MARCIA CRISTINA GUIMARAES GUILHERME

CARBONATO DE LÍTIO:
UTILIZAÇÃO DA ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA EM BIOEQUIVALÊNCIA E PERFIL DE USO NA PEDIATRIA

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências (farmacologia).

São Paulo

2007

MARCIA CRISTINA GUIMARAES GUILHERME

CARBONATO DE LÍTIO:
UTILIZAÇÃO DA ESPECTROFOTOMETRIA DE ABSORÇÃO ATÔMICA EM BIOEQUIVALÊNCIA E PERFIL DE USO NA PEDIATRIA

Tese apresentada ao Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia
Orientador: Prof. Dr. Gilberto de Nucci

São Paulo
2007

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Candidato(a): Márcia Cristina Guimarães Guilherme .

Título da Tese: Carbonato de lítio: utilização da espectrofotometria de absorção atômica em bioequivalência e perfil de uso na pediatria.

Orientador(a): Gilberto De Nucci.

A Comissão Julgadora dos trabalhos de Defesa da Tese de Doutorado, em sessão pública realizada a ...../...../....., considerou

( ) Aprovado(a) **( ) Reprovado(a)**

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Examinador(a): Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

Presidente: Assinatura: .....
Nome: .....
Instituição: .....

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA – CAPÍTULO I

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-000 São Paulo, SP - Brasil
Telefone :(55) (11) 3091.7733 - telefax : (55) (11) 3091.-7438
e-mail: cep@ icb.usp.br

São Paulo, 17 de março de 2005.

Of.CEPSH.056.05
LVR/mcg

Prezado Senhor,

Em adendo ao Parecer **622/CEP** de 14-fevereiro-2005, informa a V.Sa., que o projeto intitulado: "*Estudo de Biodisponibilidade Comparativa de uma Formulação de Carbonato de Lítio comprimido de 300mg do Produto Teste da Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda. (Neurolithium)) versus uma Formulação de Carbonato de Lítio comprimido de 300mg do Produto de Referência da Eurofarma (Carbolitium®) em Voluntários Sadios de Ambos os Sexos*", sob sua responsabilidade foi **referendado** pela *Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos* do ICB em sua 53ª Reunião, não apresentando restrições.

Esclareço a V.Sa. que dentro de 12 meses, relatório do referido projeto deverá ser encaminhado à Secretaria deste CEP.

Cordialmente,

Prof. Dr. LUIZ VICENTE RIZZO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB / USP

Ilmo. Sr.
Prof. Dr. **GILBERTO DE NUCCI**
Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biomédicas -USP

CERTIFICADO DA COMISSÃO DE ÉTICA – CAPÍTULO II

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS

Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Av. Prof. Lineu Prestes, 2415 - cep. 05508-900 São Paulo, SP - Brasil
Telefone :(55) (011) 3091.7733 - telefax : (55) (011) 3091 7438
e-mail: cep @icb.usp.br

CERTIFICADO DE ISENÇÃO - CEPSH

Certificamos que o Protocolo CEP-ICB N° **195/07**, referente ao projeto intitulado: "**Perfil do uso do lítio em crianças e adolescentes no ambulatório de psiquiatria do Hospital de Clínicas da Unicamp**" sob a responsabilidade de **MÁRCIA CRISTINA GUIMARÃES GUILHERME**, foi analisado na presente data pela CEPSH - COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS, tendo sido deliberado que o referido projeto não envolve manipulação humana que justifique uma aprovação quanto aos princípios éticos exigidos por esta Comissão, que no entanto solicita o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sempre que for possível.

São Paulo, 06 de fevereiro de 2007.

Prof. Dr. LUIZ VICENTE RIZZO
Coordenador da Comissão de Ética em
Pesquisas com Seres Humanos - ICB /USP

DEDICATÓRIA

Ao meu Pai e minha Mãe do céu,
por terem iluminado e guiado meus passos
até o final de mais uma jornada.

AGRADECIMENTOS

A minha amada família pela paciência, incentivo e apoio constante durante minha formação.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Gilberto De Nucci, pela sabedoria e dedicação à pesquisa. Serei sempre grata pela oportunidade de aprendizado durante estes anos de trabalho.

Ao Prof. Dr. Paulo Dalgalarrondo pela imprescindível e tão atenciosa colaboração na execução da segunda etapa deste estudo. Obrigada pelo aprendizado e convivência agradável tornando a finalização desta etapa especialmente significante.

Ao Prof. Dr. José Luiz Donato, pela assistência no estudo de bioequivalência.

Aos amigos do laboratório - Dárcio, Maria, Luciano, Fernanda, Marcelo e Ana Augusta - pelo respeito, colaboração e amizade.

Ao Rogério, amigo e estatístico fundamental para escolha e aplicação dos testes estatísticos.

Ao Gustavo, presente durante as dificuldades, pelo auxílio na aprendizagem.

Aos professores, funcionários e amigos do: (1) departamento de Farmacologia do ICB-USP, em especial a Selma Rigonati pela contribuição indispensável; e (2) departamento de Psicologia Médica Psiquiatria da FCM-Unicamp, em especial a Prof. Dra. Eloísa Helena Rubello Valler Celeri e Prof. Dr. Antônio de Carvalho de Ávila Jacinto.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pelo apoio financeiro.

“O heroísmo do trabalho está
em acabar cada tarefa.”

Josemaria Escrivá

RESUMO

Guilherme MC. Carbonato de lítio: Utilização da Espectrofotometria de Absorção Atômica em Bioequivalência e Perfil de Uso na Pediatria [Dissertação]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2007.

Este trabalho objetivou beneficiar os pacientes usuários de carbonato de lítio por meio de dois estudos: (1) comparação da biodisponibilidade relativa/bioequivalência de duas formulações distintas de lítio; e (2) investigação do uso desta medicação na pediatria. Para a análise de bioequivalência, voluntários humanos sadios (N=24), de ambos os gêneros, foram submetidos a tratamentos com comprimidos de 300mg de carbonato de lítio de duas formulações: teste – Neurolithium e referência-Carbolitium. Após a administração de dose única de cada formulação em períodos diferentes, foram coletadas amostras de plasma para a quantificação de íons lítio, utilizando espectrofotometria de absorção atômica. O método desenvolvido especialmente para este estudo apresentou limite de quantificação de 0,07mg/L. A média geométrica e o intervalo de confiança de 90% teste/referência foi de 104,77 (98,60-111,33%) para C_{max} e 101,99 (96,81-107,44%) para ASC_{last}. Seguindo os parâmetros propostos pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária, concluiu-se que o Neurolithium é bioequivalente ao Carbolitium. Desta forma, este trabalho fornece comprovações científicas que asseguram a comercialização de uma formulação de qualidade e o possível registro de um medicamento genérico com custo reduzido. O FDA não recomenda o uso de lítio em crianças menores de 12 anos, uma vez que ainda não se têm informações disponíveis acerca da segurança e eficácia dessa medicação nesses pacientes. Desta forma, o segundo estudo investigou o uso do lítio em pacientes pediátricos, subdivididos em dois grupos: menores e maiores de 12 anos. Para isso, foram identificados os pacientes que receberam prescrição de carbonato de lítio no Hospital de Clínicas da Unicamp, em Campinas-SP, entre janeiro de 2000 e dezembro de 2006. Os prontuários médicos dos pacientes (N=77) menores de 21 anos foram selecionados e revisados retroativamente. Observou-se administração de menores doses em pacientes com idade inferior a 12 anos. Os níveis séricos e índice de efeitos colaterais não diferiram entre as idades. O grupo de pacientes menores de 12 anos apresentou motivo de prescrição de carbonato de lítio (agressividade) e índice de eficácia por paciente (71%) diferente do grupo maior de 12 anos (alterações de humor; 83%). Uma vez que os índices de eficácia dos dois grupos foram condizentes com os da literatura e não houve diferença no aparecimento de efeitos colaterais, concluiu-se que é viável a utilização de carbonato de lítio em menores de 12 anos. Assim, este estudo proporciona subsídios para o uso do lítio, que tem crescido sem evidências suficientes que suportem sua eficácia e segurança na população pediátrica. Palavras-chave: lítio, espectrofotometria de absorção atômica, bioequivalência, uso, crianças, adolescentes.

ABSTRACT

Guilherme MC. Lithium Carbonate: Atomic Absorption Spectrophotometry in Bioequivalence and Pediatric Pattern of use. [Master thesis]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2007.

The ideal of this thesis is to benefit patients that use lithium carbonate, through two studies: (1) comparison of the relative bioavailability/bioequivalence of two distinct lithium formulations; and (2) investigation of lithium use in children and adolescents. In order to analyze the bioequivalence, healthy volunteers (N=24), of both genders, were submitted to treatments of two lithium carbonate formulations (300 mg): test – Neurolithium and reference-Carbolitium. After a single dose administration of each formulation, plasma samples were collected to quantify lithium, using atomic absorption spectrophotometry. The method was developed specially to this study and it showed 0,07mg/L quantification limit. The geometric media and the 90% confiance interval test/reference was 104,77 (98,60-111,33%) to C_{max} and 101,99 (96,81-107,44%) to ASC_{last}. Based on FDA and ANVISA parameters, we concluded that Neurolithium is bioequivalent to Carbolitium. This thesis yearned for favoring patients that need lithium prescription through scientific evidences that assure the commercialization of a qualified formulation and make possible the register of a generic medication with low cost. Since information regarding the safety and effectiveness of lithium in children under 12 years of age is not available, its use in such patients is not recommended at this time. Therefore, the second study has investigated the use of lithium in pediatric patients, subdivided in two groups: under and over 12 years old. Patients that received lithium carbonate prescription inside the "Hospital de Clínicas" of Unicamp, in Campinas-SP, between 2000 January and 2006 December, were identified. Only clinical register of patients (N=77) under 21 years old, were selected and revised retroactively. We have noticed fewer doses administrations in patients under 12 years old. Seric levels and side effects indexes were not different between both groups. Patients under 12 years old showed reason for lithium prescription (aggressiveness) and indexes effectiveness per patient (71%) different from patients over 12 years old (humor oscillation; 83%). Since indexes effectiveness of both groups were in accordance with those found in literature and there was no difference in side effects number per patient, we concluded that the use of lithium in patients under 12 years old is feasible. Therefore, this thesis gives information regarding the use of lithium, which has grown without sufficient evidences supporting the effectiveness e safety in this pediatric population.

Key-word: lithium, atomic absorption spectrophotometry, bioequivalence, use, children, adolescents.

LISTAS DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Validação do método – avaliação da linearidade 44

Figura 2: Estudo de bioequivalência – concentração plasmática por tempo 47

Figura 3a: Dose versus tempo de tratamento - crianças 60

Figura 3b: Dose versus tempo de tratamento – adolescentes 61

Figura 4: Dose versus idade 62

Figura 5a: Litemia versus tempo de tratamento – crianças 63

Figura 5b: Litemia versus tempo de tratamento – adolescentes 64

Figura 6: Incidência de efeitos colaterais 66

Figura 7a: Tipo e freqüência de efeito colateral – crianças 67

Figura 7b: Tipo e freqüência de efeito colateral – adolescentes 67

Figura 8: Eficácia por idade 70

Figura 9: Motivo para início da terapia 72

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1: Pré-validação do método - parâmetros de calibração do aparelho 40

Tabela 2: Pré-validação do método - preparo das soluções 41

Tabela 3: Pré-validação do método - determinação do valor do LOQ 42

Tabela 4: Validação do método - avaliação da precisão e exatidão 43

Tabela 5: Validação do método - avaliação da recuperação 45

Tabela 6: Validação do método - avaliação da estabilidade 46

Tabela 7: Estudo de bioequivalência - parâmetros farmacocinéticos 48

Tabela 8: Estudo de bioequivalência - análise estatística 49

Tabela 9: Características da população 59

Tabela 10: Exames de litemia versus idade 65

Tabela 11: Fármacos concomitantes 68

Tabela 12: Eficácia por paciente 69

Tabela 13: Formulação diagnóstica 71

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	=	Analise de Variância
ANVISA	=	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASC	=	área sob a curva da concentração plasmática do fármaco em relação do tempo
ASC_{last}	=	área sob a curva da concentração plasmática do fármaco em relação do tempo, calculada desde o primeiro até o último tempo em que o valor da concentração seja maior que o LOQ.
$ASC_{0\text{-}inf}$	=	área sob a curva da concentração plasmática do fármaco em relação do tempo tendendo ao infinito, calculada pela soma da ASClast e última concentração/constante de eliminação.
CA	=	solução de plasma branco contaminado com solução de trabalho antes da precipitação das proteínas
CC	=	solução padrão para curva de calibração
CD	=	solução de plasma branco contaminado com solução de trabalho depois da precipitação das proteínas
C_{max}	=	maior concentração atingida pelo fármaco
EMEA	=	*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*
FDA	=	*Food and Drud Administration*
HC	=	Hospital de Clínicas da Unicamp
IC	=	Intervalo de confiança
Ke	=	constante de eliminação
LOQ	=	limite de quantificação
QC	=	solução de controle de qualidade
QCA	=	solução de controle de qualidade de menor concentração
QCB	=	solução de controle de qualidade de concentração intermediária
QCC	=	solução de controle de qualidade de maior concentrção
R	=	formulação referência
SE	=	solução de estoque
ST	=	solução de trabalho
T	=	formulação teste
TCA	=	ácido tri-cloro-acético
T_{max}	=	tempo necessário para atingir o Cmax
$T_{1/2}$	=	tempo de meia vida

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 16
1.1. Estudo de Bioequivalência 16
1.1.1. Etapa Analítica 17
1.1.1.1. Espectrofotometria de Absorção Atômica 19
1.2. Carbonato de Lítio 20
1.2.1. Uso na pediatria 21
1.2.1.1. Tratamento do transtorno afetivo bipolar pediátrico 22
1.2.1.2. Tratamento da agressividade pediátrica 24
1.2.1.3. Tratamento de crianças menores de doze anos 27
2. OBJETIVOS GERAIS 30

CAPÍTULO I **31**
I.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 32
I.3. MATERIAIS E MÉTODOS 32
I.3.1. Protocolo clínico 32
I.3.2. Formulações 33
I.3.3. Protocolo analítico 33
I.3.3.1. Pré-valiação do método 34
I.3.3.1.1. Preparo das soluções e amostras dos voluntários 34
I.3.3.1.2. Calibração do aparelho 35
I.3.3.1.3. Determinação do valor do LOQ 36
I.3.3.1.4. Determinação dos valores da CC e QC 36
I.3.3.2. Validação do método 37
I.3.3.2.1. Precisão e exatidão 37
I.3.3.2.2. Linearidade 37
I.3.3.2.3. Recuperação 38
I.3.3.3. Estabilidade 38
I.3.3.4. Corrida analítica 38
I.3.4. Protocolo estatítico 39
I.4. RESULTADOS 40
I.5. DISCUSSÃO 50
I.6. CONCLUSÃO 54

CAPÍTULO II 55
II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 56
II.3. MATERIAIS E MÉTODOS 56
II.3.1. Instrumentos utilizados 56
II.3.2. Descrição das informações coletadas 57
II.3.3. Análise estatística 58
II.4. RESULTADOS 59
II.4.1. Características da população 59
II.4.2. Dose 60

II.4.3. Litemia 63
II.4.4. Efeitos colaterais 66
II.4.5. Fármacos concomitantes 68
II.4.6. Eficácia 69
II.4.7. Diagnóstico 71
II.4.8. Motivos para início da terapia com lítio 72
II.4.8.1. Motivos principais 72
II.5. DISCUSSÃO 73
II.6. CONCLUSÃO 79

BIBLIOGRAFIA 80
ANEXOS 92
Anexo A: cardápio das refeições padronizadas servidas durante a etapa clínica 93
Anexo B: estudo publicado 94
Anexo C: relatório para coleta de dados brutos 99
Anexo D: dados brutos 100
Anexo D1: dados brutos - doses de carbonato de lítio 100
Anexo D2: dados brutos - exames de litemia 101
Anexo D3: efeitos colaterais 103
Anexo D4: medicações concomitantes 104
Anexo D5: relatos de eficácia 116

1. INTRODUÇÃO

1.1 Estudo de Bioequivalência

Os estudos de biodisponibilidade absoluta e relativa foram iniciados no Brasil pelo Prof. Dr. Gilberto De Nucci em 1989, através da idealização e criação da primeira unidade de pesquisa, Unidade de Farmacologia Miguel Servet/Unicamp (Ministério da Saúde, 2002).

Nesta época, essas pesquisas eram patrocinadas por indústrias farmacêuticas com uma visão mais aprofundada de qualidade no desenvolvimento de medicamentos similares e/ou por estratégia de comercialização. Devido a ausência de legislação específica nacional para a realização desses estudos, as pesquisas eram conduzidas segundo as normas do FDA (*Food and Drug Administration*) e EMEA (*European Agency for the Evaluation of Medicinal Products*).

Seguindo a tendência mundial, o Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), promulgou a Lei dos Genéricos em 1999 estabelecendo a obrigatoriedade de realizar estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência para medicamentos genéricos (Ministério da Saúde, 1999). Posteriormente, a resolução RDC nº 133 estendeu essa obrigatoriedade também para medicamentos similares no Brasil (Ministério da Saúde, 2003a). A regulamentação do setor acarreta aumento na qualidade de fabricação dos medicamentos similares e genéricos, além de vantagens econômicas ocasionadas por menores preços (Rosenbaum, 1998; Geitona *et al.*, 2006).

Os estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência são conduzidos com o objetivo de avaliar se dois produtos, teste e referência, administrados na mesma dose molar e nas mesmas condições experimentais, demonstram diferenças significativas na quantidade de fármaco absorvido (extensão de absorção) e na velocidade do processo de absorção. Por meio desses estudos é possível demonstrar a intercambialidade dos medicamentos teste e referência, garantindo a premissa básica da bioequivalência: se dois medicamentos são bioequivalentes, eles apresentam equivalência terapêutica, eficácia e segurança (Midha *et al.*, 2004).

A mensuração da extensão de absorção e da velocidade do processo de absorção é realizada por meio da avaliação dos parâmetros farmacocinéticos de ASC (área sob a curva de um gráfico de concentração plasmática por tempo) e C_{max} (concentração plasmática máxima), respectivamente.

São necessárias três etapas para a realização dos estudos de bioequivalência: etapa clínica, etapa analítica e etapa estatística.

Na etapa clínica, ocorre a seleção dos voluntários levando em consideração vários critérios de inclusão que visam reduzir variações interpessoais. Os voluntários participantes do estudo são internados para, após administração oral do fármaco, ser realizada a coleta das amostras de sangue.

Os estudos são planejados de forma a garantir a segurança dos voluntários, seguindo referenciais básicos de bioética (Ministério da Saúde, 1996; Ministério da Saúde, 1997). Nesta etapa, são considerados alguns aspectos, incluindo: (i) número e gênero dos voluntários; (ii) tempos de coleta das amostras para caracterização de um perfil farmacocinético adequado; (iii) forma farmacêutica; (iv) intervalo entre os períodos de internação ("washout"); e (v) condição de administração (alimentação/jejum).

Após a coleta dos fluídos biológicos nos tempos determinados, as amostras são enviadas para a análise quantitativa na etapa analítica. Essa etapa visa quantificar o fármaco nas amostras utilizando procedimentos analíticos apropriados para essa finalidade, confirmados pela validação do método. Por meio da concentração sérica do fármaco em cada tempo de coleta após a administração do medicamento, é possível determinar os parâmetros farmacocinéticos de ASC e $C_{max,}$ necessários para a avaliação da biodisponibilidade relativa do medicamento.

A última etapa é a análise estatística, estabelecida de forma a demonstrar a equivalência das formulações. As formulações são consideradas com biodisponibilidade relativa equivalente quando o intervalo de confiança (IC) de 90% das médias geométricas da ASC e C_{max} está dentro do intervalo de 80-125% estabelecidos pela agência regulatória americana (FDA) e ANVISA (Ministério da Saúde, 2006; FDA, 2003).

Outro aspecto relevante na análise estatística é o poder do teste utilizado. O poder estatístico de um estudo de bioequivalência é definido como a probabilidade de aceitar a bioequivalência entre o produto teste e referência corretamente (Ministério da Saúde, 2003c). Ressalta-se que o poder do teste depende do tamanho da amostra. Ou seja, o número de voluntários do estudo deve ser suficiente para obter um poder que garanta a confiabilidade dos resultados do estudo (> 0,8). O cálculo da função do poder do teste é baseado no coeficiente de variação intra-sujeito, sendo que quanto menor esse coeficiente, menor o número de voluntários a ser empregado para a avaliação estatística de bioequivalência. Fármacos considerados de alta variabilidade têm um coeficiente de variação intra-sujeito acima de 30% (Midha *et al*., 2004; Midha *et al*., 2005) e os fármacos considerados com baixa variabilidade têm um coeficiente de variação intra-sujeito entre 5-15% (Midha *et al*., 2004).

1.1.1. Etapa Analítica

O método utilizado na quantificação do medicamento nos fluídos biológicos leva em consideração as doses administradas e o fármaco e/ou metabólito ativo na circulação a ser quantificado.

Não é recomendado que os estudos de bioequivalência utilizem doses múltiplas do medicamento, pois estudos de dose única são mais sensíveis às diferenças nas formulações (Ministério da Saúde,

2006). Porém, a administração de uma única dose do medicamento proporciona níveis séricos muito abaixo da faixa terapêutica. Assim, o método de um estudo de bioequivalência deve possuir sensibilidade e seletividade suficientes para permitir a quantificação de baixa concentração do fármaco no fluído biológico, especialmente na fase de eliminação.

A grande maioria dos estudos de bioequivalência utiliza a técnica de cromatografia líquida de alta eficiência, acoplada à espectrometria de massas. No entanto, como o fármaco a ser analisado no presente trabalho se tratava de um íon (lítio), foram necessários a compra de um equipamento apropriado e o desenvolvimento de método para esta análise.

Desta forma, foi realizada uma pesquisa minuciosa das vantagens e desvantagens de vários aparelhos utilizados para monitorar as concentrações de lítio em fluídos biológicos, incluindo: fotometria de chama (Levy and Katz, 1970); eletrodo íon-seletivo (Vismari *et al.*, 2002); espectrofotometria de emissão atômica (Türck *et al.*, 2000); espectrofotometria de absorção atômica - modo forno (Decosterd *et al*., 1998; Rios *et al.*, 1987; Trapp, 1985); e espectrofotometria de absorção atômica - modo chama (Hisayasu *et al.*, 1977; Arancibia *et al.*, 2003).

A fotometria de chama é a mais simples das técnicas analíticas baseadas em espectroscopia atômica. Nesse caso, a amostra é inserida em uma chama e analisada pela quantidade de radiação emitida pelas espécies atômicas excitadas. O anallito, ao receber energia de uma chama, gera espécies excitadas que, ao retornarem para o estado fundamental, liberam parte da energia recebida na forma de radiação, em comprimentos de onda característicos deste elemento (Skoog *et al.*, 2005; Lajunen 1992; Jeffrey *et al*., 1992; Dean, 1960). A fotometria de chama é um equipamento de custo relativamente baixo, sendo indicado para análises de amostras biológicas contendo lítio em concentrações próximas da faixa terapêutica (Laroudie *et al* 1999; Tyrer *et al.*, 1981; Lippmann *et al*., 1981; Verguese *et al*., 1977; Levy and Katz, 1970). No entanto, a precisão limitada da fotometria de chama impossibilita sua utilização para a determinação dos baixos níveis plasmáticos encontrados nas amostras do estudo de bioequivalência.

O aparelho de eletrôdo íon-seletivo consiste basicamente em uma pequena câmara, contendo um eletrôdo inerte envolto num eletrólito. Este eletrólito se comunica com a solução externa (que será medida) por uma membrana que permite a passagem apenas do íon a ser analizado. O eletrodo íon-seletivo produz um potencial que é relacionado à concentração do analito (Skoog *et al.*, 2005). É um aparelho de custo reduzido, porém apresenta um limite de detecção insuficiente para a quantificação das amostras deste estudo (Vismari *et al*., 2002).

A espectroscopia de emissão atômica mensura quantitativamente a emissão óptica de átomos excitados para determinar a concentração da substância a ser analisada. Os átomos do analito na solução são aspirados na região de excitação onde são dissolvidos, vaporizados e atomizados por uma

chama, descarga ou plasma. Estas fontes de atomização a altas temperaturas fornecem energia suficiente para promover os átomos a altos níveis de energia. Os átomos voltam a níveis mais baixos emitindo luz (Skoog *et al.*, 2005). O emprego da espectroscopia de emissão por chama ou plasma é de ampla aplicação em análise de elementos como o lítio em fluídos biológicos (Türck *et al*., 2000). Alguns autores citam que a espectroscopia de emissão atômica e a espectroscopia de absorção atômica são métodos igualmente bons para a mensuração do lítio (Pybus and Bowers, 1970). Devido fatores econômicos na época da compra do aparelho, optamos pela utilização do aparelho de absorção atômica que possui alta sensibilidade permitindo uma quantificação precisa do íon lítio.

1.1.1.1. Espectrofotometria de Absorção Atômica

A espectrometria de absorção atômica pode ser realizada utilizando atomização em chama ou eletrotérmica (forno de grafite). A espectrometria de absorção atômica em forno de grafite é substancialmente mais sensível, face à configuração do atomizador de tubo de grafite. No entanto, este modo é mais susceptível a alterações instrumentais e operacionais além de ser uma técnica muito mais demorada comparada ao modo – chama (Skoog *et al.*, 2005).

O presente trabalho foi o primeiro estudo realizado no nosso laboratório utilizando o aparelho de espectrofotometria de absorção atômica (AA). Portanto, foram necessários o estudo e desenvolvimento de um método próprio para a quantificação do lítio nas amostras de plasma dos voluntários.

Baseando-se em alguns trabalhos que utilizaram espectrofotômetros de absorção atômica para quantificar o íon lítio em amostras biológicas (Arancibia *et al*, 2003; Camus *et al.,* 2003; Gai *et al.,* 2000; Decosterd *et al.,* 1998; Rios and Guzmán-Méndez; 1990; Bailey *et al.,* 1988; Hisayasu *et al.,* 1977; Pybus and Bowers, 1970; Little *et al*., 1968; Hansen, 1968), foram realizados testes pilotos nos dois modos do aparelho - chama e forno de grafite. A utilização do modo chama foi indicada devido a (i) obtenção de sensibilidade suficiente para o doseamento dos baixos níveis plasmáticos de carbonato de lítio e (ii) vantagem de maior rapidez na análise.

A técnica da espectrometria de absorção atômica – modo chama consiste em determinar a presença e quantidade de um determinado metal em solução, usando como princípio a absorção de radiação ultravioleta por parte dos elétrons (Skoog, 2005).

Átomos no “estado fundamental” são capazes de absorver energia luminosa de um comprimento de onda específico, alcançando um “estado excitado”. Aumentando-se o número de átomos presentes no caminho ótico pode-se aumentar a quantidade de radiação absorvida. Medindo-se a variação da quantidade de luz transmitida, pode-se realizar uma determinação quantitativa do analito presente. Na absorção atômica, a única função da chama é converter o aerossol da amostra em vapor atômico, que

pode então absorver a luz proveniente de uma fonte primária. A **quantidade de radiação absorvida** está relacionada com a **concentração** do elemento de interesse na solução (Skoog *et al.*, 2005).

Os instrumentos empregados na técnica de Absorção Atômica possuem cinco componentes básicos: (1) - fonte de luz, que emite o espectro do elemento de interesse, (2) - "célula de absorção", na qual os átomos da amostra são produzidos, (3) - monocromador, para a dispersão da luz e seleção do comprimento de onda a ser utilizado, (4) - detector, que mede a intensidade de luz, transforma este sinal luminoso em um sinal elétrico e o amplifica, e (5) – registrador, que registra e mostra a leitura depois do sinal ser processado. Esses componetes podem ser regulados para a otimização dos resultados obtidos pelo aparelho.

Na técnica de absorção atômica, fontes especiais de luz (lâmpada de cátodo oco associada a um instrumento de feixe duplo) conjugadas com sistemas eficientes de seleção de comprimentos de onda (monocromador com rede de difração) permitem a determinação específica de elementos. Esse foi o tipo de aparelho adquirido pelo laboratório.

Desta forma, este espectrofotômetro de absorção atômica de última geração possibilitou o desenvolvimento do estudo de bioequivalência do carbonato de lítio, contribuindo para o enriquecimento científico da área, e permitindo a formação e qualificação de profissionais/pesquisadores.

1.2 Carbonato de lítio

O sal de lítio (Li^+) é um fármaco estabilizador de humor freqüentemente usado para o tratamento e profilaxia da desordem bipolar (Price and Heninger, 1994). Suas propriedades terapêuticas têm sido relatadas desde 1949, inicialmente por Cade (Cade, 1949), mas o mecanismo de ação do Li^+ ainda não é totalmente conhecido (Kakiuchi and Kato, 2005).

Comercialmente, o lítio está disponível em cápsulas de liberação controlada e imediata, e comprimidos contendo 300 e 450 mg para administração oral. O lítio se liga minimamente a proteínas plasmáticas, e não sofre biotransformação. Portanto, as preparações liberam imediatamente o fármaco para absorção gastrointestinal com pico de concentração plasmática ocorrendo entre 1-2 horas para as preparações de liberação imediata e 4-5 para as formulações de liberação controlada (Finley *et al.*, 1995). A meia vida de eliminação varia entre 20 e 24 horas, sendo que a concentração de equilíbrio é atingida em 5-7 dias de tratamento (Keck and McElroy, 2002). O lítio é excretado quase que exclusivamente pelos rins após aproximadamente 24 horas (Baldessarini and Tarazi, 2001).

O Li^+ possui múltiplos e complexos efeitos no cérebro particularmente considerando os segundos mensageiros. Esses efeitos incluem (i) bloqueio da atividade da inositol monofosfatase e sistema de

segundos mensageiros do inositol; (ii) inibição da adenilato ciclase por competição de magnésio no sistema de segundos mensageiros; (iii) "*down regulation*" dos receptores de serotonina hipocampais (5-HT_{1A}); (iv) indução de subsensibilidade de adrenoceptores α2; e (v) aumento dos níveis de dopamina no caminho tuberoinfundibular (Alessi *et al.*, 1994; Belmaker *et al.*, 1996). Adicionalmente, dados recentes sugerem que o lítio possa ter efeitos neurotróficos por meio (i) da regulação indireta de proteínas ligadas a elementos responsivos a adenosina monofosfato cíclica; (ii) de fatores neurotróficos derivados do cérebro; (iii) e da regulação da cascata da proteína quinase C (Manjii and Chen, 2002). Outro estudo tem demonstrado um importante papel do lítio na neuroproteção contra a excitotoxicidade do glutamato em neurônios corticais por meio da ativação de fator neurotrófico derivado do cérebro (Hashimoto *et al.*, 2002).

Na desordem afetiva, geralmente é aceito um intervalo terapêutico entre 4,2 – 8,3 mg/L ou 0,6 – 1,2 mEq/L de plasma (Ward *et al.*, 1994; Rouillon and Gorwood, 1998), apesar de muitos pacientes responderem com concentrações inferiores (2,1 – 4,9 mg/L ou 0,3 – 0,7 mEq/L; Sproule, 2002). Níveis séricos de Li^+ inferiores a 4,2 mg/L (0,6 mEq/L) parecem estar associados a risco de relapso enquanto os efeitos tóxicos têm maior probabilidade de ocorrer em concentrações acima de 10,41 mg/L ou 1,5 mEq/L (Amdisen, 1980). Esta estreita faixa terapêutica coloca o Li^+ na classificação dos fármacos de faixa terapêutica estreita (FTE), na qual pequenas flutuações nas concentrações plasmáticas podem resultar em resposta clínica inadequada ou mesmo em efeitos adversos significantes (Finley *et al.*, 1995).

1.2.1 Uso na pediatria

O entusiasmo gerado pelo lítio no campo da psiquiatria em adultos tem sido paralelo na psiquiatria infantil e de adolescentes. Em 1978, o Comitê em Aspectos Biológicos da Psiquiatria de Crianças da Academia Americana de Psiquiatria da Criança (*The Committee on Biological Aspects of Child Psychiatry of the American Academy of Child Psychiatry*) publicou um artigo essencial e marco na literatura (Campbell *et al.*, 1978), cujas conclusões foram: (i) o lítio "... deveria ser explorado devido seu valor terapêutico potencial..." para transtorno afetivo bipolar, transtorno de caráter emocionalmente instável e agressividade; (ii) "lítio pode ser útil" para depressão infantil; e (iii) "lítio provavelmente não é útil" para síndrome hipercinética e psicoses (p. 718).

Quase três décadas se passaram desde a publicação dessas revisões. Foi se acumulando um número considerável de artigos fundamentando essas conclusões e introduzindo novos possíveis usos para lítio nessa faixa etária.

São encontrados poucos trabalhos mostrando que o lítio é relativamente eficaz no tratamento da depressão em crianças (Alessi, 1994) e depressão refratária em adolescentes (Ryan, 1988; Strober *et al.*, 1992) quando outras medicações não são efetivas. Com suporte ainda mais limitado de publicações, pode também ser considerado no tratamento de casos complicados de Transtorno Afetivo Bipolar (TAB; Kerbeshian and Burd, 1989; Mattson and Seltzer, 1981), síndrome de Kleine-Levin (Cawthorne, 1990; Will *et al.*, 1988), transtorno alimentar (Stein *et al.*, 1982; Hsu *et al.*, 1991), e transtornos comportamentais associados ao retardo mental e de desenvolvimento de adolescentes (Naylor *et al.*, 1974). Por outro lado, há fortes evidências mostrando que o carbonato de lítio é realmente efetivo na melhora do comportamento agressivo (Blader, 2006; Steiner *et al.*, 2003; Malone *et al.*, 2000, 1994; Campbell *et al.*,1995a, 1984; Sheard *et al.*, 1976; Sheard, 1975) e transtorno afetivo bipolar (Kafantaris *et al.*, 2003; Geller *et al.*, 1998; Bowring and Kovacs, 1992; Fristad *et al.* 1992; Strober *et al.*, 1988; DeLong and Aldershof, 1987) em crianças e adolescentes.

Sugere-se que a faixa de concentração sérica de lítio durante o tratamento farmacológico nessa população varie entre 0,5 e 1,2 mEq/L (Hagino *et al.*, 1995).

Observa-se a tendência de indicar essa medicação para a população pediátrica somente em casos extremos e evitar o tratamento de crianças e pré-adolescentes por períodos maiores que seis meses. Quando a terapia de longo prazo é indicada, a possibilidade de efeitos colaterais no desenvolvimento devido ao uso do lítio deve ser considerado levando-se em conta os efeitos deletérios da doença não tratada (Judith *et al.*, 1987).

1.2.1.1 Tratamento do transtorno afetivo bipolar pediátrico

O transtorno afetivo bipolar pediátrico (TAB) tem se tornado uma área de intenso interesse clínico e científico. Consoante com as descrições de Kraepelin´s em 1921, o desenvolvimento de TAB em crianças e adolescentes agora está bem estabelecido (Masi *et al.*, 2006; Birmaher *et al.*, 2006; Birmaher and Axelson, 2006; Axelson *et al.*, 2006; Kowatch *et al.*, 2005a, 2005b; Pavuluri *et al.*, 2005), apesar das controvérsias com relação ao diagnóstico (Harrington and Myatt, 2003).

A dificuldade de diagnóstico ocorre principalmente porque as crianças e adolescentes com TAB geralmente possuem períodos curtos e freqüentes de mania, hipomania e depressão, além de desenvolverem outros transtornos comórbidos, incluindo déficit de atenção e hiperatividade e transtorno desafiador opositivo (Birmaher and Axelson, 2006). O início do TAB pediátrico pode estar associado à maior gravidade da doença comparado com o início do TAB na idade adulta (Perlis *et al.*, 2004; Carter *et al.*, 2003).

O TAB pode ser classificado em tipo I, com alta taxa de recorrência e desenvolvimento de episódios de humor que incluem pelo menos um episódio de mania. Isso afeta entre 0,4% e 1,6% da população (*American Psychiatric Association*, 1994). O TAB tipo II indica um curso recorrente de episódio depressivo maior e pelo menos um episódio hipomaníaco. Estima-se que a prevalência de TAB tipo I e II, e transtornos do espectro bipolar pode chegar a 5% da população nos Estados Unidos (Dunner, 2003).

É relevante ressaltar que em três grandes estudos retrospectivos, 50% a 60% dos adultos bipolares tiveram o início de desenvolvimento da doença antes dos 20 anos de idade (Chengappa *et al.*, 2003; Shaw and Egeland, 2005; Lish *et al.*, 1994). No entanto, devido às incertezas atuais acerca do diagnóstico de TAB na infância (Kowatch *et al.*, 2005b), a real prevalência nessa população é desconhecida, embora alguns estudos reportem índice de aproximadamente 1% em adolescentes e 2% em jovens (Lewinsohn *et al.*, 1995, 2000).

Existem evidências crescentes demonstrando que as conseqüências do TAB pediátrico podem ser devastadoras, com altas taxas de episódios mistos, ciclos rápidos, abuso de substâncias, risco de suicídio, prejuízo social, familiar, vocacional, e acadêmico (Birmaher *et al.*, 2006; Pavuluri *et al.*, 2005). O TAB pediátrico pode vir a ser um problema mais sério no futuro, porque a idade de início de desenvolvimento da doença está ocorrendo mais cedo (Chengappa *et al.*, 2003).

O uso do lítio como estabilizador de humor foi descrito em 1949 (Cade, 1949), embora a agência internacional "*Food and Drug Administration*" tenha aprovado o lítio para o tratamento da mania em adultos apenas em 1970 (Jefferson and Greist, 1977).

Devido a significância na saúde pública, o lítio tem sido investigado em vários trabalhos envolvendo pacientes jovens com TAB. Em um estudo duplo-cego, randomizado, com controle placebo, o efeito do lítio foi examinado por seis semanas em adolescentes diagnosticados com TAB (N=25; Geller *et al.*, 1998). A média de idade do início do desenvolvimento do TAB foi 9,6±3,9 anos. Pacientes tratados com lítio mostraram significante melhora nas medidas de resposta para a função global comparado com placebo.

O lítio foi declarado eficaz na estabilização aguda de sintomas maníacos em um estudo aberto recentemente publicado (Kafantaris *et al.*, 2003). Uma amostra de 100 adolescentes com TAB, de idade entre 12 e 18 anos (50% meninos), foi tratada com lítio. Depois de quatro semanas de tratamento, 63 pacientes responderam ao lítio, sendo que 26 atingiram remissão dos sintomas maníacos. Kafantaris e colaboradores (2004) desenvolveram um segundo estudo avaliando a exacerbação dos sintomas com lítio ou placebo em um grupo de 40 adolescentes que responderam em uma primeira fase ao tratamento com lítio. A exacerbação dos sintomas maníacos foi maior no grupo

de adolescente que tomou placebo do que no que tomou lítio. No entanto, não houve diferença estatisticamente significante entre os dois grupos.

Em outro estudo aberto (Kowatch *et al.*, 2000), 42 pacientes com média de idade de 11,4 anos (20 com TAB I e 2 com TAB II) foram randomizados para receberem lítio, divalproato ou carbamazepina por seis semanas. As taxas de resposta foram 53% para o divalproato, 38% para o lítio e 38% para a carbamazepina.

Alguns "*case reports*" e "*case series*" sobre o tratamento com lítio em crianças e adolescentes com TAB têm sugerido que o lítio é eficaz (Weller *et al.*, 1986), com taxas de resposta similares às observadas em adultos (Varanka *et al.*, 1988; DeLong and Aldershof, 1987).

Recentemente, as diretrizes de tratamento publicadas para a população pediátrica com Transtorno Bipolar recomenda a monoterapia de um estabilizador de humor, com a opção de associar um segundo estabilizador de humor ou um antipsicótico de segunda geração para pacientes não responsivos (Pavuluri *et al.*, 2006). A necessidade de associação terapêutica em casos de resposta insatisfatória da monoterapia com lítio é uma realidade comum na prática clínica. De fato, Findling (2005) demonstra em sua revisão que apesar da monoterapia com lítio ser associada com a redução de sintomas do TAB em crianças e adolescentes, muitos jovens não atingem remissão completa dos sintomas, necessitando de outro fármaco em associação.

Os pacientes pediátricos com TAB demandam intervenção precoce, com o objetivo de prevenir as conseqüências prejudiciais no desenvolvimento físico, psicológico e social.

1.2.1.2 Tratamento da agressividade pediátrica

A agressão é definida como qualquer comportamento que tenha a intenção de destruir a si mesmo, os outros, ou objetos e se divide em três categorias: agressão premeditada, agressão impulsiva e agressão causada por medicamentos (Barratt *et al.*, 1997).

O tratamento da agressão excessiva na infância e adolescência possui abordagem psicofarmacológica adjunta a intervenções psicosociais e psicoeducacionais. No entanto, têm surgido nas últimas duas décadas pesquisas revelando os mecanismos neurobiológicos que modulam a agressão responsiva a medicamentos, permitindo um tratamento mais efetivo dos pacientes (Swann, 2003; Blair, 2004).

O tratamento do comportamento agressivo, especialmente farmacológico, tende focar a agressão impulsiva. A impulsividade, definida como uma tendência a agir sem a habilidade de considerar as conseqüências para si ou outros (Moeller *et al.*, 2001), é uma falha no processo de examinar o

comportamento, durante o primeiro um terço do segundo, antes do mesmo entrar na consciência (Bechara *et al.*, 1997).

Alguns sistemas de transmissores estão associados à agressão impulsiva. Há evidências relacionando baixa função serotoninérgica com aumento da impulsividade e agressão (Brown *et al.*, 1979; Brown and Linnoila, 1990), mas o papel da serotonina é complexo, com diferentes efeitos entre os subtipos de receptores (Bizot *et al.*, 1999; Harrison *et al.*, 1997) e até mesmo entre os hemisférios cerebrais (Puumala *et al.*, 1998). Por outro lado, o aumento do risco de comportamento impulsivo pode estar associado à elevação da função dopaminérgica (Bergh *et al.*, 1997; King *et al.*, 1986) e noradrenérgica (Comings *et al.*, 2000; Guerra *et al.*, 1999).

O tratamento da agressão pode seguir mecanismos de (i) aumentar o sistema inibitório, como a serotonina; (ii) inibir o sistema de ativação, como a dopamina; (iii) estabilizar as flutuações dos sistemas inibitório/excitatório; e (iv) proteger contra a superestimulação (Swann, 2003).

Não existem estudos consistentes analisando os efeitos do lítio sobre as monoaminas (síntese, liberação etc), o que não é surpreendente uma vez que o lítio não parece interagir diretamente com receptores ou neurotransmissores. Aparentemente, o lítio pode inibir a liberação dependente de cálcio de noradrenalina e dopamina, mas não de serotonina, a partir dos terminais nervosos (Baldessarini and Vogt, 1988). No entanto, outros estudos encontraram aumento dos níveis de dopamina no caminho tuberoinfundibular (Alessi *et al.*, 1994; Belmaker *et al.*, 1996). O lítio pode até mesmo estimular a liberação de serotonina, em especial no hipocampo (Treiser *et al.*, 1981).

Nesse sentido, o lítio pode ser o primeiro tratamento reportado que tenha um efeito específico e não sedativo na agressão impulsiva, funcionando em parte por meio do aumento da atividade serotoninérgica, porém provavelmente combine outros mecanismos.

Em crianças e adolescentes, o tratamento do comportamento agressivo com lítio tem sido estudado (Blader, 2006; Steiner *et al.*, 2003; Malone *et al.*, 2000, 1994; Campbell *et al.*,1995a, 1984; Alessi *et al.*, 1994; Sheard *et al.*, 1976; Sheard, 1975), embora apresente resultados divergentes.

Há fortes evidências mostrando que o lítio é realmente efetivo em reduzir a agressividade em pacientes nessa faixa etária.

Sheard e colaboradores (Sheard *et al.*, 1976) demonstraram os efeitos antiagressivos do lítio em um estudo com controle placebo envolvendo 66 pacientes, a maioria adolescentes com comportamento agressivo impulsivo crônico.

Anos depois, Siassi 1982 (Siassi, 1982) desenvolveu um estudo aberto em um grupo de 14 crianças mantidas com nível sérico de lítio entre 1,0 e 1,5 mEq por litro, durante três meses. Enquanto estavam sob o tratamento, as crianças mostraram uma redução substancial da agressão. O lítio foi

bem tolerado pela população do estudo e testes laboratoriais e clínicos não mostraram nenhum efeito adverso.

Nessa mesma época, dois grandes estudos duplo-cegos com controle placebo demonstraram que o lítio é tão eficiente quanto a clorpromazina ou haloperidol e mais eficiente que o placebo para o tratamento da agressão impulsiva (Campbell *et al.*, 1984; Campbell *et al.*, 1982). O estudo de Campbell e colaboradores, publicado em 1984, foi duplicado em uma amostra maior de crianças (N=50) e teve um aumento de duas semanas no período de tratamento. Apesar dos efeitos encontrados em algumas medidas terem sido mais modestos que no primeiro estudo, mais uma vez o lítio pareceu ser um tratamento eficaz para crianças severamente agressivas (Campbell *et al.*, 1995a).

Um declínio significante da agressão infantil também foi observado em 8 crianças e adolescentes hospitalizados com diagnóstico de agressividade e transtorno de conduta após tratamento de quatro semanas em um esquema aberto, mantendo níveis séricos de lítio em 1,0 mEq/L (Malone *et al.*, 1994). Em 2000, esses resultados foram confirmados, agora em um estudo duplo-cego (Malone *et al.*, 2000) envolvendo 40 pacientes entre 10 a 17 anos, internados também com transtorno de conduta. A concentração sérica de lítio atingida foi entre 0,78 e 1,55 mmol/L, durante 4 semanas. O lítio se mostrou estatistica e clinicamente superior ao placebo, sendo concluído que o lítio é um tratamento de curto prazo seguro e efetivo para agressão, apesar de seu uso ter sido associado a alguns efeitos adversos.

No entanto, outros respeitáveis estudos duplo-cegos, com controle placebo, demonstram resultados contraditórios quanto à eficácia do uso do lítio no comportamento agressivo de crianças e adolescentes.

No início da década de 70, Campbel e colaboradores (Campbell *et al.*, 1972) conduziram um estudo duplo cego comparando lítio e clorpromazina em um grupo de 10 crianças autistas com uma variedade de transtornos disruptivos. Apesar de uma criança ter demonstrado diminuição da alto-mutilação e acesso violento, em geral, nenhum dos dois fármacos foi considerado eficaz.

O lítio não se mostrou superior ao placebo no tratamento da agressão em um estudo com 35 pacientes, com idade entre 6 e 15 anos, mantendo nível sérico entre 0,6 e 1,2 mEq/L por 5 semanas (Klein, 1991). Esses autores também observaram que o metilfenidato (mais que 60mg/dia) foi significantemente mais eficaz em reduzir a agressão que o lítio e o placebo.

Outros dois importantes estudos (Rifkin et al, 1989; Rifkin et al, 1997) de crianças e adolescentes internados com transtorno de conduta demonstram que o lítio não parece ser benéfico para o tratamento do comportamento agressivo. O período de tratamento foi de duas semanas com nível sérico de lítio entre 0,6 e 1,0 mEq/L. Adicionalmente, observaram mais efeitos colaterais nos pacientes

tratados com lítio, apesar dos sintomas terem sido classificados como leves. Nenhum paciente foi retirado do estudo por causa dos efeitos colaterais.

Os resultados antagônicos dos estudos citados nessa revisão têm sido justificados por diversos fatores. Primeiramente, foram abordados tipos diferenciados de agressão, duração e dose de tratamento. Alguns enfocaram pacientes hospitalizados, com períodos de internação variados, enquanto outros acompanharam os pacientes na clínica. Observa-se também grande divergência no número de participantes e nos instrumentos de medição da agressividade.

1.2.1.3 Tratamento de crianças menores de doze anos

Não estão disponíveis informações acerca da segurança e eficácia do lítio em crianças menores de doze anos de idade. Assim, o uso desta medicação nesses pacientes não é recomendado pelo FDA até o momento (FDA, 2007).

Sem a concordância do FDA, é mais difícil se obter aprovação do comitê de ética para realização de estudos científicos nessa população específica. Desta forma, o uso do lítio tem ocorrido sem evidências suficientes suportando sua eficácia e segurança em crianças menores de doze anos.

Assim, o gerenciamento clínico do tratamento de crianças ainda é baseado na experiência com adultos (McClellan and Werry, 1997; Geller and Luby, 1997). Porém, os dados de adultos não necessariamente se aplicam a pacientes mais jovens, porque as diferenças no desenvolvimento e estado metabólico podem ter implicações na eficácia e efeitos colaterais do tratamento.

De maneira consensual, existe uma preocupação por parte dos especialistas quanto a segurança do desenvolvimento dos pacientes, particularmente em relação ao tempo de tratamento, dose diária e efeitos colaterais do lítio, uma vez que os mesmos são mais comuns na infância do que na idade adulta (Campbell *et al.*, 1991).

Existem algumas pesquisas na literatura realizadas em pacientes menores de doze anos. Blader (2006) desenvolveu um estudo prospectivo que determinou as taxas de uso de alguns fármacos em 83 crianças com idade entre 5 e 13 anos, admitidas para internação e tratamento do comportamento agressivo em um contexto de transtorno disruptivo. As crianças que usaram lítio durante seis a doze meses mostraram melhora dos sintomas.

Outro trabalho com seis crianças bipolares, de idade entre 3 e 5 anos, mostrou que as cinco crianças tratadas com lítio melhoraram, concluindo que a mania pré-escolar é respondedora a esse tratamento farmacológico clássico (Tumuluru *et al.*, 2003).

Alguns estudos avaliando o efeito do tratamento com lítio em associação com divalproato de sódio foram realizados. Findling e colaboradores (2006) realizaram um trabalho prospectivo com 38 pacientes

bipolares, de idade entre 5 e 17 anos, que atingiram remissão dos sintomas com a combinação de lítio e divalproato. Subseqüentemente, esses pacientes tiveram relapso durante o tratamento de manutenção com monoterapia de lítio ou divalproato. Parece que os pacientes mais jovens, após a recaída durante o período de monoterapia, podem, segura e efetivamente, ser re-estabilizados com o re-início de tratamento utilizando lítio em associação com divalproato.

Outro estudo procurou determinar se o divalproato de sódio foi superior ao carbonato de lítio em tratamento monoterápico de manutenção em pacientes diagnosticados com TAB que tinham sido estabilizados anteriormente com a combinação de lítio e divalproato. Pacientes com idade de 5 a 17 anos com TAB foram inicialmente tratados com lítio/divalproato e após remissão por 4 semanas consecutivas, foram randomizados em tratamento duplo cego com lítio ou divalproato por 76 semanas. O divalproato não foi superior ao lítio como tratamento de manutenção em jovens que estabilizaram com a combinação de lítio/divalproato (Findling *et al.*, 2005).

O efeito da combinação de lítio e divalproato de sódio nos níveis de hormônios estimulantes da tireóide foram determinados em crianças e adolescents com TAB. Pacientes com idade entre 5 e 17 anos receberam tratamento por mais de 20 semanas, tendo suas taxas do hormônio tirotrofina aumentadas significantemente após a associação com lítio. Fatores associados com elevação desse hormônio em pacientes tratados com lítio incluem altos níveis de TSH iniciais e altos níveis de lítio. Sugeriu-se monitoração constante da função tireoideana em crianças e adolescentes que fazem tratamento com lítio (Gracious *et al.*, 2004).

E por fim, verificou-se em 90 pacientes, com idade entre 5 e 17 anos, que os sintomas de mania e depressão em TAB juvenil podem ser segura e eficazmente tratados com lítio em associação com divalproato (Findling *et al.* 2003).

O lítio também foi estudado em associação com risperidona. Pavuluri e colaboradores (2006) avaliaram a segurança e eficácia da risperidona associada ao lítio em 38 crianças bipolares com idade entre 4 e 17 anos. Uma proporção substancial de pacientes bipolares com história de tratamento não-responsivo ao lítio teve boa resposta com a associação de risperidona. Além disso, as medicações foram bem toleradas.

A análise da segurança e eficácia da combinação de lítio mais risperidona para o tratamento de episódios maníacos e mistos do TAB foi realizada em 37 pacientes (N=37) com idade entre 5 e 18 anos. Esses pacientes receberam medicação por 6 meses, sendo o tratamento considerado eficaz e seguro nas crianças e adolescentes analisadas (Pavuluri *et al.*, 2004).

Cesena e colaboradores (2002) avaliaram a associação de lítio e risperidona para tratamento do comportamento agressivo de 8 crianças com idade inferior a 7 anos. A risperidona não foi aconselhada como primeira escolha para tratamento de crianças com comportamento severamente agressivo.

Um trabalho envolvendo o uso do lítio em crianças com sete a doze anos mostra que o uso desta medicação é uma estratégia segura e bem sucedida para reduzir a neutropenia causada pelo tratamento com clozapina (Sporn *et al.*, 2003).

Poucos estudos avaliaram a tolerância do lítio na população pediátrica. Em crianças, a meia vida de eliminação se mostrou mais baixa, e o clearence renal total mais alto (Malone *et al.*, 1995). Um estudo mostrou efeitos colaterais significantes como enurese, astenia e ataxia em crianças menores de 13 anos tratadas por comportamento agressivo com baixas doses de lítio (Silva *et al.*, 1992). Efeitos colaterais de origem neurológica parecem ser mais freqüentes em crianças mais novas (Hagino *et al.*, 1995).

Por se tratar de uma medicação utilizada em menores de doze anos, e levando em consideração a preocupação pertinente acerca da segurança e efetividade do tratamento com carbonato de lítio é de extrema importância que mais pesquisas consistentes que apóiem e direcionem a prática clínica nessa população específica sejam realizadas.

Nesse sentido, este trabalho se mostrou pioneiro na literatura por fornecer informações acerca do tratamento com lítio especificamente em crianças com idade inferior a doze anos, comparando o gerenciamento farmacológico aplicado em uma população com idade superior. Desta forma, foi possível verificar a viabilidade de uso desta medicação especificamente em crianças, auxiliando a prática clínica com evidências acerca da segurança e eficácia do uso do lítio em menores de doze anos.

2. OBJETIVOS GERAIS

Este trabalho teve por objetivo geral beneficiar os pacientes que requerem tratamento com carbonato de lítio por meio de dois estudos:

1 - comparação da biodisponibilidade relativa/bioequivalência de duas formulações distintas de lítio, fornecendo comprovação científica que assegura a comercialização de uma formulação equivalente terapeuticamente ao medicamento de referência e, o possível registro de um medicamento genérico que possibilite um custo de tratamento reduzido;

2 – uma vez que o lítio não é aprovado para menores de 12 anos, mas é utilizado na prática clínica sem evidências suficientes suportando sua eficácia e segurança, investigamos a viabilidade de seu uso nessa faixa etária.

CAPÍTULO I

I.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos deste estudo foram:

(1) desenvolver um método analítico apropriado para a quantificação de lítio em plasma, utilizando a espectrofotometria de absorção atômica - modo chama;

(2) avaliar comparativamente a biodisponibilidade relativa/bioequivalência de duas formulações distintas de carbonato de lítio em voluntários humanos saudáveis.

I.3. MATERIAIS E MÉTODOS

I.3.1. Protocolo clínico

O estudo começou com 26 voluntários, internados na Unidade Clínica Phillipe Pinel, localizada na rodovia Itapira – Lindóia, Km 14, na cidade de Itapira – SP.

No segundo período de internação, um voluntário saiu do estudo por razões pessoais. Outro voluntário saiu por decisão do investigador clínico, após constatação de alteração nos níveis de hemoglobina, antes da administração do lítio. Este efeito adverso encontrado foi classificado como não sério, de intensidade moderada e não relacionado com a terapia.

No final, 24 voluntários completaram este estudo clínico sendo: 12 homens e 12 mulheres com idade entre 21 e 45 anos (32,29 ± 7,10; média ± DP), altura entre 1,50 e 1,81 metros (1,64 ± 0,10; média ± DP) e com peso corpóreo dentro do limite de 15% do peso corpóreo ideal (63,78Kg ± 10,51; média ± DP).

Todos os voluntários estavam saudáveis. Os mesmos foram avaliados por exames físicos, eletrocardiograma e os seguintes testes laboratoriais: hemoglobina, hematócrito, contagem de células brancas e vermelhas, urinoanálise rotineira, colesterol total, triglicérides, proteínas totais, albumina, ácido úrico, bilirrubina total, fosfatase alcalina, γ-GT, AST, ALT, uréia, creatinina e glicose. Todos os voluntários eram HIV, HBV (exceto para sorologia de catarro) e HCV negativos.

A Comissão de Ética em Pesquisas com Seres Humanos do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo aprovou o protocolo clínico, sendo que todos os voluntários assinaram o documento de “Consentimento Livre Esclarecido”.

Este estudo foi conduzido de forma aberta, randomizada, cruzada, com dois períodos e um intervalo de uma semana entre eles. Em cada período distinto, os voluntários foram hospitalizados e jantaram às 19:00 h. Às 7:00 h da manhã seguinte, receberam uma dose de 300 mg de Carbolitium ou 300 mg de Neurolithium. As formulações foram administradas diretamente a cada voluntário com 200

ml de água. O café da manhã foi servido 2 h depois e outras refeições padronizadas foram fornecidas 5, 8, 11 e 14 horas após a administração do medicamento. O cardápio de todas as refeições servidas aos voluntários durante o período de internação está descrito detalhadamente em anexo (anexo A).

Além dessas refeições, não foi permitida a ingestão de outra comida durante o período de internação. O consumo de líquido foi permitido *ad libitum*, porém foi proibida qualquer bebida contendo xantina.

As pressões sistólica, diastólica (mensuradas não invasivamente com esfigmomanômetro) e a freqüência cardíaca foram mensuradas imediatamente antes da administração do fármaco e em intervalos de até 48 horas após.

A coleta das amostras foi feita por meio de cateter heparinizado introduzido em veia superficial do antebraço do voluntário. As amostras de sangue (4 ml) foram coletadas antes da administração da formulação de carbonato de Li^+, e nos seguintes intervalos de tempo: 0:10, 0:20, 0:30, 0:40, 0:50, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 2:00, 2:15, 2:30, 2:45, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 6:00, 7:00, 8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 24:00, 28:00, 32:00, 36:00, 48:00 e 72:00 h após a administração do fármaco.

Em seguida, foram centrifugadas a 3.000 g por 10 min a 4°C. O plasma foi transferido para tubos identificados, estocados a ≤-15°C até a análise e transferidos para o local da etapa analítica.

I.3.2. Formulações

- Formulação Teste: Carbonato de Lítio (Neurolithium) comprimido de 300 mg - Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.
- Formulação Referência: Carbonato de Lítio (Carbolitium) comprimido de 300 mg – Eurofarma.

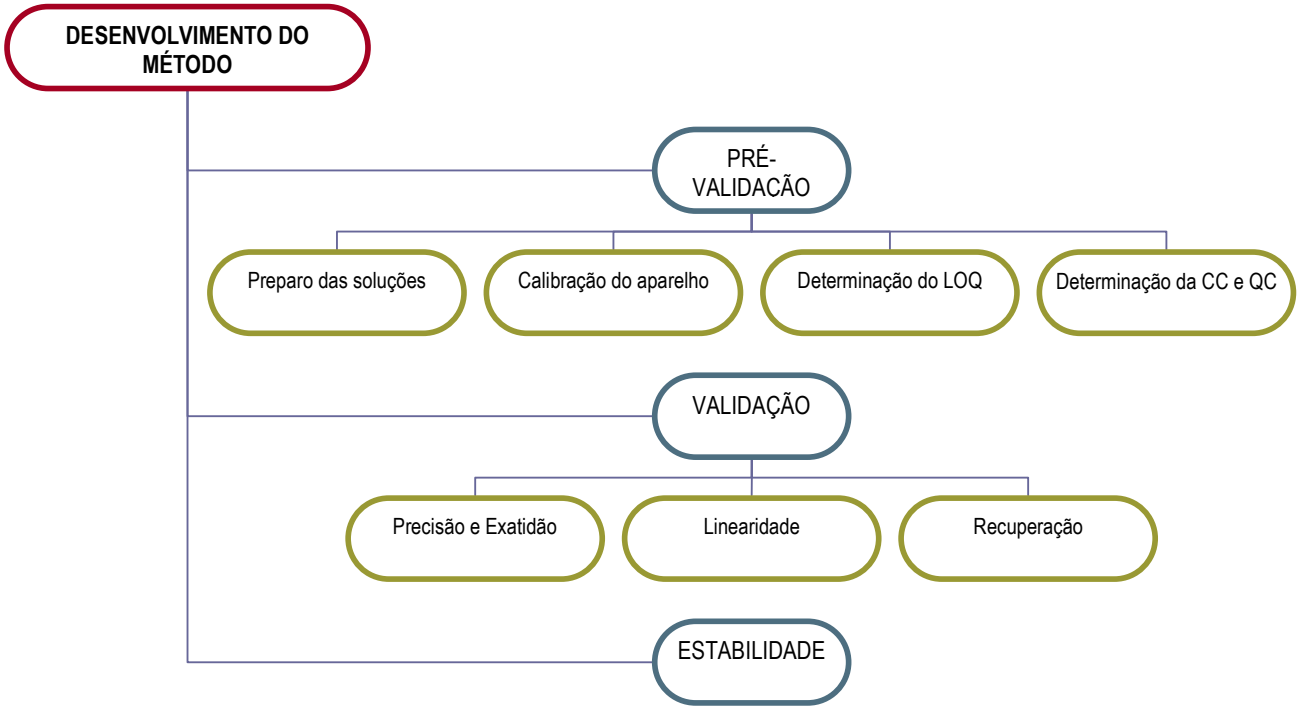
I.3.3. Protocolo analítico

A etapa analítica foi realizada na Unidade Galeno Research, localizada na rua Latino Coelho, nº 1301, na cidade de Campinas – SP.

Iniciou-se o protocolo analítico com o desenvolvimento de um método adequado para a quantificação de íon lítio em plasma humano (vide organograma).

Para isso, foi necessária a realização de uma fase de pré-validação, seguida da validação do método e análise da estabilidade do íon para, finalmente, poder quantificar o lítio nas amostras dos voluntários do estudo de bioequivalência.

Organograma 1: Etapas do desenvolvimento do método analítico.



Organograma mostrando as etapas de desenvolvimento do método analítico utilizado para a análise das amostras dos voluntários do estudo de bioequivalência. As siglas CC e QC significam, respectivamente: Curva de Calibração e Controle de Qualidade.

I.3.3.1. Pré-validação do método

Na etapa de pré-validação determinou-se: (1) o procedimento de preparo das soluções padrões das curvas de calibração, controles de qualidade e amostras com concentração desconhecida de lítio (amostras dos voluntários); (2) os parâmetros de calibração do aparelho para melhorar a sensibilidade dos resultados; e (3) o menor limite de quantificação reprodutível e exato (LOQ), assim como, os valores da faixa de linearidade do instrumento (curva de calibração) e dos controles de qualidade.

I.3.3.1.1. Preparo das soluções e amostras dos voluntários

No preparo das soluções considerou-se desde a definição dos reagentes a serem utilizados (estabelecendo a qualidade, quantidade e concentração necessárias) até a padronização dos processos de preparo, incluindo: (i) seleção dos materiais utilizados – com o objetivo de minimizar erros analíticos, e orçamento da pesquisa (ii) avaliação do tempo de preparo das amostras, (iii) definição dos

parâmetros dos aparelhos utilizados, tais como tempo, temperatura e força da centrífuga, e tempo e velocidade do *vortex*.

Para o preparo das soluções utilizadas na curva de calibração (padrões de calibração) e controle de qualidade foi necessária a preparação de soluções de estoque e soluções de trabalho de lítio. Para o preparo das soluções de estoque, foram dissolvidas quantidades específicas de padrão primário de carbonato de lítio em água deionizada com o objetivo de atingir 100 mg/L de íons Li^+ livres. A partir da solução de estoque, foram preparadas soluções de trabalho, por meio de uma seqüência de diluições com água deionizada, de modo a atingir oito concentrações: 0,7; 1,4; 2,1; 3,5; 7; 14; 35 e 70 mg/L.

Adicionalmente, baseado-se em alguns relatos da literatura (Camus *et al.*, 2003; Aranciba *et al.*, 2003) e em testes experimentais, foi observada a necessidade de utilização de ácido tricloroacético (TCA) para precipitar as proteínas do plasma.

Portanto, os padrões de calibração e controle de qualidade foram preparados adicionando-se em um tubo de vidro: (1) 50 µl de solução de trabalho correspondente à concentração que se almejava alcançar; (2) 450 µl de amostra de plasma dos voluntários; e (3) 2 ml de solução aquosa de ácido tricloroacético a 10% (NJ, USA, n° de série Y52610). Este tubo foi agitado em *vortex*, com velocidade 2 por 10 segundos, e centrifugados à 3.220 g por 10 min a 4°C. O sobrenadante foi transferido para outro tubo de vidro e analisado no aparelho de absorção atômica. Os padrões de calibração e os controles de qualidade foram preparados diariamente, antes de cada análise a partir de soluções de trabalho advindas de diferentes soluções de estoque.

Para o preparo das amostras dos voluntários, foi realizado o mesmo procedimento de preparo dos padrões de calibração e controles de qualidade, substituindo os 50 µl de solução de trabalho por apenas 50 µl de água deionizada.

I.3.3.1.2.Calibração do aparelho

O aparelho de espectrofotometria de absorção atômica – modo chama (AA) utilizado foi da marca Shimadzu (Japan) e modelo AA-6300. Uma vez que a resposta do AA está intimamente relacionada aos seus parâmetros de calibração, procurou-se ajustar o aparelho, aumentando a sensibilidade e reprodutibilidade dos resultados.

Para o ajuste do AA, foram realizados testes utilizando solução de calibração de diferentes concentrações (0,1 a 1 mg/L), além de alternar os parâmetros de altura do queimador, fluxo do gás ar/acetileno e concentração das amostras a serem analisadas (diluição de 1/5 ou 1/10). A lâmpada de Li^+ de catodo-oco (Hamamatsu, Japan) foi operada a 8 mA com uma abertura de fenda de 0,7 nm. O comprimento de onda foi fixado em 670,8 nm. As medidas foram feitas em triplicata. Uma mistura de

ar/acetileno foi usada como sistema de gás combustível/oxidante, fixado a uma vazão de 1,7 $Lmin^{-1}$ e 15,0 $Lmin^{-1}$, respectivamente. A altura do queimador foi ajustada para 5,0 mm e o ângulo do queimador para 0 grau.

Concomitante com a obtenção de condições de atomização ótimas do aparelho e definição dos procedimentos de preparo das amostras iniciaram-se os testes para obtenção do menor limite de quantificação (LOQ). A partir do LOQ, foram definidos os valores das amostras de controle de qualidade e padrões de calibração.

I.3.3.1.3. Determinação do valor do limite de quantificação (LOQ)

O limite de quantificação (LOQ) é a menor quantidade do fármaco em uma amostra que pode ser determinada com precisão e exatidão aceitáveis sob as condições experimentais estabelecidas. O valor do LOQ foi encontrado por meio de uma seqüência de análises de soluções contendo concentrações crescentes do fármaco.

Esse valor foi definido como a menor concentração na qual a precisão e a exatidão foram menores ou iguais a 20%, calculadas a partir dos valores de absorbância obtidos de oito amostras, em três dias consecutivos.

I.3.3.1.4. Determinação dos valores da curva de calibração (CC) e controle de qualidade (QC)

Iniciou-se o desenvolvimento do método com a realização de testes com curvas de calibração para verificar a sensibilidade e linearidade do aparelho em ampla faixa de concentração do íon (0,01 a 20mg/L). Foram preparados dois tipos de curva de calibração, utilizando soluções de lítio diluído em água (1/5) e lítio diluído em plasma (1/5). Baseados nos resultados obtidos, os valores da curva de calibração foram inicialmente restringidos para 8 concentrações (0,01; 0,05; 0,10; 0,25; 0,50; 1,00; 2,50; 5,00mg/L). Optou-se pela preparação de padrões de calibração diluídos em plasma branco, para evitar o efeito de matriz na análise das amostras dos voluntários.

Baseado no valor da concentração do LOQ, os oito valores da curva de calibração foram recalculados, sendo definido: o mesmo valor do LOQ para o menor ponto da curva; e 100 vezes o valor do LOQ para o maior ponto da curva.

Em seguida, foram definidas três concentrações de controles de qualidade (QCA, QCB, e QCC). A concentração do QCA foi igual a três vezes o valor da concentração do LOQ; a concentração do QCC igual ao valor de 80% do maior ponto da curva de calibração; e QCB um valor intermediário entre QCA e QCC.

I.3.3.2. Validação do método

A etapa de validação objetivou demonstrar que o método utilizado foi apropriado para a quantificação do íon Li^+ em plasma humano, assegurando a confiabilidade dos resultados.

Para tanto, avaliamos os parâmetros de precisão, exatidão, linearidade, recuperação e estabilidade do método.

I.3.3.2.1. Precisão e exatidão

A precisão de um método analítico é a proximidade dos resultados obtidos em uma série de medidas de uma amostragem múltipla de uma mesma amostra.

Foram analisadas as precisões: (1) intra-corrida - avaliando a repetibilidade dos resultados, ou seja, concordância entre os resultados dentro de um curto período de tempo; e (2) entre-corridas: avaliando a reprodutibilidade, ou seja, concordância entre os resultados obtidos em dias diferentes.

A exatidão foi analisada intra e entre-corridas, avaliando a proximidade dos resultados obtidos pelo método em relação ao valor verdadeiro.

Para a determinação da precisão e exatidão do método, foram analisadas com oito amostras de cada controle de qualidade (QCA, QCB e QCC), durante três dias consecutivos.

O cálculo da precisão foi realizado por meio da divisão do desvio padrão pela média experimental das oito amostras de cada controle de qualidade, multiplicado por 100. A exatidão foi calculada por meio da divisão da média experimental da oito amostras de cada controle de qualidade pelo valor nominal da respectiva solução, multiplicado por 100.

I.3.3.2.2. Linearidade

É a capacidade de um método analítico de demonstrar que os resultados obtidos são diretamente proporcionais à concentração do fármaco na amostras, dentro de um intervalo especificado.

A linearidade da metodologia foi avaliada por meio da curva de calibração, a qual representa a relação entre a resposta do instrumento e a concentração conhecida do íon lítio.

Para isso, calculou-se o coeficiente de correlação, a exatidão e a precisão dos pontos das curvas de calibração utilizadas durante o todo o estudo.

I.3.3.2.3. Recuperação

Por meio da recuperação, medimos a variação da concentração de lítio causada pelo processo de preparação das amostras de plasma dos voluntários. Para avaliá-la, analisamos cinco amostras de cada concentração do controle de qualidade (QCA, QCB e QCC) preparadas de duas maneiras: (CA) plasma branco contaminado com solução de trabalho antes da precipitação das proteínas com TCA a 10%; e (CD) plasma branco contaminado com solução de trabalho depois da precipitação, em concentrações equivalentes. Os valores foram expressos em porcentagem, calculados a partir da razão das médias dos valores de absorbância obtidos nas análises dos controles de qualidade preparados das duas maneiras descritas acima.

I.3.3.3. Estabilidade

As amostras do controle de qualidade foram submetidas a três testes de estabilidade que mimetizaram as condições às quais as amostras de plasma dos voluntários foram expostas até o final da analise laboratorial: temperatura ambiente por curto-prazo (21 h), ciclos de congelamento e descongelamento (-20 a 25 °C) e longo-prazo (248 dias). Foram efetuados três ciclos de congelamento e descongelamento com tempo de 12 horas em cada temperatura.

Cinco amostras de cada concentração (QCA, QCB e QCC) foram processadas para a avaliação da estabilidade (teste) e comparadas a cinco amostras de concentrações equivalentes, preparadas no dia da análise (fresco).

I.3.3.4. Corrida analítica

Após a validação do método, deu-se início a análise das amostras dos voluntários por meio das corridas analíticas. Considera-se corrida analítica as medições sucessivas de um mesmo analito, efetuadas nas mesmas condições: método, analista, instrumentação, local, condições de utilização e em intervalo de tempo curto entre as medidas.

Para a corrida analítica, foi construída uma curva de calibração com oito padrões em duplicata, incluindo amostras em branco (amostras de plasma sem a contaminação com solução de trabalho). Em seguida, realizou-se a leitura de cinco amostras de 1mg/L no início e, posteriormente, no final da corrida, objetivando garantir as mesmas condições de análise durante toda a corrida. Finalmente, analisaram-se, em triplicata, 10 amostras de voluntários, intercaladas com controles de qualidade

seqüenciados (QCA, QCB e QCC). Foram utilizados seis controles de qualidade por corrida, no mínimo, sendo dois de cada concentração.

I.3.4. Protocolo estatístico

A constante de eliminação da fase terminal (ke) foi estimada pela regressão linear dos pontos que descrevem a fase de eliminação do fármaco em padrão log-linear. Desta forma, a meia vida de eliminação ($t_{½}$) foi obtida pela equação $t_{1/2}$ = ln(2)/ke, onde ln é o logarítimo neperiano. A concentração plasmática máxima (C_{max}) e o respectivo tempo para atingir esta concentração (t_{max}) foram obtidos diretamente das curvas de concentração plasmática de Li^+ em relação ao tempo. As áreas sob estas curvas nos tempos de 0-72h (ASC_{last}) foram calculadas aplicando a regra linear trapezoidal. A extrapolação dessas áreas para o infinito ($ASC_{0\text{-}inf}$) foi feita por meio da adição do valor de C_{last}/ke às ASC_{last}, onde C_{last} é a última concentração plasmática do Li detectada. A bioequivalência entre as formulações foi calculada através das razões individual teste/referência de ASC_{last}, $ASC_{0\text{-}inf}$, C_{max}, ke, $t_{½}$ e as diferenças individuais do teste menos referência para t_{max}. O intervalo de confiança de 90% para as razões individuais, com uma variação limite dentro de 80-125% e a inclusão do valor "zero" dentro do intervalo de confiança de 90% para as diferenças de t_{max}, foram avaliados empregando teste paramétrico (ANOVA) e não paramétrico (WILCOXON). No teste paramétrico foram realizados cálculos das razões individuais para $C_{máx}$ e ASC_{last}. Para t_{max}, foram realizados os cálculos das diferenças individuais. Os resultados não paramétricos foram estimados pelo intervalo de confiança de 90% das razões individuais, exceto para t_{max}, que foi expresso como ponto estimado e intervalo de confiança de 90% das diferenças individuais. A significância dos resultados obtidos nos testes de estabilidade foi analisada pelo teste-t de Student ($p>0,05$).

I.4. RESULTADOS

Cada formulação de carbonato de Li^+ foi bem tolerada nas doses administradas.

Foi realizada uma revisão da literatura sobre o ajuste do aparelho de espectrofotometria de absorção atômica – modo chama. A partir dos dados bibliográficos, foram desenvolvidos testes experimentais diários, durante dois meses, para definição dos parâmetros de calibração do presente estudo.

Os resultados da revisão bibliográfica e das condições de atomização ótimas do aparelho estabelecidas para a realização do estudo de bioequivalência estão descritos na tabela 1.

Tabela 1: Pré-validação do método - parâmetros de calibração do aparelho

PARÂMETROS DE CALIBRAÇÃO	AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO								
	Presente estudo **Guilherme *et al.*, 2006**	Camus *et al.*, 2003	Aranciba *et al.*, 2003	Gai *et al.*, 2000	Baley *et al.*, 1988	Hisayasu *et al.*, 1977	Pybus and Bowers 1970	Hansen 1968	Little *et al.*, 1968
Aparelho (marca/modelo)	Shimadzu AA-6300	Perkin Elmer 3100	GBC 902	-	-	Perkin Elmer 360	Instrumentation Laboratory 153	Perkin Elmer 303	Beckman 979
Tipo de lâmpada	Cátodo-oco	Cátodo-oco	-	-	-	Cátodo-oco	-	Cátodo-oco	Cátodo-oco-neon
Amperagem da lâmpada	8 mA	15 mA	Cita Pybus and Bowers 1970	-	-	15 mA	9 mA	15 mA	20 mA
Abertura de fenda	0,7 nm	0,2 nm	-	-	-	0,7 (sem unidade)	-	4 (sem unidade)	0,15nm
Vazão do gás (ar/acetileno)	1,7 L/min e 15 L/min	Cita Hisayasu *et al.*, 1977	Cita Pybus and Bowers 1970	-		58 e 35 com pressão de 40 e 81 lbs/in^2	6 e 6 (sem unidade)	9 e 10 unidades	5 a 25 psi
Altura do queimador	5,0 mm	-	Cita Pybus and Bowers 1970	-	-	-	10 a 12 mm	-	-
Ângulo do queimador	0 graus	-	-	-	-	-	-	-	-

Revisão bibliográfica dos parâmetros de calibração do aparelho de espectrofotometria de absorção atômica – modo chama. Os dados estão descritos na tabela em ordem decrescente de ano de publicação. O presente trabalho foi publicado em 2006 por Guilherme e colaboradores. As unidades de medida de cada parâmetro estão descritas como aparecem nos trabalhos impressos. Os dados que não foram citados na publicação foram preenchidos com o símbolo (-).

As qualidades e quantidades de reagentes/componentes utlizados no preparo das soluções utilizadas neste estudo estão descritas na tabela 2.

Tabela 2: Pré-validação do método – preparo das soluções

Soluções de Trabalho (ST)				Soluções: padrão da curva de calibração (CC) e controle de qualidade (QC)						
Soluções de Estoque (SE)			H_20	Solução de Trabalho		Plasma Branco	TCA 10%	**SOLUÇÃO FINAL**		
Tipo	Conc (mg/L)	Vol (ml)	Vol (ml)	Conc (mg/L)	Vol (mg/L)	Vol (ml)	Vol (ml)	Conc (mg/L)	Vol (ml)	Tipo
SE 1	100,00	0,70	0,30	70,00	0,05	0,45	2	7,00	2,50	CC1
SE 1	100,00	0,35	0,65	35,00	0,05	0,45	2	3,50	2,50	CC2
SE 1	100,00	0,14	0,86	14,00	0,05	0,45	2	1,40	2,50	CC3
SE 1	70,00	0,10	0,90	7,00	0,05	0,45	2	0,70	2,50	CC4
SE 1	35,00	0,10	0,90	3,50	0,05	0,45	2	0,35	2,50	CC5
SE 1	14,00	0,15	0,85	2,10	0,05	0,45	2	0,21	2,50	CC6
SE 1	14,00	0,10	0,90	1,40	0,05	0,45	2	0,14	2,50	CC7
SE 1	07,00	0,10	0,90	0,70	0,05	0,45	2	0,07	2,50	CC8
SE 2	100,00	0,50	0,50	50,00	0,05	0,45	2	5,00	2,50	QC1
SE 2	100,00	0,20	0,80	20,00	0,05	0,45	2	2,00	2,50	QC2
SE 2	20,00	0,10	0,90	2,00	0,05	0,45	2	0,20	2,50	QC3

Tabela contendo as qualidades e quantidades de reagentes/componentes utilizados no preparo das soluções utilizadas nesse estudo: soluções de trabalho, soluções padrão da curva de calibração e soluções de controle de qualidade. As siglas TCA, CC e QC significam, respectivamente: ácido tricloroacético, curva de calibração e controle de qualidade.

Até a obtenção do valor do LOQ, foram analisadas extensivamente amostras com concentrações de 0,01; 0,02; 0,04 e 0,05 mg/L de lítio. No entanto, os resultados de absorbância obtidos para essas amostras não apresentaram níveis de exatidão e precisão adequados, mesmo em condições ótimas de atomização do aparelho (valores não apresentados).

O valor de LOQ alcançado foi de 0,07 mg/L. Os resultados da obtenção do LOQ na etapa de pré-validação estão descritos na tabela 3.

Tabela 3: Pré-validação do método – determinação do valor do LOQ

Tipo de amostra	**LOQ**					
Concentração nominal em mg/L	**0,07**					
Identificação da corrida	**PRÉ-VAL01**		**PRÉ-VAL02**		**PRÉ-VAL03**	
Concentrações medidas	**nm**	**mg/L**	**nm**	**mg/L**	**Nm**	**mg/L**
	0,0032	0,074	0,0044	0,077	0,0037	0,070
	0,0032	0,074	0,0039	0,068	0,0043	0,080
	0,0029	0,067	0,0039	0,068	0,0035	0,065
	0,0027	0,062	0,0037	0,065	0,0042	0,078
	0,0026	0,060	0,004	0,070	0,0041	0,077
	0,0028	0,064	0,0039	0,068	0,0032	0,060
	0,0034	0,078	0,0038	0,066	0,0031	0,058
	0,0034	0,078	0,0034	0,059	0,0040	0,075
Média intra-corrida (mg/L) ± Desvio Padrão	0,070 ± 0,007		0,068 ± 0,005		0,070 ± 0,009	
Precisão intra-corrida (%)	**10,0**		**7,4**		**12,9**	
Exatidão intra-corrida (%)	**100,0**		**97,1**		**100,0**	
Média entre-corridas (mg/L) ± Desvio Padrão	0,069 ± 0,007					
Precisão entre-corridas (%)	**9,9**					
Exatidão entre-corridas (%)	**98,9**					

Resultados das análises de oito amostras de LOQ contendo concentração conhecida de lítio (0,07 mg/L) para determinação do limite de quantificação do método. Os valores são expressos em absorbância (nm) e concentração (mg/L). Cada corrida analítica da pré-validação (PRÉ-VAL01, VAL02 e VAL03) foi realizada em um dia distinto, antecedida pela sua respectiva curva de calibração. A concentração em miligramas por litro foi obtida dividindo o valor de absorbância lido no aparelho pelo coeficiente angular da reta (a) das respectivas curvas de calibração, a saber: PRÉ-VAL01 (a) = 0,043469; PRÉ-VAL02 (a) = 0,057313; e PRÉ-VAL03 (a) = 0,053621. A precisão e exatidão foram calculadas, respectivamente: dividindo o DP pela média multiplicado por 100; e dividindo o valor da média experimental pelo valor nominal multiplicado por 100.

A partir do valor do LOQ foram determinados os valores dos controles de qualidade (QC), sendo QCA = 0,2 mg/L, QCB = 2 mg/L e QCC = 5 mg/L. Os resultados da precisão e exatidão da validação da metodologia analítica estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4: Validação do método – avaliação da precisão e exatidão

Tipo de amostra	**QCA**			**QCB**			**QCC**		
Concentração nominal (mg/L)		**0,2**			**2,0**			**5,0**	
Identificação da corrida	**VAL01**	**VAL02**	**VAL03**	**VAL01**	**VAL02**	**VAL03**	**VAL01**	**VAL02**	**VAL03**
Concentrações medidas (mg/L)	0,214	0,188	0,213	2,064	1,923	2,085	5,316	5,104	5,153
	0,223	0,185	0,200	2,052	1,914	2,012	5,328	5,170	5,179
	0,225	0,190	0,201	2,066	1,912	2,007	5,287	5,182	5,287
	0,228	0,183	0,203	2,050	1,886	2,037	5,413	5,083	5,095
	0,218	0,182	0,203	2,087	1,891	2,031	5,381	4,662	5,412
	0,230	0,180	0,211	2,066	1,897	1,943	5,335	4,786	5,034
	0,225	0,183	0,196	2,066	1,963	2,010	5,372	4,758	5,375
	0,237	0,188	0,196	2,050	2,022	1,955	5,298	5,022	5,244
Média intra-corrida (mg/L)	0,225	0,185	0,203	2,064	1,925	2,009	5,341	4,970	5,221
Desvio Padrão intra-corrida	0,007	0,003	0,006	0,014	0,044	0,046	0,042	0,203	0,131
Precisão intra-corrida (%)	**3,2**	**1,9**	**3,1**	**0,7**	**2,3**	**2,3**	**0,8**	**4,1**	**2,5**
Exatidão intra-corrida (%)	**112,5**	**92,4**	**101,4**	**103,2**	**96,3**	**100,4**	**106,8**	**99,4**	**104,4**
Média entre-corridas (mg/L)		0,204			1,998			5,177	
Desvio Padrão entre-corridas		0,019			0,078			0,195	
Precisão entre-corridas (%)		**8,6**			**3,4**			**4,0**	
Exatidão entre-corridas (%)		**102,1**			**100,0**			**103,6**	

Resultados das análises de oito amostras de cada controle de qualidade contendo concentração conhecida de lítio (QCA = 0,2; QCB = 2,0 e QCC = 5,0 mg/L) para avaliação da precisão e extaidão do método. Cada corrida analítica da validação (VAL01, VAL02 e VAL03) foi realizada em um dia distinto, antecedida pela sua respectiva curva de calibração. Os valores da concentração são expressos em mg/L, obtidos por meio da divisão do valor de absorbância lido no aparelho pelo coeficiente angular da reta das respectivas curvas de calibração (valores de absorbância e coeficiente angular das retas não estão descritos na tabela). A precisão e exatidão foram calculadas, respectivamente: dividindo o DP pela média multiplicado por 100; e dividindo o valor da média experimental pelo valor nominal multiplicado por 100.

Os gráficos das curvas de calibração foram lineares nas concentrações entre 0,07–7,0 mg/L de íons lítio livres, os quais proporcionaram uma regressão linear típica, exemplificados pela figura 1. Os coeficientes de correlação de todas as curvas do estudo apresentaram valores maiores que 0,98.

Figura 1: Validação do método – avaliação da linearidade

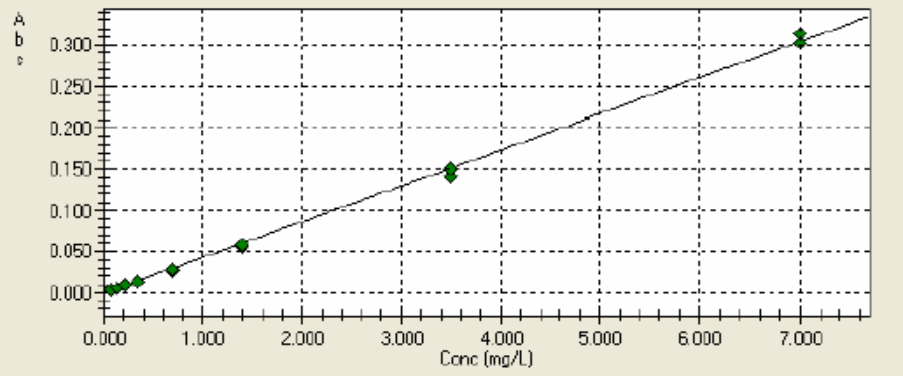


Gráfico de uma curva de calibração no espectrofotômetro de absorção atômica – modo chama. O eixo y representa o resultado em absorbância da análise dos padrões de calibração, e o eixo x representa os valores de concentração de lítio em mg/L, sendo y = 0,0439x – 0,002; r^2 = 0,9988.

Os resultados de recuperação do método, obtidos por meio das análises de amostras dos controles de qualidade, estão descritos na tabela 5.

Tabela 5: Validação do método – avaliação da recuperação

Tipo de amostra	**QCA**		**QCB**		**QCC**	
Concentração nominal (mg/L)	**0,2**		**2,0**		**5,0**	
Modo de preparo da amostra	Plasma CA	Plasma CD	Plasma CA	Plasma CD	Plasma CA	Plasma CD
Concentrações medidas em mg/L	0,180	0,232	2,000	2,139	5,569	5,754
	0,194	0,225	2,076	2,176	5,684	5,751
	0,190	0,225	2,038	2,155	5,456	5,681
	0,180	0,204	2,003	2,145	5,360	5,904
	0,173	0,199	2,021	2,134	5,442	5,576
Média em mg/L	0,183	0,211	2,028	2,148	5,502	5,732
Desvio Padrão	0,008	0,016	0,033	0,020	0,125	0,117
Recuperação (%)	**86,7**		**94,4**		**96,0**	

Resultados das análises de cinco amostras de cada controle de qualidade contendo concentração conhecida de lítio (QCA = 0,2; QCB = 2,0 e QCC = 5,0 mg/L) para avaliação da recuperação. Os valores da concentração são expressos em mg/L, obtidos por meio da divisão do valor de absorbância lido no aparelho pelo coeficiente angular da reta da curva de calibração (valores de absorbância e coeficiente angular das retas não estão descritos na tabela). Os modos de preparo das amostras foram: Plasma CA = plasma branco contaminado com solução de trabalho antes da precipitação das proteínas; e Plasma CD= plasma branco contaminado com a solução de trabalho depois da precipitação das proteínas. Os valores de recuperação foram expressos em porcentagem, calculados a partir da razão das médias das concentrações obtidas nas análises dos controles de qualidade preparados dos dois modos descritos acima, multiplicado por 100.

Os resultados dos testes de estabilidade do lítio foram apresentados na tabela 6. Não houve diferença estatisticamente significante entre as concentrações deste íon, em amostras de plasma humano, expostas a diferentes tipos de acondicionamento.

Tabela 6: Validação do método – avaliação da estabilidade

TESTES DE ESTABILIDADE	Tipo de amostra	QCA		QCB		QCC	
	Concentração nominal (mg/L)	0,2		2,0		5,0	
	Forma de preparo	Fresco	Teste	Fresco	Teste	Fresco	Teste
Curto-prazo	Média	0,206	0,223	1,977	1,988	4,907	4,952
(21 horas)	Desvio Padrão	0,007	0,002	0,013	0,018	0,040	0,018
Congelamento/	Média	0,188	0,183	1,674	1,810	4,612	5,084
descongelamento	Desvio Padrão	0,013	0,037	0,093	0,165	0,257	1,312
Longo-prazo	Média	0,234	0,232	2,046	2,026	5,155	5,146
(248 dias)	Desvio Padrão	0,003	0,012	0,058	0,034	0,018	0,033

Resultados expressos em média e desvio padrão das análises de cinco amostras de cada controle de qualidade contendo concentração conhecida de lítio (QCA = 0,2; QCB = 2,0 e QCC = 5,0 mg/L). Foi avaliada a estabilidade em diferentes condições: (1) curto prazo - temperatura ambiente por 21 horas; (2) três ciclos de congelamento (-20ºC por 12 horas) e descongelamento (25°C por 12 horas); e (3) longo prazo - congelamento (-20ºC) por 248 dias. Os valores de concentração são expressos em mg/L, obtidos por meio da divisão do valor de absorbância lido no aparelho pelo coeficiente angular da reta da curva de calibração (valores de absorbância e coeficiente angular das retas não estão descritos na tabela). Não ocorreu variação da estabilidade entre as amostras preparadas a fresco e em cada teste obedecendo as condições acima citadas (teste-t não pareado: média fresco x média teste; $p>0,05$).

A média das concentrações plasmáticas de lítio, dos 24 voluntários, depois da dose oral de 300 mg das formulações estudadas, é mostrada na figura 2. O pico da concentração plasmática de lítio foi de 1,98 ± 0,43 mg/L (média ± DP) para a formulação referência e 2,06 ± 0,37 mg/L (média ± DP) para a formulação teste.

Figura 2: Estudo de bioequivalência – concentração plasmática por tempo

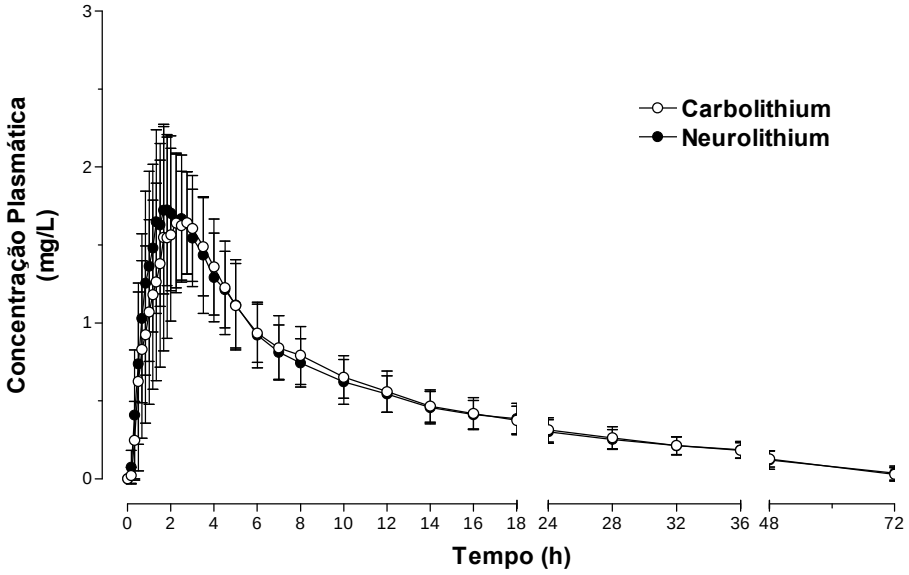


Gráfico truncado da média ± desvio padrão das concentrações plasmáticas em função do tempo. As concentrações foram expressas em mg/L e obtidas por meio da análise das amostras dos voluntários (N=24), após administração oral das formulações teste (Neurolithium) e referência (Carbolitium). O tempo foi expresso em horas.

A descrição detalhada dos parâmetros farmacocinéticos, obtidos após análise das amostras de plasma dos voluntários (N=24) que receberam administração oral das duas formulações é mostrada na tabela 7.

Tabela 7: Estudo de bioequivalência - parâmetros farmacocinéticos

Carbolithium (referência)							
Parâmetros	Unidade	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
$ASC_{0\text{-}inf}$	([mg* h]/L)	24	25,22	24,93	5,71	13,81	35,78
ASC_{last}	([mg* h]/L)	24	21,60	21,50	4,99	11,98	29,71
C_{last}	(mg/L)	24	0,12	0,12	0,03	0,07	0,17
C_{max}	(mg/L)	24	1,98	1,94	0,43	1,34	2,82
Ke	(1/h)	24	0,04	0,03	0,01	0,02	0,08
$T_{1/2}$	(h)	24	20,87	20,33	7,19	9,18	34,48
T_{last}	(h)	24	51,34	48,00	12,72	36,00	72,00
t_{max}	(h)	24	2,13	1,92	0,93	0,50	4,00
Neurolithium (teste)							
Parâmetros	Unidade	N	Média	Mediana	Desvio Padrão	Valor Mínimo	Valor Máximo
$ASC_{0\text{-}inf}$	([mg* h]/L)	24	26,01	24,83	5,27	15,37	36,14
ASC_{last}	([mg* h]/L)	24	21,93	21,57	4,78	13,29	31,83
C_{last}	(mg/L)	24	0,12	0,11	0,04	0,07	0,20
C_{max}	(mg/L)	24	2,06	2,04	0,37	1,46	2,82
Ke	(1/h)	24	0,03	0,03	0,01	0,01	0,06
$T_{1/2}$	(h)	24	25,18	24,37	13,21	12,24	74,16
T_{last}	(h)	24	54,38	48,00	13,06	36,00	72,00
t_{max}	(h)	24	1,96	1,92	0,71	0,67	3,50

Análise estatística dos parâmetros farmacocinéticos. Os parâmetros foram obtidos por meio da análise das amostras dos voluntários (N=24), após administração oral das formulações de carbonato de lítio teste (Neurolithium) e referência (Carbolitium).

A tabela 8 apresenta as razões e os respectivos intervalos de confiança de 90% para as análises estatísticas do estudo.

Tabela 8: **Estudo de bioequivalência - análise estatística**

Neurolithium vs. Carbolitium (T/R) 300 mg	Análise Estatística			
	Poder	Média Geométrica (%)	90% IC	Coeficiente de Variação (%)
C_{max} (n=24)	0,9998	104,7707	98,6008 – 111,3266	11,68
ASC_{last} (n=24)	1,0000	101,9869	96,8089 – 107,4419	10,30
$ASC_{0\text{-}inf}$ (n=24)	1,0000	103,8439	98,4386 – 109,5461	10,36
C_{max} – masculino (n=12)	0,9945	101,3311	93,9404 – 109,3033	10,10
ASC_{last} - masculino (n=12)	0,9870	98,6546	90,7421 – 107,2572	11,45
$ASC_{0\text{-}inf}$ – masculino (n=12)	0,9998	100,3898	95,0996 – 105,9741	7,29
C_{max} - feminino (n=12)	0,9246	108,3269	97,3432 – 120,5501	13,33
ASC_{last} - feminino (n=12)	0,9951	105,4317	97,8349 – 113,6184	9,58
$ASC_{0\text{-}inf}$ –feminino (n=12)	0,9460	107,4170	97,0693 – 118,8678	12,74

Resultados da análise da bioequivalência das formulações de carbonato de lítio teste (Neurolithium) e referência (Carbolitium). As médias geométricas das razões individuais de ASC_{last}, $ASC_{0\text{-}inf}$ e C_{max} (formulação Teste/Referência) para todos os voluntários (N=24), e voluntários subdivididos por gênero (N=12) foram expressas em porcentagem. Os coeficientes de variação foram calculados intra-sujeitos e obtidos por meio da ANOVA, utilizando a raiz quadrada dos quadrados médios residuais e multiplicada por 100.

I.5. DISCUSSÃO

Com o aumento do uso de medicamentos genéricos nos últimos anos, os conceitos de biodisponibilidade e bioequivalência têm recebido importante atenção (Borgherini, 2003). Especialmente fármacos com faixa terapêutica estreita (FTE) vêm sendo considerados com uma preocupação ainda mais proeminente em estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência.

Isto se deve ao fato de que a comercialização de formulações sem o respaldo científico do estudo de bioequivalencia pode repercutir em administração de medicações não qualificadas, resultando em tratamento com níveis séricos inapropriados. Em fármacos com FTE, onde pequenas oscilações são suficientes para ocasionar ineficácia medicamentosa ou intoxicação do paciente, a apreensão se dá principalmente em relação a segurança da medicação. No caso específico do carbonato de lítio, essa preocupação é notadamente pertinente e relevante, pois se trata de um fármaco também utilizado na população pediátrica, mais susceptível ao desenvolvimento de efeitos colaterais.

Desta forma, entende-se que a bioequivalência de duas formulações diferentes de carbonato de lítio é um tópico de extrema importância, assegurando um tratamento medicamentoso eficaz e seguro.

O estudo de bioequivalência do carbonato de lítio foi o primeiro estudo realizado no nosso laboratório utilizando o aparelho de espectrofotometria de absorção atômica.

Uma revisão dos autores que quantificaram o íon lítio em amostras biológicas, utilizando a espectrofotometria de absorção atômica - modo chama, foi apresentada na Tabela 1. Observa-se que os trabalhos publicados mais recentemente (Arancibia *et al*, 2003; Camus *et al.,* 2003) citam autores da década de 70 (Hisayasu *et al.,* 1977; Pybus and Bowers, 1970, Hansen, 1968) para a definição do método analítico. De fato, esses estudos mais antigos oferecem um melhor nível de detalhes metodológicos.

No entanto, assim como em algumas publicações mais recentes (Gai *et al.,* 2000 e Baley *et al.,* 1988), podem-se notar nas descrições metodológicas: (i) ausência de unidade de medida (Hansen, 1968; Hisayasu *et al.,* 1977); (ii) ausência total (Gai *et al.,* 2000; Baley *et al.,* 1988) e parcial dos parâmetros de calibração do aparelho (Hisayasu *et al.,* 1977; Pybus e Bowers, 1970; Hansen, 1968; Little *et al.*,1968); (iii) utilização de reagentes distintos em qualidade e quantidade; e (iv) apresentação de diferentes procedimentos analíticos para o preparo das amostras a serem analisadas.

Desta forma, além da pesquisa bibiográfica, foi decisiva a realização de diversos testes experimentais para o desenvolvimento criterioso de um método específico utilizado na análise de bioequivalência.

Durante o desenvolvimento do método analítico, especificamente no início da fase de pré-validação, ocorreu um problema técnico de entupimento da cabeça do queimador do aparelho. Isso

ocorreu, devido às proteínas presentes nas amostras de plasma, apesar destas terem sido diluídas em água (1/5). Desta forma, foi necessária a adição de um reagente para precipitação dessas proteínas. Alguns autores utilizaram HNO3, HClO4 (Pybus and Bowers, 1970), HCl (Little *et* al., 1968; Hansen, 1968; Pybus and Bowers, 1970) e ácido tricloroacético (TCA; Camus *et al.,* 2003; Aranciba *et al.,* 2003; Pybus and Bowers, 1970; Hansen, 1968) em diferentes concentrações para essa finalidade. Optou-se pelo emprego do TCA, procurando utilizá-lo na menor concentração possível (10%), uma vez que ácidos causam uma diminuição no sinal do aparelho, e conseqüentemente da sensibilidade do método (Pybus and Bowers, 1970; Hansen, 1968).

Com a utilização do TCA, foi necessário algum procedimento para melhorar a perda de sensibilidade ocasionada pelo uso deste ácido. Pybus and Bowers (1970) aumentaram a sensibilidade do método utilizando 2 a 15 ml de isopropanolol para 100ml de solução final. Essa alternativa foi descartada, pois o uso de mais um diluente acarretaria em gastos adicionais, além de aumento de uma etapa no procedimento técnico de preparo das amostras, provocando maior erro analítico e maior tempo de análise.

Dessa forma, foi necessário um ajuste do aparelho para obtenção de resultados com maior sensibilidade. Os poucos estudos (Hisayasu *et al.,* 1977; Pybus e Bowers, 1970; Hansen, 1968; Little *et al.*,1968) que descrevem os parâmetros de calibração estabelecidos em seus experimentos apresentam diferença de tecnologia (marca/modelo) entre seus aparelhos e em relação aquele adquirido pelo nosso laboratório (Tabela 1). Conseqüentemente, uma vez que os valores dos parâmetros de calibração descritos na literatura são específicos de cada tipo de aparelho, foi necessária uma extensiva seqüência de testes para a definição das condições ótimas de atomização das amostras do presente estudo.

A decisão das quantidades de reagentes/componentes empregados no preparo das soluções e amostras (Tabela 2), levou em consideração dois aspectos. O primeiro foi a utilização da menor quantidade possível de plasma, uma vez que poderia ser necessária a reanálise de alguma amostra dos voluntários, as quais possuíam volumes limitados, variando entre 1,0 e 2 ml. O segundo foi a necessidade de uma quantidade final de solução de pelo menos 2,5 ml, uma vez que esse é o volume mínimo de amostra sugado pelo aparelho, nas condições estabelecidas de fluxo e tempo de sucção.

O limite de quantificação obtido (LOQ=0,07mg/L) demonstrou uma sensibilidade adequada para o metodo (Tabela 3). Camus e colaboradores (2003) obtiveram um valor de LOQ semelhante ao nosso (0,05mmol/L ou 0,07mg/L), no entanto os padrões de calibração foram preparados com Lyotrol, uma matriz que mimetiza o plasma. Sendo o aparelho calibrado em condições diferentes daquelas em que as amostras foram analisadas, a sensibilidade alcançada pelo método de Camus e colaboradores pode não refletir na quantificação específica e exata das amostras de plasma dos voluntários/pacientes.

Outros autores (Bailey *et al.,* 1988; Pybus and Bowers, 1970) não descrevem o valor do LOQ ou citam, apenas superficialmente, a faixa em que o aparelho trabalhou (0-4ppm; Arancibia *et al*., 2003).

Os resultados de precisão e exatidão (Tabela 4) apresentaram variação igual ou inferior a 20% para o LOQ e 15% para QC. Todas as curvas de calibração apresentaram variação igual ou inferior a 20% para o LOQ e 15% para os outros padrões de calibração. Esses valores de variação da precisão e exatidão, assim como, os valores dos coeficientes de correlação das curvas de calibração (r>0,98), apresentaram-se dentro dos limites permitidos nacionalmente (Ministério da Saúde, 2003b; Ministério da Saúde, 2001) e internacionalmente (FDA, 2001; FDA, 2003). Dessa forma, entende-se que o método foi preciso, exato e apresentou linearidade nas concentrações utilizadas, comprovada por meio dos gráficos das curvas de calibração com regressão linear típica, exemplificados pela figura 1.

Os guias da ANVISA (Ministério da Saúde, 2003b; Ministério da Saúde, 2001) e FDA (FDA, 2001; FDA, 2003) preconizam que porcentagens de recuperação próximas a 100% são desejáveis, porém, admitem-se valores menores, por exemplo, de 50 a 60%, desde que a recuperação seja precisa e exata. Os valores de recuperação do íon lítio em plasma, apresentados na Tabela 5, abrangeram porcentagens de variação admissíveis pela legislação vigente, além de serem compatíveis com o índice encontrado por outros pesquisadores (87,36%; Mistri *et al*., 2006).

Os testes de estabilidade indicaram que não houve degradação significante desse íon em plasma nas condições de acondicionamento das amostras descritas neste estudo (tabela 6). Os resultados obtidos foram de encontro com os de outros autores, os quais observaram estabilidade dos íons lítio no período de uma semana (Verghese *et al*., 1977; Pybus and Bowers, 1970) e um ano (Lippmann *et al*., 1981) após as amostras de plasma terem sido armazenadas em diferentes temperaturas.

Na tabela 7, observa-se que o valor de meia-vida observado ($t_{1/2}$) depois da administração oral da dose de 300 mg das duas formulações de carbonato de lítio está dentro do intervalo de 8–24 h (Linder and Keck, 1998). O pico de concentração plasmática (C_{max}) e o tempo necessário para atingir esta concentração (t_{max}) foram similares aos reportados na literatura (Ward *et al*., 1994; Arancibia *et al*., 2003). Além disso, os valores de média das duas formulações dos parâmetros ASC_{last} foram superiores a 80% do valor de média do $ASC_{0\text{-}inf}$, conforme estipulado pela legislação (Ministério da Saúde, 2006).

Para avaliar a biodisponibilidade, dois parâmetros farmacocinéticos são considerados: (i) a análise da quantidade de fármaco absorvida representada pela área sob a curva (ASC_{last}) e (ii) concentração máxima do fármaco no plasma (C_{max}), que são funções da taxa e extensão da absorção (Meyer, 2001). Como pode ser visto na figura 2 e confirmado pelos resultados apresentados na tabela 8, as duas formulações de Li^+ mostraram taxa e extensão de absorção similares, ou seja, biodisponibilidade equivalentes, uma vez que não houve diferença estatística nos parâmetros mencionados. Além disso, todos os intervalos de confiança de 90% mostrados na tabela 9 estão de acordo com o intervalo de 80-

125% proposto pelo FDA (FDA, 2003) e pela ANVISA (Ministério da Saúde, 2003c; Ministério da Saúde, 2001).

Finalmente observa-se que este estudo encontrou (i) baixas porcentagens de coeficiente de variação (entre 5 e 15%) para C_{max} e ASC_{last} e (ii) poder de teste maior que 0,8 (Tabela 8). Baseado nesses resultados, nós propomos reduzir o número de voluntários de 24 para 16 em futuras pesquisas de bioequivalência do carbonato de lítio.

Este estudo foi publicado internacionalmente e a cópia do material impresso está anexada no final desta tese (Anexo B).

I.6. CONCLUSÃO

1. Os resultados dos testes de pré-validação, validação e estabilidade demonstram que o método descrito para quantificar lítio em plasma humano atendeu às exigências das aplicações analíticas, comprovando a competência dos resultados encontrados.

2. Os intervalos de confiança de 90% obtidos no estudo para as razões de C_{max} e ASC_{last} encontram-se dentro do intervalo de 80-125% proposto pelo FDA e ANVISA, sendo portanto, a formulação teste de lítio (Neurolithium 300mg comprimido) bioequivalente em relação a formulação referência de lítio (Carbolitium 300mg comprimido).

3. Estudos futuros de bioequivalência do carbonato de lítio, utilizando este método, podem reduzir o número de voluntários de 24 para 16.

Portanto, este estudo primeiramente beneficia a população que requer carbonato de lítio assegurando a qualidade, segurança e eficácia da formulação teste, atualmente comercializada em farmácias e drogarias.

Adicionalmente, fornece subsídios técnicos para a indústria regulamentar a formulação teste como médicamento genérico. Dessa forma, a sociedade terá maior acesso ao tratamento, uma vez que poderá adquirir um medicamento terapeuticamente equivalente ao medicamento de referência, porém com preço reduzido.

CAPÍTULO II

II.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

O objetivo deste estudo é verificar a viabilidade de uso do carbonato de lítio em crianças com idade inferior a doze anos, uma vez que o FDA não aprova esta medicação para estes pacientes por ausência de comprovação científica sobre a segurança e eficácia do tratamento.

II.3. MATERIAL E MÉTODOS

A meta inicial foi identificar os pacientes que fizeram uso de carbonato de lítio no Hospital de Clínicas (HC) da UNICAMP em Campinas, desde janeiro de 2000 até dezembro de 2006. Esta etapa foi realizada por meio de um relatório advindo do Núcleo de Informática do HC constando uma relação de nomes e números de matrícula dos pacientes que fizeram exame de litemia dentro da instituição neste período. Em seguida, foram selecionados especificamente os pacientes com idade inferior a 21 anos. A partir do número de matrícula, o prontuário médico de cada paciente foi acessado, disponibilizando as anotações clínicas realizadas durante o tratamento. Assim, os mesmos foram revisados retroativamente e, sempre que possível, coletadas as informações necessárias para o presente estudo.

A "Comissão de Ética em Pesquisa com seres humanos" deliberou um certificado de isenção, uma vez que o segundo capítulo deste estudo não envolveu manipulação de material biológico humano ou animal.

II.3.1. Instrumentos utilizados

Foram investigados minuciosamente os prontuários médicos de cada paciente, os quais contém informações relativas a saúde/doença do paciente, em especial: (i) a folha de evolução médica durante consultas e período de internação dentro do HC, e (ii) exames de litemia.

Elaboramos um relatório original, totalizando 9 itens (com seus respectivos sub-itens), contendo informações pertinentes a pesquisa (anexo C). O levantamento dessas informações possibilitou a descrição do perfil do uso do lítio em crianças e adolescentes no ambulatório de psiquiatria do Hospital de Clínicas da Unicamp.

II.3.2. Descrição das informações coletadas

Inicialmente, foram investigadas as características da população pertencente ao estudo, seguidas de: doses prescritas de carbonato de lítio, níveis séricos do fármaco, ocorrência de efeitos colaterais, medicações utilizadas concomitantemente ao lítio, relatos de eficácia do tratamento, descrição da formulação diagnóstica dos pacientes e motivos para início da terapia com lítio.

A descrição das características da população incluiu análise do paciente quanto a:

i) gênero: feminino ou masculino. O prontuário médico contém um documento digitalizado e padronizado pela instituição, o qual, dentre outras informações, descreve o gênero do paciente.

ii) idade: a data de nascimento dos pacientes constava no documento citado no item i. A partir da mesma, pudemos calcular a idade, sendo os pacientes separados em dois subgrupos: menores de 12 anos (crianças) e maiores de 12 anos (adolescentes).

A maior parte das demais informações (doses, efeitos colaterais, medicações concomitantes, eficácia, formulação diagnóstica e motivos para início da terapia) foram obtidas a partir de informações descritas exclusivamente pelo clínico, na folha de evolução médica do paciente, durante consultas e período de internação dentro do HC. Os valores dos níveis séricos do fármaco foram obtidos a partir dos exames de lítemia realizados pelos pacientes, em sua maioria dentro do HC, e anexados ao prontuário médico.

As doses de carbonato de lítio descritas no estudo estão expressas em miligramas e possuem a data da consulta em que foi realizada a prescrição médica (anexo D1). Durante a terapia, o mesmo valor de dose pode se repetir ou ser alterado ao longo do tempo. Foi registrado o valor da primeira prescrição, seguido dos valores das subseqüentes prescrições somente quando os mesmos foram alterados pelo clínico. Foi analisada a evolução das doses durante o tratamento, sendo o tempo expresso em ordem cronológica de prescrição do carbonato de lítio, calculado a partir da data de início da terapia com lítio e data da prescrição da dose.

Os exames de litemia expressam a concentração sérica de lítio em miliequivalentegrama por litro (mEq/L) na data da coleta de sangue do paciente (anexo D2). Os mesmos foram analisados durante a terapia medicamentosa, sendo o tempo de tratamento descrito em ordem cronológica de realização do exame, calculado a partir da data de início da terapia com lítio e da coleta de sangue do paciente.

Os relatos de efeitos colaterais foram relacionados à data da consulta ou à data em que o clínico descreveu a evolução do paciente durante o período de internação (anexo D3). Foram considerados os efeitos colaterais relatados durante a terapia farmacológica com carbonato de lítio, descartando, quando referido, os efeitos colaterais advindos de outra medicação durante o período de tratamento. Os efeitos colaterais foram expostos em gráfico descritivo do tipo e freqüência dos relatos encontrados.

Foi analisada a ocorrência dos efeitos colaterais por paciente, ou seja, quantos pacientes apresentaram efeitos colaterais em relação ao total de pacientes que tomaram lítio no grupo (de acordo com a idade).

Foram registradas todas as medicações utilizadas durante o tratamento com carbonato de lítio (anexo D4). Para cada medicação administrada concomitantemente ao carbonato de lítio, foram investigados: o nome do princípio ativo e sua classificação farmacológica. Atendendo ao interesse deste estudo, subdividimos os fármacos concomitantes em cinco grupos: "antidepressivos", "antipsicóticos", "benzodiazepínicos e ansiolíticos", "estabilizadores de humor", e "outros fármacos".

A eficácia foi obtida a partir dos relatos sobre o quadro clínico do paciente, descritos exclusivamente pelo clínico (anexo D5). Desta forma, cada relato de eficácia está associado à data da consulta ou à data em que o clínico observou e descreveu a evolução do paciente durante o período de internação. Cada paciente teve um número distinto de relatos de eficácia, variando de acordo com o tempo de tratamento com carbonato de lítio, número de consultas realizadas durante esse período e descrição de cada médico. Foi considerada eficácia positiva, quando o clínico descreve melhora do quadro clínico do paciente devido ao tratamento farmacológico com carbonato de lítio; e eficácia negativa, quando o clínico descreve piora ou ausência de alteração da sintomatologia do paciente. Para analisar a eficácia do tratamento por paciente, estabelecemos o critério de considerar respondedor o paciente que teve a maioria dos relatos de eficácia positivos.

Foi analisado o uso do lítio de acordo com o motivo para início da terapia (sintomatologia), assim como os diagnósticos nos quais tais sintomas estavam inseridos.

II.3.3. Análise estatística

Ao final do processo de coleta de dados, algumas variáveis tiveram seus valores categorizados e /ou codificados para que as análises estatísticas pudessem ser realizadas. Muitas variáveis foram analisadas de forma exploratória e univariada, por meio de descrição de freqüência simples e porcentagem. Para análise estatística utilizamos o *software* "*Minitab";* inicialmente foram realizadas análises para estudar a associação de variáveis discretas, duas a duas, por meio de teste de Qui-quadrado. Para analisar as variáveis contínuas do banco de dados dos fármacos utilizados concomitantemente ao lítio e alteração da litemia em relação ao tempo, utilizamos Análise de Variância (*ANOVA*). Empregamos a Regressão Logística Ordinal Multivariada para análise de dose em função do tempo e Regressão Logística Binária Multivariada para efeito colateral, eficácia em relação às outras variáveis e motivo pelo qual o clínico prescreveu o lítio. Adotou-se o nível de significância dos testes estatísticos igual a 5% para detectar diferença nas variáveis analisadas.

II.4. RESULTADOS

II.4.1. Características da população

Pacientes maiores de sete anos e menores de 21 anos que fizeram uso de carbonato de lítio desde janeiro de 2000 a dezembro de 2006 foram identificados (N=77), e caracterizados de acordo com a idade e gênero (Tabela 10).

Apesar de ser observada uma freqüência de uso maior em pacientes do sexo masculino (M/F=1,6), não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os gêneros e as faixas etárias analisadas (Tabela 9; p=0,2560).

Tabela 9: Características da população

IDADE	GÊNERO		TOTAL
	Masculino	Feminino	
CRIANÇAS **Menores de 12 anos (7 a 11 anos)**	12	4	16 (21)
ADOLESCENTES **Maiores de 12 anos (12 a 21 anos)**	35	26	61 (79)
TOTAL N (%)	47 (61)	30 (39)	77(100)

Tabela com dados de idade e gênero dos 77 pacientes selecionados no estudo. Com relação a idade, os pacientes foram subdivididos em dois grupos: (i) crianças - menores de 12 anos e (ii) adolescentes - maiores de 12 anos. Não foi encontrada relação estatisticamente significante entre a idade e gênero dos pacientes (Teste de Fisher: idade x gênero; p=0,2560).

II.4.2. Dose

Foram encontradas 222 prescrições de carbonato de lítio nos prontuários médicos de 70 pacientes. Observa-se que ao longo do tempo de tratamento ocorreu aumento estatisticamente significante da dose nos dois grupos de pacientes (crianças - figura 3a: ***p<0,0001; adolescentes - figura 3b: ***p<0,0001).

Figura 3a: Dose versus tempo de tratamento – crianças

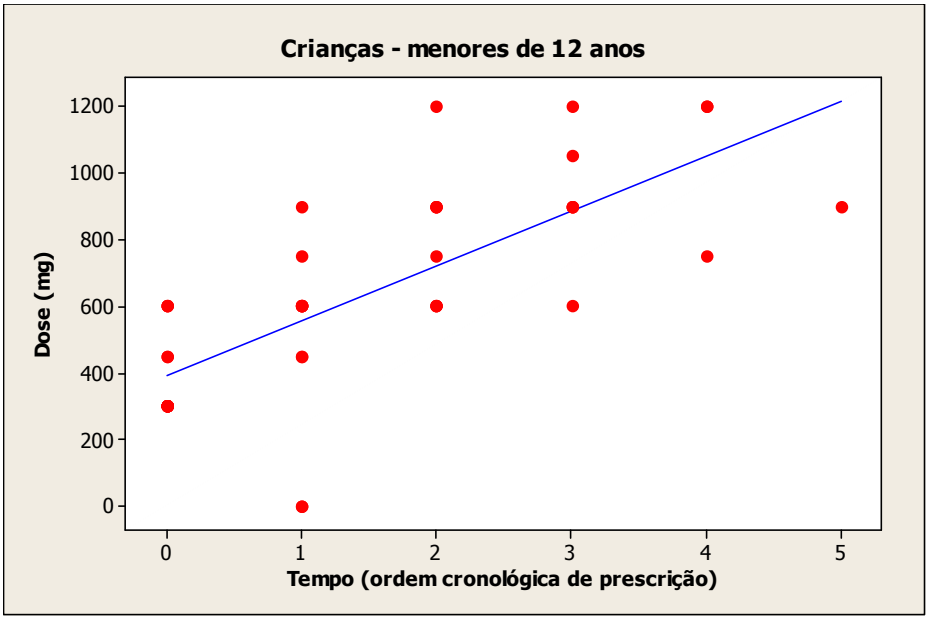


Gráfico de dose de carbonato de lítio por tempo de tratamento dos pacientes menores de 12 anos. Foram prescritas 43 doses para 14 pacientes. As doses são expressas em miligrama e o tempo em ordem cronológica de prescrição das doses nas consultas médicas. Observa-se um aumento da dose em relação ao tempo de tratamento (Regressão Logística Ordinal Multivariada: **dose x tempo de tratamento, ***p<0,0001).**

Figura 3b: Dose versus tempo de tratamento – adolescentes

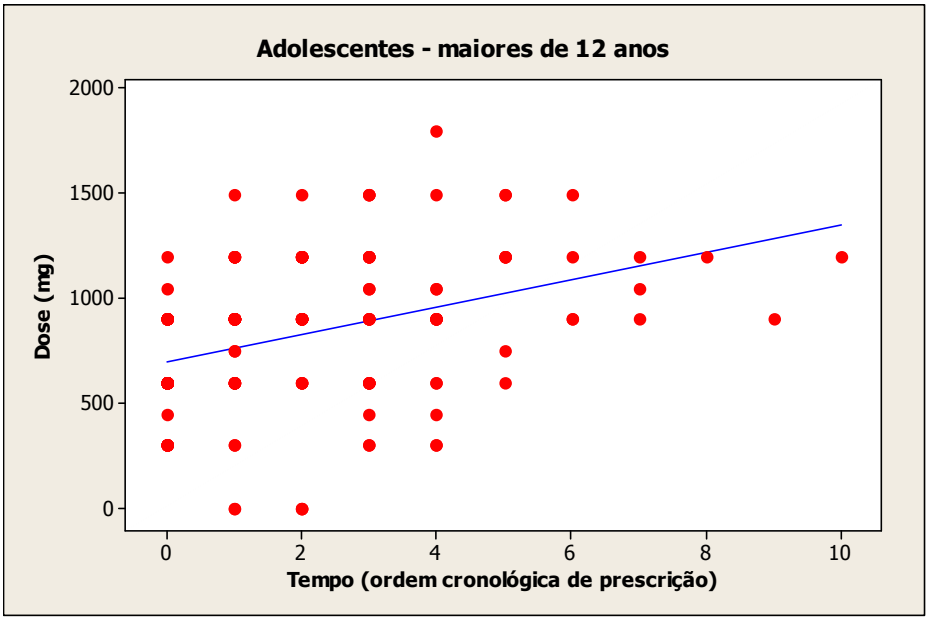


Gráfico de dose de carbonato de lítio por tempo de tratamento dos pacientes maiores de 12 anos. Foram prescritas 179 doses para 56 pacientes. As doses são expressas em miligrama e o tempo em ordem cronológica de prescrição das doses nas consultas médicas. Observa-se um aumento da dose em relação ao tempo de tratamento (Regressão Logística Ordinal Multivariada: **dose x tempo de tratamento, ***p<0,0001).**

Na figura 4 podemos notar que as prescrições das doses das crianças são menores que as dos adolescentes (figura 4; **p<0,001)

Figura 4: Dose versus idade

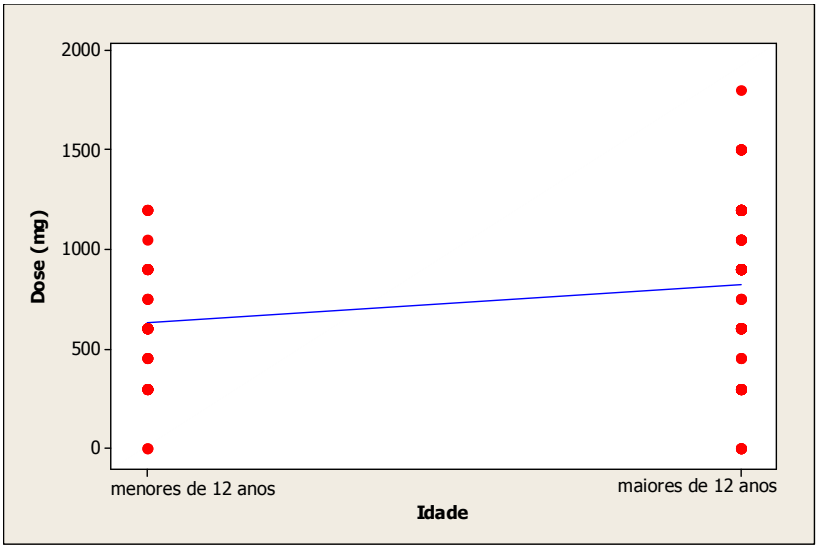


Gráfico de dose de carbonato de lítio em relação a idade dos pacientes. As doses são expressas em miligrama e os pacientes subdivididos em menores e maiores de 12 anos. Observa-se que as doses do grupo de pacientes com idade inferior a 12 anos foram menores em relação ao grupo de pacientes maiores de 12 anos (Regressão Logística Ordinal Multivariada: **dose x idade, **p<0, 001).**

II.4.3. Litemia

Dos 77 pacientes envolvidos no estudo, não foram encontrados exames de litemia nos prontuários médicos de três pacientes (iniciais dos nomes: AOA, JWW e TME).

Ao todo, 267 exames de litemia foram realizados por 74 pacientes e analisados com relação ao tempo de tratamento.

Durante o tratamento, não se observou variação estatisticamente significante da concentração sérica de lítio nas crianças (Figura 5a; p=0,170) e adolescentes (Figura 5b; p=0,436).

Figura 5a: Litemia versus tempo de tratamento – crianças

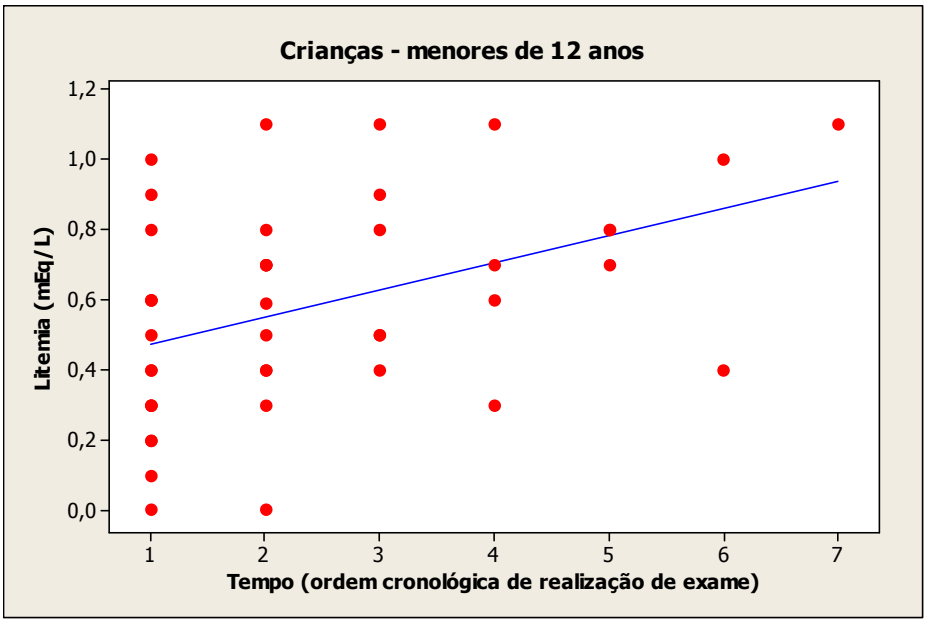


Gráfico de exame de litemia por tempo de tratamento em crianças menores de 12 anos. Foram realizados 43 exames de litemia por 16 pacientes. Os exames de litemia são expressos em mEq/L e o tempo em ordem cronológica de realização dos exames. Não se observa aumento da litemia em relação ao tempo de tratamento (ANOVA: litemia x tempo de tratamento, p=0,170).

Figura 5b: Litemia versus tempo de tratamento – adolescentes

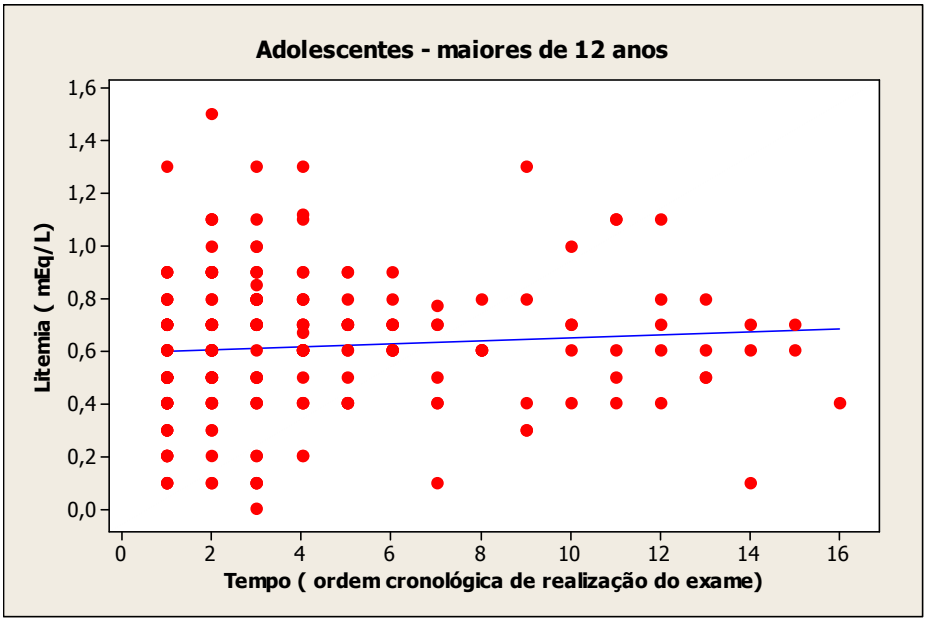


Gráfico de exame de litemia por tempo de tratamento em crianças maiores de 12 anos. Foram realizados 224 exames de litemia por 58 pacientes. Os exames de litemia são expressos em mEq/L e o tempo em ordem cronológica de realização dos exames. Não se observa aumento da litemia em relação ao tempo de tratamento (ANOVA: litemia x tempo de tratamento, p=0,436).

A tabela 10 descreve detalhadamente o número de exames de litemia realizados por paciente, assim como os valores mínimos, máximos, medianas, médias e desvios padrões dos exames de acordo com a idade dos pacientes: (i) crianças - menores de 12 anos e (ii) adolescentes - maiores de 12 anos.

Tabela 10: Exames de litemia versus idade

	IDADE (anos)		
Parâmetros	Menores de 12	Maiores de 12	TOTAL
N exames	43	224	267
N pacientes	16	58	74
Nº exames por paciente	0,4	0,3	0,3
Média dos exames (mEq/L)	0,6	0,6	0,6
Desvio Padrão dos exames	0,3	0,3	0,3
Mínimo	0,0	0,0	0,0
Máximo	1,1	1,5	1,5
Mediana	0,6	0,6	0,6

Tabela descritiva dos exames de litemia realizados pelos pacientes, subdivididos de acordo com a idade, em dois grupos: (i) menores e (ii) maiores de 12 anos. A média foi expressa em mEq/L. Não foi observada diferença estatisticamente significante entre as médias ± desvios padrões dos exames de litemia realizados nos dois grupos (Teste t, litemia em menores de 12 anos x litemia em maiores de 12 anos, p=0,100).

II.4.4. Efeitos colaterais

Dos 77 pacientes pesquisados, 32 (42%) apresentaram relatos de 98 efeitos colaterais durante o tratamento. Conforme apresentado na figura 6, não houve diferença estatisticamente significante (Regressão Logística Binária Multivariada: aparecimento de efeito colateral x idade, p=0,842) de incidência de efeitos colaterais entre as crianças (44%) e os adolescentes (41%).

Figura 6: Incidência de efeitos colaterais

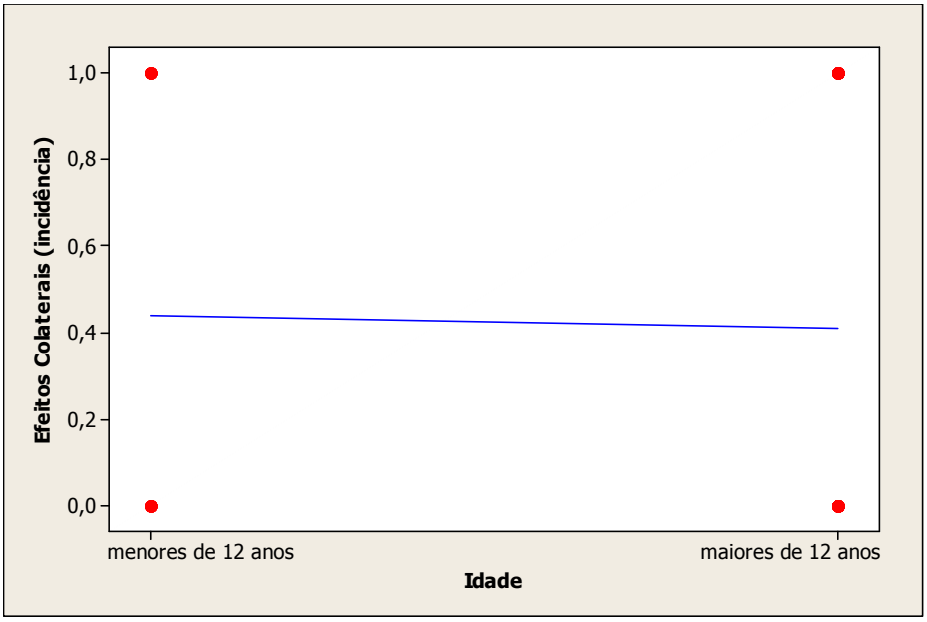


Gráfico de incidência de efeitos colaterais nos grupos de pacientes subdivididos de acordo com a idade: menores ou maiores de 12 anos. No grupo de pacientes menores de 12 anos (N=16), sete pacientes apresentaram efeitos colaterais, resultando em porcentagem de incidência de 44%, calculada pela divisão do número de pacientes que apresentaram efeitos colaterais pelo número total de paciente do grupo. No grupo de maiores de 12 anos (N=61), 25 pacientes apresentaram efeitos colaterais, resultando em porcentagem de incidência de 41%. Não houve diferença estatisticamente significante entre a incidência de efeitos colaterais entre os dois grupos de idade (Regressão Logística Binária Multivariada: aparecimento de efeito colateral x idade; p=0,842).

No entanto, observa-se nas figuras 7a e 7b que os tipos e freqüências de efeitos colaterais divergem entre os pacientes menores (crianças) e maiores de 12 anos (adolescentes). As crianças apresentaram principalmente: ganho de peso (18%), náusea (9%) e diarréia (9%). Enquanto os adolescentes apresentaram mais freqüentemente: tremores (16%), ganho de peso (16%) e sonolência (9%).

Figura 7a: Tipo e freqüência de efeito colateral - crianças

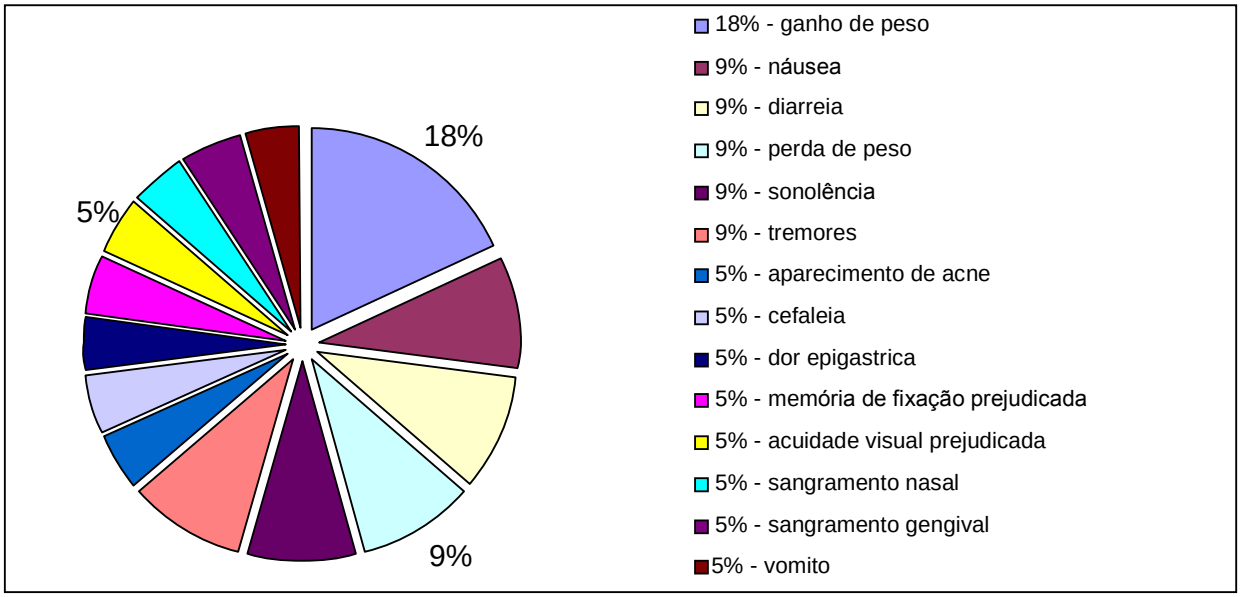


Gráfico descritivo do tipo e freqüência de efeitos colaterais no grupo de pacientes com idade inferior a 12 anos. Neste grupo (N=16), sete pacientes relataram 22 efeitos colaterais, agrupados de acordo com o tipo referido e expressos em ordem descrecente de porcentagem de freqüência.

Figura 7b: Tipo e freqüência de efeito colateral em adolescentes

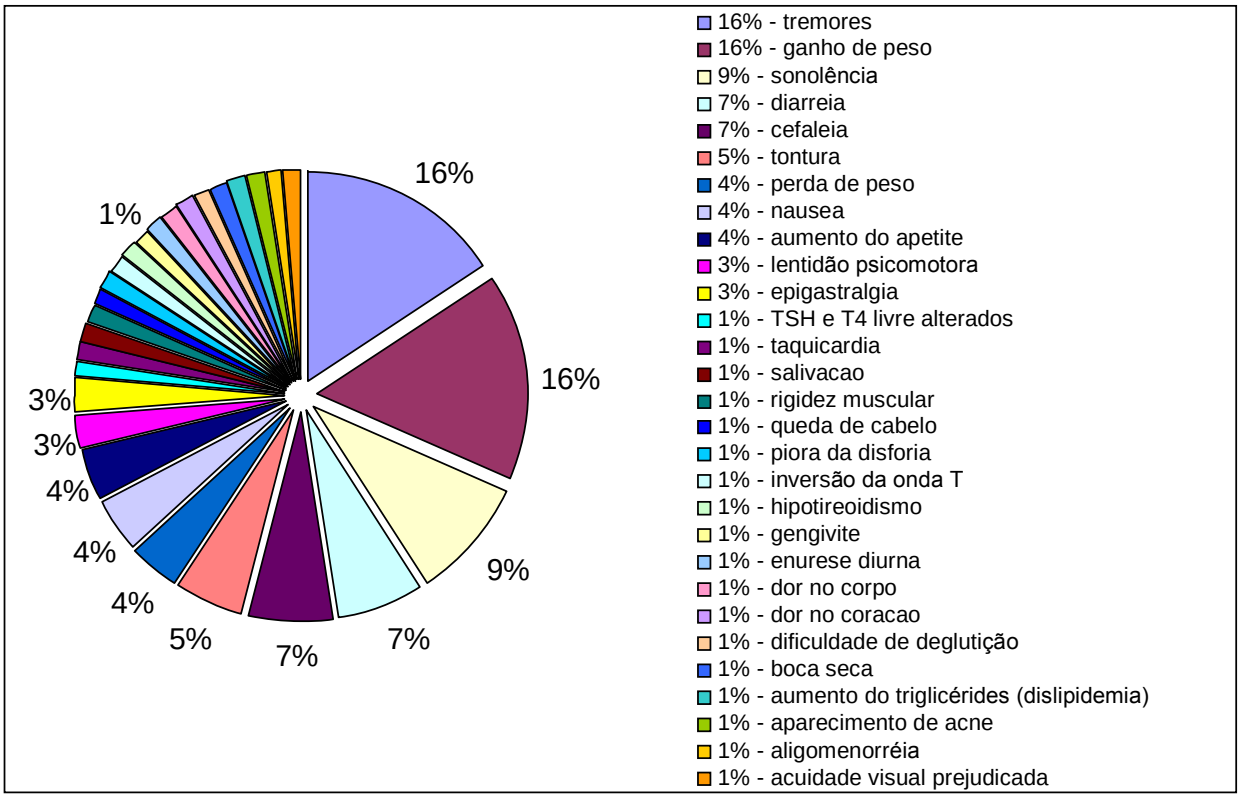


Gráfico descritivo do tipo e freqüência de efeitos colaterais no grupo de pacientes com idade superior a 12 anos. Neste grupo (N=61), 25 pacientes relataram 76 efeitos colaterais, agrupados de acordo com o tipo referido e expressos em ordem descrecente de porcentagem de freqüência.

II.4.5. Fármacos concomitantes

Dos 77 pacientes envolvidos no estudo, 70 receberam outra medicação concomitante ao tratamento com carbonato de lítio. Ao todo, foram encontrados 321 fármacos concomitantes, o que resulta em uma média de 4,6 fármacos por paciente. Os mesmos foram subdivididos em: antipsicóticos (N=127; 40%); benzodiazepínicos e ansiolíticos (63; 20%); antidepressivos (N=26; 8%); estabilizadores de humor (N=20; 6%) e outros fármacos (N=85; 26%). Dentre o que classificamos como "outros fármacos", destacam-se principalmente: anti-histamínicos (N=21; 6,5%); antiparkinsonianos (N=18; 5,6%); anti-hipertensivos (N=7; 2,2%) e beta-bloqueadores (N=7; 2,2%).

Observou-se, na tabela 11, diferença estatisticamente significante na prescrição total de fármacos em relação à idade (*p=0,013), especialmente de antipsicóticos (*p=0,019) e benzodiazepínicos/ansiolíticos (**p=0,001).

Tabela 11: Fármacos concomitantes

		CLASSIFICAÇÃO FARMACOLÓGICA (número, e média de fármacos por paciente)					
IDADE (anos)	Número de pacientes do grupo	Total	Anti-depressivo	Anti-psicótico	Benzodiazepínico e Ansiolítico	Estabilizador de humor	Outros fármacos
Menores de 12	14 (20%)	38; 2,7	6; 0,4	16; 1,1	2; 0,1	4; 0,3	10; 0,7
Maiores de 12	56 (80%)	283; 5,1	20; 0,4	111; 2,0	61; 1,1	16; 0,3	75; 1,3
	ANOVA	***p=0,013**	p=0,721	***p= 0,019**	****p= 0,001**	p=1,000	P= 0,166

Tabela descritiva dos 321 fármacos utilizados concomitantemente ao tratamento de 70 pacientes com carbonato de lítio. Os fármacos foram subdivididos de acordo com a classificação farmacológica e a idade dos pacientes (maiores ou menores de 12 anos). Foi descrito o número de fármacos prescritos para cada grupo de pacientes. Foi descrita a média de prescição de cada tipo de fármaco por paciente, calculada por meio da divisão do número de drogas prescritas pelo número de pacientes do grupo. Foram realizadas análises estatísticas, utilizando ANOVA, para verificação da relação entre os números de cada tipo de droga prescrita e a idade dos pacientes. Os valores de significância do teste (p) foram apresentados na tabela.

II.4.6. Eficácia

Dos 77 pacientes envolvidos no estudo, 66 tiveram 320 relatos de eficácia descritos nos prontuários médicos, sendo 234 (73%) positivos e 86 (26,9%) negativos.

Os relatos de eficácia (positivos e negativos), descritos de acordo com a idade dos pacientes, estão descritos na tabela 12. Também nesta tabela, podem-se observar os valores de eficácia do tratamento por paciente, considerando respondedor o paciente que obteve a maioria dos relatos de eficácia positivos.

Tabela 12: Eficácia por paciente

IDADE (anos)	**Pacientes por grupo (N)**	**Relatos de eficácia (N)**	**Relatos positivos N (%)**	**Relatos negativos N (%)**	**Eficácia por paciente Respondedor - N (%)**
Menores de 12	14	62	38 (61)	24 (39)	10 (71)
Maiores de 12	52	258	196 (76)	62 (24)	43 (83)
Total	66	320	234 (73)	86 (27)	53 (80)

Tabela descritiva dos relatos de eficácia dos pacientes, subdivididos por grupo de acordo com a idade: (i) menores de 12 anos e (ii) maiores de 12 anos. Os resultados foram expressos por: número de pacientes em cada grupo; número de relatos de eficácia em cada grupo; número e porcentagem de relatos positivos e negativos; e eficácia por paciente (N, %). As porcentagens dos relatos positivos e negativos foram calculadas por meio da divisão do número de relatos positivos ou negativos pelo número total de relatos de eficácia. A eficácia por paciente representa o paciente que respondeu positivamente ao tratamento, chamado paciente respondedor. Foi calculada a partir dos relatos de eficácia, sendo considerado paciente respondedor aquele que teve a maioria dos relatos de eficácia positivos, sendo expressa em número e porcentagem. A porcentagem da eficácia por paciente foi calculada por meio da divisão do número de pacientes respondedores pelo número total de pacientes do grupo.

Ressalta-se que houve diferença estatisticamente significante dos relatos de eficácia em relação à idade dos pacientes (Figura 8; *p=0,021).

Figura 8: Eficácia por idade

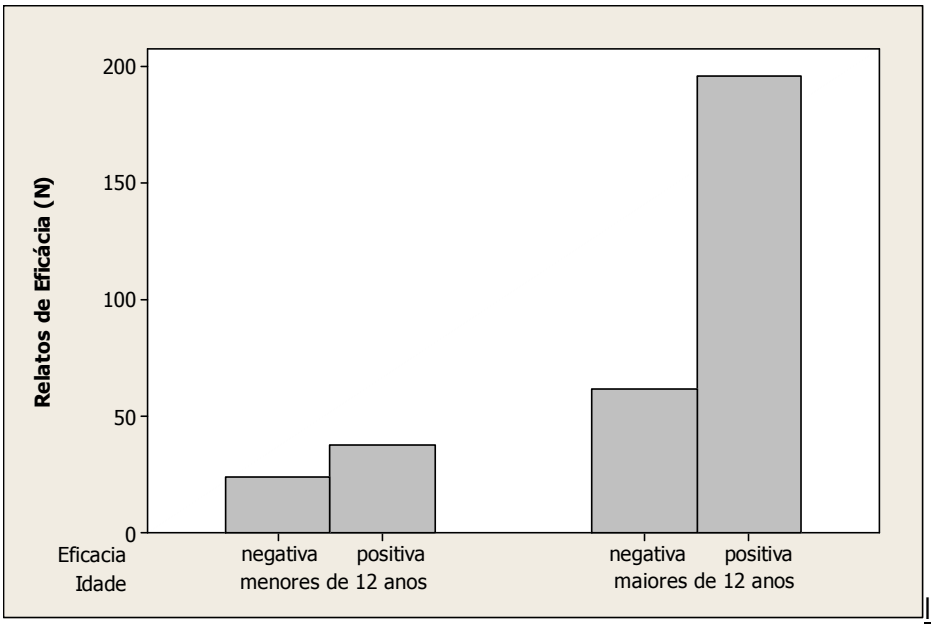


Gráfico de relatos de eficácia por idade dos pacientes. Os relatos de eficácia foram expressos em número e subdivididos em positivos e negativos. A idade foi expressa em anos, subdividindo os pacientes em menores e maiores de 12 anos. Os pacientes maiores de 12 anos apresentaram maior número de relatos de eficácia positivos em relação aos negativos que os pacientes menores de 12 anos (Regressão Logística Binária Multivariada: **eficácia x idade, *p=0,021**).

II.4.7. Diagnóstico

Para cada paciente foram descritas uma ou mais formulações diagnósticas que justificaram a necessidade de atendimento psiquiátrico. Foram 115 formulações diagnósticas para os 77 pacientes, descritas, na tabela 13, em ordem de freqüência e de acordo com a idade dos pacientes.

Tabela 13: Formulação diagnóstica

PACIENTES		FORMULAÇÕES DIAGNÓSTICAS			
Idade (anos)	N Total	N Total	Descrição (N, %)		
Menores de 12	16	27	RM (N=08, 31%)	TC (N=03, 11%)	Autismo (N=03, 11%)
Maiores de 12	61	88	TAB (N=28, 32%)	RM (N=12, 14%)	TC (N=7, 8%)
TODAS	77	115	TAB (N=31, 27%)	RM (N=20, 17%)	TC (N=10, 9%).

Tabela descritiva das formulações diagnósticas dos pacientes, subdivididos de acordo com a idade: maiores e menores de doze anos. As formulações são expressas em nome descritivo e número de porcentagem. As siglas de descrição são: RM=Retardo Mental; TC=Transtorno de Conduta; TAB=Transtorno Afetivo Bipolar. As porcentagens foram calculadas por meio da divisão do número de cada descrição de formulação pelo número total de formulações do grupo, multiplicada por 100.

II.4.8. Motivos para início da terapia com lítio

Além da formulação diagnóstica é de interesse a descrição do motivo específico pelo qual o clínico prescreveu o carbonato de lítio. Não constavam, em cinco prontuários médicos (6%) os motivos para início da terapia. Para os demais, a indicação clínica de prescrição foi para o tratamento dos sintomas de: agressividade (N=35; 45%); alterações do humor (N=34, 44%); hipertireoidismo (N=2, 3%); e cefaléia autonômica (N=1, 1%).

II.4.8.1. Motivos principais

Para a análise dos motivos principais para início da terapia com lítio, consideramos apenas os sintomas de agressividade (N=35; 45%) e alteração do humor (N=34, 44%). Os pacientes com alterações de humor e agressividade foram diferentes estatisticamente em relação à idade (Figura 9; ***p<0,01): as crianças apresentaram predominantemente sintomas de agressividade, enquanto os adolescentes apresentaram alterações de humor.

Figura 9: Motivo para início da terapia

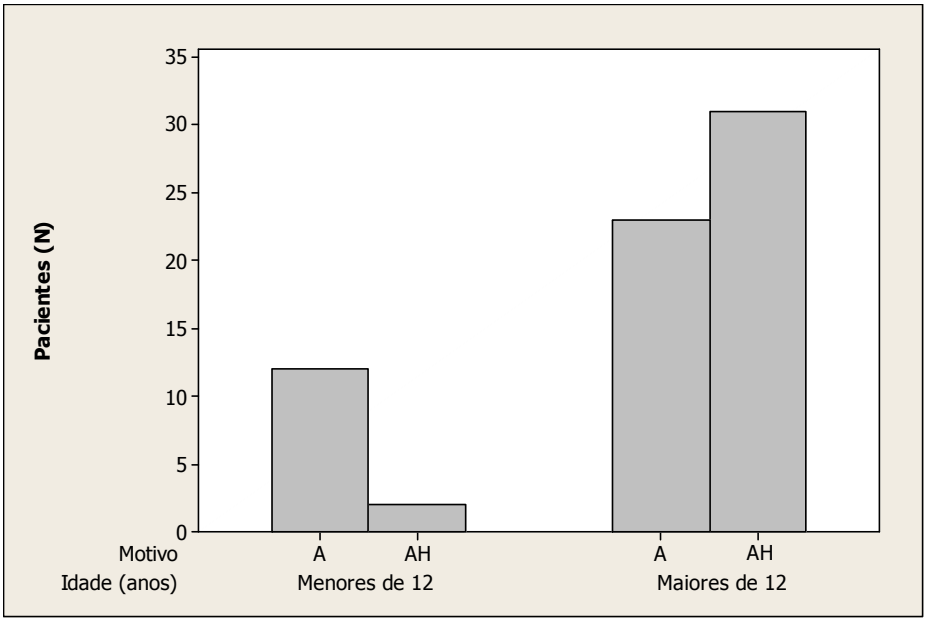


Gráfico do número de pacientes subdivididos por motivo de precrição do lítio e idade. O motivo é descrito em A=agressividade e AH=alterações de humor. A idade é expressa em anos e subdivide os pacientes em menores e maiores de 12 anos. Observa-se que a agressividade é o principal motivo para início da prescrição de lítio em pacientes menores de 12 anos, enquanto a alteração de humor é o principal motivo para início de tratamento em pacientes maiores de 12 anos (Regressão Logística Binária Multivariada: **motivo x idade, *p=0,01).**

II.5. DISCUSSÃO

Durante a última década, as medicações psicotrópicas têm sido prescritas em quantidade crescente para crianças e adolescentes (Clavenna *et al.*, 2007; Wong *et al.*, 2004; Olfson et. al., 2002; Zito *et al.*, 2000). O lítio acompanha essa tendência, pois apesar das opções farmacológicas para o tratamento do transtorno bipolar (TAB) terem expandido, o lítio continua sendo um tratamento eficaz e economicamente viável (Freeman and Freeman, 2006). Além disso, o lítio vem sendo mostrado como o primeiro tratamento farmacológico que possui efeito específico e não-sedativo na agressividade (Swann, 2003).

Até o momento, o uso do lítio não é recomendado pelo FDA para crianças menores de doze anos de idade (FDA, 2007). Isto porque não são disponíveis informações sobre a segurança e eficácia do lítio nesses pacientes. No entanto, na prática clínica, essa medicação vem sendo utilizada nessa faixa etária atualmente (Haw and Stubbs, 2005). Dessa forma, é necessária uma atenção especial ao tratamento de crianças menores de doze anos que requerem lítio, assegurando o seu uso em um período importante de desenvolvimento motor, emocional e cognitivo (Correl and Carlson, 2006).

Com o objetivo de colaborar no preenchimeto desta lacuna, o presente estudo investigou o uso do carbonato de lítio em crianças menores de doze anos e adolescentes maiores de doze anos, comparando as duas faixas etárias em relação a: dose, litemia, efeitos colaterais, drogas concomitantes, eficácia, diagnóstico e motivo para a prescrição da medicação. Desta forma, pretendeu-se apresentar subsídios concretros que possam colaborar no embasamento científico para uma possível viabilização do uso do lítio em menores de doze anos.

Analisando as doses prescritas para os dois grupos de pacientes, observamos que inicialmente as doses são menores e vão aumentando no decorrer do tratamento (Figura 3a: ***$p<0,0001$; Figura 3b: ***$p<0,0001$). Essa característica de prescrição demonstra um ajuste de dose para a quantidade adequada a cada paciente. Além disso, as doses prescritas para as crianças são menores que as doses prescritas para os adolescentes (Figura 4; **$p<0,001$), provavelmente baseadas nos valores de litemia e adaptadas de acordo com o quadro clínico individual, ou seja, aparecimento de efeitos colaterais e melhora dos sintomas da doença.

Os exames de litemia não tiveram variação estatisticamente significante durante o tratamento das crianças (Figura 5a: $p=0,170$) e adolescentes (Figura 5b: $p=0,436$) envolvidos no estudo. Além disso, com quase um mesmo número de pedidos de exames por paciente nos dois grupos estudados, observa-se que os valores de médias, desvios padrões, mínimo e mediana obtidos das crianças foram praticamente semelhantes aos valores obtidos dos pacientes adolescentes (Tabela 10: $p=0,100$). Isto demonstra que dentro de um esquema de prescrição de dose individual e coerente, podem-se

promover níveis séricos estáveis do fármaco independente da faixa etária que requer a medicação. Em outras palavras, crianças abaixo de 12 anos poderiam se beneficiar do uso do lítio, com tratamento individualizado, baseado na eficácia e tolerabilidade à medicação.

A tolerabilidade é um aspecto especialmente preocupante, pois as crianças são mais susceptíveis aos efeitos colaterais que adultos (Rosi *et al*., 1995, Campbell *et al*., 1991). Dessa forma, entende-se a obtenção de valor máximo dos exames de litemia menor em crianças que adolescentes, demonstrando esse cuidado no limite da faixa terapêutica utilizada para as crianças (Tabela 10: valor máximo em crianças = 1,1 mEq/L, e valor máximo em adolescentes = 1,5 mEq/L).

O lítio possui uma estreita faixa terapêutica, portanto a intoxicação com essa medicação é uma complicação freqüente na terapia crônica. O sistema nervoso central é o sistema orgânico mais afetado, embora os sistemas gastrointestinal, renal, endócrino e cardiovascular também possam ser envolvidos (Toronjadze *et al.*, 2005). No presente estudo observou-se que 42% (N=32, item II.4.4 Efeitos colaterais) dos pacientes apresentaram efeitos colaterais. O índice de aparecimento de efeitos colaterais deste estudo se mostra condizente com os valores encontrados na literatura: outros estudos encontraram efeitos colaterais, especificamente hipotireoidismo, em 52% (Aliasghapour *et al.*, 2005) e 24,4% (Gracious *et al.*, 2004) dos pacientes, após tratamento com lítio em nível terapêutico.

Não foi observada diferença de incidência de efeitos colaterais em relação à idade dos pacientes (Figura 6: p=0,842), demonstrando não haver maior sensibilidade dos pacientes menores de doze anos ao aparecimento dos efeitos colaterais. No entanto, os tipos e freqüências de efeitos colaterais divergiram entre os grupos estudados (Figura 7a e Figura 7b). As crianças apresentaram sintomas comuns ocasionados pelo uso de lítio, sendo observado principalmente: ganho de peso, náusea e diarréia (Figura 7a). As náuses e diarréia normalmente podem aparecer durante os primeiros dias de administração de lítio (FDA, 2007). O lítio é conhecido por induzir ganho de peso (Egger and Brett, 1981). No entanto, uma revisão sobre a alteração de peso e o uso de psicotrópicos na pediatria, publicada recentemente, demonstra que a associação entre o uso do lítio e os efeitos na composição do corpo ainda é escassa (Correll, 2007). Este autor sugeriu que a combinação de antipsicóticos com estabilizadores de humor teve maior influência no aumento do peso que o tratamento com um ou dois estabilizadores de humor. Talvez seja isso que tenha gerado o aumento de peso nos pacientes adolescentes, pois observamos um maior uso de antipsicóticos nesse grupo de pacientes (Tabela 11: *p = 0,019).

Possivelmente os efeitos colaterais observados nos adolescentes (ganho de peso, tremores e sonolência – Figura 7b) podem ter sido ocasionados não somente pela dose de lítio ingerida, mas também, em alguma extensão, pelos agentes antipsicóticos atípicos utilizados concomitantemente ao

lítio (Adler *et al.*, 2007; Fleischhaker *et al.*, 2006; Nguyen and Guthrie, 2006; Correl *et al.*, 2005, Bowden *et al.*, 2005).

Ressalta-se que grande parte das informações coletadas sobre a alteração do peso estava descrita de maneira superficial nos prontuários médicos analisados neste estudo, ou seja, constava apenas a citação de aumento ou diminuição de peso, sem mensurações numéricas de índices de massa corporal. Desta forma, não foi possível o acompanhamento retrospectivo detalhado desses dados, para determinar se o aumento de peso observado nos dois grupos de pacientes poderia se tornar um problema de saúde.

Mesmo assim, foi possível depreender que a idade dos pacientes não pareceu ser fator determinante no aparecimento ou gravidade dos efeitos colaterais observados em crianças com idade inferior a doze anos. Entendemos que os principais efeitos colaterais encontrados nestes pacientes foram inconvenientes, porém não desabilitam o uso do lítio nesta população. Inclusive, esses efeitos podem diminuir com a continuidade do tratamento ou com a redução ou interrupção da dose. No entanto, continuam os cuidados básicos quando da administração de lítio, tais como: (i) elevação dos níveis séricos da droga a valores tóxicos, (ii) variabilidade interindividual do metabolismo do fármaco, e (iii) especialmente em pacientes mais novos que não conseguem reclamar seus sintomas apropriadamente, observar atentamente possíveis sinais de toxicidade precoce.

A monoterapia ainda é a opção preferencial de crianças e adolescentes com sintomas leves a moderados de TAB. No entanto, pacientes com doenças bipolares graves podem se beneficiar da combinação terapêutica, em virtude de resultados inadequados de monoterapia com lítio (Pavuluri *et al.*, 2006; Wagner *et al.*, 2002; Kowatch *et al.*, 2000). De uma maneira geral, os pacientes que procuram tratamento na Unicamp possuem fatores predisponentes para uma resposta insatisfatória com lítio, tais como: variabilidades clínicas (Strober *et al.*, 1998, 1988), início da doença em idade precoce (Wilens *et al.*, 2002), desenvolvimento de subtipo mais severo da doença e abuso físico ou psíquico do paciente (Leverich *et al.*, 2002). Em casos de agitação ou agressão aguda, há a necessidade de associação medicamentosa devido ao fato do tratamento com lítio levar alguns dias para gerar o efeito clínico desejado. Portanto, a associação de dois ou mais psicotrópicos acaba sendo a regra, em vez da exceção.

Observa-se na tabela 11 que as drogas associadas durante a terapia com lítio divergiram quanto à quantidade prescrita entre os dois grupos de pacientes estudados (Total: *p = 0,011). Porém, os diagnósticos (Tabela 13) e sintomas (Figura 9: *p=0,01) observados em crianças e adolescentes também foram diferentes.

Em sua maior parte, o motivo de prescrição de lítio para os adolescentes foram alterações de humor (Figura 9: *p=0,01), e esse sintoma estava inserido principalmente no diagnóstico de TAB

(Tabela 13). Na fase aguda do TAB, quando a monoterapia com lítio não é eficaz, recomenda-se o uso concomitante de um outro estabilizador de humor (Findling *et al.*, 2003) ou antipsicótico atípico (Pavuluri *et al.*, 2004; Findling and McNamara, 2004). Se isso ainda não for eficaz, um benzodiazepínico ou um antipsicótico convencional pode ser acrescentado a monoterapia, principalmente nos pacientes mais graves (Stahl, 2003). Desta forma, entende-se o maior uso de antipsicóticos (Tabela 11: *p = 0,019) e benzodiazepínicos/ansiolíticos (Tabela 11: **p = 0,001) observado nesses pacientes.

Para o tratamento da agressividade, a estratégia terapêutica varia de acordo com o transtorno no qual este sintoma está inserido. Neste estudo, o motivo de prescrição para as crianças menores de doze anos foi predominantemente agressividade (Figura 9: *p=0,01), sendo que este sintoma encontrou-se inserido principalmente no diagnóstico de retardo mental (Tabela 13). Os fármacos mais comumente utilizados nesse diagnóstico para o controle do comportamento agressivo são os antipsicóticos (Libal *et al.*, 2006; Connor and Steingard, 1996). Assim, compreende-se porque os antipsicóticos foram as drogas mais associadas ao lítio para os menores de doze anos (N=16), em relação às outras classes de drogas prescritas para essa mesma população (Tabela 11).

Em se tratando de eficácia, os adolescentes apresentaram melhor resposta ao tratamento com lítio que as crianças (Figura 8; *p=0,021). Esse resultado é condizente com os dados da literatura onde se observa uma tendência de pior prognóstico da doença mental e, portanto pior resposta ao tratamento, em pacientes que desenvolveram a doença em idade precoce. Recentemente, alguns autores reportaram que pacientes adultos obtiveram melhor resposta ao tratamento do Transtorno Obsessivo Compulsivo com clomipramina que as crianças (Ulloa *et al.*, 2007). Já o desenvolvimento de TAB em idade precoce tem sido usualmente associado à maior gravidade da doença (Perlis *et al.*, 2004; Carter *et al.*, 2003; Wilens *et al.*, 2002), à resposta mais ineficaz do tratamento com lítio (Engström *et al.*, 2003, Schürhoff *et al.*, 2000; Strober *et al.*, 1988) e à uma maior freqüência do comportamento suicida (Bellivier *et al.*, 2001). Ainda neste contexto, Ahrens e colaboradores (1995), baseando-se no histórico de tentativas de suicídio, dividiram pacientes em uso de lítio para tratamento de transtorno afetivo primário em dois grupos: aqueles que cometeram tentativa de suicídio no passado e os que não cometeram. Observou-se que o desenvolvimento da doença no grupo com tentativa de suicídio ocorreu em idade inferior àqueles sem tentativa de suicídio. Essa tendência de pior prognóstico em relação à idade também é vista em pacientes com esquisofrenia, onde o desenvolvimento precoce da doença é associado à uma resposta insatisfatória às medicações antipsicóticas e menos resultados favoráveis (Schürhoff *et al.*, 2004).

É importante salientar que adolescentes e crianças possuem motivos diferentes para a prescrição de carbonato de lítio (Figura 9; *p=0,01); em adolescentes foi predominantemente devido a alterações de humor enquanto em crianças foi devido à agressividade.

Assim, podemos pensar na diferença de eficácia no tratamento entre adolescentes e crianças com o enfoque no motivo pelo qual o paciente recebeu a medicação. Clinicamente, o tratamento psicofarmacológico da agressividade em crianças e adolescentes é mais complexo levando-se em consideração desde uma etiologia heterogênia (incluindo problemática familiar), o subtipo de comportamento agressivo desenvolvido pelo paciente, até o diagnóstico psiquiátrico no qual este comportamento está inserido.

Além disso, o lítio parece não ser eficaz em crianças e adolescentes com comportamento agressivo na presença de outras desordens como retardo mental (Malone *et al.,* 2000). As crianças menores de doze anos deste estudo apresentaram justamente sintomas de agressividade (Figura 9: *p=0,01) inseridos no diagnóstico de retardo mental (Tabela 13), podendo justificar o porquê das crianças terem obtido menor eficácia ao tratamento que os adolescentes.

Neste estudo, não foi possível a separação do subtipo de agressão apresentada pelos pacientes, pois esta informação específica não foi mencionada, em sua maioria, na folha de avaliação do paciente. Esta limitação influenciou o resultados obtidos sobre a eficácia nos pacientes com agressividade, uma vez que se sugere que são as agressões predominantemente reativas, impulsivas e afetivas que respondem ao tratamento medicamentoso (Steiner *et al.*, 2003; Malone *et al.*, 2000; Donovan *et al.*, 2003; Vitiello and Stoff, 1997).

Por outro lado, a existência do transtorno bipolar em adolescentes está mais claramente estabelecida atualmente (Consoli *et al.*, 2006). Apesar do diagnóstico dos pacientes com alterações de humor ser especialmente complicado, uma vez realizado, o tratamento de primeira escolha passa a ser o lítio. Nesse sentido, não foi surpreendente encontrar uma melhor eficácia no tratamento para os pacientes com alterações do humor em relação à agressividade.

Na literatura, considera-se resposta ao tratamento a redução dos sinais e sintomas em mais de 50% da linha de base da doença, utilizando instrumento de pesquisa específico. Neste estudo, foi considerado respondedor o paciente que teve a maioria dos relatos de eficácia positivos. Apesar da constatação de melhor resposta para tratamento dos adolescentes com alterações de humor (Tabela 12: N=43; 83%) comparado com as crianças que apresentaram sintomas de agressividade (Tabela 12: N=10; 72%), observamos que os dois grupos de pacientes demonstraram respostas compatíveis com os índices apresentados na literatura. Alguns estudos encontraram índice de resposta ao lítio entre 40 a 50%, baseado nos questionários "*Clinical Global Impression"* e "*Young Mania Rating Scale*" (Kowatch *et al.*, 2000); 80% e 70% utilizando o questionário "Global Clinical Judgements (Consesnsus) Scale e

"*Clinical Global Impression",* respectivamente (Malone *et al*., 2000); e 45,5% utilizando o "*Aggression Questionnaire*" (Malone 1998).

Concluímos que o tratamento de crianças e adolescentes deve seguir esquema individualizado, com base na eficácia e tolerabilidade, além de otimizar a interpretação das concentrações séricas de lítio, tentando assegurar a consistência do paciente em relação à aderência à medicação, aos horários das doses e ao tempo da coleta de amostra. Dessa forma, permite-se promover um tratamento seguro independente da idade do paciente que necessita esta medicação. Portanto, o presente estudo aponta evidências que sugerem que não há diferenças no tratamento com carbonato de lítio em crianças e adolescentes, podendo esta medicação ser utilizada em pacientes menores de doze anos.

II.6. CONCLUSÃO

Os resultados do levantamento de informações da Psiquiatria da Infância e Adolescência do Hospital de Clínicas da UNICAMP, no período de 2000 a 2006, não apontaram diferenças entre o tratamento de crianças e adolescentes nos aspectos de dose, litemia e aparecimento de efeitos colaterais.

O grupo de pacientes menores de 12 anos apresentou motivo de prescrição de carbonato de lítio (agressividade) e índice de eficácia por paciente (71%) diferente do grupo maior de 12 anos (alterações de humor; 83%). No entanto, os índices de eficácia dos dois grupos foram condizentes com os da literatura.

Dessa forma, o presente estudo conclue ser viável a utilização deste medicamento em crianças menores de doze anos, sem comprometer a segurança no desenvolvimento desses pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Adler CM, Fleck DE, Brecher M, *et al.* (2007) Safety and tolerability of quetiapine in the treatment of acute mania in bipolar disorder. *Journal Affect Disord;* [Epub ahead of print].
2. Ahrens B, Berghofer A, Wolf T, *et al.* (1995) Suicide attempts, age and duration of illness in recurrent affective disorders. *Journal Affect Disord.* 36(1-2):43-9.
3. Alessi N, Naylor MW, Ghaziuddin M, *et al.* (1994) Update on lithium carbonate therapy in children and adolescents. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 33(3):291-304.
4. Aliasgharpour M, Abbassi M, Shafaroodi H, *et al.* (2005) Subclinical hypothyroidism in lithium-treated psychiatric patients in Tehran, Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health Journal*. 11(3):329-33.
5. Amdisen A (1980) Serum concentration and clinical supervision in monitoring of lithium treatment. *Ther Drug Monit.* 2:73-83.
6. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn. *American Psychiatric Association*
7. Arancibia A, Paulos C, Chávez J, *et al.* (2003) Pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers after exposure to high altitude. *Int Journal Clin Pharmacol Ther.* 41: 200-206.
8. Axelson D, Birmaher B, Strober M, *et al.* (2006) Phenomenology of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 63:1139-1148.
9. Bailey DN, Coffee JJ, Briggs JR (1988) Stability of drug concentrations in plasma stored in serum separator blood collection tubes. *Ther Drug Monitoring*. 10:352-354.
10. Baldessarini RJ, Vogt M (1988) Release of H-dopamine and analogous monoamines from rat striatral tissue. *Cell. Mol. Neurobiol.* 8:205-216.
11. Baldessarini RJ, Tarazi FL (2001) Drugs and the treatment of psychiatric disorders: psychosis and mania. In: Hardman JG, Limbird LE, eds. *Goodman & Gilman´s The Pharmacological Basis of Therapeutics,* 10th edn. New York, NY: McGraw Hill; 485-520.
12. Barratt ES, Stanford MS, Felthous AR, *et al.* (1997) The effects of phenytoin on impulse and premeditaded aggression: a controlles study. *Journal Clin Psychopharmacol.* 17:341-349.
13. Bechara A. Damasio H, Tranel D, *et al.* (1997) Decinding advantageously before knowing the advantageous strategy. S*cience.* 275-1293-1295.
14. Bellivier F, Golmard JL, Henry C, *et al.* (2001) Admixture analysis of age at onset in bipolar I affective disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 58(5):510-2.
15. Belmaker RH, Bersudsky Y, Agam G, *et al.* (1996) How does lithium work on manic depression? Clinical and psychological correlates of the inositol theory. *Annu Rev Med.* 47:47-56.

16. Bergh C, Eklund T, Sodersten P, *et al.* (1997) Altered dopamine function in pathological gambling. *Psychol Med.* 27:473-475.
17. Birmaher B, Axelson D, Strober M, *et al.* (2006) Clinical course of children and adolescents with bipolar spectrum disorders. *Archives of General* Psychiatry. 63:175-183.
18. Birmaher B, Axelson D (2006) Course and outcome of bipolar spectrum disorder in children and adolescents: a review of the existing literature. *Development and Psychopathology.* 18:1023-1035.
19. Bizot JC, Le Bihan C, Puech AJ, *et al.* (1999) Seretonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 146:400-412.
20. Blader JC (2006) Pharmacotherapy and postdischarge outcomes of child inpatients admitted for aggressive behavior. *Journal Clin Psychopharmacol.* 26(4):419-425.
21. Blair RJ (2004) The roles of orbital frontal cortex in the modulation of antisocial behavior. *Brain Cogn*. 55(1):198-208.
22. Bowden CL, Grunze H, Mullen J, *et al.* (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study of quetiapine or lithium as monotherapy for mania in bipolar disorder. *Journal Clin Psychiatry*. 66(1):111-121.
23. Bowring MA, Kovacs M (1992) Difficulties in diagnosing manic disorders among children and adolescents. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 31:611-614
24. Brown GL, Goodwin FK, Balernger JC, *et al.* (1979) Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1:131-139.
25. Brown GL, Linnoila MI (1990) CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence. *Journal Clin Psychiatry.* 51[Suppl 4]:31-41.
26. Cade JF (1949) Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med Journal Aust.* 2:349-354.
27. Campbell M, Fish B, Koren J (1972) Lithium and chlotpromazine: a controlled crossover study of hyperactive severely disturbed Young children. *Journal Aut Child Schizophr.* 2:234-263.
28. Campbell M, Schulman D, Rapoport JL (1978) The current status of lithium therapy in child and adolescent psychiatry. *Journal Am Acad Child Psychiatry.* 17:717-720.
29. Campbell M, Cohen IL, Small AM (1982) Drugs in aggressive behavior. *Journal Am Acad Child Psychiatry.* 21:107-117.
30. Campbell M, Small AM, Green WH, *et al.* (1984) Behavior efficacy of haloperidol and lithium carbonate: a comparison in hospitalizes aggressive children with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 41:650-656.
31. Campbell M, Silva RR, Kafantaris V, *et al.* (1991) Predictors of side effects associated with lithium administration in children. *Psychopharmacol Bull.* 27:273-380.

32. Campbell M, Adams PB, Small AM, *et al.* (1995a) Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study. *Journal Am Acad Child Adolesc Psych.* 34(4):445-453.
33. Campbell M, Kafantaris V, Cueva JE (1995b) An Update on the use of lithium carbonate in aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Psychopharmacology Bulletin.* 31:93-102.
34. Camus M, Henneré G, Baron G, *et al.* (2003) Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. *Eur Journal Clin Pharmacol.* 59:583-587.
35. Carter TD, Mundo E, Parikh SV, *et al.* (2003) Early age at onset as a risk factor for poor outcome of bipolar disorder. *Journal Psychiatr Res.* 37:297-303.
36. Cawthorne P (1990) A disorder unique to adolescence? The Kleine-Levin syndrome. *Journal Adolesc.* 13:401-406.
37. Cesena M, Gonzalez-Heydrich J, Szigethy E, *et al.* (2002) A case series of eight aggressive young children treated with risperidone. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 12(4):337-45.
38. Chengappa KN, Kupfer DJ, Frank E, *et al.* (2003) Relationship of birth cohort and early age at onset of illness in bipolar disorder case registry. *American Journal of Psychiatry.* 160:1636-1642.
39. Clavenna A, Rossi E, DeRosa M, *et al.* (2007) Use of psychotropic medications in Italian children and adolescents. Eur Journal Pediatr. 166:339-347.
40. Comings DE. Johnson JP, Gonzalez NS, *et al.* (2000) Association between the adrenergic alpha 2A receptor gene (ADRA2A) and measures of irritability, hostility, impulsivity and memory in normal subjects. *Psychiatr Genet.* 10:39-42.
41. Connor DF, Steingard RJ (1996) A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents. *Annals New York Academy of Sciences.* 794:290-307.
42. Consoli A, Deniau E, Huynh C, *et al.* (2006) Treatments in child and adolescent bipolar disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. [Epub ahead of print].
43. Correl CU, Parikh UH, Mughal T, *et al.* (2005) Body composition changes associated with second-generation antiphychotics. *Biol Psychiatry.* 7:36
44. Correll CU, Carlson HE (2006) Endocrine and metabolic adverse effects of psychotropic medications in children and adolescents. *Journal Am Acd Child Adolesc Psychiatry.* 45(7):771-791.
45. Correl CU (2007) Weight gain and metabolic effects of mood stabilizers and antipsychotics in pediatric bipolar disorder: a systematic review and pooled analysis of shot-term trials. *J Am Acad Child Adolesc* Psychiatry. 46(6):687-700.
46. Dean JA (1960) Flame Photometry. McGraw-Hill: New York.

47. Decostered LA, Buclin T, Dafflon M, *et ai.* (1998) Determination of trace lithium in human erythrocytes by electrothermal atomic-absorption spectrometry with pyrocoated graphite tubes and integrated platform. *J Pharm Pharmacol.* 50:693-701.
48. DeLong GR, Aldershof AL (1987) Long-term experience with lithium treatment in childhood: correlation with clinical diagnosis. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 26:389-394.
49. Donavan SJ, Nunes EV, Stewart JW, *et al.* (2003) Outer-directed irritability: a distinct mood syndrome in explosive youth with a disruptive behavior disorder? *Journal Clin Psychiatry.* 64:698-701.
50. Dunner DL (2003) Clinical consequences of under-recognized bipolar spectrum disorder. *Bipolar Disord.* 5:456-463.
51. Egger J, Brett EM (1981) Effects of sodium valproate in 100 children with special reference to weight. *Br Med Journal (Clin Res Ed.)* 283(6291):577-81.
52. Engström C, Brändström S, Sigvardsson S, *et al.* (2003) Bipolar disorder II: personality and age of onset. *Bipolar Disord*. 5(5):340-8.
53. Findling RL, McNamarra NK, Gracious BL, *et al.* (2003) Combination lithiun and divalproex sodium in pediatric bipolarity. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 42:895-901.
54. Findling RL, McNamara NK (2004) Atypical antipsychotics in the treatment of children and adolescents: clinical applications. *Journal Clin Psychiatry.* 65:30-44.
55. Findling RL (2005) Update on the treatment of bipolar disorder in children and adolescents. *European Psychiatry.* 20:87-91.
56. Findling RL, McNamara NK, Stansbrey R, *et al.* (2006) Combination lithium and divalproex sodium in pediatric bipolar symptom re-stabilization. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 45(2):142-8.
57. Finley PR, Warner MD, Peabody CA (1995) Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokin.* 29:172-191.
58. Fleischhaker C, Heiser P, Hennighausen K, *et al.* (2006) Clinical drug monitoring in child and adolescent psychiatry: side effects of atypical neuroleptics. *Journal Child Adolesc Psychopharmacol*. 16(3):308-16.
59. Food and drug administration, Center for drug evaluation and research (2001) Guidance for industry. Bioanalytical method validation. p. 15.
60. Food and drug administration, Center for drug evaluation and research (2003) Guidance for industry bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products - Revision 1.
61. Food and drug administration (2007). Disponível em: *http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?id=3514*.

62. Freeman MP, Freeman SA (2006) Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med*. 119(6):478-81.
63. Fristad MA, Weller EB, Weller RA (1992) The Mania Rating Scale: can it be used in children? A preliminary report. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 31:252-257.
64. Gai MN, Thielemann AM, Aranciba A (2000) Effect of three different diets on the bioavailability of a sustained release lihtium carbonate matrix tablet. *Intern J Clin Phar Theraputics.* 6:320-326.
65. Geitona M, Zavras D, Hatzikou M, Kyriopoulos J (2006) Generics market in Greece: the pharmaceutical industry's beliefs. *Health Policy.* 79(1):35-48.
66. Geller B, Luby J (1997) Child and adolescent bipolar disorder: a review of the past 10 years. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36(9):1168-1176.
67. Geller B, Cooper TB, Sun K, *et al.* (1998) Double-blind and placebo-controlled study of lithium for adolescent bipolar disorders with secondary substance dependency. *Journal AM Acad Child Adolesc Psychiatry.* 37:171-178.
68. Gracious BL, Findling RL, Seman C, *et al.* (2004) Elevated thyrotropin in bipolar youths prescribed both lithium and divalproex sodium. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 43(2):215-20.
69. Guerra G, Avanzini P, Zaimovic A, *et al.* (1999) Neurotransmitters, neuroendocrine correlates of sensation-seeking temperament in normal humans. *Neuropsychobiology.* 39:207-213.
70. Hagino OR, Weller EB, Weller RA, *et al.* (1995) Untoward effects of lithium treatment in children aged four through six years. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 34(12):1584-1590.
71. Hansen JL (1968) The measurement of serum and urine lithium by atomic absorption spectrophotometry. *Am J Med Technology.*34(11):625-633.
72. Harrington R, Myatt T (2003) Is preadolescent mania the same condition as adult mania? *Biol Psychiatry* 53:961-969.
73. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW (1997) Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. *Psychopharmacology (Berl).* 133:329-342.
74. Hashimoto R, Takei N, Shimazu K *et al.* (2002) Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neuron: an essential step for neuroprotection agains glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology.* 43(7):1173-1179.
75. Haw C, Stubbs J (2005) A survey of the off-label use o mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacology.* 19(4): 402-407.
76. Hisayasu GH, Cohen JL, Nelson RW (1977) Determination of plasma and erythrocyte Li^+ concentrations by atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem.* 23:41-45.

77. Hsu LKG, Starzynski J, Ju ESY (1991) Treatment of bulimia nervosa with lithium carbonate: a controlled study. *I Nerv Ment Dis.* 179:351-355.

78. Jefferson JW, Greist JH (1977) *Primer of Lithium Therapy.* Baltimore, MD: Williams and Wilkins Company:xii

79. Jeffrey H, Bassett J, Mendham J, *et al.* (1992) *Análise Química Quantitativa.* Trad. Horácio Macedo, 5ª ed., LTC: Rio de Janeiro, p. 629.

80. Judith A, Carroll MSSW, Jefferson JW, *et al.* (1987) Psychiatric Uses of Lithium for Children and Adolescents. *Hosp Community Psychiatry.* 38:927-928.

81. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, *et al.* (2003) Lithium treatment of acute mania in adolescents: a large open trial. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 42(9):1038-1045.

82. Kafantaris V, Coletti DJ, Dicker R, *et al.* (2004) Lithium treatment of acute mania in adolescents: a placebo-controlled discontinuationstudy. *Journal AM Acad Child Adolesc Psychiatric.* 43:984-993.

83. Kakiuchi C, Kato T (2005) Lithium response and -116C/G polymorphism of XBP1 in Japanese patients with bipolar disorder. *Int Journal Neuropsychopharmacol.* 19:1-2.

84. Keck PE Jr, McElroy SL (2002) Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of antimanic and mood-stabilizing medications. *Journal Clin Psychiatry.* (suppl4):3-11.

85. Kerbeshian J, Burd L (1989) Tourette disorder and bipolar symptomatology in childhood and adolescence. *Can Journal Psychiatry.* 34:230-233.

86. King RJ, Mefford IN, Wang C, *et al.* (1986) CFS dopamine levels correlate weith extraversion in depressed patients. *Psychiatry Res.* 19:305-310.

87. Klein RG (1991) Preliminary results: lithium effects in conduct disorders. *In CME Syllabus and Proceedings Summary, Symposium 2,* "*The 144th Annual Meeting of the American Psychiatric Association"* 119-120.

88. Kowatch RA, Suppes T, Carmody TJ, *et al.* (2000) Effect size of lithium, divaproex sodium, and carbamazepine in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 39: 713-720.

89. Kowatch RA, Fristad MA, Birmaher B, *et al.* (2005a) Treatment guidelines for children and adolescents with bipolar disorder: child psychiatric workgroup on bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 44:213-235.

90. Kowatch RA, Youngstrom EA, Danielyan A, *et al.* (2005b) Review and meta-analysis of the phenomenology and clinical characteristics of mania inn children and adolescent. *Bipolar Disorders.* 7:483-496.

91. Kraepelin E (1921) Manic depressive insanity and paranoia. *London: E & S Livingstone.*

92. Lajunen LHJ (1992) Spectrochemical Analysis by Atomic Absorption and Emission. Royal Society of Chemistry: Cambridge.
93. Laroudie C, Salazar DE, Cosson JP, *et al.* (1999) Pharmacokinetic evaluation of co-administration of nefazodone and lithium in healthy subjects. *Eur J Pharmacol.* 54:923-928.
94. Leverich GS, McElroy SL, Suppes T, *et al.* (2002) Early physical and sexual abuse associated with an adverse course of bipolar illness. *Biol Psychiatry.* 51:288-297.
95. Levy AL, Katz EM (1970) Comparison of serum lithium determinations by flame photometry and atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem.* 16:840-842.
96. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR (1995) Bipolar disorder in a community sample of older adolescents: prevalence, phenomenology, comorbidity, and course. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 34:454-463.
97. Lewinsohn PM, Klein DN, Seeley JR (2000) Bipolar disorder during adolescence and young adulthood in a community sample. *Bipolar Disorders.* 2:281-293.
98. Libal G, Plener PL, Fegert JM, *et al.* (2006) Chemical restraint: management of aggressive behaviours in inpatient treatment--theory and clinical practice. *Prax Kinderpsychol Kinderpsychiatr*. 55(10):783-801.
99. Linder MW, Keck PE Jr (1998) Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. *Clin Chem.* 44: 1073-1084.
100. Lippmann S, Regan W, Manshadi M (1981) Plasma lithium stability, and a comparison of flame photometry and atomic absorption. *Am Journal Psychiatry.* 138: 1375-7.
101. Lish JD, Dime-Meenan S, Whybrow PC, *et al.* (1994) The national depressive and manic-depressive association survey of bipolar members. *Journal of Affective Disorders.* 31:281-294.
102. Little BR, Platman SR, Fieve RR (1968) The measurement of lithium in biologic samples by atomic absorption spectrophotometry. *Clinical Chemistry*.5:1211-1217.
103. Malone RP, Luebbert J, Pena-Ariet M, *et al.* (1994) The overt aggression scale in a study of lithium in aggressive conduct disorder. *Psychopharmacol Bull.* 30(2):215-218.
104. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, *et al.* (1995) The lithium test dose prediction method in aggressive children. *Psychopharmacol Bull.* 31(2)379-382.
105. Malone RP, Bennett DS, Luebbert JF, *et al.* (1998) Aggression classification and treatment response. *Psychopharmacol Bull*. 34(1):41-5.
106. Malone RP, Delaney MA, Luebbert JF, *et al.* (2000) A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 59:649-654.

107. Manjii HK and Chen G (2002) PKC, MAP kinases and the bcl-2 family of protein as long-term targets for mood stabilizers. *Mol Psychiatry.* 7(Suppl1):S46-56.

108. Masi G, Perugi G, Millepiedi S, *et al.* (2006) Develpmental differences according to age at onset in juvenile bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychoparmacology.* 6(16):679-685.

109. Mattson A, Seltzer RL (1981) MAO-induced rapid cycling bipolar affective disorder in an adolescent. *Am Journal Psychiatry.* 138:677-679.

110. McClellan J, Werry J (1997) Practice parameters for the assessment and treatment of adolescents with bipolar disorder. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36(Suppl 10):157S-76S.

111. Meyer MC (2001) United States food and drug administration requirements for approval of generic drug products. *Journal Clin Psychiatry.* 62: 4-9.

112. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW (2004) The role of metabolites in bioequivalence. *Pharm Res.* 21(8):1331-44.

113. Midha KK, Rawson MJ, Hubbard JW (2005) The bioequivalence of highly variable drugs and drug products. *Int Journal Clin Pharmacol Ther.* 43(10):485-98.

114. Ministério da Saúde. Resolução n. 196 (1996) Requisitos para realização de pesquisa clínica de produtos para saúde utilizando seres humanos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 10 de outubro de 1996. Disponível em <*http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=663&word=*

115. Ministério da Saúde. Resolução n. 251 (1997) Normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 07 de agosto de 1997. Disponível em <*http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=1505&word=*

116. Ministério da Saúde. Resolução n. 391 (1999) Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 09 de agosto de 1999. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=251&word=

117. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 10 (2001) Regulamento técnico para medicamentos genéricos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 02 de janeiro de 2001. Disponível em <*http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=19777&word=*

118. Ministério da Saúde (2002) Manual de boas práticas em biodisponibilidade: bioequivalência/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Medicamentos e Produtos.

119. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 133 (2003a) Registro de medicamento similar. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 29 de maio de 2003. Disponível em <*http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=7901&word=*

120. Ministério da Saúde. Resolução RE n. 899 (2003b) Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 02 de junho de 2003. Disponível em <*http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=15132&word=*

121. Ministério da Saúde. Resolução RE n. 898 (2003c) Guia para planejamento e realização da etapa estatística de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 29 de maio de 2003. Disponível em *http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=2489&word=*

122. Ministério da Saúde. Resolução RE n. 1170 (2006) Guia para provas de biodisponibilidade relativa/bioequivalência de medicamentos. Brasília (DF): Diário Oficial da União de 19 de abril de 2006. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=21746&word=

123. Mistri HN, Jangid AG, Sanyal M, *et al.* (2006) Electrospray ionization LC-MS/MS validated method to quantify griseofulvin in human plasma and its application to bioequivalence study. *Journal Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* Dec 27; [Epub ahead of print].

124. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, *et al.* (2001) Psychiatric aspects of impulsivity. *Am Journal Psychiatry. 158:1783-1793.*

125. Naylor GJ, Donald JM, Le Poidevin D, *et al.*, (1974) A double-blind trial of long-term lithium therapy in mental defectives. *Br Journal Psychiatry.* 124:52-57)

126. Nguyen LN, Guthrie SK (2006) Risperidone treatment of bipolar mania. *Ann Pharmacother.* 40(4):674-82.

127. Olfson M, Marcus SC, Weissman MM, *et al.* (2002) National trends in the use of psychotropic medications by children. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatric.* 41:514-521.

128. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, *et al.* (2004) Open-label prospective trial of risperidone in combination lithium or divalproex sodium in pediatric mania. *Journal of Affective Disorders.* 82(Suppl 1):103-111.

129. Pavuluri MN, Birmaher B, Naylor M (2005) Pediatric bipolar disorder: tem year review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 44:846-871.

130. Pavuluri MN, Henry DB, Carbray JA, *et al.* (2006) A one-year open-label trail of risperidone augmentation in lithium nonresponder youth with preschool-onset bipolar disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology.* 16(3):336-350.

131. Perlis RH, Miyahara S, Marangell LB, *et al.* (2004) Long-term implication of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (step-bd). *Biol Psychiatry.* 55:875-881.

132. Price LH, Heninger GR (1994) Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl Journal Med.* 331: 591-598.

133. Puumala T, Sirvio J (1998) Changes in activities of dopamine and serotonin systems in the frontal cortex underlie poor choice accuracy and impulsivity of rats in an attention task. *Neuroscience.* 83:489-499.

134. Pybus J, Bowers G N Jr (1970) Measurement of serum lithium by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chem.* 16:139-143.

135. Rifkin A, Karajgi B, Perl E (1989) "Lithium in adolescents with conduct disorder" Paper presented at the Annual New Clinical Drug Evaluation Unit Meeting, Key Biscayne, FL, May.

136. Rifkin A, Karajgi B, Dicker R (1997) Lithium treatment of conduct disorders in adolescents. *Am Journal Psychiatry.* 154:554-555.

137. Rios C, Valero H, Sanches T (1987) Lithium determination in plasma and erytrocytes using furnace atomic absorption spectrophotometry. *Atomic Spectroscopy.* 8:67-68.

138. Rios C, Guzmán-Mendez (1990) Determination of lithium in rat brain regions and synaptosomes by graphite furnace atomic absorption Spectrophotometry. *J Pharm Methods.* 24:327-332.

139. Rosenbaum SE (1988) Effects of variability in hepatic clearance on the bioequivalence parameters of a drug and its metabolite: simulations using a pharmacostatistical model. *Pharm Acta Helv*. 73(3):135-44.

140. Rosi R, Buscalferu A, Mongregola MR, *et al.* (1995) Systemic lithium reabsorption from lithium-chloride-coated heat and moisture exchangers. *Intensive Care Med*. 21(11):937-40.

141. Rouillon F, Gorwood P (1998) The use of lithium to augment antidepressant medication. *Journal Clin Psychiatry.* 59:32-41.

142. Ryan N, Meyer V, Dachville S, *et al.* (1988) Lithium antidepressant augmentation in TCA-refractory depression in adolescents. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 27:371-376.

143. Schurhoff F, Bellivier F, Jouvent R, *et al.* (2000) Early and late onset bipolar disorders: two different forms of manic-depressive illness? *Journal Affect Disord*. 58(3):215-21.

144. Schurhoff F, Golmard JL, Szoke A, *et al.* (2004) Admixture analysis of age at onset in schizophrenia. *Schizophr Res*. 71(1):35-41.

145. Shaw JA, Egeland JA (2005) A 10-year prospective stuy of prodromal patterns for bipolar disorder among Amish youth. *Journal of the American Academy of Child &Adolescent Psychiatry.* 44:1104-1111.

146. Sheard MH (1975) Lithium in the treatment of aggression. *Journal of Nerv Mental Dis.* 160: 108-118.

147. Sheard MH, Marini JL, Bridges CI, *et al.* (1976) The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man. *Am Journal Psychiatry.* 133(12):1409-1413.

148. Siassi I (1982) Lithium treatment of impulsive behavior in children. *Journal Clin Psychiatry.* 43:482-484.

149. Silva RR, Campbell M, Golden RR, at al. (1992) Side effects associated with lithium and placebo administration in aggressive children. *Psychopharmacol Bull.* 28(3):319-326.

150. Skoog DA, West DM, Hooler FJ (2005) Analytical Chemistry: An Introduction, 8ª ed.Thomson Learning: Chicago.

151. Sporn A, Gogtay N, Ortiz-Aguayo R, *et al.* (2003) Clozapine-induced neutropenia in children: management with lithium carbonate. *J Child Adolesc Psychopharmacol.*13(3):401-404.

152. Sproule B (2002) Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clin Pharmacokinet.* 41(9):639-660.

153. Stahl SM (2003) Psicofarmacologia: Depressão de Transtornos Bipolares, 1th ed. São Paulo, SP: Medsi.

154. Stein GS, Hartshorn S, Jones J, *et al.* (1982) Lithium in a case of severe anorexia nervosa. *Br Journal Psychiatry.* 140:526-528.

155. Steiner H, Saxena K, Chang K (2003) Psychopharmacologic strategies for the treatment of aggression in juveniles. *CNS Spectr.* 8:298-308.

156. Strober M, Morrell W, Burroughs J, *et al.* (1988) A family study of bipolar I disorder in adolescence: early onset of symptoms linked to increased family loading and lithium resistance. *Journal Affect Disord.* 15:255-268.

157. Strober M, Freeman R, Rigali J, *et al.* (1992) The pharmacotherapy of depressive illness in adolescence, II: effects of lithium augmentation in nonresponders to imipramine. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 31:16-20.

158. Strober M, De Antonio M, Schimidt-Lackner S, *et al.* (1998) Early childhood attention-deficit/hyperactivity disorder predicts poorer response to acute lithium therapy in adolescent mania. *Journal Affect Disord.* 51:145-151.

159. Swann AC (2003) Neuroreceptor mechanisms of aggression and its treatment. *Journal Clin Psychiatry.* 64[Suppl 4]:26-35.

160. Toronjadze T, Polena S, Santucci T Jr, *et al.* (2005) Prolonged requirement for ventilatory support in a patient with Eskalith overdose. *Proc West Pharmacol Soc.* 48:148-149.

161. Trapp GA (1985) Matrix Modifiers in graphite furnace atomic absorption analysis of trace lithium in biologic fluids. *Analyt Biochemistry*. 148:127-132.

162. Treiser SL, Cascio CS, O'Donohue TL, *et al.* (1981) Lithium increases seretonin release and decreases seretonin receptors in the hippocampus. *Science.* 3:245-251.

163. Tumuluru RV, Weller EB, Fristad MA, Weller RA (2003) Mania in six preschool children. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 13(4):489-94.

164. Türck D, Heinzel G, Luik G (2000) Steady-state pharmacokinetics of lithium in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. *Br j Clin Pharmacol*. 50:197-204.

165. Tyrer SP, Grof P, Kalvar M, *et al.* (1981) Estimation of lithium dose requirement by lithium clearance, serum lithium and saliva lithium following a loading dose of lithium carbonate. *Neuropsychobiology*. 7:152-158.

166. Ulloa RE, Nicolini H, Avila M, *et al.* (2007) Age onset subtypes of obsessive compulsive disorder: differences in clinical response to treatment with clomipramine. *Journal Child Adolesc Psychopharmacol.* 17(1):85-96

167. Varanka TM, SWeller RA, Weller EB, *et al.* (1988) Lithium treatment of manic episodes with psychotic features in prepubertal children. *Am Journal Psychiatry.* 145(12):1557-1559.

168. Verghese A, Indrani N, Kuruvilla K, *et al.* (1977) Usefulness of saliva lithium estimation. *Br Journal Psychiatry.* 130:148-50.

169. Vismari L, Pires MLN, Benedito-Silva, *et al.* (2002) Bioavailability of immediate and controlled release formulations of Lithium carbonate. *Rev Bras Psiquiatr.* 24: 74-79.

170. Vitiello B, Stoff DM (1997) Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry. *Journal Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36:307-315.

171. Zito JM, Safer DJ, dosReis S, *et al.* (2000) Trends in the prescribing of psychotropic medications to preschoolers. *JAMA.* 283:1025-1030.

172. Wagner KD, Weller EB, Carlson GA, *et al.* (2002) An open-label trial of divalproex sodium in children and adolescents with bipolar disorder. *Journal Am Acad Child Adolesc Psych.* 41:1224-1230.

173. Ward ME, Musa MN, Bailey L (1994) Clinical pharmacokinetics of Lithium. *Journal Clin Pharmacol.* 34: 280-285.

174. Weller RA, Weller EB, Tucker SG, *et al.* (1986) Mania in prepubertal children: has it been underdiagnosed? *Journal Affect Disorder.* 11(2):151-154.

175. Wilens T, Biederman J, Brown S, *et al.* (2002) Patterns of psychopathology and dysfunction in clinically referred preschoolers. *Journal Dev Behav Pediatr.* 23(Suppl 1):31-36.

176. Will RG, Young JPR, Thomas DJ (1988) Kleine-Levin syndrome: report of two cases with onset of symptoms precipitated by head trauma. *Br Journal Psychiatry.* 152:410-412.

177. Wong IC, Murray ML, Camilleri-Novak D, *et al.* (2004) Increased prescribing trends of paediatric psychotropic medications. *Arch Dis Child.* 89:1131-1132.

ANEXOS

ANEXO A: Cardápio das refeições padronizadas servidas durante a etapa clínica

DESJEJUM (Café da manhã)

01 copo de suco

01 fatia de bolo

03 bolachas e 2 geléias

ALMOÇO

arroz

feijão

01 porção de beringela com pimentão

01 porção de salada de alface e tomate

01 porção de carne branca (frango)

01 sobremesa (fruta)

01 copo grande de suco

LANCHE DA TARDE

01 copo grande de suco

03 bolachas e 02 geléias

JANTAR

arroz

feijão

01 porção de abobrinha refogada

1 porção de salada de agrião

01 porção de carne branca (frango)

01 sobremesa (gelatina)

01 copo grande de suco

CEIA

01 copo grande de suco

01 fatia de bolo

03 bolachas e 2 geléias

ANEXO B

Bioequivalence of Two Lithium Formulations in Healthy Volunteers

Márcia Cristina Guilherme[1], Dárcio Gomes Pereira[1], Miriam Prado Galuppo[1], Gustavo D. Mendes[1,2], José Luiz Donato[1], and Gilberto De Nucci[1,2]

[1] Galeno Research Unit, St. Campinas, Sao Paulo (Brazil)
[2] Department of Internal Medicine, State University of Campinas, Campinas/SP (Brazil)

Corresponding author: Prof. Gilberto De Nucci, Ph. D., 415 Jesuino Marcondes Machado Ave., 13092-320, Campinas/SP (Brazil); fax: +55 19 3252 1516; e-mail: denucci@dglnet.com.br

Summary

Objective: The purpose of this study was to compare the maximum exposure and extent of bioavailability of two lithium carbonate (CAS 554-13-2) containing 300 mg tablet formulations (test and reference) for oral administration.

Method: This bioequivalence study was conducted in a 2-period crossover design with a washout phase of 7 days. Plasma samples were obtained by blood sampling over 72 h in each period. Twenty-four healthy volunteers of both genders participated in the trial. Samples were analyzed by a flame atomic absorption spectrometer. Resulting Li^+ concentrations were used for determination of the pharmacokinetic parameters AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max}.

Results: 90 % confidence intervals for AUC_{last}, AUC_{inf} and C_{max} were 96.81–107.44 %, 98.44–109.54 % and 98.60–111.33 %, respectively.

Conclusion: All 90 % and 95 % confidence intervals were inside the limits defined by the FDA Guidance for Industry (80 %–125 %) and thus stated that test and reference formulation may be accepted as bioequivalent, with regard to both, maximum exposure and extent of bioavailability.

Key words

- CAS 554-13-2
- Lithium, bioavailability, bioequivalence
- Mood-stabilizing drug

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 56, No. 7, 524–528 (2006)

Zusammenfassung

Bioäquivalenz zweier Lithium-Formulierungen bei gesunden Probanden

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war der Vergleich der maximalen Aufnahme und des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit zweier 300 mg Lithiumkarbonat (CAS 554-13-2) enthaltender Tablettenformulierungen (Test und Referenz) zur oralen Anwendung.

Methode: Diese Bioäquivalenz-Studie verfolgte ein 2-Perioden-Crossover-Design mit einer Auswaschphase von 7 Tagen. Plasmaproben wurden nach Blutabnahmen über 72 h in jeder Studienperiode gewonnen. 24 gesunde Probanden beider Geschlechter nahmen an der Studie teil. Die Proben wurden mittels Flammen-Atom-Absorptions-Spektrometer analysiert. Die resultierenden Li^+-Kon-

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

zentrationen wurden zur Bestimmung der pharmakokinetischen Parameter AUC_{last}, AUC_{inf} und C_{max} herangezogen.

Ergebnisse: **Die 90 %-Konfidenzintervalle von AUC_{last}, AUC_{inf} und C_{max} lagen bei 96.81–107.44 %, 98.44–109.54 % bzw. bei 98.60–111.33 %.**

Schlußfolgerung: **Alle 90 %- und 95 %-Konfidenzintervalle lagen innerhalb der durch die FDA Guidance for Industry vorgegebenen Grenzen von 80 %–125 %, und somit können Test- und Referenz-Formulierung im Hinblick auf maximale Aufnahme und Ausmaß der Bioverfügbarkeit als bioäquivalent angesehen werden.**

1. Introduction

Lithium salt (Li^+) is a mood-stabilizing drug frequently used for treatment and prophylaxis of bipolar disorder [1]. Its therapeutic properties have been repeatedly verified since initially reported by Cade in 1949 [2], but the mechanism of action of Li^+ is still not well understood. [3]. Commercially, Li^+ is available as immediate-release capsules and tablets containing 300 and 450 mg (as Li^+ free base) for oral administration. Those dosage forms make the drug immediately available for absorption, with peak plasma concentrations occurring between 0.5 and 3 h [4].

The generally accepted steady-state therapeutic range of plasma Li^+ concentrations is about 4.17–8.33 mg/L in affective disorders [4, 5] although many patients will respond to lower concentrations (2.08–4.86 mg/L) [6]. Li^+ serum levels lower than 4.17 mg/L appear to be associated with a risk of relapse, while toxic effects begin at concentrations above 10.41 mg/L [7]. This constricted therapeutic range places Li^+ into the classification of a narrow therapeutic index (NTI) drug, in which slight fluctuations in plasma concentrations may result either in inadequate clinical response or in significant adverse effects [8]. In order to guarantee that different Li^+ formulations produce similar clinical responses, bioequivalence studies must be conducted to evaluate the relative rate and extent of absorption.

In order to monitor Li^+ concentration present in plasma and other biological fluids, a number of methods have been developed such as flame photometry [9], graphite furnace atomic absorption spectrometry [10], ion-selective electrode technique [11] and flame atomic absorption spectrophotometry (FAAS) [12]. However, since FAAS is a widespread method used to determine individual elements in biological samples, and since it has high sensitivity to permit the accurate determination of Li^+, the FAAS method was chosen for this study.

The aim of this study was to compare the pharmacokinetic profiles and to evaluate the bioequivalence of two Li^+ carbonate (CAS 554-13-2) oral tablets (300 mg) in 24 human volunteers: test formulation versus reference.

2. Materials and methods

2.1. Clinical protocol

The study began with 26 healthy volunteers. One volunteer dropped out of the study due to personal reasons and another volunteer dropped out of the study before the second period of the administration due to the decision of the clinical investigator, since the clinical laboratory test for hemoglobin was outside the normal range. Twenty-four volunteers completed the clinical study.

The volunteers of both sexes (12 males and 12 females) selected for the study were between 21 and 45 years old (32.29 ± 7.10, mean ± SD), between 1.50 and 1.81 meters in height (1.64 ± 0.10, mean ± SD), with body weights (63.78 kg ± 10.51, mean ± SD) and body mass index equal to or greater than 19 and equal to or lower than 27.

All subjects signed informed consent forms, and the Campinas State University Ethics Committee approved the clinical protocol. All volunteers were healthy as assessed by physical examination, ECG and the following laboratory tests: hemoglobin, hematocrit, red and white blood count, MCV (mean corpuscular volume), MCH (mean corpuscular hemoglobin), routine urinalysis, total cholesterol, triglycerides, total proteins, albumin, uric acid, total bilirubin, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transpeptidase (γ-GT), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), urea, creatinine and fasting blood glucose. All subjects were negative for human immunodeficiency virus (HIV), hepatitis B virus (HBV) (except for serological scar) and human coronavirus (HCV).

The study was conducted in an open randomized two-period crossover balanced design with a one-week washout period between the doses. During each period, the volunteers were hospitalized and had a dinner at 19:00 h. After an overnight fast, they received a 300 mg dose of the Reference formulation or a 300 mg tablet of the test formulation. The tablets were given at 7:00 h directly into the volunteer's mouth followed by 200 ml of tap water. All volunteers had fasted for 2 h after drug administration, when a xanthine-free standard breakfast was consumed. Standard meals were provided 5, 8 and 11 h after dosing. No other food was permitted during the "in house" period. Liquid consumption was permitted ad libitum after lunch, but xanthine-containing drinks including tea, coffee, and cola were prohibited.

Systolic and diastolic arterial pressure (measured non-invasively with a sphygmomanometer) and heart rate were recorded before and after drug administration.

2.2. Formulations

The following test formulation was employed: lithium carbonate 300 mg (batch number 243/04, expiration date 07/2007) made by Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda., Itapira City, Sao Paulo State (Brazil).

2.3. Drug analysis

Blood samples (4 ml) from a suitable forearm vein were collected into heparin containing tubes before drug administration at the following time points: 0:10, 0:20, 0:30, 0:40, 0:50, 1:00, 1:10, 1:20, 1:30, 1:40, 1:50, 2:00, 2:15, 2:30, 2:45, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 6:00, 7:00, 8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00, 18:00, 24:00, 28:00, 32:00, 36:00, 48:00 and 72:00 h post-dosing of each

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Li^+ carbonate formulation. The blood samples were centrifuged at 3,200 g for 10 min at 4 °C. Plasma was transferred to labeled tubes and stored at ≤ −15 °C until analysis.

For drugs analysis, 50 µl of purified water was added to a glass tube, followed by plasma sample (450 µl) and 2 ml of a 10 % trichloroacetic acid aqueous solution (Mallinckrodt Baker, NJ, USA, # Y52610). The tube was vortex-mixed for 10 s and then centrifuged at 3,200 g for 10 min at 4 °C. The supernatant was transferred to another glass tube. It was analyzed by a flame atomic absorption spectrophotometer with a Shimadzu (Tokyo, Japan) AA-6300 spectrophotometer and a flame mode analytical technique. A Li^+ hollow-cathode lamp from Hamamatsu (Iwata, Japan) was operated at 8 mA with a 0.7-nm slit. The wavelength was set at 670.8 nm. Readings were made in triplicate. An acetylene/air mixture was used as a fuel/oxidant gas system, set at a flow rate of 1.7 L min^{-1} and 15.0 L min^{-1}, respectively. The burner height was set at 5.0 mm and the burner angle, at 0 degree.

2.4. Calibration standards and quality control

Li^+ stock solutions were prepared by dissolving appropriate amounts of Li^+ carbonate in deionized water to give 100 mg/L of free Li^+. Standards solutions were prepared from the stock solution by sequential dilutions with deionized water to give eight concentrations: 0.7, 1.4, 2.1, 3.5, 7, 14, 35 and 70 mg/L.

Calibration standards were prepared by spiking control human plasma with the corresponding standard solutions.

The calibration standards and blanks were freshly prepared (in duplicate) for each assay and were processed along with plasma samples and quality controls in low (QCA), medium (QCB and high (QCC) concentrations.

2.5. Recovery

In order to evaluate the recovery, experiments were conducted with the method described above. The recovery (%) was calculated as the ratio of the absorbance values for processed blank plasma, spiked with QCA, QCB and QCC, relative to the absorbance values of the equivalent standard solutions, spiked after sample processing.

2.6. Stability

Quality control samples were subjected to three stability tests: short-term (21 h) at room temperature, three freeze-and-thaw cycles (−20 to 25 °C) and long-term (248 days). Five aliquots of each concentration (QCA, QCB and QCC) were processed for the desired tests and compared to five aliquots of freshly prepared samples in each concentration (reference values).

2.7. Pharmacokinetics and statistical analysis

The first-order terminal elimination rate constant (k_e) was estimated by linear regression from the points describing the elimination phase in a log-linear plot. The half-life was derived from this rate constant ($t_{1/2} = \ln(2)/k_e$). The maximum observed plasma concentration (C_{max}) and the time taken to achieve this concentration (t_{max}) were obtained directly from the curves. The areas under the Li^+ plasma concentration vs. time curves from 0–72 h (AUC_{last}) were calculated by applying the linear trapezoid rule. These areas to infinity ($AUC_{0\text{-}inf}$) were determined by adding the value C_{last}/k_e to the calculated AUC_{last} (where C_{last} = the last detectable concentration).

3. Results

The lower limit of quantification (LOQ), defined as the lowest concentration at which both precision and accuracy were less than or equal to 20 %, was 0.07 mg/L. Based on the LOQ value, three quality controls were defined respectively with low (QCA), medium (QCB) and high (QCC) concentrations: 0.2, 2 and 5 mg/L. Precision and accuracy were based on back-calculated values of quality control samples measured on three consecutive days, with eight samples at each concentration.

The Li^+ calibration graphs were linear over the concentration range of 0.07–7.0 mg/L, which provided typical linear regressions. Mean absolute recovery of Li^+ in plasma was 86.9 % at 0.2 mg/L; 94.3 % at 2.0 mg/L and 96.0 % at 5.0 mg/L.

The stability tests results presented indicate no significant differences in human plasma Li^+ concentrations.

The mean Li^+ plasma concentrations of the 24 volunteers after a 300 mg oral dose for both Li^+ formulations are shown in Fig. 1.

The respective mean pharmacokinetic parameters are shown in Table 1. Li^+ peak plasma concentrations

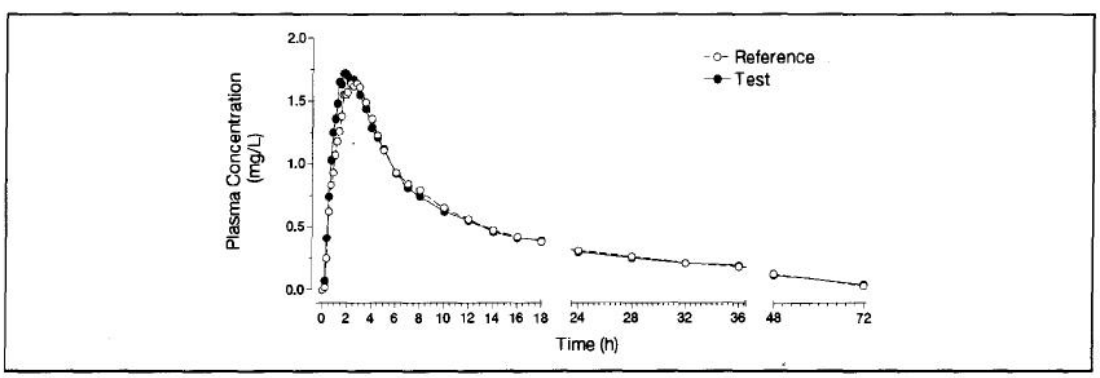


Fig. 1: Mean plasma concentrations as a function of time profile, obtained after single oral administrations of both Li^+ carbonate formulations (n = 24).

Arzneim.-Forsch./Drug Res. 56, No. 7, 524–528 (2006)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Table 1: Mean pharmacokinetic parameters obtained from 24 volunteers after administration of each Li^+ carbonate formulation.

Variable	Unit	N	Mean	Median	SD	SE	Min	Max	CV%
				Reference					
AUC_{all}	([mg* h]/L)	24	22.43	23.24	4.76	0.97	12.58	29.71	21.24
AUC_{inf}	([mg* h]/L)	24	25.22	24.93	5.71	1.17	13.81	35.78	22.65
AUC_{last}	([mg* h]/L)	24	21.60	21.50	4.99	1.02	11.98	29.71	23.11
C_{last}	(mg/L)	24	0.12	0.12	0.03	0.01	0.07	0.17	26.47
C_{max}	(mg/L)	24	1.98	1.94	0.43	0.09	1.34	2.82	21.52
k_e	(1/h)	24	0.04	0.03	0.01	0.00[a)]	0.02	0.08	38.04
$T_{1/2}$	(h)	24	20.87	20.33	7.19	1.47	9.18	34.48	34.46
T_{last}	(h)	24	51.34	48.00	12.72	2.60	36.00	72.00	24.77
T_{max}	(h)	24	2.13	1.92	0.93	0.19	0.50	4.00	43.61
				Test					
AUC_{all}	([mg* h]/L)	24	22.72	22.61	4.56	0.93	14.23	31.83	20.07
AUC_{inf}	([mg* h]/L)	24	26.01	24.83	5.27	1.08	15.37	36.14	20.26
AUC_{last}	([mg* h]/L)	24	21.93	21.57	4.78	0.98	13.29	31.83	21.80
C_{last}	(mg/L)	24	0.12	0.11	0.04	0.01	0.07	0.20	31.29
C_{max}	(mg/L)	24	2.06	2.04	0.37	0.07	1.46	2.82	17.73
k_e	(1/h)	24	0.03	0.03	0.01	0.00[a)]	0.01	0.06	38.55
$T_{1/2}$	(h)	24	25.18	24.37	13.21	2.70	12.24	74.16	52.48
T_{last}	(h)	24	54.38	48.00	13.06	2.67	36.00	72.00	24.02
T_{max}	(h)	24	1.96	1.92	0.71	0.15	0.67	3.50	36.35

[a)] Exact values: 0.003 for reference and test.

Table 2: Geometric mean of the individual AUC_{last}, $AUC_{0\text{-}inf}$ and C_{max} ratios (test/reference formulation) and the respective confidence intervals (CI).

Test vs. reference (T/R) 300 mg	Statistical analysis				
	Power	% Geom. mean	90 % CI	95 % CI	Intra-subject CV%
C_{max} (n = 24)	0.9998	104.7707	98.6008–111.3266	97.3653–112.7393	11.68
AUC_{last} (n = 24)	1.0000	101.9869	96.8089–107.4419	95.7665–108.6113	10.30
$AUC_{0\text{-}inf}$ (n = 24)	1.0000	103.8439	98.4386–109.5461	97.3514–110.7694	10.36
C_{max} (n = 12) – Male	0.9945	101.3311	93.9404–109.3033	92.3228–111.2185	10.10
AUC_{last} (n = 12) – Male	0.9870	98.6546	90.7421–107.2572	89.0186–109.3338	11.45
$AUC_{0\text{-}inf}$ (n = 12) – Male	0.9998	100.3898	95.0996–105.9741	93.9261–107.2982	7.29
C_{max} (n = 12) – Female	0.9246	108.3269	97.3432–120.5501	94.9852–123.5427	13.33
AUC_{last} (n = 12) – Female	0.9951	105.4317	97.8349–113.6184	96.1712–115.5840	9.58 %
$AUC_{0\text{-}inf}$ (n = 12) – Female	0.9460	107.4170	97.0693–118.8678	94.8401–121.6617	12.74 %

were 1.98 mg/L for the reference formulation and 2.06 mg/L for the test formulation.

Table 2 presents the ratios and the respective confidence intervals for the statistical analysis of this bioequivalence study.

4. Discussion

With widespread availability of generic drugs in recent years, bioavailability and bioequivalence have received increased attention [23]. Particularly in bioequivalence studies, the issue of narrow therapeutic index (NTI) drugs in which minor oscillations in drug serum levels could result in either under-medication or intoxication has become an even more pressing concern. Consequently, since Li^+ is one such NTI drug, the bioequivalence of two different Li^+ formulations is a highly critical issue.

In order to evaluate the bioavailability, two pharmacokinetics parameters are considered: (1) the absorbed drug amount represented by the area under the curve (AUC) and (2) the maximum drug concentration in plasma (C_{max}) that is a function of both rate and extent of absorption [24]. As can be seen in Fig. 1 and Table 1, both Li^+ formulations showed similar rate and extent of absorption, i.e. equivalent bioavailability, since there were no significant differences in the mentioned parameters. Furthermore, all 90 % and 95 % confidence intervals shown in Table 2 are in accordance with the 80–125 % interval proposed by the US Food and Drug Administration [25].

The observed Li^+ half-life ($t_{1/2}$) values after oral administration of a 300-mg dose were within the reported range of 8–24 h [26]. In addition, peak plasma concentration (C_{max}) and the time taken to achieve these values (t_{max}) were similar to those reported in the literature [4, 20].

Based on the intra-subject percent coefficient of variation (CV%) 11.68 for C_{max} and 10.30 for AUC_{last}

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

(Table 2), we propose using 16 volunteers for future studies.

The method described here to quantify Li^+ concentration in human plasma is simple, reproducible and presents appropriate sensitivity for this ion determination. The validation results of the analytical method meet the requirements for bioanalytical procedures prescribed by international regulatory guidelines [22, 27].

References

[1] Price, L. H., Heninger, G. R., Li^+ in the treatment of mood disorders. N. Engl. J. Med. **331**, 591 (1994)

[2] Cade, J., Li^+ salts in the treatment of psychotic excitement. Med. J. Aust. **2**,349 (1949)

[3] Kakiuchi, C., Kato, T., Lithium response and -116C/G polymorphism of XBP1 in Japanese patients with bipolar disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. **19**,1 (2005)

[4] Ward, M. E., Musa, M. N., Bailey, L., Clinical pharmacokinetics of Li^+. J. Clin. Pharmacol. **34**, 280 (1994)

[5] Rouillon, E, Gorwood, P., The use of Li^+ to augment antidepressant medication. J. Clin. Psychiatry **59**, 32 (1998)

[6] Sproule, B., Li^+ in bipolar disorder. Can drug concentration predict therapeutic effect? Clin. Pharmacokinet. **41**, 639 (2002)

[7] Amdisen, A., Serum concentration and clinical supervision in monitoring of Li^+ treatment. Ther, Drug Monit. **2**, 73 (1980)

[8] Finley, P. R., Warner, M. D., Peabody, C. A., Clinical relevance of drug interactions with Li^+. Clin. Pharmacokinet. **29**,172 (1995)

[9] Levy, A. L., Katz, E. M., Comparison of serum Li^+ determinations by flame photometry and atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. **16**, 840 (1970)

[10] Rios, C., Valero, H., Sanches, T., Li^+ determination in plasma and erytrocytes using furnace atomic absorption spectrophotometry. Atomic Spectroscopy **8**, 67 (1987)

[11] Vismari, L., Pires, M. L. N., Benedito-Silva, A. A. et al., Bioavailability of immediate and controlled release formulations of Li^+ carbonate. Rev. Bras. Psiquiatr. **24**, 74 (2002)

[12] Hisayasu, G. H., Cohen, J. L., Nelson, R. W., Determination of plasma and erythrocyte Li^+ concentrations by atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. **23**, 41 (1977)

[13] Trapp, G. A. Matrix modifiers in graphite furnace atomic absorption analysis of trace Li^+ in biological fluids. Anal. Biochem. **148**, 127 (1985)

[14] Granneman, G. R., Schneck, D. W., Cavanaugh, J. H. et al., Pharmacokinetic interactions and side effects resulting from concomitant administration of Li^+ and divalproex sodium. J. Clin. Psychiatry **57**, 204 (1996)

[15] Decosterd, L. A., Buclin, T., Dafflon, M. et al., Determination of trace Li^+ in human erytrocytes by eletrothermal atomic-absorption spectrometry with pyrocoated graphite tubes and integrated platform. J. Pharm. Pharmacol. **50**, 693 (1998)

[16] Laroudie, C., Salazar, D. E., Cosson, J. P. et al., Pharmacokinetic evaluation of co-administration of nefazodone and Li^+ in healthy subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. **54**, 923 (1999)

[17] Türck, D., Heinzel, G., Luik, G., Steady-state pharmacokinetics of Li^+ in healthy volunteers receiving concomitant meloxicam. Br. J. Clin. Pharmacol. **50**, 197 (2000)

[18] Gai, M. N., Thielemann, A. M., Arancibia, A., Effect of three different diets on the bioavailability of a sustained release Li^+ carbonate matrix tablet. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **41**, 200 (2000)

[19] Waring, W. S., Webb, D. J., Maxwell, S. R. J., Li^+ carbonate as a potential pharmacological vehicle: intravenous kinetics of single-dose administration in healthy subjects. Eur. J. Clin. Pharmacol. **58**, 431 (2002)

[20] Arancibia, A., Paulos, C., Chávez, J.et al., Pharmacokinetics of Li^+ in healthy volunteers after exposure to high altitude. Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. **41**, 200 (2003)

[21] Camus, M., Henneré, G., Baron, G. et al., Comparison of Li^+ concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. Eur. J. Clin. Pharmacol. **59**, 583 (2003)

[22] Food and Drug Administration. Guidance for industry. Bioanalytical method validation. p. 15 (2001)

[23] Borgherini, G., The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. Clin. Ther. **25**, 1578 (2003)

[24] Meyer, M. C., United States Food and Drug Administration Requirements for approval of generic drug products. J. Clin. Psychiatry **62**, 4 (2001)

[25] Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence requirements; abbreviated applications; proposed revisions – FDA. Proposed rule. Fed. Reg. **63**, 64222 (1998)

[26] Linder, M. W., Keck, P. E., Jr. Standards of laboratory practice: antidepressant drug monitoring. Clin. Chem. **44**, 1073 (1998)

[27] Food and Drug Administration. In vivo bioequivalence guidance. Pharmacopeial Forum **19**, 6501 (1993)

Editors: Prof. Dr. Hans-Georg Classen, Viktor Schramm. Secretary's Office: Christine Schäffer-Raab, Claudia Lamperle. Publisher: ECV · Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH, P.O.B. 12 55, 88322 Aulendorf (Germany), Phone +49 (0) 7525-9400, Fax +49 (0) 7525-940 180; e-mail: redaktion@ecv.de; http://www.ecv.de. Printed by VeBu Druck + Medien GmbH, Am Reutele 18, 88427 Bad Schussenried (Germany).

All rights reserved.

Terms of supply: The journal is published monthly and can be obtained from the publisher or via bookstores. Rates per annum for the print + online subscription (VAT included, minimum 12 issues): *Germany:* 341.– € plus 15.– € postage. *Abroad (Europe with VAT ID number)*: 360.75 € plus 32.71 € postage (air mail: 68.96 €). *Abroad (Europe without VAT ID number and other countries)*: 386.– € plus 35.– € postage (air mail: 80.– €). Price for a single copy: 37.– € plus postage. Please ask for extended network licences. A subscription remains legally valid unless it is cancelled at 3 months notice for the end of the period of computation.

Printed in Germany · ISSN 0004-4172

ANEXO C

PERFIL DO USO DO LÍTIO NA PEDIATRIA DO AMBULATÓRIO DE PSIQUIATRIA DO HC DA UNICAMP

Caso n°: _____ ( ) em andamento ( ) finalizado Abertura da Ficha em: _____/_____/_____

DADOS PESSOAIS
Nome do Paciente:
_____
Número de Matrícula: _____ Data da Matrícula:____/_____/_____ Data de Nascimento: ___/_____/_____
Idade: _____anos Cidade onde reside:_____
Estado:_____Sexo: ( )M ( )F Cor: _____ Residente que fez o atendimento: _____

FORMULAÇÃO DIAGNÓSTICA:
1._____CID:_____
2._____CID:_____
3._____CID:_____

MEDICAÇÕES PRESCRITAS CONCOMITANTES:

Nome Comercial	Nome PA	Classificação	Dose (mg/dia)	Período
1._____	_____	_____	_____	de ___/___/___ à ___/___/___
2._____	_____	_____	_____	de ___/___/___ à ___/___/___
3._____	_____	_____	_____	de ___/___/___ à ___/___/___
4._____	_____	_____	_____	de ___/___/___ à ___/___/___
5._____	_____	_____	_____	de ___/___/___ à ___/___/___

TERAPIA COM LÍTIO
Problema que levou a indicação do uso do lítio: _____
Prescrito em ___/___/___ até ___/___/___ Tempo total de terapia: _____

Dosagem:		Litemia:		Efeito colateral:	
Valor (mg)	Prescrição	Valor (mEq/L)	Coleta	Em ___/___/_____	_____
1._____	___/___/__	1._____	___/___/__	Em ___/___/_____	_____
2._____	___/___/__	2._____	___/___/__	Em ___/___/_____	_____
3._____	___/___/__	3._____	____/___/_	Em ___/___/_____	_____
4._____	___/___/__	4._____	___/___/__	Em ___/___/_____	_____
5._____	___/___/__	5._____	___/___/__	Em ___/___/_____	_____
6._____	___/___/__	6._____	___/___/__	Em ___/___/_____	_____

EFICÁCIA: avaliação da melhora do(s) sintoma(s) indicativo(s) do uso de lítio, inteiramente devido ao tratamento com esse fármaco.

	Data	Data	Data	Data	Data	Data	Data
Melhorou muito							
Melhorou							
Melhorou pouco							
Sem alteração							
Piorou pouco							
Piorou							
Piorou muito							

ANEXO D

A seguir, serão apresentados os dados brutos coletados dos prontuários médicos de pacientes com idade entre 7 e 21 anos, que utilizaram carbonato de lítio no Hospital de Clínicas da Unicamp, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2006.

ANEXO D1

Doses de carbonato de lítio expressas em miligramas e data da prescrição (mês e ano), apresentadas por paciente e ordem cronológica de precrição da dose.

NOME	Ordem cronológica de prescrição de dose										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ACS	300 03/04	600 03/04	900 03/04								
AEA	900 06/03										
AHA	600 03/03	300 03/03	0 06/03	900 01/04	600 01/04	1200 02/04					
ALP	600 10/06										
AOA	600 10/06										
AS	900 11/04										
ASB	600 01/00	900 01/00	1200 01/00	1500 01/00							
AWAO	1050 06/01										
AXS	900 05/03	1200 06/03	1500 06/03	900 08/03							
CAR	450 08/06	600 10/06									
CCS	600 09/04	900 09/04									
CFS	900 01/06										
CJJ	600 03/03										
CSC	600 03/02	900 03/02	1200 04/02	600 11/04	300 01/05						
CSP	450 05/05	600 05/05	900 06/05	1050 08/05							
DCO	600 05/06										
DFC	600 11/05	900 06/06									
EBS	900 08/04										
EFM	900 03/01	1200 06/01	900 08/01	1200 11/01							
FAP	600 04/05	900 04/05									
FHS	600 11/02	900 11/02									
GAPS	300 08/04										
GCAM	300 03/06	450 08/06	600 09/06	900 11/06							
GDP	300 10/05	0 04/06	600 05/06								
GFQ	600 04/06	900 05/06									
GMFJ	600 02/06	900 03/06	1200 03/06	900 03/06	1050 08/06						
GNB	600 04/03	900 05/03	1200 05/03								
GS	600 12/00	900 01/01	0 02/01	600 01/04	900 02/04	750 03/04					
IAJ	300 02/05	600 02/05									
JCMF	900 08/05										
JSA	900 12/01	1200 12/01									
JSS	600 08/06										
JWVV	300 08/06										
KDP	300 03/02	600 05/02	900 11/02	600 12/02							
KLB1	300 10/01	900 11/01	1200 11/01								
KLB2	600 06/06	900 06/06									
LAC	300 03/01	600 03/01	0 03/01	300 08/01	450 08/01	600 12/01					
LCD	600 10/02	900 11/02	600 08/04	300 09/04							
LCS	600 07/05										
LMS	300 11/04	750 03/05	600 03/05	900 05/05	750 11/05						

MABB	300 04/03	600 04/03	900 04/03	1200 05/03	1500 07/03	1200 08/03	1500 08/03				
MBF	450 03/06	600 05/06	750 06/06	900 08/06	1200 10/06						
MCR	300 10/01	600 10/01									
MJFS	600 07/00	750 07/00	900 07/00	1050 08/00							
MNSB	600 02/03	900 03/03									
MRA	600 12/01	900 12/01	1200 12/01	600 08/02	900 08/02						
MSN	600 07/06	900 08/06	1200 08/06								
MVSG	600 02/06	1200 02/06									
PDAS	600 09/03										
PSAP	600 02/05	1200 02/05	900 04/05								
PSG	900 06/03	0 12/03	900 03/04	1200 07/04	1050 11/04	1200 03/05	900 03/06	1050 05/06			
RAG	900 11/03	1500 12/03	1200 03/04								
RHM	600 04/05	900 08/05									
RMP	600 06/03	900 06/03	1200 06/03	1500 06/03	900 06/03	1500 11/04	900 03/05	1200 08/06			
RMR	600 09/02	750 09/02	900 12/02								
RPA	600 07/01	900 08/01	600 09/01	900 02/02	600 04/02						
RPG	300 05/04	600 10/04	900 04/05	1050 10/05	1200 12/05	900 05/06					
SLC	600 10/05										
SM	600 04/04	0 10/04	900 11/04	1200 06/05							
TAF	600 08/06	900 09/06	600 10/06	450 10/06	300 11/06						
TDM	900 12/00	1200 12/00									
TME	600 10/06										
TSL	900 01/06										
VFF	300 02/00	900 06/00	1200 06/00	1500 08/00	1800 09/00	1500 12/00	1200 07/01	900 09/01	1200 10/01	900 05/02	1200 08/02
VFPB	300 05/06	450 06/06									
VSS	1200 03/01	300 09/01	600 09/01	900 09/01	600 03/05						
WAR	300 01/00	600 01/00	900 01/00	1200 02/01	900 03/01	1200 03/01					
WCAG	300 12/01	600 12/01	900 12/01	600 02/02	900 03/02						
WJP	300 09/05										
WRS	900 10/01	0 12/01	900 09/02	1200 06/05							
Média	587	756	863	932	883	1117	1125	1050	1200	900	1200
DP	222	327	350	335	391	310	287	150	-	-	-
N	70	51	36	28	18	9	4	3	1	1	1
Mediana	600	900	900	900	900	1200	1050	1050	1200	900	1200
Max	1200	1500	1500	1500	1800	1500	1500	1200	1200	900	1200
Min	300	0	0	300	300	600	900	900	1200	900	1200

ANEXO D2

Exames de litemia expressos em mEq/L e data da coleta de sangue (mês e ano), apresentados por paciente e ordem cronológica de realização de exame

Nome	**Ordem cronológica de realização do exame de litemia**															
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
ACS	0,4 03/04															
AEA	0,7 06/03															
AHA	0,4 01/03	0,1 31/03	0,1 11/03	0,6 01/04	0,4 03/04											
ALP	0,4 12/06															
AS	0,7 11/04	0,9 11/04														
ASB	0,5 01/00	0,7 01/00	0,8 01/00	0,7 02/00	0,9 03/00	0,6 04/00	0,8 05/00									
ASC	0,1 01/01															
AWAO	0,4 04/01	0,5 05/01														
AXS	0,9 05/03	0,7 06/03	1,3 06/03	1,3 07/03	0,9 08/03											
BFR	0,1 04/06															
CAR	0,6 08/06	0,7 09/06														
CCS	0,7 10/04	0,8 10/04	0,6 10/04													
CFS	0,2 01/06															
CJJ	0,2 03/04	0,2 11/06														

CSC	0,5 03/02	0,5 03/02	0,7 03/02	0,4 04/02	0,6 04/02	0,6 04/02	0,4 05/02	0,8 07/02	0,3 02/03	0,7 06/03	0,5 03/04	0,4 05/04	0,5 07/04			
CSP	0,5 05/05	0,6 07/05	0,8 08/05													
DCO	0,7 05/06															
DFC	0,9 12/05	0,4 04/06														
EBS	0,6 09/04															
EFM	0,2 04/01	0,5 05/01	0,8 06/01	0,6 10/01	0,6 11/01	0,9 11/01	0,1 05/02	0,6 06/02	1,3 09/02	1 03/03	1,1 05/03	1,1 09/03				
ERS	0,1 01/01															
FAP	0,7 04/05	0,8 05/05														
FHS	0,5 11/02															
FLS	0,3 05/01															
GAPS	0 08/04															
GCAM	0,2 08/06	0,3 10/06														
GDP	0,3 11/05	0,6 01/06	0,4 07/06													
GFQ	0,5 05/06	0,7 05/06	0,2 07/06													
GMFJ	0,6 02/06	0,7 02/06	0,8 03/06	0,5 04/06	0,4 08/06	0,6 09/06										
GNB	0,5 05/03	0,6 05/03	0,7 05/03													
GS	0,5 02/01	0,4 01/04	0,4 03/04	0,2 04/04												
IAJ	0,3 02/05															
JCMF	0,8 08/05															
JSA	0,5 12/01	0,9 12/01	0,9 05/02	1,12 10/02												
JSS	0,9 10/06															
KDP	0,4 04/02	0,5 06/02	0,8 12/02	0,3 07/03												
KLB1	1 11/01	0 11/01														
KLB2	0,7 06/06	0,9 06/06														
LAC	0,5 03/01	0,4 08/01	1,1 09/01	0,6 04/02												
LCD	0,6 11/02	0,9 10/03	0,8 03/04													
LCS	0,3 08/05	0,7 09/05														
LMS	0,5 03/05	0,4 04/05	0,5 05/05	1,1 06/05	0,7 09/05	0,4 12/05										
LSM	0,1 11/00															
MABB	0,2 04/03	0,3 04/03	0,5 05/03	0,6 07/03	0,7 08/03	0,8 08/03										
MBF	0,6 04/06	0,8 09/06	0,9 11/06													
MCR	0,1 02/01															
MJFS	0,9 07/00	0,6 07/00	0,9 07/00	0,7 07/00	0,7 08/00	0,6 08/00										
MNSB	0,3 03/03	1,1 03/03	0,4 04/03	0,6 04/03	0,7 07/03											
MRA	0,5 12/01	1,1 02/02	0,9 05/02	0,8 06/02												
MSN	0,4 07/06	0,5 08/06	0,5 08/06	0,6 09/06												
MVSG	0,8 02/06															
PDAS	0,9 09/03	0,5 10/03														
PSAP	1,3 02/05	0,1 07/05	0,1 04/06													
PSG	0,3 06/03	0,3 09/03	0 03/04	0,8 03/04	0,4 07/04	0,7 08/04	0,4 09/04	0,6 10/04	0,3 11/04	0,4 01/05	0,4 04/05	0,8 05/05	0,5 06/05	0,1 07/06	0,6 10/06	0,4 12/06
RAG	0,4 11/03	0,6 01/04	0,5 05/04	0,4 10/04												
RHM	0,4 05/05	0,7 03/06	1 11/06													
RMP	0,4 06/03	1,5 06/03	1 06/03	0,8 07/03	0,5 03/04	0,7 04/04	0,5 10/04									
RMR	0,6 11/02	0,9 01/03	0,7 09/03													
RPA	0,1 08/01	0,4 08/01	0,2 08/01	0,2 09/01	0,4 10/01											
RPG	0,2 09/04	0,4 01/05	0,5 03/05	0,6 06/05	0,8 11/05											
SLC	0,7 11/05															
SM	0,8 06/04	0,7 10/04	1,1 11/04	0,7 01/05	0,8 03/05	1 07/05	1,1 09/05									
TAF	0,6 09/06	0,9 09/06	0,7 09/06	0,7 11/06												
TDM	0,5 12/00	1 01/01														
TSL	0,7 11/05	0,7 01/06	0,9 05/06	0,9 08/06												

VFF	0,5 01/00	0,6 07/00	0,7 09/00	0,7 12/00	0,7 03/01	0,7 05/01	0,7 07/01	0,6 09/01	0,4 10/01	0,7 11/01	0,6 03/02	0,6 04/02	0,6 01/03	0,6 04/03	0,7 11/03	
VFPB	0,4 03/06	1,1 09/06														
VMS	0,7 10/04	0,5 10/04														
VSS	0,7 10/01	0,7 07/02	0,4 12/02	1,1 04/03	0,7 08/03											
WAR	0,8 01/00	0,9 01/00	0,8 01/00													
WCAG	0,8 12/01	1,1 12/01	0,5 03/02	0,6 04/02												
WJP	0,3 12/05															
WMP	0,6 11/02															
WRS	0,2 11/01	0,6 10/02	0,8 02/03	0,4 07/03	0,8 09/03	0,7 01/04	0,7 05/04	0,6 05/05	0,8 06/05	0,6 01/06	1,1 03/06	0,7 04/06	0,8 06/06	0,7 09/06		
Média	**0,5**	**0,6**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,6**	**0,6**	**0,6**	**0,7**	**0,7**	**0,7**	**0,6**	**0,5**	**0,7**	**0,4**
DP	**0,3**	**0,3**	**0,3**	**0,3**	**0,2**	**0,2**	**0,3**	**0,1**	**0,4**	**0,2**	**0,3**	**0,3**	**0,1**	**0,3**	**0,1**	**-**
N	**74**	**53**	**39**	**28**	**18**	**12**	**8**	**5**	**5**	**5**	**5**	**5**	**4**	**3**	**2**	**1**
Méd	**0,5**	**0,6**	**0,7**	**0,6**	**0,7**	**0,7**	**0,6**	**0,6**	**0,4**	**0,7**	**0,6**	**0,7**	**0,6**	**0,6**	**0,7**	**0,4**
Max	**1,3**	**1,5**	**1,3**	**1,3**	**0,9**	**1**	**1,1**	**0,8**	**1,3**	**1**	**1,1**	**1,1**	**0,8**	**0,7**	**0,7**	**0,4**
Min	**0**	**0**	**0**	**0,2**	**0,4**	**0,4**	**0,1**	**0,6**	**0,3**	**0,4**	**0,4**	**0,4**	**0,5**	**0,1**	**0,6**	**0,4**

ANEXO D3

Efeitos colaterais apresentados com data da consulta (dia, mês e ano), por paciente e ordem cronológica de descrição.

Nome	**Ordem cronologica do relato de efeito colateral**						
	1	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**
ASB	Tremores 05/05/00						
AXS	Cefaléia 11/06/03	Aligomenorréia Ganho de peso 15/08/03	Ganho de peso 05/09/03				
CAR	Sangramento nasal 07/12/06						
CSC	Tremores 01/04/03						
CSP	Ganho de peso 20/05/05	Queda de cabelo 01/06/05	Aparecimento de acne 17/06/05	Ganho de peso 03/08/05	Tontura Tremores 26/08/05	Ganho de peso 07/10/05	Perda de peso 28/10/05
DCO	Tremores 27/09/06						
EFM	Tremores 11/06/01						
GAPS	Tremores 18/09/04						
GMFJ	Aparecimento de acne 27/03/06						
GS	Tremores 14/04/04						
KDP	Cefaléia Dor no coração 21/11/02	Náusea Taquicardia Tontura 19/12/02					
LAC	Visão prejudicada Cefaléia Náusea Tontura 21/03/01						
LCS	Inversão da onda T Piora da disforia 01/09/05						
LMS	Cefaléia Lentidao psicomotora Sonolência Visão prejudicada 05/05/05	Cefaléia Dor no corpo TSH e T4 livre alterados Vômito 23/06/05					
MBF	Perda de peso 29/06/06						

MJFS	Tremores 26/07/00						
MNSB	Enurese diurna Ganho de peso Lentidão psicomotora 30/05/03	Epigastralgia 10/09/03	Perda de peso 19/11/03				
MRA	Diarréia 05/08/2002						
MSN	Cefaléia Diarréia 18/09/06						
PSAP	Dificuldade de deglutição 01/03/05	Memória de fixação prejudicada Sonolência Tremores 01/04/05					
PSG	Aumento do apetite Sonolência 24/05/04	Perda de peso 27/10/04	Tremores 15/11/04	Ganho de peso 28/03/05			
RMP	Aumento de apetite Sonolência 01/08/03	Ganho de peso 22/08/06					
RMR	Epigastralgia 25/10/02	Salivação 28/04/03	Tontura 15/09/03	Hipotireoidismo 15/03/04			
RPG	Sonolência 25/11/04	Diarréia 30/11/04	Aumento do apetite 17/03/05	Visão prejudicada 25/08/05			
SLC	Perda de peso 09/02/06	Sangramento gengival 16/03/06					
TAF	Diarréia Tremores 25/09/06	Tremores 30/10/06					
TME	Ganho de peso 11/12/06						
VFF	Diarréia 11/07/01	Diarréia 23/07/01	Gengivite Diarréia 15/05/02	Boca seca 14/07/04			
VSS	Sonolência 24/03/02						
WAR	Sonolência 23/02/00	Ganho de peso Sonolência 19/05/00	Sonolência 15/09/00	Rigidez muscular Tremores 12/03/01	Náusea Tremores 31/03/04		
WJP	Ganho de peso 03/11/05	Ganho de peso 09/03/06					
WRS	Ganho de peso 22/10/02	Dislipidemia 14/03/03	Perda de peso 29/06/04	Epigastralgia Náusea Perda de peso 04/02/05	Ganho de peso 10/08/05		

ANEXO D4

Medicações administradas concomitantemente ao carbonato de lítio, apresentadas por nome do princípio ativo e classificação farmacológica.

Nome	Princípio Ativo	Classificação Farmacológica	Data Inicial	Data Final	Dose (mg)
ACS	clonazepan	Ansiolítico	4/3/2004	7/4/2004	3
ACS	diazepam	Ansiolítico	2/3/2004	4/3/2004	10
ACS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	2/3/2004	7/4/2004	10
ACS	prometazina	anti-histamínico	4/3/2004	7/3/2004	50
AEA	clonazepan	Ansiolítico	3/7/2003	29/9/2003	1
AEA	clonazepan	Ansiolítico	25/6/2003	3/7/2003	1
AEA	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	24/3/2003	18/6/2003	50
AEA	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	18/6/2003	3/7/2003	50
AEA	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	3/7/2003	29/9/2003	50

AEA	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	24/6/2003	25/6/2003	15
AEA	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	3/7/2003	29/9/2003	30
AEA	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	24/3/2003	18/6/2003	30
AEA	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	18/6/2003	3/7/2003	30
AHA	biperideno	antiparkinsoniano	9/1/2004	9/1/2004	2
AHA	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	10/1/2004	10/1/2004	100
AHA	diazepam	Ansiolítico	18/2/2004	19/3/2004	10
AHA	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	8/1/2004	9/1/2004	5
AHA	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	11/1/2004	11/1/2004	25
AHA	risperidona	antipsicótico atípico	18/2/2004	19/3/2004	2
ALP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	2/10/2006	2/10/2006	10
ALP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	18/12/2006	18/12/2006	100
ALP	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	2/10/2006	18/12/2006	20
ALP	propranolol	beta-bloqueador	2/10/2006	18/12/2006	20
ALP	risperidona	antipsicótico atípico	2/10/2006	18/12/2006	4
ALP	risperidona	antipsicótico atípico	18/12/2006	18/12/2006	6
AOA	biperideno	antiparkinsoniano	9/10/2006	4/12/2006	1
AOA	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/10/2006	4/12/2006	5
AOA	propranolol	beta-bloqueador	17/7/2006	9/10/2006	10
AS	clonazepan	Ansiolítico	5/11/2004	26/11/2004	5
AS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	5/11/2004	12/11/2004	5
AS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	5/11/2004	26/11/2004	75
AS	olanzapina	antipsicótico atípico	5/11/2004	26/11/2004	10
AS	prometazina	anti-histamínico	5/11/2004	12/11/2004	50
AS	ranitidina	Antiúlcera	21/11/2004	26/11/2004	300
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	21/1/2000	24/1/2000	25
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	16/2/2000	1/3/2000	112,5
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	1/3/2000	10/3/2000	150
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	27/1/2000	7/2/2000	75
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	26/1/2000	27/1/2000	50
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	24/1/2000	25/1/2000	50
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	25/1/2000	26/1/2000	75
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	7/2/2000	16/2/2000	75
ASB	clomipramina	antidepressivo tricíclico	10/3/2000	22/9/2000	225
ASB	clonazepan	Ansiolítico	22/3/2000	22/9/2000	4
ASB	clonazepan	Ansiolítico	10/3/2000	22/3/2000	9
ASB	diazepam	Ansiolítico	20/12/1999	6/1/2000	10
ASB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	21/1/2000	7/2/2000	15
ASB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	20/12/1999	6/1/2000	10
ASB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	20/1/2000	21/1/2000	10
ASB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/1/2000	20/1/2000	15
ASB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/2/2000	22/9/2000	15
ASB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	24/1/2000	7/2/2000	200
ASB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/1/2000	24/1/2000	300
ASB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	7/2/2000	1/3/2000	200
ASB	melleril	antipisicótico típico sedativo	20/1/2000	21/1/2000	300
ASB	propranolol	beta-bloqueador	5/5/2000	22/9/2000	80
AXS	ácido valpróico	estabilizador de humor	15/8/2003	5/9/2003	750
AXS	biperideno	antiparkinsoniano	29/5/2003	18/6/2003	2
AXS	biperideno	antiparkinsoniano	18/6/2003	15/8/2003	2
AXS	biperideno	antiparkinsoniano	28/5/2003	28/5/2003	2
AXS	biperideno	antiparkinsoniano	21/5/2003	26/5/2003	4

AXS	clonazepan	Ansiolítico	28/5/2003	28/5/2003	2
AXS	diazepam	Ansiolítico	10/6/2003	18/6/2003	5
AXS	diazepam	Ansiolítico	21/5/2003	9/6/2003	10
AXS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	28/5/2003	29/5/2003	15
AXS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	21/5/2003	26/5/2003	5
AXS	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	21/5/2003	27/5/2003	15
AXS	prometazina	anti-histamínico	21/5/2003	26/5/2003	50
AXS	risperidona	antipsicótico atípico	15/8/2003	5/9/2003	2
AXS	risperidona	antipsicótico atípico	29/5/2003	18/6/2003	4
AXS	risperidona	antipsicótico atípico	18/6/2003	15/8/2003	4
BFR	olanzapina	antipsicótico atípico	18/2/2005	10/4/2006	10
CAR	clonidina	anti-hipertensivo	21/9/2006	7/12/2006	0,2
CAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	3/8/2006	7/12/2006	6
CCS	biperideno	antiparkinsoniano	13/10/2004	20/10/2004	2
CCS	biperideno	antiparkinsoniano	8/10/2004	9/10/2004	2
CCS	clonazepan	Ansiolítico	30/9/2004	20/10/2004	4
CCS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	17/11/2004	14/11/2004	300
CCS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	28/9/2004	20/10/2004	800
CCS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	27/9/2004	28/9/2004	50
CCS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	20/10/2004	28/9/2004	800
CCS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	1/10/2004	20/10/2004	5
CCS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	27/9/2004	27/9/2004	5
CCS	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	27/9/2004	17/10/2004	50
CCS	prometazina	anti-histamínico	27/9/2004	28/9/2004	50
CFS	clonazepan	Ansiolítico	19/1/2006	20/1/2006	2
CFS	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	19/1/2006	20/1/2006	80
CFS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	19/1/2006	20/1/2006	100
CJJ	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	26/3/2003	14/4/2003	10
CSC	biperideno	antiparkinsoniano	17/4/2002	18/4/2002	5
CSC	biperideno	antiparkinsoniano	19/4/2002	7/5/2002	2
CSC	biperideno	antiparkinsoniano	7/3/2002	16/4/2002	4
CSC	biperideno	antiparkinsoniano	7/5/2002	20/9/2002	2
CSC	carbamazepina	estabilizador de humor	1/5/2003	7/5/2002	400
CSC	carbamazepina	estabilizador de humor	30/4/2002	30/4/2002	600
CSC	carbamazepina	estabilizador de humor	7/5/2002	27/6/2003	400
CSC	carbamazepina	estabilizador de humor	18/4/2002	29/4/2002	200
CSC	clonazepan	Ansiolítico	19/4/2002	29/4/2002	2
CSC	clonazepan	Ansiolítico	3/4/2002	18/4/2002	4
CSC	desclorferinamina	anti-histamínico	18/3/2002	18/3/2002	6
CSC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	19/4/2002	7/5/2002	2,5
CSC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	17/4/2002	18/4/2002	5
CSC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	10/4/2002	16/4/2002	7,5
CSC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	11/3/2002	9/4/2002	5
CSC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/5/2002	20/9/2002	2,5
CSC	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	7/3/2002	8/3/2002	200
CSC	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	8/3/2002	18/3/2002	100
CSP	ácido valpróico	estabilizador de humor	7/10/2005	11/11/2005	1000
CSP	biperideno	antiparkinsoniano	1/6/2005	8/7/2005	1
CSP	biperideno	antiparkinsoniano	13/5/2005	20/5/2005	4
CSP	biperideno	antiparkinsoniano	20/5/2005	1/6/2005	2
CSP	carbamazepina	estabilizador de humor	7/10/2005	11/11/2005	500
CSP	carbamazepina	estabilizador de humor	13/5/2005	8/7/2005	600

CSP	carbamazepina	estabilizador de humor	8/7/2005	3/8/2005	100
CSP	carbamazepina	estabilizador de humor	3/8/2005	7/10/2005	200
CSP	clonazepan	Ansiolítico	13/5/2005	8/7/2005	20
CSP	clonazepan	Ansiolítico	8/7/2005	3/8/2005	10
CSP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	13/5/2005	20/5/2005	7,5
CSP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/5/2005	1/6/2005	60
CSP	risperidona	antipsicótico atípico	20/5/2005	3/8/2005	3
CSP	risperidona	antipsicótico atípico	3/8/2005	7/10/2005	2
DCO	clomipramina	antidepressivo tricíclico	23/8/2006	27/9/2006	225
DCO	clomipramina	antidepressivo tricíclico	22/5/2006	23/8/2006	125
DCO	clonazepan	Ansiolítico	22/5/2006	5/6/2006	0,5
DCO	risperidona	antipsicótico atípico	22/5/2006	5/6/2006	3
DCO	risperidona	antipsicótico atípico	5/6/2006	27/9/2006	4
DFC	clonidina	anti-hipertensivo	10/11/2005	29/6/2006	0,3
DFC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	10/11/2005	27/4/2006	10
DFC	risperidona	antipsicótico atípico	10/11/2005	29/6/2006	4
EBS	clonazepan	Ansiolítico	26/8/2004	3/9/2004	6
EBS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	31/8/2004	3/9/2004	5
EBS	prometazina	anti-histamínico	31/8/2004	3/9/2004	50
EFM	biperideno	antiparkinsoniano	12/12/2001	2/1/2002	2
EFM	captopril	anti-hipertensivo	17/12/2001	20/6/2002	25
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	10/12/2001	2/1/2002	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	1/6/2001	13/7/2001	200
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	13/7/2001	10/12/2001	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	28/1/2002	21/5/2002	400
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	21/5/2002	25/5/2002	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	25/5/2002	7/6/2002	400
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	20/6/2002	16/4/2003	600
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	24/10/2003	25/10/2003	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	16/4/2003	21/5/2003	400
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	23/3/2001	1/6/2001	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	25/5/2002	7/6/2002	400
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	2/1/2002	28/1/2002	800
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	7/6/2002	20/6/2002	600
EFM	carbamazepina	estabilizador de humor	18/9/2003	24/10/2003	400
EFM	clonazepan	Ansiolítico	23/5/2002	20/6/2002	4
EFM	clonazepan	Ansiolítico	21/5/2002	23/5/2002	2
EFM	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	21/5/2002	21/5/2002	25
EFM	diazepam	Ansiolítico	18/9/2003	18/9/2003	10
EFM	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	16/4/2003	13/10/2003	20
EFM	glibenclamida	antidiabético oral	28/1/2002	20/6/2002	10
EFM	glibenclamida	antidiabético oral	20/6/2002	25/10/2003	15
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	23/3/2001	1/6/2001	3
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	24/10/2003	25/10/2003	5
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	10/12/2001	12/12/2001	5
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	31/8/2001	10/12/2001	0,5
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	13/7/2001	31/8/2001	1
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	1/6/2001	11/6/2001	2,5
EFM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	11/6/2001	13/7/2001	5
EFM	imipramina	antidepressivo tricíclico	10/12/2001	2/1/2002	75
EFM	imipramina	antidepressivo tricíclico	20/7/2001	10/12/2001	75
EFM	imipramina	antidepressivo tricíclico	2/1/2002	28/1/2002	75

EFM	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	20/6/2002	4/9/2002	100
EFM	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	24/10/2003	25/10/2003	200
EFM	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	4/9/2002	4/10/2002	50
EFM	metformina	antidiabético oral	28/1/2002	25/10/2003	1700
EFM	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	24/10/2003	25/10/2003	15
EFM	prometazina	anti-histamínico	22/5/2002	20/6/2002	50
EFM	tioridazina	antipsicótico típico sedativo	21/5/2002	20/6/2002	200
EFM	tiroxina sódica	hormônio tireóideo	24/10/2003	25/10/2003	100
EFM	tiroxina sódica (T4)	hormônio tireóideo	10/12/2001	2/1/2002	100
EFM	tiroxina sódica (T4)	hormônio tireóideo	2/1/2002	20/6/2002	100
FAP	clonazepan	Ansiolítico	19/4/2005	5/5/2005	2
FAP	clonazepan	Ansiolítico	5/5/2005	10/6/2005	2
FAP	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	19/4/2005	27/4/2005	25
FAP	diazepam	Ansiolítico	29/4/2005	5/5/2005	10
FAP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	29/4/2005	5/5/2005	5
FAP	prometazina	anti-histamínico	19/4/2005	27/4/2005	50
FAP	risperidona	antipsicótico atípico	5/5/2005	10/9/2005	2
FAP	risperidona	antipsicótico atípico	19/4/2005	5/5/2005	2
FHS	biperideno	antiparkinsoniano	9/11/2002	13/11/2002	2
FHS	captopril	anti-hipertensivo	9/11/2002	28/11/2002	75
FHS	diazepam	Ansiolítico	9/11/2002	10/11/2002	10
FHS	diazepam	Ansiolítico	9/11/2002	21/11/2002	10
FHS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/11/2002	19/11/2002	5
FHS	olanzapina	antipsicótico atípico	19/11/2002	28/11/2002	10
GAPS	risperidona	antipsicótico atípico	12/8/2004	26/8/2004	4
GAPS	risperidona	antipsicótico atípico	26/8/2004	18/9/2004	6
GCAM	risperidona	antipsicótico atípico	24/3/2006	30/11/2006	4
GDP	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	27/10/2005	9/11/2006	20
GDP	risperidona	antipsicótico atípico	4/5/2005	9/11/2006	3
GDP	risperidona	antipsicótico atípico	27/10/2005	27/10/2005	4
GFQ	deltametrina shampoo	antinfeccioso tópico e antiparasitário	17/5/2006	26/5/2006	20
GFQ	diazepam	Ansiolítico	10/7/2006	27/7/2006	100
GFQ	diazepam	Ansiolítico	27/4/2006	26/5/2006	30
GFQ	dimeticona	antifisético	7/5/2006	12/6/2006	225
GFQ	dipirona	analgésico e antitérmico	7/5/2006	12/6/2006	3500
GFQ	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	28/4/2006	12/6/2006	5
GFQ	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	2/6/2006	2/6/2006	50
GFQ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	5/6/2006	12/6/2006	50
GFQ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	3/6/2006	3/6/2006	50
GFQ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	4/6/2006	4/6/2006	15
GFQ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	28/4/2006	14/5/2006	15
GFQ	olanzapina	antipsicótico atípico	29/4/2006	14/5/2006	10
GFQ	periciazina	antipsicótico típico sedativo	27/4/2006	11/5/2006	40
GFQ	risperidona	antipsicótico atípico	12/6/2006	10/7/2006	4
GFQ	risperidona	antipsicótico atípico	27/4/2006	12/6/2006	4
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	2/4/2006	27/4/2006	1250
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	28/7/2006	10/11/2006	1000
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	27/3/2006	29/3/2006	750
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	24/3/2006	27/3/2006	500
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	29/3/2006	2/4/2006	1000
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	27/4/2006	28/7/2006	1250
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	29/3/2006	2/4/2006	1000

GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	28/7/2006	10/11/2006	1000
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	27/3/2006	29/3/2006	750
GMFJ	ácido valpróico	estabilizador de humor	24/3/2006	27/3/2006	500
GMFJ	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	9/2/2006	16/2/2006	5
GMFJ	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	7/3/2006	7/3/2006	25
GMFJ	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	7/3/2006	7/3/2006	25
GMFJ	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	9/2/2006	16/2/2006	25
GMFJ	diazepam	Ansiolítico	7/3/2006	18/4/2006	20
GMFJ	diazepam	Ansiolítico	7/3/2006	18/4/2006	20
GMFJ	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/3/2006	16/3/2006	300
GMFJ	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/3/2006	16/3/2006	300
GMFJ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	10/2/2006	16/2/2006	5
GMFJ	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	10/2/2006	16/2/2006	15
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	9/2/2006	9/3/2006	20
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	5/5/2006	19/5/2006	10
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	27/4/2006	5/5/2006	30
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	5/5/2006	19/5/2006	10
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	9/3/2006	27/4/2006	30
GMFJ	olanzapina	antipsicótico atípico	9/2/2006	9/3/2006	20
GMFJ	prometazina	anti-histamínico	9/2/2006	16/2/2006	25
GMFJ	prometazina	anti-histamínico	9/2/2006	16/2/2006	50
GNB	carbamazepina	estabilizador de humor	2/5/2003	2/5/2003	200
GNB	diazepam	Ansiolítico	30/4/2003	7/5/2003	10
GNB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	16/5/2003	19/5/2003	50
GNB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	1/5/2003	16/5/2003	100
GS	buspirona	Ansiolítico	22/12/2000	22/2/2001	30
GS	clomipramina	antidepressivo tricíclico	22/12/2000	14/4/2004	225
GS	clonazepan	Ansiolítico	31/3/2004	14/4/2004	1
GS	olanzapina	antipsicótico atípico	31/3/2004	14/4/2004	10
GS	olanzapina	antipsicótico atípico	22/12/2000	31/3/2004	15
GS	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	22/12/2000	14/4/2004	60
IAJ	biperideno	antiparkinsoniano	25/3/2004	10/3/2005	2
IAJ	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/4/2003	14/4/2005	10
JCMF	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	8/8/2005	19/8/2005	100
JCMF	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	4/8/2005	8/8/2005	100
JSA	clonazepan	Ansiolítico	6/12/2001	22/1/2002	2
JSA	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	1/3/2002	24/4/2002	20
JSA	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	15/2/2002	1/3/2002	10
JSS	ácido valpróico	estabilizador de humor	30/11/2006	30/11/2006	2500
JSS	ácido valpróico	estabilizador de humor	19/10/2006	30/11/2006	875
JSS	ácido valpróico	estabilizador de humor	14/8/2006	19/10/2006	1500
JSS	clonazepan	Ansiolítico	30/11/2006	30/11/2006	0,75
JSS	Olanzapina	antipisicótico atípico	27/4/2006	30/11/2006	20
JWVV	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	21/8/2006	9/10/2006	5
JWVV	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/10/2006	27/11/2006	2,5
JWVV	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	21/8/2006	27/11/2006	25
JWVV	risperidona	antipsicótico atípico	9/10/2006	27/11/2006	2
KDP	biperideno	antiparkinsoniano	21/3/2002	6/2/2003	2
KDP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	21/3/2002	19/12/2002	35
KDP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	19/12/2002	6/2/2003	40
KDP	risperidona	antipsicótico atípico	6/2/2003	7/8/2003	2
KDP	risperidona	antipsicótico atípico	7/8/2003	7/8/2003	4

KLB1	clonidina	anti-hipertensivo	27/11/2001	27/11/2001	0,2
KLB1	clonidina	anti-hipertensivo	28/11/2001	28/11/2001	0,3
KLB1	clonidina	anti-hipertensivo	29/11/2001	29/11/2001	0,5
KLB1	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	21/11/2001	30/11/2001	100
KLB1	naltrexone	antagonista opióide	21/11/2001	21/11/2001	100
KLB2	citalopran	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	1/7/2006	14/7/2006	20
KLB2	clonazepan	Ansiolítico	9/6/2006	14/7/2006	2
KLB2	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	9/6/2006	19/6/2006	25
KLB2	diazepam	Ansiolítico	9/6/2006	2/7/2006	10
KLB2	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/6/2006	14/7/2006	5
KLB2	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	9/6/2006	14/7/2006	300
KLB2	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	9/6/2006	14/7/2006	15
KLB2	prometazina	anti-histamínico	9/6/2006	14/7/2006	50
LAC	ácido valpróico	estabilizador de humor	1/7/2001	1/8/2001	1000
LAC	diazepam	Ansiolítico	7/3/2001	13/3/2001	10
LAC	dimenidrinato	antiemético	10/3/2001	12/3/2001	1
LAC	dipirona	analgésico e antitérmico	12/3/2001	13/3/2001	35
LAC	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	1/8/2001	12/2/2001	40
LAC	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	1/7/2001	1/8/2001	20
LAC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/3/2001	13/3/2001	5
LAC	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/3/2001	13/3/2001	10
LAC	olanzapina	antipsicótico atípico	7/3/2001	13/3/2001	10
LAC	otosynalar gotas	corticosteróide	7/3/2001	13/3/2001	9
LAC	paracetamol	analgésico e antitérmico	7/3/2001	8/3/2001	500
LAC	prometazina	anti-histamínico	7/3/2001	13/3/2001	50
LCD	risperidona	antipsicótico atípico	28/10/2002	10/5/2004	4
LCD	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	28/10/2002	13/9/2004	100
LCS	clonazepan	Ansiolítico	5/8/2005	1/9/2005	25
LCS	comipramina	antidepressivo tricíclico	28/7/2005	1/9/2005	50
LMS	carbamazepina	estabilizador de humor	9/11/2004	18/8/2005	200
LMS	carbamazepina	estabilizador de humor	18/8/2005	6/11/2005	500
LMS	carbamazepina	estabilizador de humor	7/11/2005	1/6/2006	800
LMS	citalopran	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	8/9/2005	17/11/2005	20
LMS	citalopran	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	17/11/2005	23/2/2006	30
LMS	citalopran	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	23/2/2002	1/6/2006	40
LMS	risperidona	antipsicótico atípico	18/8/2005	1/6/2006	3
LMS	risperidona	antipsicótico atípico	19/5/2005	30/6/2005	0,5
LMS	risperidona	antipsicótico atípico	1/6/2006	1/6/2006	2
LMS	risperidona	antipsicótico atípico	30/6/2005	18/8/2005	1
LMS	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	1/12/2004	10/2/2005	25
LMS	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	10/2/2005	10/3/2005	50
LMS	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	10/3/2005	5/5/2005	75
LMS	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	5/5/2005	28/7/2005	100
LMS	venlafaxina	Inibidor de dupla ação sobre a recaptura de serotonina e noradrenalina	28/7/2005	18/8/2005	75
MABB	biperideno	antiparkinsoniano	8/8/2003	22/8/2003	2
MABB	biperideno	antiparkinsoniano	5/8/2003	8/8/2003	4
MABB	biperideno	antiparkinsoniano	6/5/2003	20/7/2003	2
MABB	biperideno	antiparkinsoniano	20/7/2003	27/7/2003	2
MABB	biperideno	antiparkinsoniano	14/4/2003	6/5/2003	2
MABB	clonazepan	Ansiolítico	14/4/2003	16/4/2003	35
MABB	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	20/7/2003	22/8/2003	25
MABB	clozapina	antipsicótico atípico	8/8/2003	22/8/2003	300

MABB	clozapina	antipsicótico atípico	24/4/2003	24/4/2003	100
MABB	clozapina	antipsicótico atípico	25/4/2003	25/4/2003	150
MABB	clozapina	antipsicótico atípico	26/4/2003	6/5/2003	200
MABB	clozapina	antipsicótico atípico	22/4/2003	23/4/2003	50
MABB	clozapina	antipsicótico atípico	6/5/2003	20/7/2003	200
MABB	clozapina	antipisicótico atípico	20/7/2003	8/8/2003	200
MABB	diazepam	Ansiolítico	30/7/2003	2/8/2003	60
MABB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	18/4/2003	21/4/2003	20
MABB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	20/7/2003	22/8/2003	15
MABB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/5/2003	20/7/2003	15
MABB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	15/4/2003	15/4/2003	5
MABB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	14/4/2003	6/5/2003	15
MABB	hidrato de cloral	Hipnótico	25/4/2003	25/4/2003	1,5
MABB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	30/7/2003	22/8/2003	300
MABB	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	19/4/2003	20/4/2003	100
MABB	prometazina	anti-histamínico	20/7/2003	22/8/2003	50
MABB	prometazina	anti-histamínico	11/8/2003	22/8/2003	50
MABB	prometazina	anti-histamínico	18/4/2003	21/4/2003	200
MABB	prometazina	anti-histamínico	14/4/2003	22/4/2003	50
MABB	prometazina	anti-histamínico	15/4/2003	15/4/2003	50
MABB	risperidona	antipsicótico atípico	23/7/2003	23/7/2003	4
MBF	risperidona	antipsicótico atípico	2/3/2006	30/11/2006	2
MCR	hidrocortisol	corticoesteróide	22/10/2001	16/3/2002	200
MCR	propranolol	beta-bloqueador	22/10/2001	16/3/2002	120
MCR	tiamazol	antitireóideo	22/10/2001	16/3/2002	60
MJFS	biperideno	antiparkinsoniano	14/8/2000	15/8/2000	4
MJFS	biperideno	antiparkinsoniano	24/7/2000	26/7/2000	2
MJFS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	12/7/2000	13/7/2000	75
MJFS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	14/8/2000	15/8/2000	300
MJFS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	20/7/2000	26/7/2000	800
MJFS	diazepam	Ansiolítico	5/7/2000	2/8/2000	20
MJFS	diazepam	Ansiolítico	15/8/2000	15/8/2000	30
MJFS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/7/2000	16/7/2000	300
MJFS	melleril	antipisicótico típico sedativo	27/7/2000	2/8/2000	300
MJFS	melleril	antipisicótico típico sedativo	26/7/2000	27/7/2000	400
MJFS	melleril	antipisicótico típico sedativo	15/8/2000	15/8/2000	400
MNSB	ácido valpróico	estabilizador de humor	28/2/2003	31/3/2003	75
MNSB	ácido valpróico	estabilizador de humor	31/3/2003	28/4/2004	75
MNSB	biperideno	antiparkinsoniano	23/4/2003	8/8/2003	2
MNSB	biperideno	antiparkinsoniano	31/3/2003	23/4/2003	4
MNSB	biperideno	antiparkinsoniano	19/3/2003	31/3/2003	4
MNSB	cefazolina sódica	cefalosporina antibacteriana	28/2/2003	7/3/2003	3
MNSB	clonazepan	Ansiolítico	28/2/2003	19/3/2003	4
MNSB	dipirona	analgésico e antitérmico	28/2/2003	28/2/2003	4000
MNSB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	4/4/2003	23/4/2003	7,5
MNSB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	23/4/2003	30/5/2003	5
MNSB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	28/2/2003	31/3/2003	20
MNSB	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	31/3/2003	4/4/2003	20
MNSB	prometazina	anti-histamínico	2/3/2003	19/3/2003	75
MNSB	prometazina	anti-histamínico	28/2/2003	28/2/2003	75
MRA	ácido valpróico	estabilizador de humor	4/12/2001	21/12/2001	500
MRA	amoxicilina	antibacteriano	8/12/2001	21/12/2001	1500

MRA	carbamazepina	estabilizador de humor	22/4/2002	18/12/2002	1000
MRA	carbamazepina	estabilizador de humor	4/12/2001	7/12/2001	600
MRA	carbamazepina	estabilizador de humor	17/3/2002	22/4/2002	1600
MRA	carbamazepina	estabilizador de humor	8/12/2001	21/12/2001	400
MRA	carbamazepina	estabilizador de humor	22/12/2001	17/3/2002	1000
MRA	clonazepan	Ansiolítico	4/12/2001	10/12/2001	1,9
MRA	clonazepan	Ansiolítico	10/12/2001	19/12/2001	2,5
MRA	clonazepan	Ansiolítico	8/12/2001	9/12/2001	2,3
MRA	clonazepan	Ansiolítico	20/12/2001	27/5/2002	3
MRA	dipirona	analgésico e antitérmico	14/12/2001	15/12/2001	3500
MRA	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	17/6/2002	5/8/2002	40
MRA	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	22/4/2002	17/6/2002	20
MRA	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	30/9/2002	18/11/2002	5
MRA	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	4/12/2001	21/12/2001	100
MRA	olanzapina	antipsicótico atípico	12/12/2001	18/12/2001	5
MRA	olanzapina	antipsicótico atípico	19/12/2001	21/12/2001	10
MRA	periciazina	antipsicótico típico sedativo	30/9/2002	18/11/2002	10
MRA	periciazina	antipsicótico típico sedativo	5/2/2002	30/9/2002	30
MRA	periciazina	antipsicótico típico sedativo	17/6/2002	5/8/2002	280
MRA	periciazina	antipsicótico típico sedativo	22/12/2001	27/5/2002	100
MRA	periciazina	antipsicótico típico sedativo	27/5/2002	17/6/2002	200
MRA	sertralina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	26/8/2002	28/8/2002	75
MSN	clonazepan	Ansiolítico	4/8/2006	18/8/2006	4
MSN	diazepam	Ansiolítico	28/7/2006	18/8/2006	10
MSN	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	26/7/2006	30/7/2006	5
MSN	olanzapina	antipsicótico atípico	4/8/2006	18/8/2006	20
MSN	olanzapina	antipsicótico atípico	18/8/2006	13/11/2006	20
MSN	risperidona	antipsicótico atípico	26/7/2006	3/8/2006	2
MVSG	clonazepan	Ansiolítico	13/2/2006	13/2/2006	2
MVSG	diazepam	Ansiolítico	13/2/2006	13/2/2006	10
MVSG	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	13/2/2006	13/2/2006	5
MVSG	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	15/2/2006	15/2/2006	5
MVSG	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/2/2006	16/2/2006	300
MVSG	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	17/2/2006	20/2/2006	600
MVSG	olanzapina	antipsicótico atípico	13/2/2006	20/2/2006	20
MVSG	prometazina	anti-histamínico	15/2/2006	15/2/2006	50
PDAS	diazepam	Ansiolítico	18/9/2003	12/2/2004	20
PDAS	diazepam	Ansiolítico	9/9/2003	18/9/2003	20
PDAS	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	18/9/2003	12/2/2004	20
PDAS	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	9/9/2003	18/9/2003	20
PDAS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	18/9/2003	12/2/2004	5
PDAS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/9/2003	18/9/2003	5
PDAS	prometazina	anti-histamínico	9/9/2003	18/9/2003	25
PDAS	prometazina	anti-histamínico	18/9/2003	12/2/2004	25
PSAP	clonazepan	Ansiolítico	15/2/2005	7/3/2005	8
PSAP	clonazepan	Ansiolítico	8/3/2005	1/4/2005	4
PSAP	clonazepan	Ansiolítico	14/2/2005	14/2/2005	4
PSAP	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	15/2/2005	2/3/2005	25
PSAP	dipirona	analgésico e antitérmico	13/2/2005	24/2/2005	1000
PSAP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	26/2/2005	28/2/2005	100
PSAP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	16/2/2005	18/2/2005	100
PSAP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	18/2/2005	20/2/2005	300

PSAP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	2/3/2005	7/3/2005	25
PSAP	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	20/2/2005	25/2/2005	200
PSAP	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	14/2/2005	23/2/2005	15
PSAP	prometazina	anti-histamínico	14/2/2005	15/2/2005	50
PSAP	prometazina	anti-histamínico	15/2/2005	2/3/2005	50
PSG	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	2/6/2003	1/12/2003	20
PSG	imipramina	antidepressivo tricíclico	2/6/2003	2/6/2003	50
PSG	pipotiazina	antipisicótico típico incisivo	2/6/2003	2/6/2003	25
PSG	piridoxina	vitamina B6	28/3/2005	18/12/2006	300
PSG	prometazina	anti-histamínico	2/6/2003	2/6/2003	50
PSG	prometazina	anti-histamínico	2/3/2003	1/8/2003	25
RAG	risperidona	antipsicótico atípico	29/11/2003	1/12/2003	3
RAG	risperidona	antipsicótico atípico	19/11/2003	29/11/2003	2
RHM	risperidona	antipsicótico atípico	26/6/2006	1/11/2006	2
RHM	risperidona	antipsicótico atípico	24/4/2006	26/6/2006	1
RHM	risperidona	antipsicótico atípico	30/5/2005	24/4/2006	3
RHM	risperidona	antipsicótico atípico	25/4/2005	30/5/2005	4
RMP	biperideno	antiparkinsoniano	26/6/2003	26/6/2003	2
RMP	carbamazepina	estabilizador de humor	19/10/2004	20/10/2004	600
RMP	clonazepan	Ansiolítico	8/6/2003	26/6/2003	6
RMP	clonazepan	Ansiolítico	26/6/2003	26/6/2003	2
RMP	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	9/6/2003	9/6/2003	400
RMP	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	3/6/2003	5/6/2003	75
RMP	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	5/6/2003	9/6/2003	100
RMP	diazepam	Ansiolítico	9/6/2003	9/6/2003	30
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	3/6/2003	4/6/2003	5
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	19/10/2004	26/11/2004	5
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	26/6/2003	1/8/2003	10
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	12/6/2003	26/6/2003	10
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	3/6/2003	5/6/2003	10
RMP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	5/6/2003	12/6/2003	15
RMP	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	3/6/2003	7/6/2003	15
RMP	olanzapina	antipsicótico atípico	22/8/2006	18/10/2006	10
RMP	prometazina	anti-histamínico	1/8/2003	1/8/2003	25
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	26/6/2003	6/6/2003	1
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	26/6/2003	1/8/2003	3
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	20/6/2003	26/6/2003	3
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	7/6/2003	12/6/2003	2
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	4/6/2003	26/6/2003	1
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	12/6/2003	20/6/2003	4
RMP	risperidona	antipsicótico atípico	1/8/2003	1/8/2003	6
RMR	ácido valpróico	estabilizador de humor	13/12/2002	15/3/2004	1500
RMR	ácido valpróico	estabilizador de humor	13/9/2002	13/12/2002	1000
RMR	biperideno	antiparkinsoniano	15/9/2003	15/3/2004	2
RMR	periciazina	antipsicótico típico sedativo	13/9/2002	29/1/2003	240
RMR	risperidona	antipsicótico atípico	13/9/2002	18/9/2002	4
RMR	risperidona	antipsicótico atípico	18/9/2002	13/12/2002	2
RMR	risperidona	antipsicótico atípico	23/6/2003	15/3/2004	4
RMR	risperidona	antipsicótico atípico	13/12/2002	23/6/2003	1
RPA	filgrastim	estimulante da produção de neutrófilos	27/7/2001	21/6/2002	
RPA	oxido MG	laxante e anti-ácido	27/7/2001	21/6/2002	
RPA	propranolol	beta-bloqueador	27/7/2001	10/4/2002	40

RPA	ranitidina	Antiúlcera	27/7/2001	21/6/2002	150
RPA	tiamazol	antitireóideo	27/7/2001	21/6/2002	10
RPG	clonidina	anti-hipertensivo	6/10/2005	16/3/2006	0,3
RPG	clonidina	anti-hipertensivo	9/6/2005	6/10/2005	0,2
RPG	metilfenidato	psicoestimulante	17/2/2005	9/6/2005	20
RPG	metilfenidato	psicoestimulante	9/6/2005	6/10/2005	30
RPG	metilfenidato	psicoestimulante	6/10/2005	8/6/2006	40
RPG	metilfenidato	psicoestimulante	20/5/2004	17/2/2005	30
RPG	propranolol	beta-bloqueador	25/5/2006	28/7/2006	40
RPG	risperidona	antipsicótico atípico	1/12/2005	28/7/2006	4
RPG	risperidona	antipsicótico atípico	25/11/2004	6/10/2005	4
RPG	risperidona	antipsicótico atípico	7/10/2004	25/11/2004	8
RPG	risperidona	antipsicótico atípico	6/10/2005	1/12/2005	6
RPG	risperidona	antipsicótico atípico	20/5/2004	7/10/2004	5
SLC	ácido valpróico	estabilizador de humor	1/12/2005	16/3/2006	1500
SLC	domperidona	bloqueador dopaminérgico	9/2/2006	16/3/2006	30
SLC	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	1/12/2005	16/3/2006	300
SLC	omeprazol	Antiúlcera	9/2/2006	16/3/2006	40
SLC	risperidona	antipsicótico atípico	1/12/2005	16/3/2006	6
SM	ácido valpróico	estabilizador de humor	17/6/2004	12/8/2004	500
SM	ácido valpróico	estabilizador de humor	23/4/2004	17/6/2004	750
SM	carbamazepina	estabilizador de humor	8/9/2005	20/10/2005	400
SM	carbamazepina	estabilizador de humor	20/10/2005	20/10/2005	600
SM	carbamazepina	estabilizador de humor	1/9/2005	8/9/2005	200
SM	clonidina	anti-hipertensivo	23/4/2004	25/11/2004	0,2
SM	clonidina	anti-hipertensivo	25/11/2004	20/10/2005	0,4
SM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	7/7/2005	14/7/2005	5
SM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	18/8/2005	20/10/2005	15
SM	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	14/7/2005	18/8/2005	10
SM	propranolol	beta-bloqueador	20/10/2005	20/10/2005	60
SM	risperidona	antipsicótico atípico	23/6/2005	7/7/2005	4
SM	risperidona	antipsicótico atípico	23/4/2004	17/6/2004	2
SM	risperidona	antipsicótico atípico	17/6/2004	25/11/2004	3
SM	risperidona	antipsicótico atípico	25/11/2004	23/6/2005	2
TAF	diazepam	Ansiolítico	31/8/2006	20/9/2006	60
TAF	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	31/8/2006	20/9/2006	30
TAF	olanzapina	antipsicótico atípico	29/9/2006	18/12/2006	20
TAF	olanzapina	antipsicótico atípico	31/8/2006	29/9/2006	20
TDM	carbamazepina	estabilizador de humor	14/12/2000	21/12/2000	600
TDM	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	22/3/2001	22/3/2001	300
TDM	diazepam	Ansiolítico	21/12/2000	22/3/2001	15
TDM	diazepam	Ansiolítico	14/12/2000	21/12/2000	20
TDM	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	14/12/2000	22/3/2001	20
TME	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	9/10/2006	13/11/2006	7,5
TME	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	9/10/2006	13/11/2006	20
TME	paroxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	9/10/2006	13/11/2006	40
TSL	olanzapina	antipsicótico atípico	18/8/2006	1/11/2006	10
TSL	olanzapina	antipsicótico atípico	10/1/2006	18/8/2006	5
TSL	olanzapina	antipsicótico atípico	28/11/2005	10/1/2006	10
VFF	risperidona	antipsicótico atípico	1/1/2000	29/9/2000	4
VFPB	fluoxetina	inibidor seletivo da recaptura de serotonina	14/9/2006	14/9/2006	20
VFPB	risperidona	antipsicótico atípico	23/5/2006	14/9/2006	1

VSS	biperideno	antiparkinsoniano	5/9/2001	4/10/2001	2
VSS	clonazepan	Ansiolítico	16/8/2004	8/11/2004	1
VSS	clorpromazina	antipisicótico típico sedativo	7/9/2001	7/9/2001	25
VSS	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	5/9/2001	4/10/2001	10
VSS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	8/9/2001	8/9/2001	100
VSS	olanzapina	antipsicótico atípico	12/5/2003	28/3/2005	20
VSS	olanzapina	antipsicótico atípico	24/3/2003	12/5/2003	15
VSS	prometazina	anti-histamínico	7/9/2001	7/9/2001	50
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	5/2/2001	16/2/2001	2
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	23/2/2000	22/3/2000	3
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	19/4/2000	16/6/2000	1
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	22/3/2000	19/4/2000	2
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	16/2/2001	8/5/2001	4
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	18/1/2000	23/2/2000	4
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	6/12/1999	11/12/1999	2
WAR	biperideno	antiparkinsoniano	12/12/1999	18/1/2000	4
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	19/5/2000	16/6/2000	200
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	11/1/2000	11/1/2000	200
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	13/1/2000	18/1/2000	600
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	22/3/2000	19/5/2000	400
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	12/1/2000	12/1/2000	400
WAR	carbamazepina	estabilizador de humor	18/1/2000	22/3/2000	600
WAR	cetoconazol	antimicótico	5/1/2000	7/1/2000	600
WAR	clonazepan	Ansiolítico	20/3/2001	8/5/2001	4
WAR	clonazepan	Ansiolítico	12/3/2001	20/3/2001	2
WAR	clonazepan	Ansiolítico	12/12/1999	12/12/1999	2
WAR	diazepam	Ansiolítico	22/12/1999	29/12/1999	10
WAR	diazepam	Ansiolítico	30/12/1999	4/12/1999	5
WAR	diazepam	Ansiolítico	5/1/2000	6/1/2000	15
WAR	diazepam	Ansiolítico	20/12/1999	21/12/1999	5
WAR	diazepam	Ansiolítico	6/12/1999	9/12/1999	30
WAR	diazepam	Ansiolítico	10/12/1999	14/12/1999	20
WAR	diazepam	Ansiolítico	17/12/1999	19/12/1999	10
WAR	diazepam	Ansiolítico	15/12/1999	16/12/1999	15
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	16/2/2001	8/5/2001	15
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	5/2/2001	16/2/2001	10
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	31/1/2000	23/2/2000	10
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	23/2/2000	22/3/2000	7,5
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	19/4/2000	14/7/2000	2,5
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	22/3/2000	19/4/2000	5
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/12/1999	18/1/2000	15
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/12/1999	19/12/1999	5
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	18/1/2000	31/1/2000	15
WAR	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/12/1999	7/12/1999	5
WAR	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	21/12/1999	22/12/1999	100
WAR	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	5/2/2001	5/2/2001	300
WAR	midazolam	benzodiazepínico hipnótico	6/12/1999	19/12/1999	50
WAR	prometazina	anti-histamínico	6/12/1999	7/12/1999	50
WCAG	biperideno	antiparkinsoniano	2/1/2002	26/4/2002	2
WCAG	biperideno	antiparkinsoniano	6/12/2001	2/1/2002	2
WCAG	clonazepan	Ansiolítico	6/12/2001	18/12/2001	4
WCAG	clonazepan	Ansiolítico	6/12/2001	18/2/2002	1

WCAG	diazepam	Ansiolítico	6/12/2001	6/12/2001	10
WCAG	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	6/12/2001	18/2/2002	7,5
WCAG	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	18/2/2002	26/4/2002	2,5
WCAG	prometazina	anti-histamínico	6/12/2001	26/12/2001	50
WJP	haloperidol	antipisicótico típico incisivo	1/9/2005	9/3/2006	5
WRS	buspirona	Ansiolítico	1/6/2005	8/6/2005	15
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	17/6/2005	12/5/2006	12,5
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	1/10/2003	17/6/2005	25
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	6/8/2003	1/10/2003	50
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	13/12/2002	14/3/2003	25
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	22/10/2002	13/12/2002	50
WRS	levomepromazina	antipisicótico típico sedativo	26/10/2001	22/10/2002	100

ANEXO D5

Relatos de eficácia positivos (1) ou negativos (0) apresentados por paciente, ordem cronológica e data da descrição (mês e ano).

Nome	Ordem cronológica dos relatos de eficácia																			
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
ACS	1 03/04	1 04/04																		
AEA	1 07/03																			
AHA	1 01/04	1 02/04	1 03/04																	
ALP	1 12/06																			
AOA	1 12/06																			
AS	1 11/04	1 11/04																		
ASB	0 01/00	0 02/00	0 03/00	1 03/00	1 05/00	1 06/00	0 09/00													
AXS	1 06/03	1 09/03	1 08/06																	
CAR	1 09/06	1 10/06	0 12/06																	
CCS	1 10/04	1 11/04																		
CJJ	1 04/04	1 02/05																		
CSC	1 03/02	1 04/02	1 05/02	1 07/02	1 06/03	1 11/03	1 11/04	1 05/05												
CSP	1 06/05	0 06/05	1 07/05	0 08/05	1 08/05	1 10/05	0 10/05													
DCO	1 06/06	1 08/06	0 09/06																	
DFC	1 12/05	0 04/06	0 06/06	1 06/06																
EBS	1 09/04																			
EFM	0 04/01	0 06/01	0 07/01	0 07/01	1 08/01	1 10/01	0 10/01	0 11/01	0 12/01	1 01/02	0 01/02	1 03/02	0 05/02	1 06/02	1 09/02	1 10/02	1 11/02	0 4/03	0 09/03	
FAP	1 05/05	1 06/05	0 09/05																	

FHS	1 11/02	1 11/02																		
GAPS	0 09/04																			
GCAM	0 08/06	1 08/06	1 09/06	0 11/06	1 11/06															
GDP	0 06/06	1 06/06	1 08/06																	
GFQ	1 05/06	1 06/06	0 07/06	1 09/06																
GMFJ	1 03/06	0 04/06	1 04/06	0 04/06	0 05/06	1 06/06	1 07/06	1 08/06	1 09/06	1 11/06										
GNB	1 05/06																			
GS	0 01/01	0 02/01	0 02/04	0 03/04	0 04/04															
IAJ	1 02/05																			
JCMF	1 08/05	0 08/05																		
JSA	1 12/01	1 01/02	0 02/02	1 03/02	1 04/02	1 1/02														
JSS	1 09/06	1 10/0	1 11/06																	
JWVV	1 10/06	1 11/06																		
KDP	0 04/02	0 05/02	1 06/02	1 07/02	1 11/02	1 12/02	0 03/03	1 05/03	1 08/03											
KLB1	0 10/01	1 11/01	1 11/01																	
KLB2	1 07/06																			
LAC	1 08/01	1 12/01																		
LCD	0 11/02	0 04/03	1 03/04	0 05/04																
LCS	1 08/05	0 09/05																		
LMS	0 02/05	0 05/05	0 06/05	0 06/05	0 07/05	0 09/05	1 09/05	1 10/05	0 11/05	1 12/05	0 02/06	0 04/06	0 06/06							
MABB	1 05/03	0 07/03	1 08/03	1 08/03																
MBF	1 04/06	1 05/06	1 06/06	1 08/06	1 10/06	1 11/06														
MJFS	1 07/00	1 08/00	0 08/00																	
MNSB	1 03/03	1 04/03	1 04/03	1 05/03	1 08/03	1 11/03	1 02/04	1 04/04												
MRA	1 02/02	0 04/02	0 05/02	1 06/02	0 08/02	1 11/02														
MSN	1 08/06	1 09/06	1 09/06	1 10/06	1 11/06															
MVSG	1 02/06																			
PDAS	1 09/03	1 03/04																		
PSAP	1 03/05	1 04/05																		
PSG	1 05/04	1 07/04	1 08/04	1 11/04	1 03/05	1 03/06	1 05/06	1 09/06												
RAG	1 11/03	1 12/03	1 01/04																	
RHM	1 05/05	1 08/05	1 01/06	1 03/06	1 04/06	1 06/06	1 08/06	1 11/06												
RMP	1 06/03	1 08/03	0 10/04	1 11/04	1 05/05	1 03/06	1 04/06	0 05/06	1 08/06	1 09/06	1 10/06									
RMR	1 09/02	1 10/02	0 12/02	1 01/03	1 02/03	1 04/03	1 09/03													

RPG	0 10/04	1 11/04	1 03/05	1 08/05	0 10/05	0 12/05	0 03/06	0 05/06												
SLC	1 12/05	0 02/06																		
SM	1 06/04	1 11/04	1 02/05	1 04/05	0 07/05	1 09/05	0 10/05													
TAF	1 09/06	1 10/06	0 11/06																	
TDM	0 01/01																			
TME	1 11/06																			
TSL	1 01/06	1 04/06	1 06/06	0 08/06	1 08/06	1 11/06														
VFF	1 02/00	0 06/00	1 08/00	1 08/00	1 12/00	1 01/01	1 07/01	1 07/01	1 09/01	1 01/02	1 03/02	1 04/02	1 05/02	1 06/03	1 08/03	1 10/03	1 12/03	1 02/04	1 07/04	1 11/04
VFPB	1 06/06	1 09/06																		
VSS	1 10/01	1 03/02	1 04/02	1 06/03	0 01/04	1 05/04	1 08/04	1 03/05												
WAR	1 01/00	1 02/00	1 03/00	1 06/00	1 07/00	0 09/00	1 10/00	1 12/00	0 02/01	1 03/01	0 03/01									
WCAG	1 12/01	1 02/02	1 03/02	1 04/02	1 05/02															
WJP	1 11/05	0 03/06	1 12/06																	
WRS	1 10/02	1 12/02	1 03/03	1 05/03	0 08/03	1 10/03	1 02/04	1 03/04	0 05/04	0 06/04	1 08/04	0 06/05	1 06/05	1 08/05	1 11/05	0 02/06	1 05/06	1 07/06		
N	66	55	42	30	26	22	18	14	8	7	6	4	4	3	3	3	3	3	2	1