Grupo IR: Lítio imediato
Pelacchi et al. (2022) (69)	ECR multicêntrico, aberto, paralelo	Itália	70 pacientes bipolares com tremor induzido por lítio de intensidade ≥ 2 na escala UKU, com idades entre 18 e 65 anos. Todos estavam em tratamento otimizado com lítio liberação imediata e tinham uma pontuação ≤ 10 no MADRS e ≤ 12 no YMRS.	Pacientes bipolares intolerantes ao lítio IR	Grupo PR: Lítio prolongado (660–1320 mg/dia, 1–2 doses/dia, durante 12 semanas)	Grupo IR: Lítio imediato (300–1800 mg/dia, 2–6 doses/dia, durante 12 semanas)

Legendas: ECR - Ensaio Clínico Randomizado; DP – Desvio Padrão; IR – immediate release (liberação imediata); SR - sustained release (liberação sustentada); PR – prolonged release (liberação prolongada); NA – Não aplicável. Fonte: Elaboração própria.

6.10.3 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas do estudo McGrane et al., 2021(69) e Pompili et al. 2022(68) foi realizada pela ferramenta AMSTAR-II. A avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado realizado pelo Pelacchi, 2022 (69) foi realizada pela ferramenta RoB-2.0 para cada desfecho. O estudo de Pelacchi et al. (2022) (69) avaliou a eficácia e segurança do lítio de liberação imediata (Li-IR) em comparação com o lítio de liberação prolongada (Li-CR) no tratamento de pacientes com transtorno bipolar. A análise do risco de viés aponta para um alto risco global, principalmente devido às limitações metodológicas importantes, como o desenho aberto (open-label) e a dependência de desfechos baseados em autorrelato dos pacientes. Embora o estudo tenha apresentado alguns aspectos positivos, como o adequado manejo de dados faltantes, as principais fontes de viés comprometem a validade interna dos resultados. Os resultados com as justificativas são apresentados no Quadro 4 e na Figura 5.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do Estudo Pelacchi et al (2022) (69) pela RoB 2.0.

Tipo de viés	Justificativa
Viés Decorrente do Processo de Randomização	<p>Algumas Preocupações</p> <p>Justificativa: O estudo menciona que foi randomizado, mas não descreve o método de geração da sequência. Não há informação sobre o sigilo de alocação. Os grupos eram comparáveis nas características basais, sem desequilíbrios importantes.</p>
Viés Devido a Desvios das Intervenções Pretendidas	<p>Algumas Preocupações</p> <p>Justificativa: Estudo aberto (<i>open-label</i>) - participantes e equipe cientes da intervenção. Autores mencionam que não foi possível mascarar os medicamentos devido às diferentes apresentações. Apesar de ter um avaliador cego para desfechos, o conhecimento da intervenção pode ter influenciado o comportamento dos participantes. Foi utilizada análise por intenção de tratar modificada (mITT).</p>
Viés Devido a Dados Faltantes dos Desfechos	<p>Baixo Risco</p> <p>Justificativa: Apesar de ocorrer perdas diferentes entre os grupos (4 no grupo Li-IR vs 10 no grupo Li-CR), foi utilizado análise por intenção de tratar modificada (mITT). Foi utilizado o método LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i>) para lidar com dados faltantes. As</p>

	razões para descontinuação foram relatadas e a taxa de retenção razoável (>75% completaram o estudo)
Viés na Mensuração dos Desfechos: Tremor induzido pelo lítio	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Tremor de longo prazo	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Sintomas de poliúria/polidipsia	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Sintomas maníacos (YMRS)	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Sintomas depressivos (MADRS)	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Questionário TSQM (versão II) _ Satisfação com o tratamento	Alto Risco Justificativa: Desfechos eram auto-relatados pelos pacientes que sabiam qual tratamento estavam recebendo.
Viés na Mensuração dos Desfechos: Segurança	Algumas Preocupações Justificativa: Apesar de ter um avaliador cego para desfechos, o conhecimento da intervenção pode ter influenciado o comportamento dos participantes.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Tremor induzido pelo lítio	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Tremor de longo prazo	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os

	desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Sintomas de poliúria/polidipsia	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Sintomas maníacos (YMRS)	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Sintomas depressivos (MADRS)	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Questionário TSQM (versão II) _ Satisfação com o tratamento	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.
Viés na Seleção do Resultado Relatado: Segurança	Baixo Risco Julgamento: Desfechos pré-especificados foram relatados conforme planejado. Análises seguiram o plano estatístico previsto. Todos os desfechos mencionados nos métodos foram apresentados nos resultados.

Fonte: Elaboração própria.

Figura 5. Resultado do risco de viés dos desfechos do ECR Pelacchi, 2022 (69) (RoB-2.0)

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Pelacchi_2022_Tremor	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_Tremor_LP	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_poliúria_polidipsia	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_Sintomas maniacos (YMRS)	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_Sintomas depressivos (MADRS)	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_Satisfação com o tratamento	⊖	⊖	⊕	⊗	⊕	⊗
Pelacchi_2022_Segurança	⊖	⊖	⊕	⊖	⊕	⊗

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Fonte: Elaboração própria.

A avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas, realizada por meio do instrumento AMSTAR-2, revelou importantes fragilidades metodológicas em ambos os estudos. Tanto a revisão sistemática de Pompili et al. (2022) (68) quanto a revisão sistemática de McGrane et al. (2021) (69) foram classificadas como de qualidade criticamente baixa, apresentando limitações significativas em domínios considerados críticos. As principais deficiências metodológicas identificadas incluíram a ausência de protocolo prévio registrado, falta de avaliação formal do risco de viés e limitações nas estratégias de busca - sendo que *McGrane et al.* (2021) (69) realizou busca em apenas uma base de dados, conforme demonstrado no Quadro 5.

Quadro 5. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas (AMSTAR-2).

Estudo	Q 01	Q 02*	Q 03	Q 04*	Q 05	Q 06	Q 07*	Q 08	Q 09*	Q 10	Q 11*	Q 12	Q 13*	Q 14	Q 15*	Q 16	Geral
McGrane et al., (2021) (69)	S	N	S	N	S	S	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	Criticamente baixo
Pompili et al. (2022) (68)	S	N	S	S	S	S	N	S	N	S	S	N	S	S	S	S	Criticamente baixo

Justificativa: McGrane et al., 2021 (69): Q2: Não há menção de registro prévio do protocolo ou publicação anterior do mesmo; Q7: Forneceram números de estudos excluídos e razões gerais, mas não lista detalhada; Q9: Não realizaram avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; Q12: Não avaliaram o impacto do risco de viés nos resultados; Pompili et al., 2022 (68): Q2: Não há menção de registro prévio do protocolo ou publicação anterior dele; Q7: Forneceram números de estudos excluídos e razões gerais, mas não lista detalhada; Q9 Não realizaram avaliação do risco de viés dos estudos incluídos; Q12: Não avaliaram o impacto do risco de viés nos resultados.

6.10.4 Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Um total de 3 estudos, duas revisões sistemáticas (68,69) e um ECR (69), foram avaliados nesse dossiê. Os resultados estão descritos a seguir de acordo com o desfecho de interesse. Os principais resultados dos 3 estudos incluídos estão apresentados no Quadro 6.

Descrição dos Desfechos Primários Avaliados:

Melhora do tremor

O estudo de *Pelacchi et al (2022)* (69) avaliou a melhora do tremor em 3 momentos: semana 1; semana 4 e semana 12. Na semana 1, um total de 7 (20%) pacientes no grupo de lítio de liberação imediata (Li-IR) apresentaram melhora no tremor, com intervalo de confiança (IC) de 95% entre 6,75% e 33,25%, versus o grupo de lítio de liberação prolongada (Li-CR) essa proporção foi de 22 (62,9%) pacientes, com IC 95% entre 46,85% e 78,86%, com diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de lítio de liberação prolongada (Li-CR) ($p=0,0006$).

Na semana 4, 17 (48,6%) pacientes no grupo Li-IR apresentaram melhora, com IC 95% entre 32,01% e 65,13%, enquanto no grupo Li-CR essa proporção foi de 24 (85,7%) pacientes, com IC 95% entre 72,75% e 98,68%, com diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de lítio de liberação prolongada (Li-CR) ($p=0,0031$).

Por fim, na semana 12, 20 (64,5%) pacientes no grupo Li-IR apresentaram melhora, com IC 95% entre 47,67% e 81,36%, enquanto no grupo Li-CR essa proporção foi de 25 (92,6%) pacientes, com IC 95% entre 82,71% e 100%, com diferença estatisticamente significativa a favor do grupo de lítio de liberação prolongada (Li-CR) ($p=0,0128$).

Esses resultados indicam que a formulação de liberação prolongada (Li-CR) apresentou melhora do tremor em todas as semanas avaliadas com diferença significativa a favor da liberação prolongada comparada à formulação de liberação imediata (Li-IR).

Da mesma forma, na revisão sistemática do estudo *Pompili et al (2022)* (68), que incluiu 11 estudos em suas análises, revelou que os pacientes que utilizaram as formulações SR (liberação lenta) apresentaram 51% menos tremor comparado aos pacientes que utilizaram a IR (liberação imediata). Essa diferença foi estatisticamente significativa a favor do grupo com formulações SR ($\chi^2=20,4$, $p<0,0001$).

Adesão ao Tratamento

O estudo *Pompili et al (2022)* (68) observou que o grupo que utilizou as formulações SR apresentou 32% maior adesão ao tratamento, com diferença estaticamente significativa comparado ao grupo que utilizou a IR ($\chi^2=33,6$, $p<0,0001$).

Níveis Séricos de Lítio

O estudo de *McGrane et al (2021)* (69) apresentou níveis terapêuticos pré-diálise que variaram de 0,3-1,3 mmol/L em pacientes <60 anos e 0,5-0,9 mmol/L em pacientes ≥ 60 anos.

O estudo *Pompili et al (2022)* (68) não encontrou diferenças estatisticamente significativas nas concentrações séricas médias entre formulações IR (0,61 [0,48-0,74] mEq/L) versus SR (0,59 [0,45-0,73] mEq/L; $t=0,007$, $p=0,99$).

Satisfação com o Tratamento

Pelacchi et al (2022) (69) avaliaram o domínio "conveniência" do questionário TSQM que mostrou diferenças estatisticamente significativas favorecendo o uso do Li-CR ($p=0,0012$).

Sintomas Depressivos (MADRS)

Pelacchi et al (2022) (69) avaliaram os sintomas depressivos ao longo do tempo com diferenças em todas as semanas analisadas. Na semana 1, a fórmula de liberação imediata (Li-IR) apresentou uma média de +0,17 ($\pm 3,80$) versus liberação prolongada (Li-CR) com média de +0,31 ($\pm 3,38$), com um valor de $p=0,0234$, indicando uma diferença estatisticamente significativa a favor do uso da liberação prolongada (Li-CR). No entanto, na semana 4, a média para Li-IR foi de +1,40 ($\pm 5,40$) versus Li-CR foi de +0,61 ($\pm 4,59$) apesar da diferença a favor do Li-CR, essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,8828$) entre os grupos. Da mesma forma, na semana 12, os resultados apresentaram diferenças entre os grupos, com melhores resultados a favor do Li-CR, mas sem diferenças estatisticamente significativas: +0,34 ($\pm 5,54$) para Li-IR e +0,71 ($\pm 4,73$) para Li-CR, com $p=0,6803$. A ausência de diferença estatisticamente significativa nas semanas 4 e 12 revelam que as formulações apresentam efeitos semelhantes ao longo do estudo para o desfecho MADRS.

Sintomas Maníacos (YMRS)

O estudo de *Pelacchi et al (2022)* (69) analisou os sintomas maníacos ao longo do estudo, os resultados mostraram variações entre as duas formulações de lítio. Na semana 1, a fórmula de liberação imediata (Li-IR) apresentou uma média de -0,23 ($\pm 1,70$) versus média de +1,46 ($\pm 1,70$) para fórmula de liberação prolongada (Li-CR) com $p=0,0584$, sugerindo uma diferença que se aproxima da significância estatística a favor da Li-CR. No entanto, na semana 4, os resultados foram +0,03 ($\pm 2,27$) para Li-IR e -0,31 ($\pm 1,59$) para Li-CR, com $p=0,4655$, sem diferenças significativas entre os grupos. Da mesma forma, na semana 12, para o Li-CR a média foi de +1,20 ($\pm 2,03$) versus -0,14 ($\pm 1,59$) para Li-IR, com $p=0,8220$, reforçando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre as formulações ao longo do tempo.

Impressão Clínica Global (CGI)

O estudo de *Pelacchi et al (2022)* (69) analisou na CGI ao longo da semana 1 e 12. Na semana 1 os pacientes que receberam lítio de liberação imediata (Li-IR) apresentaram uma média de -5,95 ($\pm 17,22$) nos escores de satisfação global, enquanto os pacientes que receberam lítio de liberação prolongada (Li-CR) tiveram melhores resultados com média de 6,13 ($\pm 20,95$), mas sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com $p=0,2778$.

Da mesma forma, na semana 12, os pacientes em Li-IR apresentaram média de -2,14 ($\pm 15,04$) versus 5,15 ($\pm 22,94$) para Li-CR com $p=0,7872$, reforçando a ausência de diferença estatisticamente significativa entre as formulações ao longo do tratamento.

Eficácia Geral

O estudo *Pompili et al (2022)* (68) não identificou diferenças significativas na eficácia clínica entre as formulações IR e SR em termos de controle dos sintomas do humor.

O estudo de *McGrane et al (2021)* (69) relatou, para os pacientes em diálise, melhora clínica (redução de mania ou depressão, alcance de eutímia) dentro de 1-2 semanas, com remissão sustentada por até três anos, independentemente da formulação utilizada.

Descrição dos Desfechos Secundários Avaliados:

Efeitos Adversos Gerais

O estudo de *Pelacchi et al (2022) (69)* não encontrou diferenças significativas entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos (50% Li-IR versus 58,3% Li-CR). Eventos adversos gerais relacionados ao tratamento ocorreram em 25% dos pacientes em ambos os grupos.

No estudo *Pompili et al (2022) (68)*, as formulações de liberação prolongada (SR) demonstraram benefícios significativos em comparação às formulações de liberação imediata (IR) em diversos aspectos relacionados aos efeitos adversos. Especificamente, observou-se uma redução de 49% nos sintomas cognitivos, com um valor de χ^2 -quadrado de 4,58 e $p=0,03$, indicando uma diferença estatisticamente significativa. Além disso, a fadiga foi reduzida em 43% ($\chi^2=55,5$, $p<0,0001$), e a fraqueza apresentou uma diminuição de 50% ($\chi^2=5,69$, $p=0,02$). O ganho de peso também foi significativamente menor nas formulações SR, com uma redução de 35% ($\chi^2=4,05$, $p=0,04$). Por fim, a avaliação geral dos efeitos adversos foi 34% melhor nas formulações SR, com um valor de χ^2 -quadrado de 65,3 e $p<0,0001$, evidenciando uma superioridade clara em termos de tolerabilidade. Esses resultados sugerem que as formulações SR não apenas melhoram a adesão ao tratamento, mas também proporcionam uma experiência mais favorável em relação aos efeitos colaterais.

Poliúria/Polidipsia

O estudo de *Pelacchi et al (2022) (69)* avaliou a poliúria/polidipsia nas semanas 4 e 12. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos após 4 semanas com taxas de 17,1% Li-IR versus 21,4% Li-CR, $p=0,7523$, bem como após 12 semanas, 22,6% versus 22,2%, $p=1,00000$.

Quadro 6. Resultados dos desfechos avaliados dos estudos incluídos.

Autor, ano	Delineamento	Intervenção (dose, frequência e duração)	Comparador (dose, frequência e duração)	Desfechos avaliados	Resultado	Direção do efeito
McGrane et al., 2021 (69)	Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais	Lítio (doses variadas, ajustadas para insuficiência renal)	Placebo ou controle padrão sem lítio	Controle de sintomas de humor, eventos adversos, função renal, mortalidade	Lítio foi associado a maior estabilidade do humor em comparação com controles. Não houve impacto significativo na progressão da insuficiência renal; taxas de mortalidade foram semelhantes entre grupos.	Positiva para controle de sintomas de humor; neutra para impacto renal e mortalidade.
Pompili et al. 2022 (68)	Revisão sistemática	Grupo SR: Lítio em liberação sustentada	Grupo IR: Lítio imediato	Farmacocinética, função renal, adesão ao tratamento, efeitos adversos	<p>Farmacocinética: Meia-vida de eliminação foi maior para SR (33,7 h) comparada a IR (19,3 h), indicando liberação mais lenta (p=0,002). Concentração sérica média de lítio foi similar entre as formulações (IR: 0,61 mEq/L versus SR: 0,59 mEq/L, p=0,99).</p> <p>Função renal: Menor impacto na função renal foi observado com SR, com maiores taxas de filtração glomerular (GFR; IR: 90,3 mL/min versus SR: 99,5 mL/min, p<0,05) e menor diluição urinária.</p> <p>Adesão ao tratamento: Adesão foi 32% maior com SR (taxa de adesão: IR: 64,3% versus SR: 84,6%, p<0,0001).</p> <p>Eventos adversos: SR apresentou menos sintomas cognitivos (-49%, p=0,03), tremor (-51%, p<0,0001), fadiga (-43%, p<0,0001) e ganho de peso (-35%, p=0,04).</p> <p>Outros resultados: Não houve diferenças significativas em sintomas gastrointestinais ou poliúria entre as formulações (p>0,05).</p>	A formulação de lítio SR mostrou benefícios em termos de maior estabilidade farmacocinética, menor impacto na função renal e maior adesão ao tratamento. Além disso, foi associada a menos efeitos adversos, como tremor e fadiga, em comparação com a formulação IR.

<p>Pelacchi, 2022 (69)</p>	<p>ECR multicêntrico, aberto, paralelo</p>	<p>Grupo PR: Lítio prolongado (660–1320 mg/dia, 1–2 doses/dia, durante 12 semanas)</p>	<p>Grupo IR: Lítio imediate (300– 1800 mg/dia, 2– 6 doses/dia, durante 12 semanas)</p>	<p>Primário: Melhora no tremor, avaliado pela escala UKU. Secundários: Mudanças em sintomas de mania (YMRS), depressão (MADRS), poliúria/polidipsia (UKU), satisfação com o tratamento (TSQM), qualidade de vida (Q-LES-Q- SF) e avaliação clínica global (CGI).</p>	<p><u>Tremor (UKU 2.5):</u> Semana 1: Melhora em 62,9% no grupo PR versus 20% no grupo IR (p=0,0006). Semana 4: Melhora em 85,7% no grupo PR versus 48,6% no grupo IR (p=0,0031). Semana 12: Melhora em 92,6% no grupo PR versus 64,5% no grupo IR (p=0,0128). <u>Sintomas de Mania (YMRS):</u> Semana 1: O grupo PR teve uma melhora média de 1,46 pontos versus o grupo IR teve uma melhora de apenas -0,23 (p=0,0584), com diferença não foi significativa. Semana 4: Não houve diferenças significativas entre os grupos (p=0,4655). Semana 12: Similarmente, não houve diferenças significativas (p=0,8220). <u>Satisfação com o Tratamento (TSQM):</u> Conveniência: O grupo PR teve uma melhora significativa em termos de conveniência (p=0,0012). <u>Efeitos colaterais e eficácia:</u> Não houve diferenças significativas entre os grupos ao longo do tempo. CGI: Semana 1: Lítio liberação imediata (Li-IR): - 5,95 (17,22); -11,87/-0,04 Lítio liberação prolongada (Li-CR): 6,13 (20,95); -1,18/13,44 p-valor: 0,2778 Semana 12: Li-IR: -2,14 (15,04); -7,31/3,02 Li-CR: 5,15 (22,94); -2,86/13,15 p-valor: 0,7872 Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em nenhuma das semanas avaliadas. <u>Qualidade de Vida (Q-LES-Q-SF):</u></p>	<p>A mudança de lítio IR para PR foi associada a melhorias significativas no tremor e na conveniência do tratamento. Embora não tenha havido diferenças marcantes nos sintomas de mania e depressão, a formulação PR foi melhor tolerada, com maior adesão e menos efeitos adversos relacionados ao tremor. Não foram identificadas diferenças significativas em termos de segurança entre as duas formulações.</p>
---------------------------------------	--	--	--	--	---	---

					<p>Sem diferenças significativas entre os grupos após 12 semanas ($p > 0,05$).</p> <p>Segurança:</p> <p>Não houve diferenças significativas nos eventos adversos entre os grupos, com ambos apresentando um perfil de segurança semelhante. O único evento grave registrado foi um suicídio no grupo PR, que foi considerado não relacionado ao tratamento.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

Legenda: IC: Intervalo de Confiança; DP: Desvio Padrão

Fonte: Elaboração própria.

6.10.5 Avaliação da qualidade da evidência

A avaliação da qualidade geral da evidência, por meio da ferramenta GRADE, revela que os resultados obtidos para o tremor, adesão ao tratamento, melhora nos sintomas depressivos, melhora nos sintomas maníacos, satisfação do tratamento e eventos adversos apresentaram moderado grau de certeza da evidência. Esses achados se justificam pelo rebaixamento no GRADE devido ao domínio risco de viés de acordo com o Quadro 7 abaixo.

Quadro 7. Avaliação da qualidade da evidência- GRADE.

Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)							RESULTADOS
N Estudo	Delineamento	Limitações metodológicas	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
Tremor							
1	RS(*)	Grave1	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕⊕ MODERADA
Adesão ao tratamento							
1	RS(*)	Grave1	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕⊕ MODERADA
Melhora nos Sintomas Depressivos							
1	ECR(**)	Grave2	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕⊕ MODERADA
Melhora nos Sintomas Maníacos							
1	ECR (**)	Grave2	Não grave	Não grave	Não Grave	Não Grave	⊕⊕⊕ MODERADA
Satisfação com o Tratamento (TSQM)							
1	ECR(**)	Grave2	Não grave	Não grave	Não Grave	Não grave	⊕⊕⊕ MODERADA
Eventos adversos							
1	RS(*)	Grave1	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	⊕⊕⊕ MODERADA

Legendas: RS: Revisão Sistemática; ECR: Ensaio Clínico randomizado; (*) *Pompili et al., 2022 (68)*; (**) *Pelacchi et al., 2022 (70)*.

¹Grave: Revisão sistemática avaliada como criticamente baixa pelo AMSTAR-II.

²Grave: Ensaio clínico avaliado com alto risco de viés no RoB-2.0, sendo penalizado nos domínios 1, 2 e 4.

Fonte: Adaptado do GRADEpro e de Diretrizes Metodológicas Sistema GRADE em BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE: Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: MS; 2021.

6.11 Discussão

A presente análise da literatura científica disponível sobre as diferentes formulações de carbonato de lítio revela achados que favorecem a utilização da formulação de liberação prolongada (Li-CR/SR) no tratamento do transtorno bipolar.

Os resultados convergem para benefícios clinicamente relevantes da formulação de liberação prolongada mesmo com a presença de algumas limitações metodológicas que incluiu o alto risco de viés no ensaio clínico de *Pelacchi et al. (2022)* (69) e a qualidade criticamente baixa das revisões sistemáticas de *McGrane et al. (2021)* e *Pompili et al. (2022)* (68,69).

Um dos achados mais expressivos e clinicamente significativos refere-se ao controle do tremor, um efeito adverso frequentemente limitante no tratamento com lítio. Os dados demonstram uma superioridade da formulação de liberação prolongada, com taxas de melhora progressivamente maiores ao longo do tempo, atingindo 92,6% na semana 12, em comparação com 64,5% na formulação de liberação imediata. Esta diferença também está presente na revisão sistemática de *Pompili et al. 2022* (68) que identificou uma redução de 51% no tremor com formulações SR, representando um benefício maior para os pacientes desse grupo. A avaliação GRADE para este desfecho indica uma certeza moderada da evidência, o que fortalece a confiabilidade destes achados.

O perfil de tolerabilidade da formulação de liberação prolongada demonstrou-se superior em diversos aspectos para o manejo clínico. Observou-se redução de sintomas cognitivos (49%), diminuição da fadiga (43%), menor incidência de fraqueza (50%) e redução no ganho de peso (35%). Estas melhorias no perfil de efeitos adversos são particularmente relevantes, pois impactam diretamente na qualidade de vida dos pacientes e, conseqüentemente, na adesão ao tratamento. De fato, a evidência demonstra um aumento de 32% na adesão ao tratamento com as formulações SR, um benefício importante quando ao considerar que a baixa adesão é um dos principais desafios no manejo do transtorno bipolar. A avaliação GRADE também classificou este desfecho com certeza moderada da evidência.

Em termos de eficácia no controle dos sintomas do humor, tanto a formulação de liberação prolongada quanto a imediata demonstraram resultados comparáveis nos desfechos de sintomas depressivos (MADRS) e maníacos (YMRS) ao longo do tempo. A avaliação GRADE para estes desfechos também indicou certeza moderada da evidência, reforçando a confiabilidade destes achados. Este resultado é particularmente importante, pois indica que a formulação de liberação prolongada mantém a eficácia terapêutica enquanto oferece vantagens

significativas em outros aspectos do tratamento. Além disso, a manutenção de níveis séricos terapêuticos comparáveis entre as formulações com IR=0,61 mEq/L versus SR =0,59 mEq/L reforça a equivalência em termos de eficácia, permitindo que a escolha seja baseada nos benefícios adicionais da formulação de liberação prolongada.

A conveniência do tratamento, avaliada pelo questionário TSQM, também favoreceu a formulação de liberação prolongada, um aspecto que pode ter implicações diretas na rotina diária dos pacientes e, conseqüentemente, na manutenção do tratamento a longo prazo. Este benefício, somado ao melhor perfil de tolerabilidade e à maior adesão ao tratamento, sugere que a formulação de liberação prolongada representa uma opção terapêutica superior para a maioria dos pacientes com transtorno bipolar. Este desfecho apresentou certeza moderada da evidência pelo GRADE.

Para os eventos adversos gerais a certeza da evidência manteve-se moderada pelo GRADE, fornecendo maior robustez às conclusões sobre a segurança do tratamento. Esta consistência na qualidade da evidência por meio dos diferentes desfechos fortalece a confiabilidade das recomendações em favor da formulação de liberação prolongada.

Esta análise sugere que, na prática clínica, a formulação de liberação prolongada do carbonato de lítio deve ser considerada como opção de tratamento, especialmente em pacientes com histórico de baixa adesão, sensibilidade a efeitos colaterais ou naqueles que necessitam de maior conveniência posológica. Os benefícios demonstrados em termos de tolerabilidade e adesão, mantendo a eficácia terapêutica, justificam sua preferência no manejo do transtorno bipolar, podendo contribuir para melhores desfechos clínicos e maior satisfação dos pacientes com o tratamento.

6.13 Conclusão

Considerando as melhores evidências obtidas nesse dossiê conclui-se que a formulação de liberação prolongada do carbonato de lítio oferece várias vantagens significativas em relação à formulação de liberação imediata. A melhora progressiva no tremor com ação prolongada, atingindo 92,6% dos pacientes na semana 12 comparada a 64,5% pacientes de ação imediata, mostra a importante vantagem dessa formulação. O perfil mais favorável de efeitos adversos, a maior conveniência posológica, a melhor adesão e satisfação dos pacientes ao tratamento, com a manutenção da eficácia no controle dos sintomas do humor, posicionam esta formulação

como a melhor opção no tratamento do transtorno bipolar tipo-I. A consistência da certeza moderada da evidência por meio dos principais desfechos avaliados pelo GRADE fornece maior confiança nestas conclusões.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Análise de custo efetividade/utilidade

Foi realizada uma avaliação econômica com o objetivo de estimar a razão incremental de custo-efetividade do uso do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) em pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda, em comparação com o carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI).

A análise foi desenvolvida no Microsoft® Excel® e fundamentou-se nas informações clínicas apresentadas no capítulo de evidências clínicas deste dossiê, além de dados provenientes da literatura científica relevante.

O estudo seguiu as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde, assegurando uma abordagem metodológica consistente e em conformidade com as orientações vigentes para esse tipo de análise.

A avaliação considerou o cenário de manutenção, com horizonte temporal de cinco anos tanto para a análise de custo-efetividade (ACE) quanto para a análise de impacto orçamentário (AIO), e foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). O modelo utilizado foi árvore de decisão.

Visando garantir a transparência do processo, as principais características do estudo são apresentadas no Quadro 8 e foram relatadas conforme as recomendações do CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*) (70).

Quadro 8. Características do modelo de análise de custo efetividade.

Tipo de estudo	Análise de custo efetividade
População-alvo	Pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR)
Comparador	Carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI)
Horizonte temporal	Cinco anos
Desfecho de efetividade	Manutenção de tremores
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Modelo de árvore de decisão

Fonte: Elaboração própria.

7.1.1 Métodos

População

O estudo considerou pacientes diagnosticados com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda. Estes indivíduos representam uma população que frequentemente requer estratégias eficazes de manutenção para controle dos sintomas e prevenção de recaídas, sendo, portanto, o foco da avaliação econômica realizada.

Intervenção e comparador

A intervenção avaliada foi o uso de carbonato de lítio de liberação prolongada 450 mg (Lítio CR), comparado ao carbonato de lítio de liberação imediata 300 mg (Lítio LI).

Modelo escolhido

O modelo adotado para a avaliação econômica foi uma árvore de decisão. Esta escolha foi motivada pela estrutura relativamente simples do problema clínico avaliado, focado na comparação entre duas alternativas terapêuticas em um horizonte temporal definido. O modelo

permitiu capturar de maneira adequada os principais desfechos de interesse, como a ocorrência de tremores, associada a cada estratégia de tratamento.

Figura 6. Modelo de árvore de decisão



Fonte: Elaboração própria.

Perspectiva, contexto, localização e horizonte temporal

A análise foi conduzida sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), no contexto brasileiro. A Análise de custo-efetividade (ACE) considerou o tratamento ao longo de um ano e a análise de impacto orçamentário (AIO) considerou um horizonte temporal de cinco anos. Essa definição visou capturar de forma abrangente os custos e benefícios relacionados ao uso das duas tecnologias no tratamento das condições psiquiátricas mencionadas.

Desfechos em saúde - Medidas de efetividade

O principal desfecho em saúde avaliado foi a ocorrência de tremores, um efeito adverso relevante associado ao uso do carbonato de lítio. A escolha deste desfecho deve-se à sua importância clínica, impacto na qualidade de vida dos pacientes e influência potencial na adesão ao tratamento.

Parâmetros e efetividade

Os parâmetros utilizados na análise foram extraídos da literatura científica e de dados clínicos descritos no capítulo de evidências clínicas deste dossiê. As estimativas de efetividade entre o Lítio CR e o Lítio LI foram incorporadas ao modelo de decisão, considerando a ocorrência de tremores como o principal evento clínico analisado (Tabela 2). As incertezas associadas aos parâmetros foram exploradas por meio de análise de sensibilidade baseada em variância.

Tabela 2. Probabilidades utilizadas no modelo.

Probabilidades	Valor	Referência
População com depressão ou bipolaridade	0,11	Brito et al (2022); PNS
População com depressão ou bipolaridade em tratamento farmacológico	0,09	PNS
População sem acesso a saúde suplementar	0,76	ANS
Chance de tremores na quarta semana LP	0,14	Peliachi et al (2022)
Chance de tremores na quarta semana LI	0,51	Peliachi et al (2022)
Custo com Lítio CR	R\$ 85,51	Informado
Custo com Lítio LI	R\$ 85,65	BPS 22/04/25

Fonte: Elaboração própria.

Estimativa de recursos e custos

Foram estimados os recursos e custos diretos relacionados ao uso do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) e de liberação imediata (Lítio LI), além de medicamentos auxiliares e serviços de saúde. Os custos unitários foram obtidos a partir do Painel BPS e do SIGTAP.

Os itens considerados incluíram o custo do Lítio CR (R\$ 0,50 por unidade, com 60 unidades utilizadas, totalizando R\$ 30,00) e do Lítio LI (R\$ 0,35 por unidade, com 90 unidades utilizadas, totalizando R\$ 31,50).

Também foram incluídos: propranolol 40 mg (R\$ 0,06 por unidade, total de R\$ 3,60 para 60 unidades), exames de dosagem de lítio (R\$ 2,25 por exame, total de R\$ 9,00 para quatro exames) e consulta médica em atenção especializada (R\$ 10,00 por consulta). As fontes de custo foram devidamente especificadas, sendo o custo do Lítio CR informado via comunicação por e-mail, e os demais itens extraídos de bases públicas de dados como BPS e SIGTAP.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística foi conduzida utilizando o método de Monte Carlo, com a realização de mil simulações. Esta abordagem permitiu explorar a incerteza nos parâmetros do modelo, atribuindo distribuições probabilísticas adequadas aos principais insumos de custo e efetividade. A análise visou testar a robustez dos resultados obtidos, fornecendo uma avaliação mais abrangente da variabilidade e do impacto potencial das incertezas nos resultados econômicos do estudo.

7.1.2 Resultados

Com base na análise econômica comparativa entre o carbonato de lítio de liberação controlada (Lítio CR) e o de liberação imediata (Lítio LI), observa-se que o Lítio CR apresenta um custo anual inferior (R\$ 594,20) em relação ao Lítio LI (R\$ 628,20). O custo incremental calculado é de -R\$ 34,03, indicando que a adoção da formulação de liberação prolongada representa uma economia de recursos para o sistema.

Em termos de efetividade, a análise focou na probabilidade de ocorrência de tremores, um evento adverso comum. O Lítio CR demonstrou uma probabilidade significativamente menor (0,143) em comparação ao Lítio LI (0,514), resultando em uma efetividade incremental (redução na chance de tremores) de 37,1%.

Visto que o Lítio CR apresenta melhores resultados clínicos (menor incidência de tremores) a um custo menor, a tecnologia é classificada como uma estratégia dominante nesta avaliação. Esses achados reforçam a superioridade do uso do Lítio CR no manejo de pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda.

Tabela 3. Resultado da análise de custo-efetividade.

Comparadores	Custos (por ano)	Custo incremental	Chance de tremores	Redução nas chances de tremores	ICER - Diagnóstico correto
Lítio LP	R\$ 594,2	-R\$ 34,03	0,143	37,1%	Dominante
Lítio LI	R\$ 628,2		0,514		

Fonte: Elaboração própria.

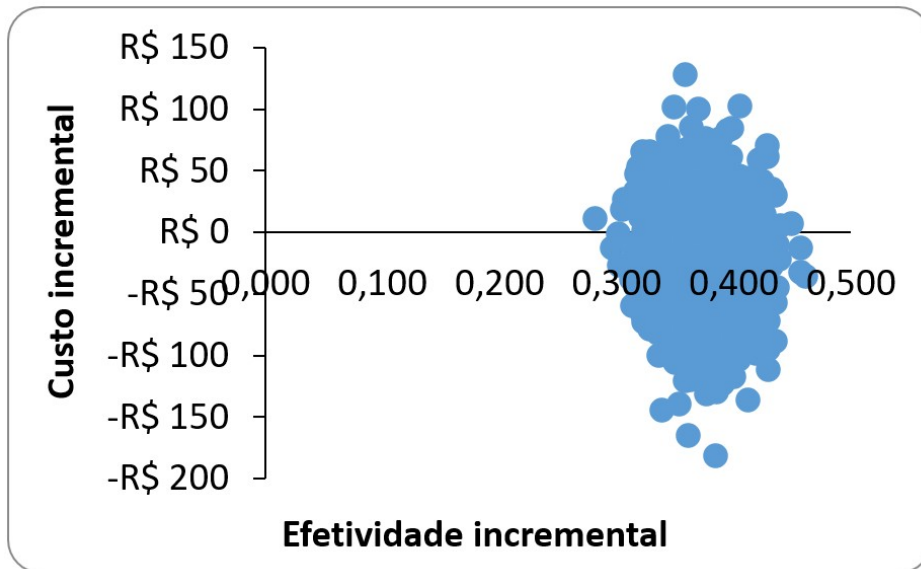
Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística (Figura 7), conduzida com mil simulações pelo método de Monte Carlo, confirmou a robustez dos achados da avaliação econômica. O gráfico de dispersão mostra que praticamente todos os pontos se concentram na região direita do plano de custo-efetividade, sugerindo que, na maioria das simulações, o carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) esteve consistentemente associado a maior efetividade em comparação ao carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI).

Embora a distribuição das simulações oscile entre custos ligeiramente superiores ou inferiores, observa-se que o ganho de efetividade incremental se mantém em todas as projeções. Assim, o Lítio CR não se configura estritamente como uma estratégia dominante, mas demonstra vantagem clínica robusta (redução de tremores), com custos médios que variam em torno do comparador.

Esses resultados de sensibilidade reforçam a consistência do modelo e sustentam a conclusão de que a adoção do Lítio CR representa uma alternativa custo-efetiva e segura no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS).

Figura 7. Resultado da análise de sensibilidade probabilística.



Fonte: Elaboração própria.

7.1.3 Conclusão

A avaliação econômica realizada demonstrou que o carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) representa uma alternativa mais vantajosa para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda, quando comparado ao carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI).

Em termos de custo, o Lítio CR apresentou um custo anual inferior (R\$ 594,20) em comparação ao Lítio LI (R\$ 628,20), com um custo incremental de -R\$ 34,03, indicando economia para o sistema de saúde. Além disso, do ponto de vista da efetividade, o Lítio CR foi associado a uma redução significativa na chance de ocorrência de tremores (0,143 versus 0,514 para o Lítio LI), resultando em uma redução absoluta de 37,1%. Diante desses resultados, o Lítio CR foi classificado como uma estratégia dominante, pois oferece melhor efetividade clínica a um custo inferior.

A análise de sensibilidade probabilística, conduzida por meio de mil simulações pelo método de Monte Carlo, confirmou a robustez dos achados, evidenciando que o Lítio CR permaneceu dominante na grande maioria das simulações. O gráfico de dispersão ilustra a concentração dos resultados na região de maior efetividade e menor custo incremental, reforçando a superioridade do Lítio CR frente ao comparador.

Considerando os resultados de custo, efetividade clínica e robustez dos achados na análise de sensibilidade, conclui-se que o uso do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) é a estratégia mais eficiente e vantajosa para o tratamento dos pacientes avaliados, recomendando-se sua adoção na prática clínica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

7.2 Análise de impacto orçamentário

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi realizada para avaliar o possível impacto financeiro da incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, em comparação ao carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI).

A AIO seguiu as diretrizes do Ministério da Saúde para garantir a transparência e a confiabilidade dos resultados apresentados, fornecendo informações relevantes para a tomada de decisão no contexto do sistema de saúde brasileiro.

7.2.1 Métodos

População

A população elegível para a análise foi estimada pelo método de demanda aferida, considerando pacientes com diagnóstico de transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda, em tratamento farmacológico e sem acesso à saúde suplementar. Com base em fontes oficiais (IBGE, PNS, ANS e Brito et al., 2022), projeta-se que a população alvo total crescerá de 1.189.574 pacientes em 2025 para 1.229.494 pacientes em 2029.

No cenário Atual, considera-se que 100% dessa população utiliza o Lítio LI. No cenário Proposto, estima-se uma incorporação gradual do Lítio CR, iniciando com 59.479 pacientes (5% do mercado) em 2025 e atingindo 307.374 pacientes (25% do mercado) em 2029. Nesses mesmos anos, o número de pacientes em uso de Lítio LI no cenário proposto reduziria de 1.130.096 (95%) para 922.121 (75%).

Tabela 4. Demanda aferida.

Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
Lítio CR	0	0	0	0	0
Lítio LI	1.189.574	1.199.946	1.210.060	1.219.985	1.229.494

Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
Lítio CR	59.479	119.995	181.509	243.997	307.374
Lítio LI	1.130.096	1.079.951	1.028.551	975.988	922.121

Fonte: Elaboração própria.

Dinâmica de mercado – *Market Share*

No cenário atual, considerou-se que o Lítio CR não é utilizado no Sistema Único de Saúde (SUS), apresentando um *market share* de 0%. No cenário proposto, a introdução do Lítio CR ocorre de forma progressiva, com aumento gradual de sua participação de mercado ao longo dos anos, iniciando com 5% em 2025, passando para 10% em 2026, 15% em 2027, 20% em 2028 e atingindo 25% em 2029. Esse crescimento é acompanhado por uma redução proporcional na participação do Lítio LI.

Horizonte temporal, perspectiva e comparadores

O horizonte temporal considerado para a AIO foi de cinco anos, de 2025 a 2029. A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS), considerando apenas custos diretos médicos. Os comparadores analisados foram o carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) e o carbonato de lítio de liberação imediata (Lítio LI).

Custos

Os custos anuais por paciente utilizados na modelagem foram:

- Lítio CR: R\$ 594,20 por paciente/ano;
- Lítio LI: R\$ 628,20 por paciente/ano.

Esses valores consideram o custo do medicamento, consultas médicas especializadas, dosagem sérica de lítio e eventuais custos de medicamentos auxiliares (como propranolol para tratamento de tremores), conforme especificado em fontes como BPS e SIGTAP.

Suposições do modelo

O modelo considerou algumas premissas fundamentais para a análise. Assumiu-se uma substituição progressiva e parcial do uso do Lítio LI pelo Lítio CR, de acordo com a dinâmica de mercado projetada para os cinco anos de horizonte temporal. Pressupôs-se que a taxa de adesão ao tratamento seria semelhante entre as duas formulações, sem impacto adicional na frequência de consultas médicas ou na necessidade de exames laboratoriais em função da mudança de tecnologia.

Além disso, o modelo incorporou o custo incremental negativo observado, favorecendo o Lítio CR e confirmando sua posição de dominância econômica. Por fim, não foram consideradas taxas de mortalidade ou de abandono do tratamento ao longo do período avaliado, focando apenas nos custos diretos associados ao tratamento farmacológico.

7.2.2 Resultados

A análise de impacto orçamentário indicou que a introdução progressiva do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) no Sistema Único de Saúde (SUS) resultaria em economia anual ao longo dos cinco anos analisados (2025 a 2029).

Em 2025, o impacto orçamentário estimado (diferença entre o Cenário Proposto de R\$ 745.272.378 e o Cenário Atual de R\$ 747.296.272) representa uma economia de -R\$ 2.023.894. Essa economia é progressiva, aumentando para -R\$ 4.083.080 em 2026, -R\$ 6.176.244 em 2027, -R\$ 8.302.535 em 2028 e alcançando -R\$ 10.459.060 em 2029. Esses valores refletem a diferença entre os custos totais do cenário atual, no qual apenas o Lítio LI é utilizado, e o cenário proposto, que contempla a substituição progressiva do Lítio LI pelo Lítio CR.

No cenário proposto, o custo total ao SUS foi consistentemente inferior ao do cenário atual em todos os anos avaliados, demonstrando que a incorporação do Lítio CR é capaz de gerar benefícios clínicos aos pacientes, com redução significativa de eventos adversos (tremores), sem aumento de custos e, ainda, proporcionando economia acumulada para o sistema de saúde.

Os resultados reforçam a atratividade econômica da incorporação do Lítio CR, destacando sua contribuição tanto para a sustentabilidade financeira do SUS quanto para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes. O resultado ano a ano é apresentado na Tabela 5 a seguir.

Análise de sensibilidade

Os resultados demonstraram que, mesmo sob essa perspectiva restrita, a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) ao Sistema Único de Saúde (SUS) continua gerando economia ao longo dos cinco anos analisados.

Adicionalmente, foram calculados intervalos de confiança de 95% (IC95%) para o impacto orçamentário, indicando a variabilidade dos resultados possíveis. Em todos os anos,

mesmo nos limites inferior e superior dos intervalos de confiança, a estimativa de impacto manteve-se negativa, reforçando a expectativa de economia com a adoção do Lítio CR.

Esses achados confirmam a robustez da proposta de incorporação do Lítio CR, indicando que, sob diferentes cenários de incerteza, a nova tecnologia tende a gerar benefícios financeiros significativos para o sistema público de saúde.

Tabela 5. Resultado da análise de impacto orçamentário.

Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 747.296.272	R\$ 753.811.704	R\$ 760.165.587	R\$ 766.400.466	R\$ 772.374.094
Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 745.272.378	R\$ 749.728.624	R\$ 753.989.343	R\$ 758.097.931	R\$ 761.915.033
Impacto Orçamentário	-R\$ 2.023.894	-R\$ 4.083.080	-R\$ 6.176.244	-R\$ 8.302.535	-R\$ 10.459.060

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 6. Resultado da análise de sensibilidade do impacto orçamentário.

Considerando somente custos de aquisição					
Cenário Atual	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 1.426.724.840	R\$ 1.439.163.987	R\$ 1.451.294.709	R\$ 1.463.198.229	R\$ 1.474.602.974
Cenário Proposto	2025	2026	2027	2028	2029
TOTAL	R\$ 1.227.465.656	R\$ 1.248.746.289	R\$ 1.269.939.908	R\$ 1.291.111.384	R\$ 1.312.014.076
Impacto Orçamentário	-R\$ 199.259.184	-R\$ 190.417.699	-R\$ 181.354.801	-R\$ 172.086.845	-R\$ 162.588.898
IC95%	-379160302,5 ; 45405930,9	-362336669,1 ; 43391954,9	-345091721,8 ; 41327524,6	-327456578,6 ; 39216364,	-309383795,2 ; 37052791,
IC95% inf	-379160302,5	-362336669,1	-345091721,8	-327456578,6	-309383795,2
IC95% sup	45405930,9	43391954,9	41327524,6	39216364,	37052791,

Fonte: Elaboração própria.

7.3.3 Conclusão

A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) realizada indicou que a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) no Sistema Único de Saúde (SUS) é financeiramente viável e traz potencial de economia para o sistema de saúde brasileiro.

Considerando a substituição progressiva do Lítio LI pelo Lítio CR ao longo de cinco anos (2025 a 2029), a projeção apontou para uma economia crescente, com impacto orçamentário negativo em todos os anos avaliados.

A análise de sensibilidade reforçou a robustez desses resultados. Mesmo quando considerados apenas os custos de aquisição, a adoção do Lítio CR continuou gerando economia significativa ao SUS. Os intervalos de confiança (IC95%) demonstraram que, mesmo diante das incertezas, a tendência de economia permanece consistente.

Portanto, a introdução do Lítio CR no SUS é justificada não apenas pelos benefícios clínicos observados na redução de efeitos adversos (como os tremores), mas também pelo seu impacto favorável sobre o orçamento público. A tecnologia apresenta uma solução sustentável que promove melhor qualidade de vida aos pacientes e eficiência no uso de recursos do sistema de saúde.

8. RECOMENDAÇÕES FINAIS

Com base na análise crítica da literatura científica, na avaliação econômica e na análise de impacto orçamentário, recomenda-se a incorporação do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) no Sistema Único de Saúde (SUS) para o tratamento de pacientes com transtorno bipolar, depressão recorrente grave ou depressão maior aguda.

A formulação de liberação prolongada demonstrou vantagens clínicas relevantes em relação à formulação de liberação imediata, incluindo a significativa redução na ocorrência de tremores, melhor perfil de tolerabilidade, maior adesão ao tratamento e maior conveniência posológica, sem perda de eficácia no controle dos sintomas do humor. A avaliação GRADE atribuiu certeza moderada às principais evidências, conferindo maior robustez às conclusões.

A avaliação econômica indicou que o Lítio CR é uma estratégia dominante em comparação ao Lítio LI, apresentando menor custo anual e superioridade clínica, com redução de 37,1% na chance de tremores. A análise de sensibilidade probabilística reforçou a robustez desses resultados, evidenciando o domínio econômico do Lítio CR na grande maioria das simulações realizadas.

Adicionalmente, a análise de impacto orçamentário projetou uma economia progressiva para o SUS ao longo de cinco anos, mesmo sob cenários conservadores considerando apenas os custos de aquisição. Esses resultados demonstram a sustentabilidade financeira da proposta, com potencial de gerar economias relevantes para o sistema de saúde, ao mesmo tempo em que melhora a qualidade de vida dos pacientes.

Diante do exposto, recomenda-se a adoção do carbonato de lítio de liberação prolongada (Lítio CR) como a melhor opção terapêutica para o manejo dos pacientes elegíveis no SUS, considerando seus benefícios clínicos, econômicos e seu impacto positivo na adesão e nos desfechos a longo prazo.

9. REFERÊNCIAS

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *The Lancet*. 2016;387(10027):1561–72.
2. Stahl SM. *Psicofarmacologia - Bases Neurocientíficas e Aplicações Práticas*. 4 edição, editor. 2014. Capítulo 6 (342 - 396 p).
3. Fisher G, Roget N. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. *Encyclopedia of Substance Abuse Prevention, Treatment, & Recovery*. 2014;125–9.
4. Charney AW, Ruderfer DM, Stahl EA, Moran JL, Chambert K, Belliveau RA, et al. Evidence for genetic heterogeneity between clinical subtypes of bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2017;7(1).
5. Sugden SG, Merlo G, Bachtel G. Bipolar Disorders. *Lifestyle Psychiatry: Through the Lens of Behavioral Medicine*. 2023;4(1):331–41.
6. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar Disorder 2 - Bipolar disorder diagnosis: Challenges and future directions. *The Lancet*. 2013;381(9878):1663–71.
7. Van Meter AR, Youngstrom EA, Findling RL. Cyclothymic disorder: a critical review. *Clin Psychol Rev*. 2012;32(4):229–43.
8. Akiskal HS, Hantouche EG, Allilaire JF. Bipolar II with and without cyclothymic temperament: “dark” and “sunny” expressions of soft bipolarity. *J Affect Disord*. 2003;73(1–2):49–57.
9. Martinez MS, Fristad MA. Conversion from bipolar disorder not otherwise specified (BP-NOS) to bipolar I or II in youth with family history as a predictor of conversion. *J Affect Disord*. 2013;148(2–3):431–4.
10. Towbin K, Axelson D, Leibenluft E, Birmaher B. Differentiating bipolar disorder-not otherwise specified and severe mood dysregulation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2013;52(5):466–81.
11. Hirneth SJ, Hazell PL, Hanstock TL, Lewin TJ. Bipolar disorder subtypes in children and adolescents: Demographic and clinical characteristics from an Australian sample. *J Affect Disord*. 2015;175:98–107.
12. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, Mucci M, Pari C, Pfanner C, et al. Clinical implications of DSM-IV subtyping of bipolar disorders in referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2007;46(10):1299–306.
13. Bader CD, Dunner DL. Bipolar disorder not otherwise specified in relation to the bipolar spectrum. *Bipolar Disord*. 2007;9(8):860–7.

14. Shon SH, Joo Y, Park J, Youngstrom EA, Kim HW. Comparison of clinical characteristics of bipolar and depressive disorders in Korean clinical sample of youth: A retrospective chart review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(5):307–16.
15. Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, et al. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A consensus model. *Bipolar Disord*. 2012;14(4):313–25.
16. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: Toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *American Journal of Psychiatry*. 2014;171(8):829–43.
17. Barichello T, Giridharan VV, Bhatti G, Sayana P, Doifode T, Macedo D, et al. Inflammation as a Mechanism of Bipolar Disorder Neuroprogression. *Curr Top Behav Neurosci*. 2021;48:215–37.
18. Grande I, Fries GR, Kunz M, Kapczinski F. The role of BDNF as a mediator of neuroplasticity in bipolar disorder. *Psychiatry Investig*. 2010;7(4):243–50.
19. Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144(1–2):16–27.
20. Kato T. Neurobiological basis of bipolar disorder: Mitochondrial dysfunction hypothesis and beyond. *Schizophr Res*. 2017;187:62–6.
21. Scaini G, Andrews T, Lima CNC, Benevenuto D, Streck EL, Quevedo J. Mitochondrial dysfunction as a critical event in the pathophysiology of bipolar disorder. *Mitochondrion*. 2021;57:23–36.
22. Wartchow KM, Cordeiro RC, Scaini G. Advances in the pathophysiology of bipolar disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2023;36(1):20–7.
23. Gonzalez S. The Role of Mitonuclear Incompatibility in Bipolar Disorder Susceptibility and Resilience Against Environmental Stressors. *Front Genet*. 2021;12:636294.
24. McClung CA. How might circadian rhythms control mood? Let me count the ways... *Biol Psychiatry*. 2013;74(4):242–9.
25. Scott MR, McClung CA. Circadian Rhythms in Mood Disorders. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1344:153–68.
26. Craddock N, Jones I. Genetics of bipolar disorder. *J Med Genet*. 1999 Aug 1;36(8):585–94.
27. Jiang X, Detera-Wadleigh SD, Akula N, Mallon BS, Hou L, Xiao T, et al. Sodium valproate rescues expression of TRANK1 in iPSC-derived neural cells that carry a genetic variant associated with serious mental illness. *Mol Psychiatry*. 2019;24(4):613–24.
28. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Mar 7;68(3):241.

29. Diflorio A, Jones I. Is sex important Gender differences in bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*. 2010;22(5):437–52.
30. Baldessarini RJ, Tondo L, Vázquez GH, Undurraga J, Bolzani L, Yildiz A, et al. Age at onset versus family history and clinical outcomes in 1,665 international bipolar-I disorder patients. *World Psychiatry*. 2012;11(1):40–6.
31. Castelo MS, Hyphantis TN, MacÊdo DS, Lemos GO, MacHado YO, Kapczinski F, et al. Screening for bipolar disorder in the primary care: A Brazilian survey. *J Affect Disord*. 2012;143(1–3):118–24.
32. McGuffin P, Rijsdijk F, Andrew M, Sham P, Katz R, Cardno A. The heritability of bipolar affective disorder and the genetic relationship to unipolar depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(5):497–502.
33. McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, et al. Bipolar disorders. *The Lancet*. 2020 Dec;396(10265):1841–56.
34. Gonzalez R. The relationship between bipolar disorder and biological rhythms. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2014;75(4):17289.
35. Cloutier M, Greene M, Guerin A, Touya M, Wu E. The economic burden of bipolar I disorder in the United States in 2015. *J Affect Disord*. 2018;226:45–51.
36. Plans L, Barrot C, Nieto E, Rios J, Schulze TG, Papiol S, et al. Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. *J Affect Disord*. 2019;242:111–22.
37. Ministério da Saúde. Ministério da Saúde. Diário da República nº 29/2011, Série I de 2011-02-10. 2011;716–23.
38. Patel R, Lloyd T, Jackson R, Ball M, Shetty H, Broadbent M, et al. Mood instability is a common feature of mental health disorders and is associated with poor clinical outcomes. *BMJ Open*. 2015;5(5):e007504.
39. Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *The Lancet*. 2013;381(9878):1672–82.
40. Won E, Kim YK. An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):2679.
41. Malhi GS, Outhred T. Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding. *CNS Drugs*. 2016;30(10):931–49.
42. Ng F, Mammen OK, Wilting I, Sachs GS, Ferrier IN, Cassidy F, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) consensus guidelines for the safety monitoring of bipolar disorder treatments. *Bipolar Disord*. 2009;11(6):559–95.
43. Keramatian K, Chithra NK, Yatham LN. The CANMAT and ISBD Guidelines for the Treatment of Bipolar Disorder: Summary and a 2023 Update of Evidence. *Focus (Madison)*. 2023;21(4):344–53.

44. Hübers A, Voytovych H, Heidegger T, Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Acute effects of lithium on excitability of human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2240–6.
45. Cantor C. The impact of lithium long-term medication on suicidal behavior and mortality of bipolar patients. *Archives of Suicide Research*. 2006;10(3):303–4.
46. Grunze H, Vieta E, Goodwin G, Bowden C, Licht RW, Mller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: Update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World Journal of Biological Psychiatry*. 2010;11(2):81–109.
47. Yatham LN, Kennedy SH, O'donovan C, Parikh S V., Macqueen G, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: Update 2007. *Bipolar Disord*. 2006;8(6):721–39.
48. Barnes TRE, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: Updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(1):3–78.
49. Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken ER, Vazquez G. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments for the treatment of acute bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;269(5):154–84.
50. Graziani K, Vedana G, De Souza C, Paiva B, Mercedes C, Miasso AI. Transtorno bipolar e medicamentos: adesão, conhecimento dos pacientes e monitorização sérica do carbonato de lítio 1 [Internet]. 2013. Available from: www.eerp.usp.br/rlae
51. Rosa AR, Kapczinski F, Oliva R, Stein A, Barros HMT. Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*. 2006;33(5):249–61.
52. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies. *Int J Bipolar Disord*. 2016;4(1):1–10.
53. Emami J, Tavakoli N, Movahedian A. Formulation of sustained - Release lithium carbonate matrix tablets: Influence of hydrophilic materials on the release rate and in vitro-in vivo evaluation. *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2004;7(3):338–44.
54. Barbuti M, Colombini P, Ricciardulli S, Amadori S, Gemmellaro T, De Dominicis F, et al. Treatment adherence and tolerability of immediate-and prolonged-release lithium formulations in a sample of bipolar patients: a prospective naturalistic study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2021;36(5):230–7.
55. Girardi P, Brugnoli R, Manfredi G, Sani G. Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations. *Drugs in R and D*. 2016;16(4):293–302.

56. Harada H, Kato T. Impact of single versus multiple dose lithium on renal dysfunction in bipolar patients: A retrospective cohort study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Reports*. 2024;3(2):1–6.
57. SECTICS BM da S/. Diretrizes metodológicas: ELABORAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2012.
58. Brasil - Ministério da Saúde / SECTICS. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. CONITEC - Comissão Nacional de Avaliação de Tecnologias em Saúde. 2021. 124 p.
59. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *bmj*. 2021;372.
60. Pubmed. Pubmed [Internet]. [cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
61. Embase. Embase [Internet]. [cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://www.embase.com/landing?status=grey>
62. Cochrane. Cochrane Library [Internet]. [cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/advanced-search?cookiesEnabled>
63. Rayyan. Rayyan [Internet]. [cited 2024 Oct 18]. Available from: <https://www.rayyan.ai/>
64. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *bmj*. 2017;358.
65. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *bmj*. 2019;366.
66. Brugnolli A, Cavada L, Saiani L. Il sistema GRADE. Vol. 33, Assistenza Infermieristica e Ricerca. 2014. 924–926 p.
67. McGrane IR, Omar FA, Morgan NF, Shuman MD. Lithium therapy in patients on dialysis: A systematic review. *Int J Psychiatry Med*. 2022;57(3):187–201.
68. Pompili M, Magistri C, Mellini C, Sarli G, Baldessarini RJ. Comparison of immediate and sustained release formulations of lithium salts. *International Review of Psychiatry*. 2022;34(7–8):753–9.
69. Pelacchi F, Dell’Osso L, Bondi E, Amore M, Fagiolini A, Iazzetta P, et al. Clinical evaluation of switching from immediate-release to prolonged-release lithium in bipolar patients, poorly tolerant to lithium immediate-release treatment: A randomized clinical trial. *Brain Behav*. 2022 Mar 9;12(3).
70. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS)-explanation

and elaboration: A report of the ISPOR health economic evaluation publication guidelines good reporting practices task force. Value in Health [Internet]. 2013 Mar;16(2):231–50. Available from: doi.org/10.1016/j.jval.2013.02.002

ANEXOS

ANEXO I – Estratégias de busca

PubMed		
#1	("Bipolar Disorder"[Mesh] OR "Bipolar Disorder"[Title/Abstract] OR "Manic Depressive Illness"[Title/Abstract] OR "Manic-Depressive Psychosis"[Title/Abstract] OR "Bipolar Affective Disorder"[Title/Abstract] OR "Manic Depression"[Title/Abstract] OR "Bipolar I Disorder"[Title/Abstract])	61.033
#2	("Lithium Carbonate"[Mesh] OR "Lithium Carbonate"[Title/Abstract] OR "Lithium Salt"[Title/Abstract] OR "Lithium Compounds"[Title/Abstract] OR "Controlled-Release Lithium Carbonate"[Title/Abstract] OR "CR 450mg"[Title/Abstract]))	5.437
#3	#1 AND #2	1.980
#4	#1 AND #2 Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review	294

Embase		
#1	'bipolar disorder'/exp	103.430
#2	'bipolar disorder':ti,ab,kw OR 'manic depressive illness':ti,ab,kw OR 'manic-depressive psychosis':ti,ab,kw OR 'bipolar affective disorder':ti,ab,kw OR 'manic depression':ti,ab,kw OR 'bipolar i disorder':ti,ab,kw	63040
#3	#1 OR #2	104.599
#4	'lithium carbonate'/exp	9.232

#5	'lithium carbonate':ti,ab,kw OR 'lithium salt':ti,ab,kw OR 'lithium compound*':ti,ab,kw OR 'controlled-release lithium carbonate':ti,ab,kw OR 'cr 450mg':ti,ab,kw	4.304
#6	#4 OR #5	10.913
#7	#3 AND #6	3.045
#8	#7 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim	228

CENTRAL Cochrane		
#1	MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees	3630
#2	("Bipolar Disorder" OR "Manic Depressive Illness" OR "Manic-Depressive Psychosis" OR "Bipolar Affective Disorder" OR "Manic Depression" OR "Bipolar I Disorder"):ti,ab,kw	7566
#3	#1 OR #2	7566
#4	MeSH descriptor: [Lithium Carbonate] explode all trees	494
#5	("Lithium Carbonate" OR "Lithium Salt" OR "Lithium Compounds" OR "Controlled-Release Lithium Carbonate" OR "CR 450mg"):ti,ab,kw	1067
#6	#4 OR #5	1067
#7	#3 AND #6	506

ANEXO II – Artigos excluídos na fase de elegibilidade

Autor	Título	Motivo da exclusão
Abuzzahab et al. 1975	A three year double blind investigation of the effects of lithium carbonate on serum protein-bound iodine in manic depressive patients.	Comparador
Baron et al. 1975	Lithium carbonate response in depression. Prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history.	Desfechos
Bohacek et al. 1980	[Slow-release lithium carbonate versus standard preparation in bipolar affective disorders (author's transl)].	Idioma
Bowden et al. 2000	A randomized, placebo-controlled 12-month trial of divalproex and lithium in treatment of outpatients with bipolar I disorder. Divalproex Maintenance Study Group.	Intervenção
Calabrese et al. 2003	A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder.	Sem acesso
Castrogiovanni, 2002	A novel slow-release formulation of lithium carbonate (carbolithium Once-a-day®) vs. standard Carbolithium®: A comparative pharmacokinetic study	Não encontrado
Cipriani et al. 2013	Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder	Comparador
Coppen et al. 1983	Decreasing lithium dosage reduces morbidity and side-effects during prophylaxis.	Comparador
Crossley, 2007	Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials.	Comparador
Deshauer et al. 2005	Re-evaluation of randomized control trials of lithium monotherapy: a cohort effect.	Intervenção
Dickstein et al. 2009	Randomized double-blind placebo-controlled trial of lithium in youths with severe mood dysregulation.	Intervenção

Dunner et al. 1976	Lithium carbonate and affective disorders. V: A double-blind study of prophylaxis of depression in bipolar illness.	População
ElDesoky et al. 2008	Estimation of lithium clearance from routine clinical data in Egyptian bipolar patients. A population pharmacokinetic approach.	Comparador
EUCTR2004-000915-25-LT, 2005	Multicenter, Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study of the Efficacy and Safety of Quetiapine Fumarate and Lithium as Monotherapy for up to 104 weeks Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder in Adult Patients - SPaRCLe	Protocolo
Findling et al. 2013	Post-acute effectiveness of lithium in pediatric bipolar I disorder.	Desfecho e intervenção
Findling et al. 2015	Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: a Double-Blind, Placebo-Controlled Study	Desfecho e intervenção
Findling et al. 2019	Lithium for the Maintenance Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Discontinuation Study	Desfecho e intervenção
Frye et al. 2006	Incidence and time course of subsyndromal symptoms in patients with bipolar I disorder: an evaluation of 2 placebo-controlled maintenance trials	Desfecho
Frye et al. 2009	Depressive relapse during lithium treatment associated with increased serum thyroid-stimulating hormone: results from two placebo-controlled bipolar I maintenance studies	Tipo de publicação
Geddes et al. 2004	Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Intervenção
Ghaemi et al. 2008	Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: Meta-analyses of benefits and risks	Comparador
Goldstein et al. 2009	Inflammation and the phenomenology, pathophysiology, comorbidity, and treatment of bipolar disorder: a systematic review of the literature.	Comparador
Goodwin et al. 2004	A pooled analysis of 2 placebo-controlled 18-month trials of lamotrigine and lithium maintenance in bipolar I disorder.	Comparador
Johnson et al. 1984	Pharmacokinetics of lithium preparations in patients.	Comparador

Johnson,1982	Pharmacokinetics of standard (lithicarb) and sustained-release (Priadel) lithium carbonate preparations in patients.	Intervenção
Kafantaris et al. 2003	Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial.	Intervenção
Kane et al. 1982	Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison.	População
Katz et al. 2022	Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans with Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial	Sem acesso
Keck et al. 2009	Aripiprazole monotherapy in the treatment of acute bipolar I mania: a randomized, double-blind, placebo- and lithium-controlled study	Intervenção
Liu et al. 2011	Pharmacologic treatments for pediatric bipolar disorder: a review and meta-analysis.	Comparador
McElroy et al. 2008	Relationship of open acute mania treatment to blinded maintenance outcome in bipolar I disorder	Comparador
McKnight et al. 2019	Lithium for acute mania	Protocolo
NCT00422331, 2007	Safety and Efficacy Study of Lithium in Bipolar Disorder	Protocolo
NCT00442039, 2007	Lithium for the Treatment of Pediatric Mania	Protocolo
NCT00601575, 2007	Bioequivalency Study of 450 mg Lithium Carbonate Under Fed Conditions	Protocolo
NCT01166425, 2010	Safety and Efficacy Study of Lithium for the Treatment of Pediatric Mania	Protocolo
NCT03210480, 2017	SALT Study (Switching to the Administration of Lithium Slow - Release Treatment)	Protocolo
Papakostas et al. 2016	Demographic variables, design characteristics, and effect sizes of randomized, placebo-controlled, monotherapy trials of major depressive disorder and bipolar depression	Intervenção e comparador

Parker et al. 2021	A Single-Blind Randomized Comparison of Lithium and Lamotrigine as Maintenance Treatments for Managing Bipolar II Disorder	Comparador
Schneider, 2001	Divalproex did not differ from placebo or lithium in preventing recurrent of new mood episodes in bipolar I disorder, remission phase	Comparador
Smith et al. 2007	Effectiveness of mood stabilizers and antipsychotics in the maintenance phase of bipolar disorder: A systematic review of randomized controlled trials	Intervenção
Squire, 1980	Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions	Intervenção
Storosum, 2007	Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode	Intervenção
Swann et al. 1997	Depression during mania. Treatment response to lithium or divalproex.	Intervenção
Taylor et al. 2016	An evidence-based analysis of the relationship between lithium dosage and related safety and efficacy outcomes in adults with bipolar disorder	População
Thornhill, 1978	Pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients after acute dosage.	Sem comparador
Thornhill, 1986	Serum levels and pharmacokinetics of ordinary and sustained-release lithium carbonate in manic patients during chronic dosage.	Tipo de estudo e comparador
Tondo et al. 2001	Intensive treatment with lithium carbonate "once a day" in bipolar patients	Desfechos
Tural et al. 2024	A systematic review and network meta-analysis on comparative efficacy, acceptability, and safety of treatments in acute bipolar mania in youths	Intervenção
Vázquez et al. 2015	Recurrence rates in bipolar disorder: Systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials	Desfechos
Vieta et al. 2008	Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126).	Intervenção

Volman et al. 2021	Lithium modulates striatal reward anticipation and prediction error coding in healthy volunteers	Desfechos
Wallis et al.1989	A comparative study of standard and slow-release oral lithium carbonate products	Sem acesso
Waters et al. 1982	Determination of the optimal concentration of lithium for the prophylaxis of manic-depressive disorder	Desfechos
Yatham et al. 2013	Efficacy of aripiprazole versus placebo as adjuncts to lithium or valproate in relapse prevention of manic or mixed episodes in bipolar I patients stratified by index manic or mixed episode	Comparador
Yatham et al. 2016	Agomelatine or placebo as adjunctive therapy to a mood stabiliser in bipolar I depression: randomised double-blind placebo-controlled trial	Comparador

ANEXO III – Bula do Profissional

Carbolitium[®] / Carbolitium CR[®]
(carbonato de lítio)

Bula para Profissional da saúde

Comprimido revestido / Comprimido de liberação prolongada

300 mg / 450 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Carbolitium® - 300 mg / Carbolitium CR® - 450 mg
carbonato de lítio

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido 300 mg: embalagem com 15, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

Comprimido de liberação prolongada 450 mg: embalagem com 15, 30, 60 ou 90 comprimidos de liberação prolongada.

USO ORAL

USO ADULTO

Carbolitium®:

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

carbonato de lítio 300 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes: amido, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de titânio, hipromelose e macrogol.

Carbolitium CR®:

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de liberação prolongada contém:

carbonato de lítio 450 mg

Excipiente q.s.p. 1 comprimido de liberação prolongada

Excipientes: lactose, laurilsulfato de sódio, estearato de magnésio, povidona, hipromelose e óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O Carbolitium®/Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos afetivos bipolares; no tratamento de manutenção de indivíduos com transtorno afetivo bipolar, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros; na profilaxia da mania recorrente; prevenção da fase depressiva e tratamento de hiperatividade psicomotora.

Quando dado a um paciente em episódio maníaco, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode normalizar os sintomas num período que varia de 1 a 3 semanas.

No tratamento da depressão, o lítio tem sua indicação nos casos em que os pacientes não obtiveram resposta total, após uso de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) ou tricíclicos por 4 a 6 semanas, com doses efetivas. Nesses casos a associação com lítio potencializará a terapia em curso.

Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é indicado como adjunto aos antidepressivos na depressão recorrente grave, como um suplemento para o tratamento antidepressivo na depressão maior aguda.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O uso terapêutico dos sais de lítio em psiquiatria data do final dos anos 1940.

Poolsup e cols. publicaram uma metanálise sobre o uso do carbonato de lítio no tratamento dos episódios agudos de mania. 658 pacientes de 12 estudos foram avaliados (tempo de tratamento entre 3 e 4 semanas). A taxa de resposta ao carbonato de lítio foi quase o dobro daquela observada no grupo placebo (1,95; IC95% 1,17-3,23; $p < 0,05$) e também foi superior à clorpromazina (1,96; IC95% 1,02-3,77; $p < 0,05$).

A evidência de eficácia do lítio no tratamento de manutenção pode ser observada em duas metanálises, uma comparativa com placebo (Geddes e cols.) e uma outra que incluiu outros tratamentos estabilizadores do humor (Smith e cols). A metanálise publicada por Geddes e cols. avaliou os efeitos do tratamento no longo-prazo com lítio sobre a incidência de episódios depressivos e maníacos em pacientes com transtorno bipolar. Cinco estudos controlados com placebo foram incluídos na análise, totalizando 770 participantes. Observou-se redução significativa na incidência de todas as recidivas nos pacientes tratados com lítio (risco relativo [RR] = 0,65; intervalo de confiança [IC] 95% = 0,50-0,84; $p = 0,001$), bem como na incidência de episódios maníacos (RR = 0,62; IC95% = 0,40-0,95, $p = 0,03$)¹.

A metanálise publicada por Smith e cols. avaliou a eficácia e tolerabilidade do lítio e outros medicamentos no tratamento de manutenção do transtorno bipolar. A revisão incluiu 14 estudos, com um total de 2526 participantes. Observou-se a eficácia do lítio na prevenção de recaída de qualquer tipo de episódio (risco relativo [HR]= 0,68; IC95% = 0,53 - 0,86), principalmente na diminuição do risco de episódio maniaco (risco relativo [HR] = 0,53; IC 95% = 0,35 - 0,79).

Tondo e cols. publicaram um estudo aberto de longo prazo envolvendo 317 pacientes com transtorno bipolar (188 com mania [transtorno bipolar tipo I] e 129 com hipomania [transtorno bipolar tipo II]). Os pacientes haviam sido acompanhados sem tratamento por um tempo médio de 8,38 anos, e depois foram tratados com lítio por um tempo médio de 6,35 anos. Com o tratamento, o número de episódios depressivos e maníacos caiu significativamente (2,1 vezes menos episódios depressivos por ano e 3,3 vezes menos episódios maníacos por ano, durante o tratamento com lítio em comparação com o período pré-tratamento). A frequência de internações por episódio psicótico também caiu 87,9% nos pacientes com transtorno bipolar I e 98,1% nos pacientes com transtorno bipolar II².

A eficácia do lítio como tratamento adjuvante, para potencialização do efeito de antidepressivos, tanto tricíclicos como inibidores de recaptção de serotonina está descrita em metanálise de 10 estudos que utilizaram o lítio como agente de potencialização (269 participantes). O lítio foi superior ao placebo na potencialização do efeito antidepressivo (OR = 3,11; IC95% 1,80 - 5,37), além de possivelmente acelerar a resposta ao tratamento antidepressivo.

Sackeim e cols. compararam os efeitos da terapia com nortriptilina com a associação de nortriptilina com carbonato de lítio em dose baixa na prevenção de recorrência de depressão após eletroconvulsoterapia (ECT). 290 pacientes com depressão unipolar maior foram submetidos a ECT, e destes, 159 apresentaram remissão e foram randomizados para receber placebo, nortriptilina ou nortriptilina associada a carbonato de lítio, num delineamento duplo-cego. A dose inicial de lítio era de 600 mg ao dia, ajustada para atingir litemia entre 0,5 e 0,9 mEq/L. Após 24 semanas de acompanhamento, a taxa de recidiva da depressão no grupo placebo foi de 84% [IC95% 70-99%], no grupo nortriptilina foi de 60% [IC95% 41-79%] e no grupo nortriptilina + lítio foi de 39% [IC95% 19-59%]. A análise estatística mostrou diferença significativa do placebo somente para o grupo nortriptilina + lítio ($P = 0,004$), com uma tendência de melhora no grupo que usou somente a nortriptilina ($P = 0,07$)⁴.

1. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, et al. Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Psychiatry* 2004; 161(2):217-222.
2. Tondo L, Baldessarini RJ, Hennen J, Floris G. Lithium Maintenance Treatment of Depression and Mania in Bipolar I and Bipolar II Disorders. *Am J Psychiatry* 1998; 155(5):638-645.
3. Poolsup N, Li Wan Po A, de Oliveira IR. Systematic overview of lithium treatment in acute mania. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(2):139-56.
4. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(10):1299-307.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Estudos pré-clínicos mostraram que o lítio altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas, porém o mecanismo específico de ação do lítio no tratamento da mania é desconhecido.

Apesar de o lítio restabelecer o humor nos transtornos bipolares, o paciente tem reações emocionais normais e pode sentir ou não pequenas interferências com a capacidade física e mental.

Farmacocinética

Lítio apresenta absorção rápida e é completamente absorvido a partir do trato gastrointestinal, quando tomado na forma de sal. A absorção pode ser afetada pela formulação. As concentrações séricas máximas ocorrem entre 0,5 e 3 horas após a ingestão de comprimidos convencionais, cápsulas, ou líquidos, com as formulações de liberação modificada as concentrações de pico podem ocorrer entre 2 e 12 horas após a dose.

O lítio é distribuído por todo o corpo e a distribuição completa ocorre dentro de e 6 a 10 horas. Maiores concentrações ocorrem nos ossos, glândula tireoide e porções do cérebro quando comparadas aos níveis séricos.

Lítio é principalmente excretado através da urina; apenas uma pequena quantidade pode ser detectada nas fezes, saliva e suor. O lítio não está ligado às proteínas plasmáticas.

O lítio atravessa a placenta e é distribuído para o leite materno. A meia-vida de eliminação em pacientes com função renal normal é cerca de 12 a 24 horas, mas aumenta com a diminuição da função renal; meia-vida de até 36 horas tem sido relatada em pacientes idosos e meia-vida de 40 a 50 horas tem sido relatada na insuficiência renal.

Há uma variação interindividual ampla nas concentrações séricas obtidas após uma dada dose, e também naquela necessária para o efeito terapêutico. Concentrações também podem variar consideravelmente de acordo com o regime de dosagem (quer administrada em doses diárias únicas ou divididas), função renal, o regime alimentar do paciente, o estado de saúde do paciente, o tempo em que a amostra de sangue é colhida, e outros medicamentos, tais como sais de sódio ou diuréticos, bem como pela formulação e a biodisponibilidade. Além disso, há apenas uma estreita margem entre o agente terapêutico e a concentração sérica tóxica de lítio. Portanto, não só é a titulação individual de dosagem essencial para assegurar

concentrações apropriadas constantes para o paciente de lítio, mas as condições sob as quais as amostras de sangue são tomadas para a monitorização devem ser cuidadosamente controladas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso deste medicamento é contraindicado em caso de:

- Hipersensibilidade ao carbonato de lítio e/ ou demais componentes da formulação.
- Não deve ser usado durante a gravidez e período de aleitamento.
- Não deve ser administrado em pacientes portadores de doenças renais e cardiovasculares, em indivíduos debilitados ou desidratados, em quadros de depleção de sódio, em indivíduos com uso de diuréticos, pois o risco de intoxicação se eleva nestes pacientes. Porém se, a critério médico o risco for menor do que os benefícios do seu uso, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) deve ser administrado com muita precaução, incluindo dosagens séricas frequentes e ajuste de doses abaixo dos habituais. Em alguns casos indica-se a hospitalização do paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Carbolitium CR® - Atenção: contém lactose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25g/comprimido liberação prolongada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Condutas Gerais e Específicas:

Testes laboratoriais são necessários antes de se iniciar a litioterapia, para certificar-se de um uso seguro e determinar os sistemas funcionais basais do organismo. Os tipos e quantidade de testes dependem da condição clínica do paciente. A toxicidade do lítio está relacionada com os seus níveis séricos e ocorre próximo às doses terapêuticas; assim, a dosagem dos níveis séricos é recomendável. A avaliação da função renal é essencial porque o lítio é eliminado pela urina e adicionalmente pode provocar alterações na função renal. A avaliação da função tireoidiana é importante uma vez que o hiper ou hipotireoidismo pode causar sintomas que se assemelham à mania ou à depressão e também porque o lítio pode causar anormalidades de funcionamento da tireoide.

Efeitos renais:

A terapia crônica com o lítio pode determinar a diminuição da capacidade de concentração renal, acarretando *diabetes insipidus* nefrogênico, com poliúria e polidipsia. Estes pacientes devem ser monitorados com cuidado para evitar a desidratação e os riscos da intoxicação pelo lítio. Esta condição geralmente é revertida com a retirada do lítio.

Alterações na morfologia dos glomérulos, fibrose intersticial e atrofia dos néfrons são observadas durante a terapia crônica com o lítio. Estas alterações também são observadas em indivíduos bipolares que nunca foram expostos ao tratamento com o lítio. A relação entre função renal, alterações morfológicas e a associação destas com a litioterapia não está bem estabelecida. O que se sabe é que o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio), quando em doses terapêuticas, não está associado a doenças renais terminais.

O Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) é excretado quase que exclusivamente através da urina com insignificante eliminação pelas fezes. A excreção renal do lítio é proporcional à sua concentração plasmática. A meia vida de eliminação do lítio é de aproximadamente 24 horas. O Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) diminui a reabsorção de sódio nos túbulos renais podendo levar à depleção do sódio. Portanto, é essencial que o paciente mantenha uma dieta normal, incluindo a ingestão de sal e adequada ingestão líquida (2-3 l/dia) pelo menos durante o período de estabilização do tratamento. A depleção do cloreto de sódio em uma dieta baixa em sal aumenta a toxicidade do lítio. Diminuição da tolerância ao lítio pode ser ocasionada por quadros infecciosos com temperatura elevada, sudorese prolongada ou diarreia e, caso ocorram, deve-se aumentar a ingestão de líquidos e sal. Uma interrupção temporária da litioterapia pode ser necessária.

Doenças da tireoide:

Doenças na tireoide prévias não necessariamente constituem uma contraindicação ao uso do lítio; em casos de hipotireoidismo, monitoração cuidadosa da função tireoidiana durante as fases de estabilização e de manutenção da litioterapia, permitem a correção das alterações tireoidianas, quando ocorrerem. Se o hipotireoidismo ocorrer durante a fase de estabilização ou de manutenção, hormônios tireoideanos suplementares podem ser utilizados.

O lítio não provoca ou leva à dependência.

Síndrome de Brugada:

O Lítio pode revelar ou piorar a síndrome de Brugada, um distúrbio caracterizado por alteração eletrocardiográfica e risco de morte súbita. Lítio não é recomendado em pacientes portadores ou com suspeita de Síndrome de Brugada. Recomenda-se cautela em pacientes com histórico familiar de parada cardíaca ou morte súbita. A avaliação clínica cardiológica é recomendada em pacientes que apresentam fatores de risco, como, por exemplo, síncope, histórico familiar de Síndrome de Brugada ou de morte súbita inexplicada antes de 45 anos de idade, ou relato de síncope ou palpitações após o início do tratamento com lítio.

Populações especiais:

Lítio não deve ser administrado em casos de insuficiência renal grave ou doença cardiovascular, debilitação significativa, desidratação, depleção de sódio, e para os pacientes em uso de diuréticos ou inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), uma vez que o risco de toxicidade do lítio é muito alto nestes pacientes.

Uso durante a gestação:

Dados pré-clínicos: Há relatos do lítio ter causado efeitos adversos na fase de nidação embrionária em ratos, viabilidade embrionária em camundongos e no metabolismo *in vitro* dos testículos de ratos e espermatozoides humanos. Estudos em ratos, coelhos e macacos comprovam o efeito teratogênico do lítio.

Outros: O Lítio pode causar amnésia, apatia e psoríase.

Dados clínicos: O lítio pode causar má formação fetal quando administrado a mulheres grávidas. Dados sugerem um aumento no número de anomalias cardíacas, entre outras, ao nascimento, causadas pelo lítio, especialmente a *anomalia de Ebstein*. Se a mulher engravidar durante o tratamento com o lítio, ela deve estar ciente dos potenciais riscos para o feto. A litioterapia deve ser retirada durante o primeiro trimestre de gravidez, se possível, a menos que isso determine um sério dano para a mulher.

Categoria de risco na gravidez: categoria D.

O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existem outras drogas mais seguras.

Uso durante o aleitamento

Uma vez que o lítio é excretado no leite, também não é aconselhável a amamentação natural.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Uso em idosos:

Os pacientes geriátricos geralmente requerem doses mais baixas de lítio e um acompanhamento mais frequente do que os adultos mais jovens porque a taxa de depuração renal e volume de distribuição são reduzidos. O lítio é mais tóxico para o sistema nervoso central (SNC) de pessoas idosas e estas são, possivelmente, mais propensas a desenvolver bócio lítio-induzido e hipotireoidismo clínico. Sede excessiva e poliúria como efeitos colaterais precoces da terapia de lítio podem ser mais frequentes nos idosos

Uso em crianças:

A eficácia e segurança do carbonato de lítio em crianças abaixo de 12 anos não foram estabelecidas e o seu uso não é recomendado.

Toxicidade do lítio após cirurgia bariátrica:

Em pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, uma dose de manutenção mais baixa de lítio pode ser necessária. Devido ao risco de toxicidade do lítio, os níveis de lítio devem ser monitorados de perto até que o peso se estabilize.

Carbolitium CR® - Atenção: contém o corante óxido de ferro amarelo.

O lítio pode interferir na capacidade mental e / ou física. Os pacientes devem ser advertidos sobre as atividades que exigem vigilância (por exemplo, veículos ou máquinas).

Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas durante todo o tratamento, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

À semelhança de outros fármacos utilizados para esta especialidade, o Carbolitium®/ Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode sofrer interação adversa com outros medicamentos em alguns pacientes.

Haloperidol: A síndrome encefalopática é uma síndrome cerebral caracterizada por cansaço, letargia, febre, tremores, confusão mental, sintomas extrapiramidais, leucocitose, elevação de enzimas séricas seguida de danos cerebrais irreversíveis podem ocorrer em alguns pacientes que utilizam haloperidol em associação com o lítio. Existe uma possível relação causal entre estes eventos e a administração concomitante de lítio e neurolépticos. Estes pacientes devem ser monitorados e evidências de toxicidade neurológica devem levar à interrupção do tratamento assim que esses sinais forem identificados. A possibilidade de interações adversas semelhantes é relatada com outros medicamentos neurolépticos.

Carbamazepina: A administração concomitante de carbamazepina e lítio podem aumentar o risco de efeitos neurotóxicos.

Bloqueadores de canal de cálcio: O uso concomitante de bloqueadores canais de cálcio agentes com lítio pode aumentar o risco de neurotoxicidade na forma de ataxia, tremores, náuseas, vômitos, diarreia e / ou zumbido.

Metronidazol: O uso concomitante de metronidazol com lítio pode provocar toxicidade do lítio, devido à depuração renal reduzida. Estes pacientes devem ser monitorados.

Fluoxetina: O uso concomitante de fluoxetina com lítio pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de lítio. Estes pacientes devem ser monitorados.

Bloqueadores neuromusculares: o Carbolitium®/Carbolitium CR® (carbonato de lítio) pode prolongar os efeitos de bloqueadores neuromusculares e devem ser administrados cuidadosamente a pacientes em uso de lítio.

Anti-inflamatórios não hormonais: Os níveis de lítio devem ser cuidadosamente monitorizados quando pacientes iniciarem ou interromperem o uso de AINEs. A indometacina e piroxicam podem levar a um aumento significativo dos níveis plasmáticos do lítio. Em alguns casos a toxicidade do lítio pode estar relacionada a este tipo de interação. Existe também evidência de que outros anti-inflamatórios não hormonais, incluindo os inibidores seletivos da ciclooxigenase-2 (COX2), tenham o mesmo efeito.

Topiramato: É necessário monitoramento rigoroso das concentrações de lítio quando coadministrado com topiramato. Em voluntários saudáveis, foi observada uma redução (18% para AUC) na exposição ao lítio durante a administração concomitante com topiramato 200 mg/dia. Em pacientes com transtorno bipolar, a farmacocinética do lítio não foi afetada durante tratamento com topiramato em doses de 200 mg/dia; no entanto, foi observado um aumento na exposição sistêmica (26% para AUC) após doses de topiramato de até 600 mg/dia. Houve relatos de toxicidade do lítio quando administrado concomitantemente com topiramato.

Outros: Cuidados devem ser tomados quando da associação do lítio com fenilbutazona, diuréticos como hidroclorotiazida, ou inibidores da ECA, pois a perda de sódio pode diminuir a depuração renal do lítio, aumentando a sua concentração plasmática a níveis tóxicos. Quando houver estas associações, as doses de lítio devem ser diminuídas e seus níveis séricos determinados com maior frequência. A administração do Lítio concomitante à outras drogas de ação serotoninérgica pode levar ao aparecimento da síndrome serotoninérgica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da umidade.

Os comprimidos de Carbolitium® (carbonato de lítio) 300 mg podem ser partidos para ajuste da dose. Após partição, podem ser armazenados por até 36 horas, em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C), protegidos da umidade. Depois desse período as metades dos comprimidos devem ser descartadas, não podendo mais serem ingeridas.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação o prazo de validade de Carbolitium® - 300 mg (carbonato de lítio) é de 36 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

Desde que observados os devidos cuidados de conservação o prazo de validade de Carbolitium CR® - 450 mg (carbonato de lítio) é de 24 meses, contados a partir da data de fabricação impressa em sua embalagem externa.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

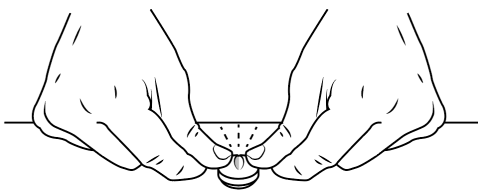
Carbolitium® - 300 mg (carbonato de lítio) é um comprimido revestido, circular, branco, biconvexo, com vinco em uma das faces.

Carbolitium CR® - 450 mg (carbonato de lítio) comprimido de liberação prolongada é oblongo, de coloração amarela, sem vinco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

INSTRUÇÕES DE USO	
<p>Para PARTIR os comprimidos de Carbolitium® 300 mg, coloque-os sobre uma superfície lisa e seca, com a face do vinco direcionada para cima, e aplique força vertical com a ponta dos dedos para promover a quebra, conforme ilustração ao lado.</p>	

POSOLOGIA

Mania Aguda: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. No tratamento agudo da mania recomenda-se litemias entre 0,8 e 1,4 mEq/L. Para a formulação de liberação imediata (Carbolitium®), estes níveis podem ser atingidos com doses de 600 mg (dois comprimidos de 300 mg) a cada 8 horas. Para a formulação de liberação prolongada (Carbolitium CR®), recomenda-se a dose de 900 mg a 1.800 mg divididos em duas tomadas diárias. A dose única não é recomendada no início do tratamento ou quando são necessárias doses superiores a 1800 mg. Litemias devem ser determinadas 2 vezes por semana na fase aguda do tratamento e até que o quadro clínico do paciente esteja estabilizado.

Fase de Manutenção: para a fase de manutenção os níveis séricos do lítio podem ser reduzidos para uma faixa de 0,6 a 1,2 mEq/L, o que equivale geralmente a doses entre 900 mg e 1.350 mg. Para a formulação de liberação imediata, recomenda-se a dose de 300 mg três a quatro vezes por dia (totalizando 900 a 1.200 mg), e para a formulação de liberação prolongada, 450 mg duas vezes por dia (totalizando 900 mg). Em alguns casos deve-se aumentar a dose para 1.350 mg/dia. Neste caso, pode-se administrar 1 comprimido de 450 mg a cada 8 horas ou 1 comprimido de 450 mg pela manhã e dois comprimidos de 450 mg à noite.

Na transição de um paciente do Carbolitium® para o Carbolitium CR®, deve-se administrar a mesma dose total diária, quando possível. A maioria dos pacientes em terapia de manutenção são estabilizadas em 900 mg por dia, o que não oferece nenhuma dificuldade para a migração para Carbolitium CR® (450 mg duas vezes por dia). Contudo, quando a dose anterior de lítio de liberação imediata não for um múltiplo de 450 mg, deve-se utilizar a dose múltipla de 450 mg mais próxima, mas abaixo da dose anterior. Por exemplo, se um paciente em uso de 1.500 mg de Carbolitium® ao dia deseja ser transferido para Carbolitium CR®, a nova dose de lítio deverá ser de 1.350 mg. Quando as duas doses são desiguais, a maior dose deve ser administrada à noite. No exemplo dado, com uma dose diária total de 1.350 mg, recomenda-se 1 comprimido de 450 mg de Carbolitium CR® pela manhã e dois comprimidos de 450 mg de Carbolitium CR® à noite. Esses pacientes devem ser monitorados a cada 1-2 semanas com ajuste de dose se necessário, até que níveis séricos estáveis e satisfatórios sejam atingidos e o estado clínico esteja adequado.

Pacientes sensíveis ao lítio podem exibir sinais de toxicidade em concentrações entre 1,0 e 1,5 mEq/L. Pacientes idosos geralmente respondem bem a doses mais baixas e podem apresentar toxicidade em doses geralmente bem toleradas por outros pacientes.

As amostras de sangue devem ser colhidas de 8 a 12 horas após a última tomada e antes da seguinte.

Potencializador de Antidepressivos em Episódio Depressivo Unipolar: as doses devem ser ajustadas individualmente de acordo com os níveis séricos e resposta clínica. Recomenda-se litemias entre 0,5 a 1,0 mEq/L, o que equivale a doses aproximadas de 600-900 mg de Carbolitium® (em duas a três tomadas diárias) ou 450-900 mg de Carbolitium CR® (em uma a duas tomadas diárias).

Descontinuidade do Carbolitium®/ Carbolitium CR®

Deve-se retirar a medicação lentamente para evitar recaídas (síndrome da retirada). O período de retirada deve ser ao redor de 3 meses e nunca inferior a 1 mês. Diminuir em média 25% da dose por semana.

O medicamento Carbolitium® 300 mg não deve ser triturado ou mastigado.

O medicamento Carbolitium CR® 450 mg não deve ser partido, triturado ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A ocorrência e a gravidade de reações adversas estão diretamente relacionadas às concentrações séricas de lítio e com a resposta individual do paciente. Geralmente ocorrem com mais frequência e com maior gravidade em concentrações mais elevadas. Níveis séricos acima de 1,5 mEq/L representam maiores riscos de toxicidade, embora pacientes sensíveis possam apresentar estes quadros com litemia inferior a 1,5 mEq/L.

Quadros de intoxicação leve ocorre na faixa de 1,5 a 2,5mEq/L com sinais de náuseas, tremores finos e diarreia; intoxicação de leve a moderada ocorre na faixa de 2,5 a 3,5mEq/L, com anorexia, vômito, diarreia, reação distônica, sedação excessiva ataxia, polidipsia e poliúria; finalmente, intoxicação severa a moderada ocorre na faixa de 3 a 4 mEq/L e pode levar a coma e morte.

Tremor fino das mãos, poliúria e sede podem ocorrer durante a terapia inicial da fase maníaca aguda e podem persistir durante todo o tratamento. Náuseas e desconforto geral também podem aparecer durante os primeiros dias de administração de lítio. Os efeitos secundários geralmente desaparecem com a continuação do tratamento ou com a redução temporária ou suspensão da dose. Se forem persistentes, a suspensão da terapia com lítio pode ser necessária. Diarreia, vômitos, sonolência, fraqueza muscular e falta de coordenação podem ser os primeiros sinais de intoxicação de lítio, e podem ocorrer em concentrações de lítio abaixo de 2,0 mEq/L. Em concentrações mais elevadas podem ocorrer vertigem, ataxia, visão turva, zumbido aumento do débito urinário. Concentrações séricas de lítio acima de 3,0 mEq/L podem produzir um quadro clínico complexo, envolvendo múltiplos órgãos e sistemas. Durante a fase aguda de tratamento as concentrações séricas de lítio não devem ultrapassar 2,0 mEq/L.

As principais reações adversas ao tratamento com carbonato de lítio, agrupadas de acordo com a frequência de ocorrência e sistema acometido, são:

Reações comuns (>1/100 e < 1/10)

Musculoesquelético: tremor involuntário dos membros.

Equilíbrio hídrico: polidipsia.

Metabólico: hipotireoidismo; bócio.

Geniturinário: poliúria; incontinência urinária.

Gastrointestinal: diarreia; náusea.

Endócrinos: hipercalcemia.

Reações infrequentes (>1/1.000 e < 1/100)

Cardiovascular: palpitações.

Metabólico: ganho de peso.

Pele: acne; "rash" cutâneo.

Respiratório: dispneia.

Gastrointestinal: sensação de distensão abdominal.

Sistema nervoso: pré-síncope.

Sangue: leucocitose.

Reações raras (>1/10.000 e < 1/1.000)

Musculoesquelético: dores nos dedos e nos pés, dores nas articulações.

Sistema nervoso: depressão; euforia; fadiga; pseudotumor cerebral (aumento da pressão intracraniana e papiledema); neuropatia periférica.

Cardiovascular: prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.

Pele: alopecia; xerodermia, palidez e frio nas extremidades (semelhante ao fenômeno de Raynaud).

Equilíbrio hídrico: retenção de fluidos.

Outros: rouquidão, gosto metálico, alteração do paladar (disgeusia).

Frequência indeterminada:

Pele: reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS) e psoríase.

Endócrino: hiperparatireoidismo, adenoma de paratireoide e hiperplasia de paratireoide.

Cardiovascular: Síndrome de Brugada (desmascaramento/agravamento).

Sistema nervoso: Amnésia.

Psiquiátricos: Apatia.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Níveis tóxicos do lítio (1,5 mEq/L) estão próximos a níveis terapêuticos (0,6-1,2 mEq/L). Os pacientes e seus familiares devem estar atentos a sintomas precoces de intoxicação, interrompendo o uso da droga e informando o médico imediatamente. (ver efeitos colaterais).

Não há antídoto específico para o lítio. Sintomas precoces de intoxicação podem ser tratados com a interrupção do tratamento e sua reintrodução 24 a 48 horas depois com diminuição da dose.

Nos casos mais graves, o tratamento tem como objetivo depurar o organismo do íon, como lavagem gástrica, correção do balanço hidroeletrólítico e regulação da função renal. Ureia, manitol e aminofilina aumentam a excreção do lítio. A diálise é provavelmente o meio mais eficaz de remover-se o íon do organismo e deverá ser levado em conta no caso de superdosagem. A hemodiálise pode ser realizada em pacientes graves. Profilaxia de quadros infecciosos, medidas de suporte e suporte ventilatório são essenciais.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0043.0518

Registrado e produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castello Branco, 3565 – Itapevi – SP

CNPJ do titular do registro: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 08/09/2025.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com

0800-704-3876



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0491858144	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP /VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
18/05/2016	1770147163	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação à RDC 47/2009	VP /VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
26/07/2016	2117885162	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Forma farmacêutica	VP /VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
03/04/2019	NA	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Identificação do Medicamento 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 9. Reações Adversas Dizeres Legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
30/05/2019	0483472/19-1	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Adequação de layout	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
23/04/2021	1555906/21-8	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	9. Reações Adversas	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
21/01/2022	0270791221	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Apresentações 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres Legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
20/05/2022	3283077223	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
13/11/2023	1254731237	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/04/2022	1663553221	10993 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de excipient e para formas farmacêuticas sólidas	05/06/2023	Composição 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento Dizeres legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
25/10/2024	1472326/24-5	10451 – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	Comprimido Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
-	-	10451 – Notificação de Alteração	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	4. Contraindicações 5. Advertências e precauções	VPS	Comprimido

		de Texto de Bula – RDC 60/12					7. Cuidados de Armazenamento do Medicamento 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais		Revestido / Comprimido de liberação prolongada 300 mg / 450 mg
--	--	------------------------------------	--	--	--	--	---	--	---

ANEXO III – Declaração de Conflito de Interesse

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

NOME: Marcio Eduardo Bergamini Vieira

INSTITUIÇÃO: Universidade de São Paulo

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- » **Conflito de interesse é** uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Questões sobre conflitos de interesse

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	() SIM	(X) NÃO
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	(X) SIM	() NÃO
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como <i>shows</i> , jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	() SIM	(X) NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	() SIM	(X) NÃO
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	() SIM	(X) NÃO
6. A sua <i>expertise</i> ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	(X) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(X) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(X) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	(X) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	() SIM	(X) NÃO
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	() SIM	() NÃO
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	() SIM	() NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	() SIM	(X) NÃO

*Considere como pessoa próxima a você seu cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- » Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- » Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- » Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido. Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- » Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- » Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Atividades de consultoria envolvendo elaboração de monografias, pareceres técnicos sobre moléculas, produção de material de propaganda médica	O próprio	De R\$900,00 a R\$4500,00 por atividade	De maio de 2021 até o presente momento
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX		0	
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX		0	
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX		0	
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante		0	
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento		0	

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

Não

DECLARAÇÃO:

- » Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- » Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- » Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- » Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

São Paulo/SP, 07 de novembro de 2025

MARCIO
EDUARDO
BERGAMINI
VIEIRA:248814018
07

Assinado de forma
digital por MARCIO
EDUARDO BERGAMINI
VIEIRA:24881401807
Dados: 2025.11.07
22:25:01 -03'00'

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

NOME: Marcelo Eidi Nita

INSTITUIÇÃO: MAPESolutions

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- » **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Questões sobre conflitos de interesse

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	() SIM	(x) NÃO
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	(x) NÃO
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como <i>shows</i> , jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	() SIM	(x) NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	() SIM	(x) NÃO
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	() SIM	(x) NÃO
6. A sua <i>expertise</i> ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	(x) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	(x) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	() SIM	(x) NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO

*Considere como pessoa próxima a você seu cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- » Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- » Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
 - » Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- » Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- » Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- » Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos			
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX			
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX			
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX			
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante		-	
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento		-	

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

Não


Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

Não

DECLARAÇÃO:

- » Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- » Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- » Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- » Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

SãoPaulo, 28/10/2025.

Documento assinado digitalmente
 MARCELO EIDI NITA
Data: 28/10/2025 13:57:00-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

NOME: Luana Emanuely Sinhori Lopes

INSTITUIÇÃO: MAPESolutions

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- » **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Questões sobre conflitos de interesse

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	() SIM	(x) NÃO
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	(x) NÃO
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como <i>shows</i> , jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	() SIM	(x) NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	() SIM	(x) NÃO
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	() SIM	(x) NÃO
6. A sua <i>expertise</i> ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	(x) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	(x) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	() SIM	(x) NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO

*Considere como pessoa próxima a você seu cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- » Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- » Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
 - » Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- » Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- » Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- » Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos			
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX			
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX			
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX			
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante		-	
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento		-	

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

Não


Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

Não

DECLARAÇÃO:

- » Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- » Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- » Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- » Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

SãoPaulo, 28/10/2025.

Documento assinado digitalmente
 LUANA EMANUELLY SINHORI LOPES
Data: 28/10/2025 08:05:10-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

NOME: BÁRBARA LONGHINI GONZALEZ

INSTITUIÇÃO: MAPESOLUTIONS

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- » **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Questões sobre conflitos de interesse

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	() SIM	(X) NÃO
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	(X) NÃO
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como <i>shows</i> , jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	() SIM	(X) NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	() SIM	(X) NÃO
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	() SIM	(X) NÃO
6. A sua <i>expertise</i> ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	(X) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(X) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(X) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	(X) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	() SIM	(X) NÃO
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	() SIM	(X) NÃO
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	() SIM	(X) NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	() SIM	(X) NÃO

*Considere como pessoa próxima a você seu cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- » Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- » Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- » Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido. Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- » Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- » Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos			
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX			
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX			
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX			
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante		-	
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento		-	


Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

DECLARAÇÃO:

- » Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- » Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- » Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- » Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

Maringá/PR, 28 de outubro de 2025.

Documento assinado digitalmente
 BARBARA LONGHINI GONZALEZ
Data: 28/10/2025 09:57:58-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

NOME: Thiago Luiz Bonfanti Wollinger

INSTITUIÇÃO: MAPESolutions

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- » **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- » **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- » **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Questões sobre conflitos de interesse

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

QUESTÃO	RESPOSTA	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	() SIM	(x) NÃO
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	() SIM	(x) NÃO
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como <i>shows</i> , jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	() SIM	(x) NÃO
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, <i>royalties</i> ou patente, independentemente do valor?	() SIM	(x) NÃO
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	() SIM	(x) NÃO
6. A sua <i>expertise</i> ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	() SIM	(x) NÃO
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	() SIM	(x) NÃO
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	() SIM	(x) NÃO
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	() SIM	(x) NÃO
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	() SIM	(x) NÃO
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	() SIM	(x) NÃO

*Considere como pessoa próxima a você seu cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- » Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- » Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- » Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido. Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- » Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- » Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos			
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX			
3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX			
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX			
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante		-	
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento		-	

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

Não

DECLARAÇÃO:

- » Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- » Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- » Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- » Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- » Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

São Paulo, 27/10/2025.



Documento assinado digitalmente
THIAGO LUIZ BONFANTI WOLLINGER
Data: 27/10/2025 14:39:17-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Assinatura