PAULA VILLELA NUNES

A influência do lítio no risco para a doença de Alzheimer

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências**

Área de concentração: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz

São Paulo

2006

*À minha família,
aos meus amigos,
aos meus professores.
Aos pacientes.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Wagner Farid Gattaz**, pela orientação e ensinamentos sobre a ciência.

Ao **Dr. Orestes Vicente Forlenza**, pelo inestimável auxílio em todas etapas deste trabalho.

À **Dra. Priscilla Wacker**, por compartilhar seu conhecimento, pela ajuda e, acima de tudo, pela amizade.

Ao **Dr. Stevin Zung** pelo apoio na coleta de dados e informações.

Ao **Prof. Dr. Zaccaria Ramadan** pela imensa ajuda que permitiu a realização deste estudo junto ao Setor de Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual.

Ao **Prof. Dr. Jose Alberto Del Porto** pela generosidade de ter aberto as portas do seu grupo para uma colaboração.

À toda equipe do ambulatório de psicogeriatria do **LIM-27**, que comigo trabalhou e auxiliou no entendimento das patologias do idoso.

Aos psiquiatras dos centros colaboradores, sem os quais este estudo não teria sido possível.

Ao **GRUDA** pelos ensinamentos, durante a minha residência, a respeito do Transtorno Bipolar.

Aos orientadores que já tive, entre eles ao **Prof. Dr. César Timo-Iaria** (*in memoriam*) por terem feito crescer meu amor ao saber.

À secretária **Eliza Fukushima** pelo auxílio nos trâmites burocráticos e por ter ido além, sempre procurando uma forma de ajudar.

A todos os pacientes e seus familiares que dispuseram do seu tempo livre para participar desta pesquisa.

À minha família e amigos por acreditarem na importância da formação, pelo incentivo desde os primeiros passos e pela ajuda incondicional.

Ao apoio financeiro concedido pelo **CNPQ** e **FUAA**.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vihena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Resumo

Summary

	página
1. INTRODUÇÃO	01
1.1. Doença de Alzheimer	01
1.2. Transtorno Afetivo Bipolar	10
2. OBJETIVO E HIPÓTESES	26
3. MÉTODOS	27
3.1 Seleção e recrutamento dos pacientes	27
3.2 Critérios de Inclusão	27
3.3. Critérios de Exclusão	28
3.4 Avaliação	28
3.5 Considerações sobre os instrumentos de avaliação utilizados	31
3.6 Análise estatística	35
3.7 Aspectos éticos	36
3.8 Casuística	37
4. RESULTADOS	42
5. DISCUSSÃO	59
6. CONCLUSÕES	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
Apêndice	

LISTA DE ABREVIATURAS

APP	proteína precursora do amilóide
CAMCOG	teste cognitivo de Cambridge
CID-10	Classificação Internacional de Doenças, 10 ^a revisão
DA	doença de Alzheimer
DP	desvio padrão
DSM-III-R	Manual Diagnóstico e Estatístico das Doenças Mentais. 3 ^a ed. revisada.
HAS	hipertensão arterial sistêmica
IC	intervalo de confiança
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
MEEM	Mini-exame do estado mental
n	número
OR	“odds ratio” ou razão de chance
TAB	Transtorno Afetivo Bipolar
TCL	Transtorno Cognitivo Leve
TSH	“Thyroid stimulating hormone”

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 - Dados sócio-demográficos e relacionados ao curso do TAB	37
Tabela 2 - Subtipos de TAB	38
Tabela 3 - Nível sócio-econômico	38
Tabela 4 - Número de psicotrópicos utilizados diariamente, no momento da avaliação	39
Tabela 5 - Número de anticonvulsivantes ou lítio utilizados diariamente, no momento da avaliação	39
Tabela 6 - Padrão de uso de lítio ou anticonvulsivantes no momento da avaliação	40
Tabela 7 - Uso de psicotrópicos (excluindo-se lítio e anticonvulsivantes) no momento da avaliação	41
Tabela 8 - Condição cognitiva dos bipolares	42
Tabela 9 - Parâmetros neuropsicológicos dos grupos normal, TCL e DA	44
Tabela 10 - Condição cognitiva nos grupos com e sem lítio	45
Tabela 11 - Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde nos grupos com e sem lítio	46
Tabela 12 - Variáveis relacionadas ao curso do TAB nos grupos com e sem lítio	47
Tabela 13 - Tratamento medicamentoso no momento da avaliação nos grupos com e sem lítio	48
Tabela 14 - Tratamento com lítio nos grupos normal, TCL e DA	49
Tabela 15 - Parâmetros neuropsicológicos dos grupos com e sem lítio, excluindo-se os casos de DA	50
Tabela 16 - Fatores relacionados à chance de TCL em relação aos normais e DA em relação aos normais	51

Tabela 17 -	Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde nos grupos normal, TCL e DA	52
Tabela 18 -	Variáveis relacionadas ao curso do TAB nos grupos normal, TCL e DA	54
Tabela 19 -	Tratamento medicamentoso no momento da avaliação nos grupos normal, TCL e DA	56
Tabela 20 -	Uso de lítio nos grupos normal, TCL e DA	57

Resumo:

Nunes PV. A influência do lítio no risco para a Demência de Alzheimer [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 100p.

O lítio é frequentemente utilizado no tratamento do Transtorno Bipolar, doença associada a um risco aumentado para demência. Evidências experimentais sugerem efeitos neuroprotetores do lítio. O lítio inibe a amiloidogênese e a fosforilação da proteína tau tanto *in vitro* como *in vivo*. Estes são processos importantes na patogênese da doença de Alzheimer. O objetivo deste estudo foi a investigação do efeito do lítio na prevalência de Transtorno Cognitivo Leve e doença de Alzheimer em 114 bipolares idosos eutímicos. Todos os sujeitos completaram uma avaliação catamnética, psicopatológica e cognitiva que incluía o mini-exame do estado mental (Mini-mental), o teste cognitivo de Cambridge (CAMCOG) e o questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso (IQCODE). Foi feita uma comparação da prevalência de Transtorno Cognitivo Leve e doença de Alzheimer entre pacientes em uso de lítio e pacientes em uso de outros estabilizadores de humor. Os sujeitos que entraram na pesquisa tinham em média $68,2 \pm 5,0$ anos e preenchiam os critérios da Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças e Problemas de Saúde Relacionados (CID-10) para o transtorno bipolar. Durante a avaliação os bipolares estavam eutímicos. Eutímia foi definida como uma pontuação máxima de 7 pontos na escala de Hamilton de 21 pontos para Depressão e 4 na escala de Young para mania. 66 pacientes em uso contínuo do lítio por 6 anos em média foram comparados com 48 pacientes em tratamento com outros estabilizadores de humor. O diagnóstico de Transtorno Cognitivo Leve foi feito de acordo com os critérios de Petersen (1999) e de doença de Alzheimer de acordo com o critério do “National Institute for Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS/ADRDA). A prevalência de demência nesta amostra (19,4%) foi mais elevada do que o esperado para uma população comparável (7,1%). A prevalência de doença de Alzheimer entre aqueles com lítio foi 4,5% quando comparada com 33,3% entre aqueles sem lítio. Controlando idade e outras variáveis relacionadas ao curso da doença, o efeito do lítio na prevalência de doença de Alzheimer permaneceu significativo ($OR=0,079$; $p<0,001$). Nenhuma associação foi encontrada com Transtorno Cognitivo Leve. A alta da prevalência de doença de Alzheimer neste estudo está de acordo com as evidências de risco aumentado para demência em pacientes bipolares. Nesta amostra o tratamento com lítio reduziu a prevalência de Alzheimer aos níveis da população idosa em geral. Estes achados estão de acordo com os efeitos neuroprotetores do lítio em eventos cruciais para a patologia da doença de Alzheimer. Estudos prospectivos são necessários para avaliar se o lítio também pode ser efetivo na prevenção de doença de Alzheimer em outras populações.

Descritores: 1. Doença de Alzheimer / prevenção & controle 2. Transtorno Bipolar 3. lítio 4. Quinase 3 da Glicogênio Sintase 5. Idoso 6. Proteínas tau 7. Proteína beta amilóide

Summary:

Nunes PV. The influence of lithium on the risk of Alzheimer's disease (thesis). São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 100p.

Lithium is widely used in the treatment of bipolar disorder, a condition associated with an increased risk for dementia. Experimental evidence suggests that lithium has a neuroprotective effect. Both *in vitro* and *in vivo*, lithium inhibits amyloidogenesis and phosphorylation of tau protein, which are two crucial processes in the pathogenesis of Alzheimer's disease. The objective of this study was to investigate the effect of lithium on the prevalence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease in 114 elderly euthymic bipolar patients. Subjects completed a thorough catamnestic, psychopathological and cognitive tests evaluation including the Mini-mental state evaluation, Cambridge cognitive test (CAMCOG) and the informant questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE). The prevalence of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease between patients on lithium therapy and patients on treatment with other mood-stabilizing drugs was compared. Patients were 68.2 ± 5.0 years old and fulfilled of the International Classification of Diseases - 10th Revision (ICD-10) diagnosis for bipolar disorder. At the time of the evaluation patients were euthymic, as defined by a maximum score of 7 in the 21-item Hamilton Rating Scale for Depression, and 4 in the Young Mania Rating Scale. Sixty-six patients were continuously being treated with lithium for six years, on average, and 48 patients were receiving other mood-stabilizing drugs. Diagnosis of Mild Cognitive Impairment was made according to Petersen (1999) and of Alzheimer's disease was made according to the National Institute for Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA) criteria. The overall prevalence of dementia in our sample (19.4%) was higher than the prevalence expected in the age-comparable general population (7.1%). The prevalence of Alzheimer's disease among lithium users was 4.5% as compared to 33.3% among non-users. After controlling for age and other variables related to the clinical course of the bipolar disorder, the effect of lithium on Alzheimer's disease prevalence remained significant (OR=0.079; $p<0.001$). No association was found with Mild Cognitive Impairment. The higher prevalence of Alzheimer's disease in our study supports the reports of increased risk for dementia in bipolar patients. In our sample, lithium treatment reduced the prevalence of Alzheimer's disease to the levels of the general elderly population. This finding is in line with the neuroprotective effects of lithium on crucial events for the pathology of Alzheimer's disease. Further prospective studies are needed to clarify whether lithium may also be effective in the prevention of Alzheimer's disease in the general population.

Descriptors: 1. Alzheimer's disease / prevention & control 2. Bipolar Disorder 3. lithium 4. Glycogen Synthase Kinase-3 5. Elderly 6. tau proteins 7. beta amyloid protein

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença de Alzheimer

1.1.1 Epidemiologia

Doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva que causa perda de memória e altera funções intelectuais superiores. É a maior causa de declínio cognitivo em idosos. Geralmente o paciente evolui para morte em torno de 8 a 10 anos após o início do quadro. A prevalência da doença cresce exponencialmente com o aumento da idade, dobrando a cada 5 anos depois dos 65 anos. Aproximadamente 7,1% da população com 65 anos de idade ou mais tem alguma forma de demência, sendo a doença de Alzheimer responsável por 55,1% dos casos, a demência vascular por 9,3% dos casos e a doença cerebrovascular 14,4% (Herrera et al., 2002).

1.1.2 Características Clínicas

Devido à ausência de marcadores biológicos, o diagnóstico da DA baseia-se na presença de demência estabelecida pelo julgamento clínico e na exclusão de outras causas possíveis de demência (Morris e Rubin, 1991).

A doença de Alzheimer caracteriza-se por distúrbio progressivo da memória e de outras funções cognitivas, tais como linguagem, atenção, funções executivas e habilidades visoespaciais. Alterações do humor (depressão), da sensopercepção e julgamento (alucinações, delírios), do comportamento (agitação psicomotora, apatia, agressividade, desinibição), das funções neurovegetativas (insônia, hipersônia,

alterações do apetite) e sensitivomotoras (sinais extrapiramidais, mioclonias, reflexos neurológicos primitivos) estão geralmente presentes na evolução da doença, o que leva a um comprometimento importante do desempenho de funções sociais e ocupacionais.

1.1.3 Etiopatogenia

A susceptibilidade à doença é resultante de múltiplos determinantes ambientais e genéticos interagindo durante a vida. Existe uma série de fatores associados com o risco aumentado para doença de Alzheimer tais como idade avançada, traumatismo craniano associado à perda de consciência, história familiar de demência, síndrome de Down, fatores de risco vasculares, depressão, genótipo da apolipoproteína E, entre outros (revisão em Fassbender et al., 2001). A grande maioria (90%) dos casos é, no entanto, esporádica (Hardy, 1997; Fassbender et al., 2001).

1.1.4 Histopatologia

Ainda não existem marcadores biológicos ou características clínicas que estabeleçam um diagnóstico definitivo para a doença (Hye et al., 2005). Este só é obtido com a demonstração de lesões neuropatológicas no cérebro. Não obstante, progressos importantes aconteceram no entendimento da patogênese da doença. As características histopatológicas principais são perda neuronal específica associada a emaranhados neurofibrilares nos neurônios e deposição de substância amilóide nas placas senis e nos vasos cerebrais. Os emaranhados neurofibrilares e placas senis podem estar presentes nos cérebros normalmente senis, mas em menor quantidade e

com distribuição menos extensa. O prejuízo cognitivo da doença de Alzheimer tem uma correlação importante com a formação dos emaranhados (Lovestone e Reynolds, 1997; Richard e Amouyel, 2001).

Os emaranhados neurofibrilares consistem primariamente de proteínas tau associadas a microtúbulos. As proteínas tau estabilizam os microtúbulos do citoesqueleto neural. Esta função é regulada por um processo de fosforilação e desfosforilação. Nos neurônios que sofrem degeneração, as proteínas tau associadas a microtúbulos tornam-se anormalmente hiperfosforiladas e se acumulam na forma de filamentos emaranhados helicoidais pareados (Nagy et al., 1995).

As placas senis consistem da deposição extra-celular de proteína β -amilóide no parênquima cerebral. A β -amilóide é um fragmento proteolítico de um grande precursor, a proteína precursora de β -amilóide (APP). As placas de β -amilóide não são estruturas uniformes e, conforme o estágio da doença, estão presentes em diferente proporção; todas são, no entanto, capazes de gerar alterações neuríticas (Dickson e Vickers, 2001). Os mecanismos responsáveis pela neurotoxicidade do β -amilóide são complexos, mas parecem envolver a quebra da homeostase intracelular do cálcio, potássio, indução de estresse oxidativo bem como aumento da Bax, pró-apoptótica, simultaneamente com o decréscimo da Bcl-2, neuroprotetora (revisão em Wei et al., 2000).

1.1.5 Tratamento

O tratamento da DA, hoje representado fundamentalmente pelos inibidores das colinesterases e pela memantina, proporciona benefícios sintomáticos e discretos sobre a cognição e o comportamento dos pacientes acometidos (Hye et al., 2005).

Não obstante, após mais de uma década de experiência clínica e estudos farmacoeconômicos, a sustentação do uso dos inibidores das colinesterases em larga escala encontra-se ameaçada por evidências de uma limitada relação custo-eficácia à longo prazo. Diante do crescimento da população idosa em escala mundial e do aumento exponencial da prevalência de demência a partir dos 65 anos, torna-se essencial o desenvolvimento de novas terapêuticas capazes de reverter ou interromper os eventos patogênicos que levam à degeneração neuronal na doença de Alzheimer.

Abordagens denominadas por convenção de “terapêuticas modificadoras da doença de Alzheimer” (do inglês, “disease-modifying therapies”) têm como objetivo interferir sobre os mecanismos essenciais da doença. Entre eles estão a cascata do β -amilóide (e seus inúmeros mecanismos neurotóxicos, primários ou secundários) e os processos que levam à hiperfosforilação da proteína tau, por sua vez determinantes da disfunção e degeneração do citoesqueleto microtubular. Portanto, a terapêutica modificadora da doença de Alzheimer visa impedir a morte neuronal, atenuando assim a evolução do processo degenerativo e a evolução para a demência. Diversas tentativas tais como vacinação contra o peptídeo β -amilóide (Josefson, 1999), uso de terapia de reposição hormonal em mulheres menopausadas, anti-inflamatórios, drogas que reduzem o colesterol (Fassbender et al., 2001) ou vitamina E (Richard e Amouyel, 2001) não apresentaram resultados satisfatórios ou ainda são motivo de grande controvérsia.

1.1.6 GSK-3

A “Glycogen Syntase Kinase-3” (GSK-3) interfere em uma série de processos

de sinalização celular e fatores de transcrição que, por sua vez, controlam a expressão de genes. Em mamíferos a GSK-3 existe em duas isoformas: α e β (Hye et al., 2005). Sua atividade regula funções que vão desde a sobrevivência celular até processos cognitivos e relacionados ao humor. Desta forma, a desregulação da GSK-3 está envolvida em diversas doenças neuropsiquiátricas, como por exemplo a doença de Alzheimer. Recentemente foi demonstrado pela primeira vez que a GSK-3 α e β estão aumentadas periféricamente sem uma diminuição compensatória de atividade (glóbulos brancos) em um grupo de 33 sujeitos com TCL (potencialmente prodromática da doença da Alzheimer) e 60 sujeitos com Alzheimer quando comparados com 20 controles. Este resultado traz mais evidências de que a desregulação da GSK-3 é um evento precoce na patogênese da doença de Alzheimer e que talvez este possa ser um marcador periférico para a doença. Os autores sugerem, no entanto, que estes resultados sejam reproduzidos em amostras maiores e independentes (Hye et al., 2005).

O lítio é um potente inibidor da GSK-3 (Klein e Melton, 1996; Forlenza et al., 2000). Em concentrações terapêuticas (1,0mM), o lítio exerce inibição reversível da atividade da enzima, por dois mecanismos independentes. A inibição direta da GSK-3 pode ocorrer através da competição do lítio pelos sítios de ligação da enzima ao magnésio, porém de forma não-competitiva em relação ao substrato ou ao ATP. Por este mecanismo, não há supressão de sua capacidade fosforilativa (Ryves e Harwood, 2001; Ryves et al., 2002). Alternativamente, a inativação da GSK-3 pelo lítio pode ocorrer por mecanismo indireto, dependente da transdução de sinais pelas vias da insulina e PKB/AKT ou da PLC/PKC/MAPK, e que resulta na fosforilação da GSK-3 no resíduo de Serina 9 (Lovestone et al., 1999). Uma outra via de transdução

celular em que o lítio parece atuar é a do inositol (1,4,5)-trifosfatase que por sua vez, também se relaciona à GSK-3 (Williams e Harwood, 2000). É interessante notar que o lítio em concentrações de 1,0 mM diminui, mas não suprime a atividade da GSK-3. Esta parece ser uma maneira adequada deste conhecido estabilizador do humor agir, diminuindo a amplitude dos sinais sem bloquear mecanismos de sinalização críticos (revisão em Grimes e Jope, 2001).

1.1.6.1 Tau

A GSK-3 tem um papel importante na fosforilação aberrante (hiperfosforilação) da tau em neurônios (Hong et al., 1997; Munoz-Montano et al., 1997). Esta fosforilação antecede a agregação e a consequente formação de emaranhados neurofibrilares (Braak et al., 1994). A fosforilação aberrante da proteína tau na doença de Alzheimer não é secundária a variações no seu gene ou no seu promotor (Russ et al., 2001). A inibição da hiperfosforilação da tau via inibição da GSK-3 é, desta forma, um potencial arsenal terapêutico na Doença de Alzheimer (Forlenza et al., 2000).

Em concentrações séricas utilizadas para tratamento clínico, o lítio leva à diminuição da hiperfosforilação da tau (Hong et al., 1997; Munoz-Montano et al., 1997; Jope, 1999; Lovestone et al., 1999). A inibição da GSK-3 β pelo cloreto de lítio determinou a redução do grau de fosforilação da tau em culturas primárias de neurônios e em células não-neuronais transfectadas (Hong et al., 1997; Lovestone et al., 1999; Tatebayashi et al., 1999; Forlenza et al., 2000). Mais recentemente, demonstrou-se em culturas organotípicas de fatias hipocâmpais que a ativação da GSK-3 β , por meio de drogas inibidoras da atividade da fosfatilinositol-3-cinase

(PI3K) e da PKC, promove o acúmulo de formas hiperfosforiladas da tau, que se encontram tipicamente fosforilados na DA. Neste estudo o tratamento com cloreto de lítio reverteu a hiperfosforilação da tau (Li et al., 2006). Ratos transgênicos que superexpressam a GSK-3 β apresentam maior hiperfosforilação da tau e neurônios apoptóticos. Por outro lado, ratos transgênicos que expressam de forma aumentada a tau, tratados com lítio ou outros inibidores da GSK-3 tiveram uma diminuição da presença de tau e sua conseqüente degeneração axonal (Noble et al., 2005).

1.1.6.2 β -amilóide

Através da inibição da GSK-3 β (Alvarez et al., 1999; Sun et al., 2002) e GSK-3 α (Phiel et al., 2003), o lítio diminui a formação de β -amilóide. Como a proteína β -amilóide favorece também a fosforilação da tau (Busciglio et al., 1995; Le et al., 1997), impedindo sua ligação à tubulina, em um efeito mediado pela GSK-3 β ao inibir a GSK-3 β , o lítio também diminui a formação da proteína tau. O lítio é capaz de estimular o metabolismo secretor (não amiloidogênico) da APP, reduzindo assim a deposição de β -amilóide e, portanto, a formação de placas senis (Phiel e Klein, 2001). O lítio parece ser capaz de inibir a lesão citotóxica de placas β -amilóides (Alvarez et al., 1999) também pelo aumento da expressão de bcl-2 (Wei et al., 2000).

1.1.6.3 Neuroproteção

Existem uma série de evidências de ações neuroprotetoras do lítio. A GSK-3 é um crítico intermediário em uma série de vias apoptóticas e o lítio protege neurônios da apoptose inibindo a GSK-3 (Bijur et al., 2000). Neurônios em cultura,

expostos a doses terapêuticas do lítio por pelo menos 7 dias ficam protegidos de forma duradoura à apoptose induzida por glutamato (Nonaka et al, 1998). Este mesmo tipo de exposição inibe a expressão de genes pró-apoptóticos tais como p53 (Chen RW e Chuang, 1999; Lu et al., 1999) e Bax e aumenta a expressão de genes citoprotetores tais como Bcl-2 (Chen G, et al., 1999b; Chen RW e Chuang, 1999). O uso crônico do lítio aumenta substancialmente a expressão da Bcl-2, uma importante proteína citoprotetora no sistema nervoso central, tanto em córtex de rato (em concentrações de 0,3 mM - normalmente inferiores aquelas utilizadas no tratamento do TAB) quanto em células humanas de origem neuronal. Além de ações neuroprotetoras, a Bcl-2 parece auxiliar na regeneração de axônios no SNC de mamíferos (revisão em Manji et al., 2000). Em modelos animais, uso crônico do lítio reduziu dano isquêmico (Nonaka e Chuang, 1998).

1.1.6.4 Neurotrofismo

Até há pouco tempo atrás, a perda ou atrofia de um grande número de neurônios era tida como um fato inevitável e a neurogênese no cérebro humano adulto implausível. No entanto, juntamente com a identificação de uma série de vias que regulam a sobrevivência celular, foi recentemente demonstrado que a neurogênese pode ocorrer no cérebro humano adulto (Eriksson et al., 1998). O uso do lítio em ratos em doses terapêuticas leva a um aumento de neurogênese no giro denteado do hipocampo (Chen G et al., 2000). Em um estudo com 10 pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar 8 deles obtiveram um aumento significativo da substância cinzenta após 4 semanas de tratamento com lítio (0,8 mEq/L). Não houve mudanças na composição da substância branca ou do conteúdo de água do cérebro (Moore et al.,

2000a). Outras evidências das ações neurotróficas do lítio no cérebro humano vêm do estudo do N-acetyl-aspartato através de espectroscopia por ressonância magnética. O N-acetyl-aspartato é um marcador da viabilidade e função neuronal e está localizado primariamente nos neuritos (e não nos corpos celulares). Da mesma forma, após 4 semanas de tratamento com lítio, houve aumento de N-acetyl-aspartato na substância cinzenta (Moore et al., 2000b).

1.1.6.5 Outras medicações

Mais recentemente, a inibição da GSK tem sido aventada como um possível alvo terapêutico de outros medicamentos utilizados na clínica psiquiátrica, tais como o haloperidol, a clozapina (Kozlovsky et al., 2005), a imipramina e o valproato (Roh et al., 2005). São controversas as ações do ácido valpróico no que diz respeito à neuroproteção e inibição da GSK-3. O ácido valpróico aumenta a expressão de genes relacionados à via da ERK, tais como a proteína 43 associada ao crescimento de cone e Bcl-2, promove o crescimento de neuritos, a sobrevivência celular, o aumento de captação e a liberação de noroepinefrina (Yuan et al., 2001). Alguns trabalhos apontam ações inibitórias sobre a GSK-3 (Chen G et al, 1999a) mas não têm a mesma consistência e intensidade apresentadas no lítio (Gould et al., 2004, Su et al., 2004). Um estudo recente comparando lítio e valproato em cultura de neurônios cerebelares demonstra não apenas que o valproato não tinha ações sobre a GSK-3 como não impediu a fosforilação da tau, mediada pela GSK-3, nem a morte neuronal, chegando até a exacerbá-la em algumas condições (Jin et al., 2005). Já a carbamazepina, outro estabilizador do humor, não parece ter nenhuma influência sobre a GSK-3 β em concentrações que vão desde 5 até 500 μ M, muito acima dos

níveis plasmáticos utilizados em tratamentos (Chen G. et al., 1999a).

Assim, os novos avanços da biologia celular e molecular evidenciam funções surpreendentes e não esperadas para os estabilizadores do humor e certamente terão um grande impacto no uso futuro destas medicações. Talvez alguns dos efeitos benéficos do tratamento dos transtornos do humor a longo prazo do lítio estejam relacionados aos seus efeitos neurotróficos e neuroprotetores (Manji et al., 2000). Portanto, a partir de modelos laboratoriais baseados em estudos com culturas de células e animais transgênicos, produziram-se evidências consistentes de que o lítio, através da inibição da GSK-3, pode exercer ação duplamente favorável sobre as duas principais vias patogênicas da doença de Alzheimer: a cascata do β -amilóide e a formação dos emaranhados neurofibrilares. Diante destas evidências, foi proposto o exame dos potenciais efeitos protetores do lítio contra doenças neurodegenerativas e, em especial, contra Doença de Alzheimer (Wei et al., 2000; Bauer et al., 2003; Su et al., 2004; Chuang, 2004). Contudo não foram produzidas, até o momento, evidências clínicas que comprovem que esse benefício hipotético seja aplicável aos seres humanos.

1.2. Transtorno Afetivo Bipolar

1.2.1 Quadro Clínico e Epidemiologia

O Transtorno Bipolar se caracteriza por períodos de depressão e euforia com recuperação entre eles. Afeta de 1 a 2% da população, entretanto existem proporcionalmente menos idosos com esta doença (Depp e Jeste, 2004). Os primeiros

sintomas costumam aparecer entre a 2^a e 3^a décadas de vida, mas em aproximadamente 29% dos casos podem começar após os 50 anos (Sajatovic et al., 2005b) e em 8% dos casos, podem começar após os 65 anos de idade (Almeida e Fenner, 2002). Nos idosos, a maior proporção de mulheres acompanha a tendência da população desta idade (Depp e Jeste, 2004).

Os critérios diagnósticos do Transtorno Bipolar no idoso não diferem daqueles do adulto. São poucos os estudos que tratam desta população e, como consequência, os resultados ainda são inconsistentes e baseados em amostras pequenas. Parece haver uma diminuição da gravidade dos quadros maníacos, com menos sintomas relacionados ao aumento do interesse sexual, aparência exótica e impulsividade. Por outro lado, apresentam mais elação do humor e perda de “insight”. Estes doentes acabam sobrecarregando os serviços de atenção à saúde por frequentemente ser difícil a estabilização do quadro, sendo proporcionalmente mais comuns as internações (Shulman e Herrmann, 1999), e normalmente de duração mais longa (Young, 1997; Depp e Jeste, 2004). Além disso, existe um maior índice de institucionalização (Gildengers et al., 2005) e mortalidade (Depp e Jeste, 2004) do que em outros transtornos de humor. Durante episódios afetivos, especialmente os maníacos, os pacientes facilmente deixam de tomar cuidados médicos. Nos idosos cresce o risco de desidratação, distúrbios hidro-eletrolíticos e hipotensão. A comorbidade com abuso de substâncias (19%) (Sajatovic et al., 1996) parece menor do que na população de bipolares adultos (61%) (Kessler et al., 1997). Não existem dados quanto à ciclagem rápida, Transtornos Ansiosos ou Transtornos de Personalidade na população idosa, também frequentemente associados ao Transtorno Bipolar (Depp e Jeste, 2004).

Em adultos, estudos de neuroimagem indicam uma disfunção nos circuitos subcorticais e pré-frontais (estriatais e talâmicos) e nas regiões límbicas moduladoras associadas (amígdala, zona vermiciana do cerebelo) (Strakowski et al., 2005). Idosos apresentam mais sinais de atrofia e lesões vasculares cerebrais quando comparados com controles pareados por idade (Depp e Jeste, 2004). Beyer e colaboradores (2004) compararam 36 bipolares com idade média de 58 anos com 29 controles pareados por idade e encontraram um aumento do volume hipocampal principalmente à esquerda. Os autores postulam que isso possa ser explicado pelo uso de lítio (75% da amostra), quando comparado com valproato, o que está de acordo com outros trabalhos já publicados (Moore, 2000a).

Uma vez que alterações de humor podem alterar a performance cognitiva, estudos metodologicamente adequados precisam ser realizados em bipolares eutímicos (Ferrier e Thompson, 2002). Thompson e colaboradores (2005) compararam 64 bipolares adultos com um grupo pareado por idade, sexo e coeficiente de inteligência (QI) pré-mórbido, entre outros, e encontraram nos bipolares déficits persistentes em funções executivas, atenção e memória, além de diminuição de velocidade de processamento de informações. Resultados semelhantes foram encontrados em amostras de aproximadamente 40 bipolares adultos (Ferrier et al., 1999; Martinez-Aran et al., 2004) e em amostras menores (van Gorp et al., 1998; Rubinsztein et al., 2000; Wilder-Willis et al., 2001; Cavanagh et al., 2002). Clark e colaboradores (2002) encontraram em 30 bipolares apenas déficits atencionais. Déficits cognitivos estão frequentemente relacionados a uma maior duração da doença e pior curso (medido através de número de episódios afetivos, internações, episódios psicóticos, entre outros) (Harvey et al., 1997), e aparentemente não são

atribuíveis às medicações utilizadas (Cavanagh et al., 2002, Martinez-Aran et al., 2004; Thompson et al., 2005). Clark e colaboradores (2002) não encontraram diferença na performance cognitiva de bipolares adultos utilizando lítio ou outro estabilizador de humor. Em um dos poucos estudos realizados em pacientes com medicação suspensa há 2 semanas, 20 bipolares apresentaram dificuldades em reconhecimento de faces quando comparados com controles (Sapin et al., 1987). Assim as disfunções executivas e de memória parecem ser muito mais uma característica do que uma condição temporária da doença (Martinez-Aran et al., 2004). Uma possível explicação para tais déficits cognitivos seria a hipercortisolemia induzida por estresse durante os episódios da doença, gerando efeitos neurotóxicos em estruturas hipocampais e pré-frontais (van Gorp et al., 1998).

Em uma pequena amostra de 18 bipolares idosos, encontrou-se uma maior prevalência de prejuízo cognitivo - metade deste grupo apresentou pelo menos 1 desvio padrão abaixo do esperado no mini-exame do estado mental (Gildengers et al., 2004). Burt e colaboradores (2000) encontraram uma maior deterioração na memória de 13 bipolares idosos (60 anos ou mais) do que em pacientes com depressão unipolar. Em uma amostra de 25 bipolares idosos que necessitaram de internação, após 5 anos 32% apresentaram declínio cognitivo medido por um desempenho inferior a 24 pontos no mini-exame do estado mental (Dhingra e Rabins, 1991). Em seguimento de pacientes que necessitaram de internação psiquiátrica na Dinamarca, observou-se que bipolares idosos têm um risco duas vezes aumentado de evoluir para um quadro demencial quando comparados com pacientes com outras doenças crônicas (Kessing e Nilsson, 2003). Padrão semelhante também se observa quando se compara idosos bipolares com sujeitos com outras condições psiquiátricas

tais como a neurose e esquizofrenia (Kessing et al., 1999). Da mesma forma, observou-se que o risco para quadro demencial aumentou a cada episódio grave de humor em unipolares ou bipolares. Não houve registro das medicações utilizadas (Kessing e Andersen, 2004). Por outro lado, pacientes com demência têm risco aumentado para desenvolver depressão e mania (Nilsson et al., 2002). Até o momento não foram realizados estudos que separem a função cognitiva de acordo com a resposta ou uso de determinada medicação.

1.2.2 Fatores de risco

Muito embora os mecanismos possam ainda ser heterogêneos, os fatores etiológicos melhor estabelecidos para o transtorno bipolar são genéticos. Além disso, fatores sociais e psicológicos podem também interferir de forma significativa na precipitação, curso e recorrência da doença (Beyer et al., 2003).

1.2.3 Diagnóstico Diferencial

Nos idosos é frequente a presença de outras patologias, bem como o uso de múltiplas medicações. Assim, muitas vezes é difícil estabelecer o diagnóstico de transtorno do humor concomitante ou secundário a uma condição médica. Pacientes com transtorno bipolar de início tardio (após 65 anos de idade) têm uma chance maior, muito embora ainda pequena, de ter uma síndrome mental orgânica associada (Almeida e Fenner, 2002, Depp e Jeste 2004). Doenças que podem cursar com os mesmos sintomas são as doenças cerebrovasculares, especialmente aquelas que acometem o hemisfério direito, traumatismo craniano, tumores, doenças endócrinas, AIDS, neurosífilis, demência fronto-temporal e esclerose múltipla (Shulman e

Herrmann, 1999). As medicações que com maior frequência podem causar mania são: amantadina, corticoesteróides, dissulfiram, estrógenos, bloqueadores H₂, levodopa e, obviamente, os antidepressivos (Eastham et al., 1998).

1.2.4 Tratamento Farmacológico

Em relação ao tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar na população idosa, também são poucos os estudos com metodologia adequada. Até o momento não existem estudos duplo-cego controlados.

Os idosos têm menos água corporal e um ritmo de filtração glomerular renal menor. O sistema nervoso central é mais vulnerável devido a processos normais do envelhecimento e patologias subjacentes. Dessa forma, as medicações utilizadas acabam apresentando uma concentração aumentada, metabolismo mais lento e os efeitos colaterais são mais intensos, mesmo em doses terapêuticas usuais. Para tentar minimizar este problema, doses e velocidade de introdução de uma droga tendem a ser menores. A politerapia é particularmente problemática e muitas vezes a substituição e não a adição de medicação deve ser a primeira opção.

1.2.4.1 Lítio

O lítio é a primeira escolha tanto no tratamento de mania aguda e subsequente manutenção no Transtorno Afetivo Bipolar quanto no tratamento de mania secundária. Uma exceção a isso são os episódios mistos, onde parece ser menos eficaz. Ainda assim, nos últimos anos tem decaído o uso desta medicação especialmente em idosos, sem que estejam presentes estudos que confirmem a superioridade de outros estabilizadores de humor (Shulman et al., 2003). Chen S.T. e

colaboradores (1999) realizaram um estudo naturalístico retrospectivo comparando a monoterapia com lítio ou valproato para tratamento de mania aguda em bipolares de 55 anos ou mais sem acometimento neurológico. Observou-se que as duas medicações foram igualmente eficazes quando utilizadas em níveis séricos de 0,8 a 1,2mM/L para o lítio e 65 a 90µg/mL para o valproato. Em uma população de 50 idosos com depressão unipolar e 65 anos de idade ou mais (idade média de 76 anos) usando antidepressivos e recém remitidos de episódio depressivo, foi feito estudo duplo cego aleatorizado em que metade dos sujeitos tomou baixas doses médias de lítio (348mg/d) com litemias médias de 0,43mmol/l e a outra metade tomou medicação placebo. Em um seguimento de 2 anos não houve diferença na tolerabilidade e efeitos colaterais mas aqueles que utilizaram o lítio tiveram um índice de recaídas muito menor (Wilkinson et al., 2002).

Por ser uma medicação utilizada há mais de 40 anos, seus efeitos terapêuticos e colaterais já foram extensamente explorados na literatura. De forma geral o lítio continua sendo igualmente eficaz em idosos, podendo ser seguro e bem tolerado mesmo em população acima de 80 anos (Fahy e Lawlor, 2001), mas requer alguns cuidados. O lítio possui uma pequena janela terapêutica e os níveis séricos devem ser cautelosamente avaliados. É altamente solúvel em água, não é metabolizado e sua eliminação se faz pelos rins. Idosos de forma geral necessitam doses menores de lítio (25-50%) para alcançar as mesmas dosagens séricas (Sproule et al., 2000). Isso porque apresentam uma redução da depuração renal e possuem proporcionalmente menos água corporal e massa muscular. Formulações de liberação lenta são particularmente interessantes para esta população (Tueth et al., 1998). As litemias devem ser avaliadas como nos adultos, 12 horas após a ingestão da última dose.

Ainda existem divergências quanto à litemia ideal, alguns estudos demonstram boas respostas (Fahy e Lawlor, 2001) e melhor tolerabilidade (Sproule et al., 2000) abaixo do limite inferior, outros mostram que as litemias devem seguir os valores preconizados para os adultos: 0,8 a 1,2 mEq/L (Eastham et al., 1998).

Quando utilizado em níveis terapêuticos, o lítio pode gerar os mesmos efeitos colaterais observados nos adultos tais como exacerbação de psoríase, indução de hipotireoidismo, ganho de peso, poliúria e tremor. O tremor é um efeito colateral relativamente comum e costuma melhorar com a diminuição da dose do lítio, diferentemente do que acontece na Doença de Parkinson. Muita atenção deve ser dada à interação com diuréticos tiazídicos (por exemplo a hidroclorotiazida) pois estes aumentam os níveis séricos do lítio. Diuréticos de alça (por exemplo a furosemida) seriam opções melhores pois neles este efeito é menos intenso. Inibidores da ECA (enzima conversora de angiotensina) e uso prolongado de anti-inflamatórios não hormonais também podem aumentar a litemia (Sproule et al., 2000). Outra causa de aumento de litemia é a deficiência de sódio, causada por dieta ou drogas (Eastham et al., 1998). Em uma amostra de mais de 10 mil idosos (66 anos de idade ou mais) em uso de lítio, 3,9% foram internados devido a intoxicação por lítio. Este risco estava aumentado quando foram adicionados diuréticos de alça e inibidores da ECA mas não diuréticos tiazídicos ou anti-inflamatórios não hormonais (Juurlink et al., 2004).

Recomenda-se iniciar com doses de 150mg por dia, com aumentos a cada 5 dias. Após a estabilização da medicação, o monitoramento dos níveis séricos deve ser feito a cada 3 meses e a avaliação da função tireoideana deve ser feita a cada 6 meses (Head e Denning, 1998). Isso porque, em uma população de bipolares idosos, o

aparecimento de hipotireoidismo (6%) foi 2 vezes mais freqüente do que naqueles que utilizavam o valproato (Shulman et al., 2005a).

Apesar da pequena janela terapêutica do lítio de maneira geral a incidência de efeitos adversos associados ao uso de lítio é baixa: 0,11 episódios por paciente por ano em uma população idosa. Em seguimentos de longo prazo não se observou uma associação entre o tratamento com lítio e aumento da chance de lesão renal mas, naturalmente, naqueles pacientes que apresentam declínio da função renal deve-se tomar mais cuidado quando se utiliza o lítio (Bendz et al., 2001). Em um estudo comparando bipolares com 66 anos ou mais que iniciam tratamento com estabilizadores de humor, 2422 novos usuários de lítio não apresentaram diferença estatisticamente significativa na incidência de delirium - uma importante manifestação de intoxicação - (2,8 por 100 pessoas-ano) quando comparados com 2918 novos usuários de valproato (4,1 por 100 pessoas-ano). Assim a escolha entre lítio e valproato nesta população não deve ser feita com base no risco de neurotoxicidade (Shulman et al., 2005b). De qualquer forma, apesar da baixa incidência, esta chance de complicação tanto para lítio quanto para valproato merece atenção. Os sinais de intoxicação por lítio são confusão, ataxia e distúrbios cognitivos, normalmente associados a uma litemia superior a 1,5mEq/L, muito embora em idosos possa acontecer com níveis séricos mais baixos (Sproule et al., 2000; Sajatovic et al., 2005a).

Alterações cognitivas são queixas comuns em pacientes tomando lítio para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar e, em alguns casos, podem ser responsáveis por má aderência ao tratamento. Em um estudo duplo-cego com 15 voluntários normais tomando lítio (concentrações séricas de 0,8 mmol/l) e 15

tomando placebo foram avaliadas atenção e memória antes de se iniciar a medicação, após 3 semanas do início do tratamento e após 2 semanas da descontinuação. Naqueles que utilizaram lítio, não houve prejuízo nas tarefas que avaliavam memória de curta duração e atenção ou na memorização de longo prazo, um indicativo de que esta medicação não influencia a memória explícita. Não houve efeito na memória implícita ou na habilidade de se realizar duas tarefas ao mesmo tempo. Houve no entanto efeitos no aprendizado, quando testes que avaliavam memória explícita de longo prazo foram aplicados repetidamente (Stip et al., 2000). Em 46 pacientes eutímicos o lítio foi descontinuado e observou-se uma discreta melhora no desempenho de memória e de velocidade psicomotora. Estes efeitos deletérios foram mais importantes em pacientes mais jovens, com queixas depressivas e com doses séricas mais altas do lítio (Kocsis et al., 1993). Em uma amostra de 25 pacientes bipolares utilizando lítio, entre outras medicações (12 com histórico prévio de dependência de álcool), comparados com 22 controles encontrou-se um déficit de memória visual (em todos bipolares) e de funções executivas (para o subgrupo de dependentes). Este déficit estava correlacionado com o curso da doença, mas não com os níveis de lítio (van Gorp et al., 1998). Outro estudo comparando 15 controles com bipolares eutímicos em uso de carbamazepina (n=18) e lítio (n=18) há 4 semanas ou sem medicação (n=12) não se encontrou diferença na performance cognitiva entre estes grupos (Joffe et al., 1988). Em uma amostra de 53 sujeitos com transtorno de humor estabilizado foi iniciada terapia profilática com lítio (níveis séricos de 0,6 mM/l) e feitas avaliações de memória antes do início da medicação, 4 e 12 meses depois. Não foi encontrada nenhuma alteração nos testes estudados que avaliaram memória imediata e de aprendizado (Smigan e Perris, 1983). Em uma

amostra menor, 16 pacientes (estudo duplo-cego, aleatorizado, “cross-over”) com doses médias de 0,94mM/l observou-se diminuição da velocidade psicomotora sem alteração no aprendizado e memória na extensa bateria aplicada. Os piores desempenhos estavam relacionados às maiores dosagens séricas (Squire et al., 1980). Honig e colaboradores (1999) escolheram 4 entre 17 estudos, por estes apresentarem metodologia adequada e identificaram, da mesma forma, efeitos deletérios do lítio na memória e velocidade de processamento de informações. Em uma revisão mais recente das publicações entre 1968 e 2000, os possíveis efeitos encontrados são uma discreta diminuição na velocidade de processos mentais e memória verbal. Não foram observadas alterações em habilidades visuo-espaciais, atenção, concentração ou efeito cumulativo negativo (Pachet e Wisniewski, 2003). Em um dos poucos estudos longitudinais prospectivos de uma coorte de 18 pacientes adultos tratados com lítio e observados por 6 anos, foi encontrada uma performance neurocognitiva estável (Engelsmann et al., 1988).

1.2.4.2 Valproato

Existem várias formulações: ácido valpróico, valproato de sódio e divalproato de sódio; todas serão representadas sob o termo valproato. Existem menos evidências na literatura do benefício do uso desta medicação em idosos, mas estudos retrospectivos indicam que o valproato é efetivo e bem tolerado (Kando et al, 1996). Como o valproato liga-se fortemente a proteínas e idosos têm menos albumina sérica, estes acabam com uma maior concentração da fração ativa (livre) no sangue. Desta forma é necessário cautela e eventualmente uso de doses e níveis séricos menores da medicação (Eastham et al., 1998). Recomenda-se iniciar com doses diárias menores

(125-250mg) com aumentos mais graduais (a cada 5 dias) até doses de 500-1000mg. Como para o lítio, o parâmetro mais importante de tolerabilidade deve ser clínico.

Normalmente o valproato é bem tolerado do ponto de vista cognitivo, mas em doses altas ou em associação com outros estabilizadores de humor, isso pode mudar (Stein e Strickland, 1998). Os efeitos colaterais mais comuns são sedação, ganho de peso, náusea e tremores (Kando et al, 1996). Podem estar presentes também enfraquecimento do cabelo, trombocitopenia e aumento de enzimas hepáticas. Hepatotoxicidade grave, apesar de rara, é bastante temida. Como o valproato é extensivamente metabolizado pelo fígado, pode interagir com outras drogas metabolizadas pela mesma via. As interações particularmente problemáticas na população idosa são aquelas com ácido acetil salicílico, varfarina e amitriptilina. (Sajatovic et al., 2005a).

1.2.4.3 Carbamazepina

Existem poucos relatos de caso do uso da carbamazepina em idosos. A carbamazepina possui um perfil de efeitos colaterais menos favorável no idoso do que o valproato, podendo induzir hiponatremia, ataxia, leucopenia, sedação, tontura, nistagmo e visão borrada além de efeitos colaterais anticolinérgicos (Sajatovic et al., 2005a). Em adultos, efeitos cognitivos são descritos, principalmente em relação à lentificação psicomotora (Stein e Strickland, 1998). Recomenda-se iniciar com 100mg uma ou duas vezes por dia com aumentos a cada 5 dias até 400-800mg e níveis séricos de 9µg/mL (Sajatovic et al., 2005a).

A carbamazepina interage com diversas medicações. A fluoxetina, cimetidina, eritromicina e bloqueadores do canal de cálcio aumentam os níveis de

carbamazepina. Já a carbamazepina diminui as concentrações séricas de varfarina, teofilina, haloperidol e alprazolam e induz o seu próprio metabolismo com conseqüente necessidade de aumento da dose após 3-6 semanas de tratamento, muito embora de forma menos intensa nos idosos (Sajatovic et al., 2005a). Desta forma a carbamazepina acaba sendo recomendada para casos refratários ou que tenham alguma contra-indicação ao lítio ou ao valproato (Shulman, 1999).

1.2.4.4 Outros anticonvulsivantes

Relatos de caso na população idosa indicam o benefício da lamotrigina principalmente por suas ações antidepressivas em casos de ciclagem rápida e potenciais benefícios cognitivos. A depuração da lamotrigina está reduzida na população idosa. Não existem recomendações específicas para idosos mas em adultos a introdução da droga é bem lenta (algumas semanas) para se minimizar os efeitos colaterais (Sajatovic et al., 2005a). Khan e colaboradores (2004) demonstram melhora de alterações cognitivas quando esta medicação é utilizada em adultos para tratamento do transtorno bipolar. Os principais efeitos colaterais são eritema cutâneo e, mais raramente, a temida Síndrome de Stevens-Johnson. Uma vez que o valproato inibe o metabolismo da lamotrigina, quando utilizados em conjunto, a dose da lamotrigina deve ser reduzida pela metade.

Não existem estudos com a oxcarbamazepina em bipolares idosos. Em casos de epilepsia, não há diferença de tolerabilidade entre idosos e indivíduos mais jovens. Os efeitos colaterais mais comuns no idoso são: náuseas, vômitos, tontura e sonolência. A hiponatremia é mais rara. Pequenas séries de casos indicam boa tolerabilidade e eficiência da gabapentina para idosos com mania (revisão em

Sajatovic et al., 2005a). Topiramato pode auxiliar no controle de peso, porém, devido aos freqüentes efeitos colaterais cognitivos (atenção, concentração, memória) (Martin et al., 1999), deve ser evitado em populações de risco.

1.2.4.5 Antipsicóticos

Antipsicóticos podem ser utilizados tanto para sintomas psicóticos quanto como adjuvantes para estabilização do humor. Deve-se dar preferência aos atípicos tais como risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprazidona e aripripazol devido ao perfil de efeitos colaterais mais benigno. Esta população (a de idosos) tem um risco aumentado de desenvolver discinesia tardia, distonias e parkinsonismo bem como apresentar problemas cardiovasculares. Não existem muitos estudos com bipolares idosos e na maior parte dos casos as observações são extrapolações de estudos com esquizofrenia e demência. Normalmente utiliza-se 1/2 a 2/3 da dose recomendada para o adulto.

Diversos estudos demonstram boa resposta dos bipolares à risperidona. Os poucos relatos de caso de uso em idosos, indicam que deve-se tomar cuidado com hipotensão postural e efeitos extra-piramidais dose-dependentes. Junto com a olanzapina, pode estar associada um aumento do risco de eventos cerebrovasculares em pacientes idosos. A olanzapina também tem uso consagrado para o transtorno bipolar e no idoso deve-se tomar cuidado com sedação, potenciais efeitos anticolinérgicos, ganho de peso, hiperglicemia e hipertrigliceridemia. A quetiapina traz o benefício de apresentar menor risco de efeitos colaterais anticolinérgicos mas deve-se ter cautela com sedação, tontura e hipotensão postural. As vantagens da ziprazidona para o idoso são a mínima propensão para dislipidemia, baixo risco de

hipotensão postural e baixa incidência de sedação. Deve-se ter cautela no entanto pela possibilidade de aumento do intervalo QT. Em caso de recusa de medicação via oral, formulações intramusculares existentes desta medicação também podem ser úteis. A clozapina deve ser utilizada em casos refratários pois, além do risco de agranulocitose, nos idosos a sedação, hipotensão postural, efeitos anticolinérgicos e aumento de risco para convulsões são particularmente temidos (revisão em Sajatovic et al., 2005a).

1.2.4.6 Benzodiazepínicos

Benzodiazepínicos podem ser utilizados para promover efeitos ansiolíticos adicionais, mas as alterações na atenção, comprometimento de memória, sedação, ataxia e quedas freqüentemente associadas ao seu uso podem ser indesejáveis. Os efeitos colaterais psicomotores tendem a melhorar com a tolerância à sedação, porém os efeitos amnésicos tendem a persistir (Stein e Strickland, 1998). O lorazepam seria uma boa opção no idoso devido a ausência de metabólitos ativos, interação com enzimas do citocromo P450 e completa eliminação mesmo em pessoas com idade avançada (Snowdon, 2000).

1.2.4.7 Antidepressivos

De forma geral, os antidepressivos com pior perfil cognitivo são aqueles mais sedativos e com mais efeitos anticolinérgicos. Os antidepressivos tricíclicos podem causar alterações no funcionamento psicomotor e de memória, muito embora tolerância, pelo menos em parte, possa se desenvolver. Os inibidores da mono amino oxidase (IMAO) possuem uma superioridade em relação ao perfil colinérgico, muito

embora ainda existam poucos estudos a este respeito. Os inibidores da recaptação de serotonina possuem menos efeitos colaterais cognitivos do que os tricíclicos, mas estes não podem ser descartados (Stein e Strickland, 1998). Como idosos são mais vulneráveis à hipotensão postural, sedação e efeitos adversos cardíacos, deve-se dar preferência aos inibidores de recaptação de serotonina, bupropiona e venlafaxina (Sajatovic et al., 2005a).

1.2.5 Tratamentos biológicos não farmacológicos

A Eletroconvulsoterapia é eficaz e bem tolerada no idoso bipolar e deve ser uma alternativa considerada naqueles que não toleram ou não respondem ao tratamento medicamentoso, tanto para episódios de euforia quanto de depressão (Eastham et al., 1998). A estimulação magnética transcraniana pode ser útil tanto para euforia quanto para depressão mais ainda não temos estudos publicados realizados em bipolares idosos (Sajatovic et al., 2005a).

1.2.6 Abordagens não farmacológicas, reabilitação

A forma como pacientes lidam com sua doença e estressores psicossociais também têm implicações importantes no tratamento. Infelizmente são poucos os estudos que abordam estes fatores nos bipolares idosos. Psicoterapia, psicoeducação (melhor conhecimento de sintomas emergentes e facilitação de acesso ao tratamento) e suporte social estão indicados, pois melhoram a adesão ao tratamento, entendimento da doença e funcionamento social.

2. OBJETIVO E HIPÓTESES

Investigar se o uso prolongado do lítio diminuiu o risco para o desenvolvimento de Transtorno Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer em pacientes com Transtorno Afetivo Bipolar com 60 anos de idade ou mais.

Hipótese de trabalho: pacientes bipolares idosos expostos cronicamente ao tratamento com lítio têm risco diminuído para o desenvolvimento de Transtorno Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer quando comparados com aqueles que não utilizam o lítio.

Hipótese de nulidade: pacientes bipolares idosos expostos cronicamente ao tratamento com lítio têm risco semelhante para o desenvolvimento de Transtorno Cognitivo Leve e Doença de Alzheimer quando comparados com aqueles que não utilizam o lítio.

3. MÉTODOS

3.1 Seleção e recrutamento dos pacientes

Os pacientes que participaram do estudo estavam em acompanhamento atual ou prévio no período de 2000 a 2005 em três instituições: Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), Centro de Atenção Integral em Saúde Mental da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e o Setor de Psiquiatria do Hospital do Servidor Público Estadual.

A estratégia de identificação dos sujeitos deste estudo baseou-se nas informações presentes no registro geral destas instituições e na análise retrospectiva dos prontuários dos pacientes. Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão (adiante) e concordaram em participar do estudo preenchendo o termo de consentimento informado aprovado pelo Comitê de Ética foram então recrutados para uma avaliação psiquiátrica face-a-face, realizada no Instituto de Psiquiatria do HC-FMUSP ou, em alguns casos, em seus domicílios.

3.2 Critérios de Inclusão

- Transtorno Afetivo Bipolar segundo os critérios diagnósticos da Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10 (OMS, 1993). Estas informações foram obtidas através da análise dos dados dos prontuários e confirmadas pela entrevista com o paciente;

- Idade igual ou superior a 60 anos;
- Eutímia há no mínimo 1 mês segundo o relato do paciente e uma pontuação inferior a 7 pontos na Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton (Hamilton, 1960) e inferior a 4 pontos na Escala para Avaliação de Mania de Young (Young et al., 1978) no momento da avaliação.

3.3. Critérios de Exclusão

- tratamento com eletro-convulsoterapia (ECT) nos últimos 6 meses;
- Incapacidade de desempenho adequado nos testes e instrumentos de avaliação por limitação sensorial, intelectual ou de domínio do idioma;
- Indivíduos com doença psiquiátrica capaz de prejudicar a avaliação das funções cognitivas, ou confundir a interpretação dos resultados, tais como dependência de álcool ou drogas em fase aguda do quadro, esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo;
- Intoxicação atual por medicações de atuação no sistema nervoso central ou altas doses de psicotrópicos de ação anticolinérgica no último mês;
- Pacientes portadores de doenças clínicas com impacto sobre a capacidade cognitiva;
- Recusa em participar do estudo ou consentir formalmente.

3.4 Avaliação

A avaliação clínica, do estado mental e das funções cognitivas dos sujeitos foi feita com base na Entrevista Estruturada de Cambridge para Diagnóstico de

Transtornos Mentais em Idosos (CAMDEX) (Roth et al., 1986), por meio de sua versão traduzida para o Português por Bottino et al. (1999), realizadas sempre pelo mesmo aplicador.

A CAMDEX contém as seguintes escalas de avaliação cognitiva, com medidas de gravidade:

- Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG)
- Mini-exame do Estado Mental (MEEM) (Folstein et al., 1975)
- Teste Mental Abreviado (AMT) (Hodkinson, 1972)
- Escala de demência de Blessed - escala de avaliação funcional (Blessed et al., 1986)
- Escore Isquêmico de Hachinski (Hachinski et al., 1975)

Além disso, fornece critérios diagnósticos operacionais segundo o DSM-III-R (APA, 1987) e a CID-10 (OMS, 1993) para:

- *Delirium*
- Demência
- Demência degenerativa primária do tipo Alzheimer
- Demência por multi-infartos
- Episódio Depressivo maior

Foi aplicado também a um familiar ou acompanhante o Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso (IQCODE, “Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly”) (Jorm e Jacomb, 1989).

Os exames complementares solicitados foram: glicemia, creatinina, uréia, T3, T4, T4l, TSH, hemograma completo, TGO, TGP, γ -GT, urina-I, sorologia para sífilis e HIV, dosagem de vitamina B12 e ácido fólico, tomografia ou ressonância

magnética de crânio. Conforme indicação clínica, outros exames complementares foram realizados.

O diagnóstico do status cognitivo foi estabelecido com base no conjunto de informações disponíveis e verificado por um médico com experiência clínica na área de Psiquiatria Geriátrica (O.V.F.), sem conhecimento do tratamento medicamentoso para o TAB.

Entre aqueles pacientes que apresentaram declínio cognitivo estabeleceu-se os seguintes diagnósticos:

- Transtorno Cognitivo Leve (TCL) segundo os critérios de Petersen et al. (1999) e posteriormente descritos pelo “International Working Group on Mild Cognitive Impairment” (WINBLAD et al., 2004)
- Doença de Alzheimer (DA) segundo os critérios diagnósticos do “National Institute for Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association” (NINCDS-ADRDA) (McKhann et al., 1984)
- Demência Vascular (DV) segundo os critérios diagnósticos do “National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l’Enseignement en Neurosciences” (NINCDS-AIREN) (Roman, 1993).
- demências secundárias a outras causas para as demais formas de demência

O curso do Transtorno Afetivo Bipolar até o momento da avaliação foi estabelecido através da classificação em tipo I, II e III (Akiskal, 1992) e da quantificação de episódios maníacos e depressivos passados, idade de início do quadro, anos passados desde a primeira manifestação do TAB e número de

internações. Nos pacientes que estavam utilizando lítio, carbamazepina ou valproato, foram avaliados também os níveis séricos destas medicações e tempo de uso das mesmas.

Informações necessárias para a classificação sócio-econômica foram obtidas por meio de questionário (Associação Brasileira de Anunciantes, 1989) aplicado pessoalmente a cada sujeito da pesquisa ou, quando necessário, ao seu acompanhante. Este questionário compõe-se de 10 itens que avaliam as condições de moradia, bens materiais da família do indivíduo e grau de instrução do chefe da família. Permite a classificação em 5 categorias sócio-econômicas (A, B, C, D, E), segundo uma pontuação entre 0 e 34 pontos.

3.5 Considerações sobre os instrumentos de avaliação utilizados

3.5.1 Entrevista Estruturada de Cambridge (CAMDEX)

O CAMDEX é um instrumento padronizado para a avaliação diagnóstica dos transtornos mentais em idosos, com enfoque particular na avaliação das demências. Consiste de 8 sessões:

- entrevista clínica estruturada com o paciente para obter informações sobre o estado atual, história passada e história familiar
- Teste Cognitivo de Cambridge (CAMCOG)
- Mini-exame do estado mental (MEEM)
- questionário padronizado preenchido pelo pesquisador que avalia o grau de cooperação do indivíduo, alterações no nível de consciência, alterações

comportamentais e apresentação do indivíduo

- exame físico e neurológico
- investigações laboratoriais e radiológicas
- lista de medicações em uso
- informações adicionais (opcional)
- entrevista estruturada para familiares ou acompanhantes para se obter informações independentes sobre o estado atual do paciente, história passada e história familiar

Com os dados obtidos no protocolo CAMDEX ainda é possível estabelecer critérios diagnósticos não-operacionais, isto é, permitem a classificação segundo os critérios operacionais do DSM-III-R ou CID-10 para:

- parafrenia,
- transtornos paranóides
- transtornos ansiosos

Pode-se ainda obter informações diagnósticas relevantes segundo a pontuação obtida nas sub-escalas do CAMDEX:

- Escala de organicidade (ponto de corte 4/5)
- Escala de Demência por Multi-infartos (ponto de corte 2/3)
- Escala de Depressão (ponto de corte 10/11)

Roth et al. (1986) propõem um ponto de corte de 79/80 no CAMCOG para diagnóstico de demência. No entanto esse valor foi interpretado com maior cautela pois a população brasileira tem maior heterogeneidade racial e menor nível de escolaridade. A vantagem do CAMCOG sobre o mini-exame do estado mental está no fato de abranger mais domínios cognitivos (como por exemplo percepção e

funções executivas) e não apresentar efeito “teto” na mesma intensidade. Assim, mesmo sujeitos que obtiveram uma pontuação máxima (29 a 30 pontos) no mini-exame do estado mental, podem receber pontuações entre 80 e 102 pontos no CAMCOG (Huppert et al., 1995). De acordo com isso, acaba também apresentando melhor sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de demência (van Hout et al., 2001).

3.5.2 Mini-Exame do Estado Mental (MEEM)

Desde sua publicação por Folstein e colaboradores em 1975, o MEEM tornou-se um importante instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo. É usado tanto para fins de pesquisa quanto na prática clínica para detectar perdas cognitivas ou monitorar tratamentos. É parte integrante de outros instrumentos de avaliação cognitiva tais como o CAMDEX (Roth et al., 1986), o CERAD (“Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease”) (Morris et al., 1989) e o SIDAM (“Structured Interview for the Diagnosis of Dementia of Alzheimer’s Type, Multiinfarct Dementia and Dementias of Other Etiology”) (Zaudig et al., 1991).

Segundo Bertolucci e colaboradores (1994), vários sub-itens do MEEM sofrem influência da escolaridade, tais como orientação temporal e espacial, atenção, leitura, cópia de pentágonos e escrita. Indivíduos com níveis educacionais mais baixos apresentam um desempenho inferior no MEEM em diversas populações estudadas sem, contudo, apresentarem deterioração cognitiva (Salmon et al., 1989; Black et al., 1999). Desta forma, é necessário ajustar os pontos de corte de acordo com o nível educacional. Bertolucci e colaboradores (1994) ao aplicarem o MEEM em 530 adultos, propõem os seguintes pontos de corte:

- 13 para analfabetos
- 18 para indivíduos com 1 a 8 anos de escolaridade
- 26 para indivíduos com mais de 8 anos de escolaridade

3.5.3 Escala de Demência de Blessed

A escala de demência de Blessed consiste de perguntas direcionadas a um informante, normalmente um familiar do indivíduo em avaliação. Quantifica o grau de deterioração intelectual através da perda da habilidade em lidar com situações práticas do dia a dia. No CAMDEX, não são aplicados alguns itens de personalidade, interesse e motivação pois a análise da escala completa aplicada no primeiro grupo de pacientes avaliados pelo CAMDEX indicou que tais itens trazem pequena contribuição à variância de gravidade estimada de demência. Desta forma a pontuação da escala de Blessed do CAMDEX varia de 0 (capacidade funcional preservada) a 17 (extrema incapacidade funcional).

3.5.4 Escore Isquêmico de Hachinski

O Escore Isquêmico de Hachinski compreende 13 itens que avaliam a história prévia de acidente vascular cerebral, hipertensão arterial sistêmica, sintomas neurológicos focais, entre outros. A pontuação varia de 0 a 18; até 4 pontos considera-se um processo demencial primário e acima de 7 considera-se um processo de demência por causas vasculares. Pontuações intermediárias sugerem formas mistas de demência (Hachinski et al., 1975).

3.5.5 Questionário do Informante sobre o Declínio Cognitivo do Idoso

(IQCODE)

O IQCODE (Jorm e Jacomb, 1989) é uma escala que compara o estado cognitivo atual do paciente com o de 10 anos atrás com base nas informações fornecidas por um informante. Compreende 26 perguntas sobre o desempenho do paciente em várias atividades da vida diária. O informante deve quantificar o desempenho atual do indivíduo como “muito melhor”, “melhor”, “sem mudanças significativas”, “pior” ou “muito pior” do que há 10 anos atrás. O IQCODE é uma escala de avaliação funcional muito utilizada em estudos que buscam a informação de familiares ou cuidadores, mostrando boa sensibilidade para a detecção de casos leves de demência (Jorm e Jacomb, 1989; Del-Ser et al., 1997).

Jorm (1994) avaliou 684 indivíduos idosos (52 com diagnóstico de demência ou *delirium* segundo o DSM-III-R e 632 normais) com o IQCODE e outros instrumentos diagnósticos. O ponto de corte de 3,3 no IQCODE tinha sensibilidade de 79% e especificidade de 83% para o diagnóstico de demência. Bustamante e colaboradores (2003) investigam 30 pacientes com diagnóstico de demência leve ou moderada, segundo critérios da CID-10 e DSM-III-R e aplicaram várias escalas de avaliação cognitiva. O ponto de corte de 3,4 para o IQCODE, tinha sensibilidade de 90% e especificidade de 98% para o diagnóstico de demência. No presente estudo adotamos o ponto de corte de 3,4 para o diagnóstico sugestivo de demência.

3.6 Análise estatística

Procedimentos estatísticos foram feitos com o sistema SPSS para Windows versão 10.0 e o sistema SAS para Windows (Statistical Analysis System), versão 8.0

SAS Institute Inc, 1989-1996, Cary, NC, USA.

Na análise univariada, grupos foram comparados com relação às variáveis categorizadas através do teste qui-quadrado de Pearson ou, quando necessário, através do teste exato de Fisher. Para variáveis contínuas com distribuição normal a comparação entre 2 grupos foi feita com o teste t de Student para amostras independentes e a comparação de 3 grupos foi feita através da análise de variância. Para variáveis contínuas sem distribuição normal, a comparação entre 2 grupos foi feita com o teste de Mann-Whitney e a comparação entre 3 grupos foi feita com o teste de Kruskal-Wallis.

Na análise multivariada o modelo de regressão logística politômica foi adotado para identificação das variáveis mais importantes na diferenciação dos grupos normal, Transtorno Cognitivo Leve e Demência de Alzheimer. As variáveis explicativas que passaram da etapa uni para etapa multivariada foram aquelas com significância estatística $p \leq 0,10$. O método *stepwise backward* foi utilizado para seleção das variáveis explicativas mais importantes no modelo multivariado. Nesta etapa, o nível de significância (alfa) considerado foi de 5%

3.7 Aspectos éticos

Este projeto foi iniciado após aprovação pelo comitê de ética. Foi solicitada assinatura do termo de consentimento a todos os indivíduos recrutados (ou a seus representantes legais), após receberem informações detalhadas por escrito e esclarecidas todas as dúvidas sobre a natureza e objetivos do estudo. As informações obtidas foram tratadas como confidenciais. A identidade de todos os sujeitos está

protegida em publicações originadas a partir do estudo.

3.8 Casuística

121 pacientes bipolares foram avaliados. As características sócio-demográficas e aquelas relacionadas ao curso e tratamento do TAB até o momento da avaliação se encontram nas tabelas 1 à 7 abaixo.

Tabela 1 - Dados sócio-demográficos e relacionados ao curso do TAB

Dados sócio-demográficos e relacionados ao curso do TAB	média ($\pm$DP[*])
Idade (anos)	68,2 ($\pm$ 5,0)
Anos de estudo	7,0 ($\pm$ 5,1)
Sexo masculino / feminino	31,4% / 68,6%
Idade da 1ª manifestação do TAB (anos)	43,1 ($\pm$ 15,4)
Anos passados desde a 1ª manifestação do TAB	26,0 ($\pm$ 16,1)
Número de internações pelo TAB	4,1 ($\pm$ 6,0)
Número de internações/anos passados desde a 1ª manifestação do TAB	0,20 ($\pm$ 0,38)
Número de episódios depressivos prévios	12,2 ($\pm$ 12,2)
Número de episódios maníacos prévios	9,7 ($\pm$ 10,8)

^(*)DP: desvio padrão

Nesta população não houve diferença tanto no número médio de episódios depressivos prévios ($p=0,448$) quanto maníacos ($p=0,393$) entre os indivíduos do sexo feminino e masculino.

Tabela 2 - Subtipos de TAB (Akiskal, 1992)

Subtipos de TAB	porcentagem	n
I	78,5%	95
II	14,0%	17
III	7,4%	9

Tabela 3 - Nível sócio-econômico (classe / pontuação) (Associação Brasileira de Anunciantes, 1989)

Nível sócio-econômico (classe / pontuação)	porcentagem	n
A / 25-34	8,2%	10
B / 17-24	36,4%	44
C / 11-16	36,4%	44
D / 6-10	18,2%	22
E / 0-5	0,8%	1

Tabela 4 - Número de psicotrópicos utilizados diariamente, no momento da avaliação

Número de psicotrópicos	porcentagem	n
0	2,5%	3
1	27,3%	33
2	33,9%	41
3	25,6%	31
4	7,4%	9
5	2,5%	3
6	0	0
7	0,8%	1

Tabela 5 - Número de anticonvulsivantes ou lítio utilizados diariamente, no momento da avaliação

Número de anticonvulsivantes ou lítio	porcentagem	n
0	7,4%	9
1	70,2%	85
2	19,8%	24
3	2,5%	3

A grande maioria dos bipolares estava em uso de no máximo um dos principais estabilizadores de humor, mas 22,3% fazia uso concomitante de dois ou mais agentes desta classe.

Tabela 6 - Padrão de uso de lítio ou anticonvulsivantes no momento da avaliação

Lítio ou anticonvulsivantes	média ($\pm$DP)	porcentagem	n
• Lítio		58,7%	71
dose diária (mg)	741 ($\pm$ 243)		
litemia (mEq/L)	0,77 ($\pm$ 0,27)		
litemia média em todo tratamento (mEq/L)	0,80 ($\pm$ 0,18)		
média de litemias por ano	1,4 ($\pm$ 0,7)		
tempo de uso contínuo (meses)	73,3 ($\pm$ 72,3)		
tempo de uso nos últimos 10 anos (meses)	66,6 ($\pm$ 42,2)		
tempo de uso durante toda a vida (meses)	87,9 ($\pm$ 74,2)		
• Valproato (*)		28,9%	35
dose diária (mg)	1217 ($\pm$ 690)		
dosagem sérica (mcg/ml)	62,5 ($\pm$ 17,5)		
• Carbamazepina		13,2%	16
dose diária (mg)	563 ($\pm$ 150)		
dosagem sérica (mcg/ml)	8,6 ($\pm$ 1,2)		
• Lamotrigina		10,7%	13
dose diária (mg)	149 ($\pm$ 99)		
• Gabapentina		2,5%	3
dose diária (mg)	650 ($\pm$ 229)		
• Oxcarbamazepina		2,5%	3
dose diária (mg)	1000 ($\pm$ 346)		
• Topiramato		1,7%	2
dose diária (mg)	100 ($\pm$ 0)		

(*) Existem diversas formulações: ácido valpróico, valproato de sódio e divalproato de sódio; todas serão representadas sob o termo valproato.

A grande maioria da amostra (58,7%) utilizava lítio, seguido de valproato (28,9%) e carbamazepina (13,2%). 17,2% utilizavam outros anticonvulsivantes

(lamotrigina, gabapentina, oxcarbamazepina e topiramato).

Tabela 7 - Uso de psicotrópicos (excluindo-se lítio e anticonvulsivantes) no momento da avaliação

Psicotrópicos	porcentagem	n
Antidepressivos	28,1%	34
Antipsicóticos	28,9%	35
Benzodiazepínicos	35,5%	43
Outros (rivastigmina, prometazina, prolopa, biperideno ou ritalina)	7,4%	9

Trata-se então de uma população com idade média de 68,2 ($\pm 5,0$) anos, 7,0 ($\pm 5,1$) anos de escolaridade, predominantemente do sexo feminino (68,6%). Quanto às características do TAB, quadro se iniciou aos 43,1 ($\pm 15,4$) anos de idade, sendo necessárias 4 internações em média. No momento da avaliação, a grande maioria utilizava lítio ou um anticonvulsivante, mas o uso de outras classes de medicações tais como antidepressivos, antipsicóticos ou benzodiazepínicos foi freqüente.

4. RESULTADOS

Da amostra total (n=121), 70 sujeitos eram normais, 25 tinham Transtorno Cognitivo Leve (TCL) e 26 tinham demência. Na tabela 8 abaixo encontram-se estes dados e os subtipos de demência encontrados.

Tabela 8 - Condição cognitiva dos bipolares

Condição cognitiva	porcentagem	n
Normal	57,9%	70
TCL	20,7%	25
DA	15,7%	19
Demência Vascular	2,5%	3
Demência secundária a outras causas	3,3%	4

Como existem mais evidências do envolvimento do lítio nos processos relacionados ao desenvolvimento da doença de Alzheimer, a demência vascular e as outras formas de demência (5 com lítio e 2 sem lítio) foram excluídas de todas as análises que se seguem. Desta forma, os resultados serão baseados apenas nos quadros de função cognitiva normal, TCL e DA, e a amostra fica com um total de 114 sujeitos. Nestes indivíduos, 19 satisfaziam o diagnóstico para DA, 25 para TCL e 70 tinham desempenho cognitivo normal para a idade.

Na tabela 9 encontra-se o desempenho médio no questionário do informante sobre o declínio cognitivo do idoso (IQCODE), mini-exame do estado mental

(MEEM) e no teste cognitivo de Cambridge (CAMCOG) nos grupos normal, TCL e DA. A escolaridade foi utilizada como co-variável na interpretação dos resultados por influenciar o desempenho no MEEM e no CAMCOG. Obviamente encontramos um desempenho médio diferente entre os grupos normal, TCL e DA, exceto nas sub escalas de orientação, linguagem, cálculo e abstração do CAMCOG dos grupos de sujeitos normais e com TCL.

Tabela 9 - Parâmetros neuropsicológicos dos grupos normal, TCL e DA

Testes neuropsicológicos	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	p	p Normal x TCL	p Normal x DA
IQCODE	3,03 (±0,41)	3,21 (±0,23)	3,67 (±0,39)	<0,001	0,021	<0,001
MEEM	26,5 (±3,2)	25,4 (±2,4)	20,9 (±3,9)	<0,001	0,027	<0,001
CAMCOG	88,7 (±11,3)	85,9 (±7,7)	65,7 (±13,2)	<0,001	0,021	<0,001
Sub escalas CAMCOG:						
orientação	9,7 (±0,8)	9,7 (±0,6)	8,4 (±2,0)	0,002	0,996	0,001
linguagem	26,2 (±2,3)	26,4 (±1,3)	22,3 (±3,2)	<0,001	0,863	<0,001
memória	21,3 (±3,7)	20,2 (±3,3)	12,7 (±4,9)	<0,001	0,040	<0,001
atenção	5,0 (±2,0)	4,3 (±1,9)	2,6 (±1,9)	<0,001	0,034	<0,001
praxia	10,8 (±1,6)	10,0 (±1,2)	8,5 (±1,1)	<0,001	0,001	<0,001
cálculo	1,8 (±0,5)	1,8 (±0,4)	1,4 (±0,5)	0,013	0,548	0,013
abstração	5,8 (±2,2)	5,7 (±2,2)	3,4 (±2,3)	0,001	0,840	0,001
percepção visual	8,1 (±1,6)	7,6(±1,3)	6,4(±1,2)	<0,001	0,048	<0,001

Regressão logística utilizando escolaridade como covariável. Valores apresentados são referentes à média ± desvio padrão.

4.1 Comparação entre os grupos com lítio e sem lítio

Os sujeitos foram divididos em 2 grupos de acordo com o uso de lítio. O grupo com lítio consistia de 66 bipolares (28 homens e 38 mulheres; idade $67,4 \pm 4,7$ anos) em uso contínuo de lítio há pelo menos 6 meses. O grupo com lítio estava utilizando o lítio em média há $70,7 (\pm 70,2)$ meses, isto é, aproximadamente 6 anos. O grupo sem lítio era constituído de 48 bipolares (10 homens, 38 mulheres; idade $69,1 \pm 4,6$ anos) em tratamento com outros estabilizadores de humor por pelo menos 6 meses.

Comparando a condição cognitiva entre os dois grupos, a prevalência de DA foi 4,5% no grupo com lítio e 33,3% no grupo sem lítio. A prevalência de TCL foi 19,7% no grupo com lítio e 25% no grupo sem lítio (tabela 10).

Tabela 10 – Condição cognitiva nos grupos com e sem lítio

Tratamento	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	Total
Grupo com lítio	50 (75,8%)	13 (19,7%)	3 (4,5%)	66
Grupo sem lítio	20 (41,7%)	12 (25,0%)	16 (33,3%)	48

Teste do Qui-quadrado de Pearson $\chi^2=19,43$; graus de liberdade: 2; $p<0,001$.

Para comparar os grupos normal, TCL e DA dois a dois, procedeu-se a partição da tabela 10 segundo a metodologia descrita por Agresti (2002) e obteve-se:

- Normal x TCL: $\chi^2=3,02$ e $p=0,082$
- TCL x DA: $\chi^2=6,49$ e $p=0,011$
- Normal x DA: $\chi^2=19,78$ e $p<0,0001$

Os grupos com e sem lítio apresentaram uma distribuição semelhante das variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde exceto por haver, no grupo com lítio, proporcionalmente mais homens. Além disso, o grupo com lítio tinha uma média de idade discretamente inferior (1,7 anos) ao grupo sem lítio (tabela 11).

Tabela 11 - Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde nos grupos com e sem lítio

Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde	Grupo sem lítio (n=48)	Grupo com lítio (n=66)	p
Idade (anos)	69,1 ($\pm 4,6$)	67,4 ($\pm 4,7$)	0,047¹
Nível sócio-econômico (pontuação)	15,3 ($\pm 5,6$)	16,5 ($\pm 6,1$)	0,283 ¹
Anos estudo	7,2 ($\pm 4,8$)	7,2 ($\pm 5,4$)	0,971 ¹
Sexo masculino / feminino	20,8% / 79,2%	42,4% / 57,6%	0,016²
HAS (Hipertensão arterial sistêmica)	43,8%	39,4%	0,641 ²
Hipotireoidismo	33,3%	43,9%	0,253 ²
T4 livre (referência 0,6-1,54 ng/dl)	1,02 ($\pm 0,31$)	1,08 ($\pm 0,21$)	0,327 ¹
TSH (referência 0,5-4,2 μ U/ml)	2,18 ($\pm 1,65$)	2,42 ($\pm 1,59$)	0,508 ¹
Diabetes melito	14,6%	19,7%	0,478 ²

¹ Teste t de Student; valores apresentados são referentes à média $\pm$ desvio padrão.

² Teste qui-quadrado de Pearson.

O uso do lítio não estava associado a nenhuma medida relacionada ao curso do TAB (tabela 12).

Tabela 12 - Variáveis relacionadas ao curso do TAB nos grupos com e sem lítio

Curso do TAB	Grupo sem lítio (n=48)	Grupo com lítio (n=66)	p
DSM I/II/III (Akiskal, 1992)	83,3%/10,4%/6,3%	72,7%/18,2%/9,1%	0,404 ¹
Idade da 1ª manifestação do TAB (anos)	42,2 (±15,6)	43,9(±15,7)	0,616 ²
Anos passados desde a 1ª manifestação do TAB	27,4 (±16,3)	24,6 (±16,4)	0,388 ³
Número internações pelo TAB	5,0 (±7,7)	3,2 (4,0)	0,299 ²
Internações/anos passados desde a 1ª manifestação do TAB	0,25 (±0,52)	0,16 (±0,24)	0,459 ²
Número episódios depressivos prévios	13,9 (±13,1)	10,4 (±10,3)	0,436 ²
Número episódios maníacos prévios	11,7 (±12,9)	7,8 (±8,9)	0,253 ²
Hamilton (depressão) no momento da avaliação (Hamilton, 1960)	1,7 (±2,4)	2,7 (±3,9)	0,315 ²
Young (mania) no momento da avaliação (Young et al., 1978)	0,1 (±0,9)	0,5 (1,6)	0,085 ²

¹Teste qui-quadrado de Pearson.

²Teste Mann-Whitney; valores apresentados são referentes à média ± desvio padrão.

³Teste t de Student.

Não houve diferença no uso de antidepressivo, antipsicótico,

benzodiazepínico e outros psicotrópicos (exceto os anticonvulsivantes) entre os grupos com e sem lítio (tabela 13). Como seria de se esperar, aqueles com lítio utilizavam menos anticonvulsivantes.

Tabela 13 - Tratamento medicamentoso no momento da avaliação nos grupos com e sem lítio

Tratamento medicamentoso	Grupo sem lítio (n=48)	Grupo com lítio (n=66)	p
Antidepressivo	33,3%	24,2%	0,286 ¹
Antipsicótico	31,3%	24,2%	0,406 ¹
Benzodiazepínico	39,6%	33,3%	0,492 ¹
Valproato	45,8%	16,7%	0,001¹
Carbamazepina	29,2%	1,5%	<0,001¹
Outros anticonvulsivantes (lamotrigina, gabapentina, oxcarbamazepina ou topiramato)	25,0%	10,6%	0,042¹
Outros psicotrópicos (excluindo-se lítio, anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos)	4,2%	9,1%	0,464 ²

¹Teste qui-quadrado de Pearson.

²Teste exato de Fisher.

Em relação aqueles que utilizavam o lítio, não houve diferença na dose, litemia no momento da avaliação, litemia média durante todo o tratamento e tempo de uso de lítio entre os grupos normal, TCL e DA. Durante o período de tratamento

com lítio os pacientes tinham em média $2,2 \pm 0,5$ litemias por ano (tabela 14).

Tabela 14 - Tratamento com lítio nos grupos normal, TCL e DA

Tratamento com lítio	Normal (n=50)	TCL (n=13)	DA (n=3)	p
lítio - dose diária (mg)	725 (± 235)	831 (± 250)	650 (± 229)	0,292 ¹
litemia (mEq/L)	0,78 ($\pm 0,26$)	0,71 ($\pm 0,21$)	0,63 ($\pm 0,23$)	0,472 ¹
litemia média (mEq/L)	0,80 ($\pm 0,18$)	0,78 ($\pm 0,17$)	0,69 ($\pm 0,15$)	0,500 ¹
lítio - tempo uso (meses)	69,1 ($\pm 69,7$)	81,3 ($\pm 86,5$)	63,7 ($\pm 49,0$)	0,971 ²

¹Análise de variância.

² Teste Kruskal-Wallis; valores apresentados são referentes à média $\pm$ desvio padrão.

Para avaliar o perfil neuropsicológico anterior ao desenvolvimento da DA, os grupos com e sem lítio foram comparados, excluindo-se os casos de DA. Mais uma vez não houve diferença entre os grupos com e sem lítio (tabela 15).

Tabela 15 - Parâmetros neuropsicológicos dos grupos com e sem lítio, excluindo-se os casos de DA

Testes neuropsicológicos	Grupo sem lítio (n=32)	Grupo com lítio (n=63)	p
IQCODE	3,14 ($\pm 0,35$)	3,05 ($\pm 0,39$)	0,147 ¹
MEEM	26,3 ($\pm 2,3$)	26,2 ($\pm 3,4$)	0,873 ²
CAMCOG	88,3 ($\pm 8,3$)	87,8 ($\pm 11,5$)	0,795 ¹
Sub escalas CAMCOG:			
orientação	9,7 ($\pm 0,9$)	9,7 (0,8)	0,880 ¹
linguagem	26,3 ($\pm 1,5$)	26,2 ($\pm 2,3$)	0,763 ²
memória	21,0 ($\pm 3,1$)	21,0 ($\pm 3,9$)	0,984 ²
atenção	4,8 ($\pm 1,9$)	4,8 ($\pm 2,1$)	0,864 ²
praxia	10,6 ($\pm 1,2$)	10,5 ($\pm 1,7$)	0,733 ²
cálculo	1,8 ($\pm 0,4$)	1,8 ($\pm 0,5$)	0,917 ¹
abstração	5,9 ($\pm 2,2$)	5,8 ($\pm 2,2$)	0,468 ¹
percepção visual	8,2 ($\pm 1,2$)	7,9 ($\pm 1,7$)	0,379 ²

¹Teste Mann-Whitney.

²Teste t de Student; valores apresentados são referentes à média $\pm$ desvio padrão.

Desta forma, os grupos com e sem lítio são semelhantes exceto pela distribuição de gênero, idade e prevalência de DA. Como o foco deste estudo está na relação entre a exposição ao lítio e o risco de DA, procedeu-se uma regressão logística utilizando gênero e idade como covariáveis. O método “stepwise backward” foi adotado. No modelo final, permanecem com significância abaixo de 5% idade

($p=0,009$) e uso lítio ($p<0,001$) na comparação entre os grupos normal, TCL e DA. Isto é, tanto idade como exposição ao lítio têm relação com a prevalência de TCL e DA.

Avaliando separadamente a chance de TCL em relação grupo de normais e a chance de DA em relação ao grupo de normais (tabela 16), nem o uso do lítio nem aumento de idade estavam associados à chance de apresentar TCL. Por outro lado, o uso do lítio estava associado a uma chance muito menor de apresentar DA em relação ao grupo normais ($OR=0,079$) e a maior idade também estava associada a um risco aumentado de desenvolver DA ($OR=1,19$). Isto é, mesmo levando em consideração o fato do grupo com lítio ter uma média de idade menor, o uso do lítio continua associado a uma menor chance de apresentar DA.

Tabela 16 - Fatores relacionados à chance de TCL em relação aos normais e DA em relação aos normais

		p	OR	IC 95%
Normal x TCL	lítio	0,077	0,425	0,165-1,096
	idade	0,704	0,979	0,878-1,091
Normal x DA	lítio	<0,001	0,079	0,020-0,321
	idade	0,007	1,19	1,051-1,357

OR = “odds ratio” ou razão de chance; IC = intervalo de confiança.

4.2 Comparação entre os grupos normal, TCL e DA

Anteriormente foi demonstrado então que na comparação entre os grupos com e sem lítio, indivíduos mais jovens e em uso de lítio tinham uma menor chance

de apresentar DA tanto em relação aos cognitivamente normais quanto em relação aqueles com TCL. Para avaliar nesta amostra outros possíveis fatores relacionados a uma pior condição cognitiva, isto é, à chance de TCL e DA, procedeu-se análise semelhante, mas agora comparando os grupos normal, TCL e DA.

Em relação a variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde, a única associação encontrada foi com a idade (tabela 17).

Tabela 17 - Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde nos grupos normal, TCL e DA

Variáveis sócio-demográficas e de medidas de saúde	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	p
Idade (anos)	67,5 ($\pm 4,4$)	67,2 ($\pm 4,0$)	71,6 ($\pm 5,4$)	0,002¹
Nível sócio-econômico (pontuação)	16,0 ($\pm 5,7$)	16,8 ($\pm 6,9$)	14,5 ($\pm 5,2$)	0,434 ¹
Anos estudo	7,2 ($\pm 5,3$)	8,3 ($\pm 5,6$)	5,6 ($\pm 3,6$)	0,201 ¹
Sexo masculino/feminino	35,7%/64,3%	40,0%/60,0%	15,8%/84,2%	0,191 ²
HAS	35,7%	40,0%	63,2%	0,097 ²
Hipotireoidismo	40,0%	44,0%	31,6%	0,698 ²
T4 livre (referência 0,6-1,54 ng/dl)	1,05 ($\pm 0,22$)	1,07 ($\pm 0,23$)	1,04 ($\pm 0,26$)	0,670 ³
TSH (referência 0,5-4,2 μ U/ml)	2,42 ($\pm 1,56$)	1,64 ($\pm 1,24$)	2,74 ($\pm 1,62$)	0,139 ³
Diabetes melito	12,9%	32,0%	15,8%	0,109 ⁴

¹Análise de variância.

²Teste Qui-quadrado de Pearson.

³Teste Kruskal-Wallis; valores apresentados são referentes à média $\pm$ desvio padrão.

⁴Teste exato de Fisher.

Comparando dois a dois os grupos normal, TCL e DA em relação à idade encontrou-se:

- Normal x TCL: $p=0,977$
- TCL x DA: $p=0,006$
- Normal x DA: $p=0,002$

Isto é, indivíduos com DA tinham uma média de idade mais elevada tanto em relação aqueles cognitivamente normais quanto aqueles com TCL.

Em relação ao curso do TAB, foi encontrada associação da condição cognitiva com tempo de vida desde a primeira manifestação do TAB e número de episódios depressivos prévios (tabela 18).

Tabela 18 - Variáveis relacionadas ao curso do TAB nos grupos normal, TCL e DA

Variáveis relacionadas ao curso do TAB	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	p
DSM I/II/III	74,3%/14,3% /11,4%	84,0%/16,9% /0%	78,9%/15,8% /5,3%	0,518 ¹
Idade da 1ª manifestação do TAB (anos)	45,2 (±15,9)	42,6 (±14,9)	36,5 (±14,2)	0,106 ²
Anos desde 1ª manifestação do TAB	23,3 (±16,3)	25,5 (±14,6)	35,3 (±16,4)	0,021 ²
Número internações pelo TAB	3,3 (±3,8)	3,5 (±8,0)	7,1 (±8,0)	0,147 ³
Internações/anos desde 1ª manifestação do TAB	0,22 (±0,45)	0,11 (±0,27)	0,21 (±0,24)	0,088 ³
Número de episódios depressivos prévios	10,2 (±11,7)	12,5 (±11,1)	17,8 (±13,0)	0,039 ³
Número episódios maníacos prévios	9,4 (±11,1)	7,4 (±9,7)	12,1 (±11,1)	0,228 ³
Hamilton (depressão) no momento da avaliação (Hamilton, 1960)	2,1 (±3,3)	2,6 (±4,2)	2,1 (±2,7)	0,741 ³
Young (mania) no momento da avaliação (Young et al., 1978)	0,6 (±1,7)	0,0 (±0,0)	0,0 (±0,0)	0,069 ³

¹Teste exato de Fisher.²Análise de variância.³Teste Kruskal-Wallis; valores apresentados são referentes à média ± desvio padrão.

Comparando dois a dois os grupos normal, TCL e DA em relação aos anos desde a 1ª manifestação do TAB encontrou-se:

- Normal x TCL: p=0,828

- TCL x DA: $p=0,127$
- Normal x DA: $p=0,015$

Isto é, bipolares com DA tinham em média um maior tempo desde a primeira manifestação do TAB.

Comparando dois a dois os grupos normal, TCL e DA em relação ao número de episódios depressivos prévios encontrou-se:

- Normal x TCL: $p=0,196$
- TCL x DA: $p=0,458$
- Normal x DA: $p=0,030$

Isto é, bipolares com DA tinham em média um maior número de episódios depressivos prévios.

Na sessão 4.1 o único tratamento avaliado foi o do lítio. Nas análises que se seguem foram avaliadas as outras modalidades de tratamento e, por facilidade ilustrativa, o tratamento com o lítio foi colocado novamente. A única associação encontrada entre condição cognitiva e tratamento medicamentoso foi novamente aquela com o lítio (tabela 19).

Tabela 19 - Tratamento medicamentoso no momento da avaliação nos grupos normal, TCL e DA

Tratamento medicamentoso	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	p
Antidepressivo	25,7%	20,0%	47,4%	0,105 ¹
Antipsicótico	24,3%	36,0%	26,3%	0,526 ¹
Benzodiazepínico	40,0%	24,0%	36,8%	0,358 ¹
Lítio	71,4%	52,0%	15,8%	<0,001 ¹
Valproato	21,4%	56,3%	47,4%	0,059 ¹
Carbamazepina	10,3%	12,5%	27,8%	0,198 ²
Outros anticonvulsivantes (lamotrigina, gabapentina, oxcarbamazepina ou topiramato)	12,9%	20,0%	26,3%	0,306 ²
Outros psicotrópicos (excluindo-se lítio, anticonvulsivantes, antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos)	5,7%	8,0%	10,5%	0,668 ²

¹Teste Qui-quadrado de Pearson.

²Teste exato de Fisher.

Uma vez que foi encontrada uma forte associação do tratamento atual com lítio e uma melhor condição cognitiva, foi feita uma avaliação daqueles que utilizaram lítio em algum momento da vida. Não foi encontrada nenhuma associação entre o tempo de uso do lítio nos últimos 10 anos, tempo de uso do lítio em toda a vida e tempo sem lítio entre aqueles que pararam de utilizar o lítio (tabela 20).

Tabela 20 - Uso de lítio nos grupos normal, TCL e DA

Uso de lítio	Normal (n=70)	TCL (n=25)	DA (n=19)	p
lítio – tempo de uso nos últimos 10 anos (meses)	52,8 (±44,6)	49,1 (±42,1)	33,3 (±41,4)	0,072
lítio – tempo de uso em toda vida (meses)	71,2 (±73,9)	68,8 (±70,8)	43,2 (±51,3)	0,140
tempo sem lítio	55,6 (±48,0)	48,2 (±25,7)	74,7 (±81,9)	0,896

Teste Kruskal-Wallis; valores apresentados são referentes à média ± desvio padrão.

Foram encontradas, assim, diversas variáveis associadas à condição cognitiva. Para a avaliação da interação recíproca destas variáveis utilizou-se uma regressão logística politômica. Para uma análise mais abrangente, foram selecionadas para estudo da associação com os grupos normal, TCL e DA variáveis que apresentaram significância de até 10% ($p \leq 0,100$) na análise anterior. Foram elas:

- Idade ($p=0,002$)
- Anos desde 1ª manifestação do TAB ($p=0,021$)
- Internações/anos desde 1ª manifestação do TAB ($p=0,088$)
- Número episódios depressivos prévios ($p=0,039$)
- Uso lítio ($p<0,001$)
- Uso valproato ($p=0,059$)
- HAS ($p=0,097$)
- Young (mania) no momento da avaliação ($p=0,069$)

O método “stepwise backward” foi utilizado para seleção das variáveis explicativas mais importantes nesse modelo. No modelo final, permanecem com significância abaixo de 5% idade ($p=0,009$) e uso de lítio ($p<0,001$) na comparação entre os grupos normal, TCL e DA, de forma semelhante à análise comparativa entre os grupos com e sem lítio da sessão 4.1. Como resultado, a comparação da chance de TCL em relação ao grupo de normais e a chance de DA em relação ao grupo de normais gera os mesmos resultados da tabela 16.

5. DISCUSSÃO

Nesta amostra observou-se uma elevada prevalência de demência (21,4%), três vezes maior do que a esperada para a nossa população (7,1%) mas com distribuição semelhante entre os sub-tipos de demência (Herrera et al., 2002). Não foi possível fazer uma correlação com os casos de TCL pois não existem estudos epidemiológicos sobre esta população no Brasil. A elevada prevalência de demência está de acordo com os estudos descritos anteriormente demonstrando um aumento do risco para déficits em funções cognitivas em bipolares idosos (Thompson et al., 2005). Baseado em dados de registro de pacientes que necessitaram de internação psiquiátrica na Dinamarca, Kessing (1998) observou que 14% dos bipolares idosos e apenas 3,4% dos controles pareados por idade desenvolveram demência (MEEM < 24). Mesmo em uma amostra mais jovem de pacientes psiquiátricos (50 anos de idade em média), Kessing e colaboradores (1999) observaram que pacientes com transtorno bipolar apresentavam o mais elevado risco de demência, seguidos por pacientes com depressão unipolar, esquizofrenia e neuroses.

Apesar do maior risco para desenvolver demência, apenas os bipolares no grupo sem lítio apresentaram uma prevalência de DA mais elevada (33%). Estes bipolares apresentaram também uma tendência a uma maior prevalência de TCL, condição associada a um risco aumentado para desenvolver DA (Petersen, 2004). Por outro lado, a prevalência de DA em bipolares em tratamento com lítio foi 4,5% já próxima aos 7,1% descritos para idosos no Brasil. Estas evidências sugerem fortemente que o lítio diminui a chance de desenvolvimento de DA em bipolares

idosos. Nesta amostra não foi encontrada nenhuma relação entre o perfil cognitivo (normal, TCL ou DA) e as doses diárias ou níveis plasmáticos de lítio. Desta forma pode-se supor que as doses necessárias para proteger contra DA possam ser muito mais baixas do que aquelas necessárias para tratar o transtorno bipolar. Caso isso seja comprovado, com doses menores diminui também a chance de efeitos colaterais aos quais indivíduos idosos são mais sensíveis.

O comprometimento cognitivo estava relacionado a um pior curso do TAB. Nesta amostra, um número mais elevado de episódios depressivos prévios e manifestações iniciais do TAB há mais tempo estavam associados à DA. Aqueles há mais tempo com TAB têm, por sua vez uma chance maior de apresentar um número mais elevado de episódios afetivos e idade média mais elevada. Diversas evidências sugerem que o comprometimento cognitivo e o risco para demência aumentam com o número e duração de episódios afetivos prévios, de forma que a demência pode ser uma consequência destes (van Gorp et al., 1998; Kessing e Nilsson, 2003; Kessing e Andersen, 2004; Martinez-Aran et al., 2004). Jorm (2000) em uma meta-análise propôs 6 hipóteses para explicar a associação entre depressão e demência: (1) tratamentos para depressão seriam fatores de risco para demência; (2) demência e depressão compartilhariam fatores de risco comuns; (3) depressão seria um pródromo da demência; (4) depressão seria uma reação inicial ao declínio cognitivo; (5) depressão afetaria o limiar para manifestação da demência; (6) depressão seria um fator causal na demência. A análise dos resultados mostrou que a depressão estava associada com um risco aumentado para posterior desenvolvimento de demência tanto em estudos caso-controle (IC-95% para risco relativo: 1,16-3,50)

quanto prospectivos (IC-95% para risco relativo: 1,08-3,20). Eram muito escassas as evidências para as hipóteses 1 e 2; as outras hipóteses tinham pouco apoio, mas mereciam pesquisas futuras. Assim, presume-se que a depressão é um fator de risco para declínio cognitivo e demência. O fato deste estudo ter sido conduzido em uma população de pacientes com quadros normalmente mais graves pode ser um fator adicional para explicar a alta prevalência de demência observada. Considerando o aumento do risco de demência em relação direta com o número de episódios afetivos prévios, pode-se imaginar que o lítio proteja de DA por reduzir os números de episódios afetivos durante a vida. Nesta amostra isso não ocorreu uma vez que as diferença entre os grupos com e sem lítio não foi significativa no que diz respeito aos episódios afetivos (tabela 12).

Diversos estudos investigaram os efeitos do lítio na cognição (para revisão Honig et al., 1999; Pachet e Wisniewski, 2003). Apesar de apresentarem algumas diferenças metodológicas, estes trabalhos sugerem que a curto prazo o lítio tem um efeito negativo na cognição, em especial na memória verbal, e leva a uma diminuição no processamento de informação e velocidade motora. Em relação a esta amostra, poder-se-ia argumentar que os psiquiatras que atendiam os casos, cientes destes efeitos a curto prazo do lítio na cognição, evitariam prescrevê-lo para pacientes demenciados. Isso poderia explicar a baixa prevalência de DA no grupo com lítio. No entanto, nesta amostra isso provavelmente não aconteceu, uma vez que em sua maior parte os pacientes tinham DA leve (MEEM médio = 21) e o diagnóstico de demência foi feito apenas após a inclusão neste estudo. Por outro lado, a duração média do transtorno bipolar foi 26 anos e desta forma a decisão de uso ou não de lítio

foi provavelmente tomada em um período anterior ao início de qualquer declínio cognitivo mantido. Mesmo os sujeitos com comprometimento cognitivo (TCL e DA) usando lítio o vinham fazendo continuamente nos últimos 5 a 7 anos. Desta forma, a decisão de prescrever lítio deve ter sido feita independente do status cognitivo dos mesmos. O que motivaria então o psiquiatra que acompanha estes pacientes bipolares a escolher determinado estabilizador do humor? Como já observado na introdução deste trabalho, até o momento não existem estudos inequívocos na literatura que determinem a escolha de um estabilizador de humor, especialmente na população idosa. É comum na prática clínica que o estabilizador de humor seja escolhido conforme a tolerabilidade do paciente e que o mesmo seja substituído na presença de efeitos colaterais incontornáveis ou ausência de resposta. Com base no histórico dos pacientes foi possível avaliar o tempo transcorrido no grupo de indivíduos que deixaram de tomar lítio (tabela 20). Como a DA é um quadro de instalação lenta a gradual, caso estes pacientes não tolerassem o lítio, seria de se esperar que os mesmos estivessem há mais tempo sem esta medicação, mas isto não foi o caso nesta amostra. Além disso, não foi observada nenhuma associação da DA com os outros principais grupos de estabilizadores de humor (valproato, carbamazepina ou outros anticonvulsivantes). De acordo com esses dados, em um grande estudo realizado em bipolares idosos comparando escolha de uso entre lítio e valproato, não foi observada mudança de padrão quando foram excluídos os casos de demência (Sajatovic et al., 2005b).

A associação entre o uso do lítio e um melhor perfil cognitivo esteve presente de forma consistente nas análises realizadas. Os grupos com e sem lítio eram

comparáveis exceto por uma maior prevalência de homens e média de idade discretamente inferior no grupo com lítio. Nesta amostra, gênero não estava relacionado a uma maior chance de TCL ou DA, mas idade mais elevada estava relacionada a uma maior chance de DA. Até o momento, idade é o fator de risco melhor estabelecido para Alzheimer. Nesta amostra os pacientes com DA eram em média 4 anos mais velhos do que aqueles sem DA. Desta forma, através de uma regressão logística foi feita a correção para a interferência do fator idade. Na análise estatística com controle da idade, o uso do lítio foi a única variável relacionada de forma significativa ao diagnóstico de DA.

Desta forma, parece plausível que o possível efeito protetor do lítio em bipolares com DA seja através de suas propriedades biológicas intrínsecas. Através desta via, o lítio pode inibir processos cruciais para DA como a superprodução de β -amilóide e hiperfosforilação da tau (Klein e Melton, 1996; Munoz-Montano et al., 1997; Alvarez et al., 1999; Su et al., 2004), talvez prevenindo apoptose (Nonaka et al., 1998) e estimulando a neurogênese no hipocampo (Chen G. et al., 2000). Esta hipótese precisa de confirmação em estudos prospectivos em que sejam feitos controles por parâmetros neuroanatômicos e neurofuncionais dos efeitos a longo prazo do lítio na demência. Com relação a este aspecto, é interessante notar que o tratamento a longo prazo com lítio reverte alterações atróficas no cérebro relacionadas à doença, aumentando neurópilos, substância cinzenta e os níveis de N-acetyl aspartato, indicando um notável efeito neuroprotetor (Moore et al., 2000b; Gray et al., 2003; Strakowski et al., 2005).

Em um estudo recente, Dunn et al. (2005) identificaram no banco de dados de uma clínica geral no Reino Unido todos os casos com diagnóstico de “demência” entre 1992 e 2002 (n=9954) e compararam o número de prescrições de lítio nestes indivíduos com um grupo controle sem o diagnóstico de demência (n=9374). Os autores encontraram mais sujeitos com demência (n=47) do que controles (n=40) expostos ao lítio. No entanto, pacientes com demência têm um risco aumentado para desenvolver mania e depressão (Nilsson et al., 2002) e desta forma tendem a receber tratamento para isso, incluindo o lítio. Além disso, pacientes com transtornos de humor têm um risco aumentado para apresentar demência independentemente do tratamento e normalmente fazem uso contínuo de medicações, incluindo o lítio.

Os efeitos negativos na cognição da terapia a curto prazo com lítio descritos anteriormente são reversíveis e normalmente desaparecem com a redução ou substituição do lítio (Honig et al., 1999; Pachet e Wisniewski, 2003). Estes efeitos devem ser analisados separadamente dos efeitos neuroprotetores em relação à demência da terapêutica com lítio a longo prazo. É interessante notar que em nossa amostra, excluindo os casos de DA, não foram observados efeitos negativos do uso crônico do lítio na cognição, assim como não foram encontradas diferenças entre os grupos com e sem lítio na extensa bateria de testes relacionados à performance neuropsicológica (tabela 15). Isto está de acordo com estudos recentes que demonstram a segurança e tolerabilidade do tratamento com lítio em idosos com transtornos afetivos (Shulman et al., 2005). Finalmente, Kocsis e colaboradores (1993) observaram que os efeitos deletérios do lítio para cognição foram mais importantes em pacientes mais jovens e com doses séricas mais elevadas do lítio.

Desta forma, pode ser que em indivíduos idosos os possíveis efeitos deletérios para cognição sejam compensados por eventos neurotróficos neuroprotetores benéficos a esta população com reserva cognitiva já mais comprometida.

Uma dos grandes desafios deste trabalho foi a interferência das oscilações de humor características do TAB na cognição. Bipolares apresentam depressão e euforia com bastante frequência. Gildengers et al. (2005), encontraram eutímia - Hamilton (1960) e Young (1978) menor que 7 pontos - em apenas 45% do tempo em uma amostra de 31 bipolares com 60 anos de idade ou mais acompanhada por 1 ano e meio. É provável que a amostra do presente estudo tenha um padrão semelhante de oscilações de humor. Na DA espera-se uma piora lenta e progressiva da função cognitiva, mas a DA em bipolares não segue necessariamente este padrão pois tanto a depressão quanto a euforia podem prejudicar a função cognitiva. Desta forma, alguns cuidados precisaram ser tomados. Para a avaliação os pacientes estavam eutímicos e critérios restritivos foram adotados. Durante a aplicação do IQCODE, instrumento utilizado para avaliar declínio cognitivo nos últimos 10 anos, foi dada uma orientação especial para o informante procurar comparar momentos em que o quadro do TAB estava estabilizado. Observa-se a partir dos dados obtidos nos testes neuropsicológicos presentes na tabela 9, que os sujeitos cognitivamente normais, com TCL e DA formaram grupos distintos, muito embora exista uma maior semelhança entre aqueles normais e com TCL.

Em estudos de avaliação neuropsicológica de bipolares idosos, esta amostra de 121 bipolares é uma das maiores encontradas até o momento. Diversas

características desta população são comparáveis às de outros estudos: uma maior prevalência de mulheres (Shulman et al., 2005a; Depp e Jeste, 2004), uma maior proporção do subtipo I de TAB em relação ao II (Moreno e Andrade, 2005), um maior número de episódios depressivos do que maníacos durante a vida (Kupfer et al., 2002) e não houve diferença entre homens e mulheres em relação aos episódios afetivos. Foi semelhante também o número total de psicotrópicos em uso (Kupfer et al., 2002) e a maior proporção de pacientes idosos utilizando lítio (58%) do que outros anticonvulsivantes (Gildengers et al., 2005). A média da idade de início do quadro de TAB - 43,1 ($\pm 15,4$) anos - é bem mais alta do que os 17,5 anos descritos por outros estudos em uma população adulta (Kupfer et al., 2002) mas semelhante a estudos em idosos (Sajatovic et al., 2005b). Isso pode acontecer porque até há algumas décadas atrás muitos casos de TAB não eram diagnosticados - estudos conduzidos antes da década de 80 descreviam uma idade de início média mais elevada (Kupfer et al., 2002). Além disso, em 29% dos bipolares o quadro pode se iniciar após os 50 anos (Sajatovic et al., 2005b). Algumas diferenças foram observadas. O número médio de episódios afetivos por ano nesta amostra (0,85) é mais elevado do que os 0,39 episódios por ano descritos em uma amostra seguida por 26 anos (Angst e Preisig, 1995). Isto pode ser em parte por se tratar de uma amostra composta por sujeitos provenientes de centros especializados em saúde mental, que normalmente mantém em tratamento casos mais graves. Assim, exceto por um maior número médio de episódios afetivos por ano, trata-se de uma amostra semelhante a de outros estudos com bipolares idosos.

Em vista destas evidências de possíveis efeitos neuroprotetores do lítio nesta

amostra de bipolares, pode-se perguntar se outras populações também poderiam se beneficiar do lítio no sentido da prevenção de DA. Há mais de 3 décadas, Dawson et al. (1970, 1972) realizou 2 estudos epidemiológicos em 27 cidades nos Estados Unidos, encontrando uma correlação negativa entre os níveis de lítio na água ingerida e admissões psiquiátricas, sugerindo desta forma que o consumo durante a vida de lítio em doses baixas pode ter um efeito protetor em transtornos do comportamento. Estes dados são intrigantes dentro do contexto deste estudo e incitam pesquisas para aprofundamento desta questão. Estudos epidemiológicos poderiam investigar se a prevalência de demência é menor nas regiões com maior concentração de lítio na água ingerida. Se confirmadas, baixas doses de lítio poderiam fornecer uma forma segura, de baixo custo e facilmente acessível para prevenir DA na população geral.

Para uma melhor avaliação desta associação entre o uso de lítio e DA, seria necessário um seguimento prospectivo das habilidades cognitivas desta população, em especial daqueles sem demência, com instrumentos sensíveis para pequenas perdas e específicos para o diagnóstico da doença de Alzheimer de forma a obter-se a incidência de DA. Uma outra possibilidade de continuação deste estudo seria um ensaio clínico aleatorizado em populações de risco (por exemplo bipolares, sujeitos com TCL) expostos ao não ao lítio e seguidos prospectivamente.

O estudo aqui apresentado é uma exploração inicial da associação entre o uso do lítio e o risco para doença de Alzheimer. Apesar das limitações inerentes à avaliação retrospectiva da exposição a esta medicação, os achados de uma menor

prevalência de DA em sujeitos em uso de lítio são altamente compatíveis com os achados experimentais e trazem novas esperanças para tratamentos preventivos para a doença de Alzheimer.

6. CONCLUSÕES

Pacientes bipolares idosos expostos cronicamente ao tratamento com lítio têm risco diminuído para apresentar Doença de Alzheimer quando comparados com aqueles que não utilizam o lítio.

Pacientes bipolares idosos expostos cronicamente ao tratamento com lítio têm risco semelhante para apresentar Transtorno Cognitivo Leve quando comparados com aqueles que não utilizam o lítio.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agresti A. *Categorical data analysis*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2002
2. Akiskal HS. The distinctive mixed states of bipolar I, II, and III. *Clin Neuropsychopharmacol*. 1992;15(Suppl 1):632A-633A.
3. Almeida OP, Fenner S. Bipolar disorder: similarities and differences between patients with illness onset before and after 65 years of age. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:311-22.
4. Alvarez G, Munoz-Montano JR, Satrustegui J, Avila J, Bogonez E, Diaz-Nido J. Lithium protects cultured neurons against beta-amyloid-induced neurodegeneration. *FEBS Lett*. 1999;453:260-4.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-III-R)*. 3rd ed. revised. Washington (DC): APA; 1987.
6. Angst J, Preisig M. Outcome of a clinical cohort of unipolar, bipolar and schizoaffective patients. Results of a prospective study from 1959 to 1985. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr*. 1995;146:17-23.
7. Associação Brasileira de Anunciantes. *XXXI Estudos Marplan*. São Paulo: Marplan Brasil Representações e Pesquisas Ltda; 1989.
8. Bendz H, Aurell M, Lanke J. A historical cohort study of kidney damage in long-term lithium patients: continued surveillance needed. *Eur Psychiatry*. 2001;16:199-206.
9. Bauer M, Alda M, Priller J, Young LT; International Group For The Study Of

- Lithium Treated Patients (IGSLI). Implications of the neuroprotective effects of lithium for the treatment of bipolar and neurodegenerative disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(Suppl 3):S250-4.
10. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental na população geral: impacto do nível educacional *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52:1-7.
 11. Beyer JL, Kuchibhatla M, Looney C, Engstrom E, Cassidy F, Krishnan KR. Social support in elderly patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2003;5:22-7.
 12. Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne ME, Moo-Young M, Cassidy F, Macfall J, Krishnan KR. Hippocampal volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004;12:613-20.
 13. Bijur GN, De Sarno P, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3beta facilitates staurosporine- and heat shock-induced apoptosis. Protection by lithium. *J Biol Chem*. 2000;275:7583-90.
 14. Black SA, Espino DV, Mahurin R, Lichtenstein MJ, Hazuda HP, Fabrizio D, Ray LA, Markides KS. The influence of noncognitive factors on the Mini-Mental State Examination in older Mexican-Americans: findings from the Hispanic EPESE. Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly. *J Clin Epidemiol*. 1999;52:1095-102.
 15. Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry*. 1968;114:797-811.
 16. Bottino, CM, Almeida OP, Tamai S, Forlenza OV, Scalco MZ, Carvalho IA.

CAMDEX The Cambridge examination for mental disorders of the elderly.

Edição Brasileira. Tradução e adaptação para o português com autorização da Cambridge University Press; 1999.

17. Braak E, Braak H, Mandelkow EM. A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1994;87:554-67.
18. Busciglio J, Lorenzo A, Yeh J, Yankner BA. beta-amyloid fibrils induce tau phosphorylation and loss of microtubule binding. *Neuron*. 1995;14:879-88.
19. Burt T, Prudic J, Peyser S, Clark J, Sackeim HA. Learning and memory in bipolar and unipolar major depression: effects of aging. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 2000;13:246-53.
20. Bustamante SE, Bottino CM, Lopes MA, Azevedo D, Hototian SR, Litvoc J, Jacob Filho W. Instrumentos combinados na avaliação de demência em idosos: resultados preliminares. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61:601-6.
21. Cavanagh JT, Van Beck M, Muir W, Blackwood DH. Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *Br J Psychiatry*. 2002;180:320-6.
22. Chen G, Huang LD, Jiang YM, Manji HK. The mood-stabilizing agent valproate inhibits the activity of glycogen synthase kinase-3. *J Neurochem*. 1999a;72:1327-30.
23. Chen G, Zeng WZ, Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Zhao ZH, Manji HK. The mood-stabilizing agents lithium and valproate robustly increase the levels of the neuroprotective protein bcl-2 in the CNS. *J Neurochem*. 1999b;72:879-82.

24. Chen G, Rajkowska G, Du F, Seraji-Bozorgzad N, Manji HK. Enhancement of hippocampal neurogenesis by lithium. *J Neurochem*. 2000;75:1729-34.
25. Chen RW, Chuang DM. Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *J Biol Chem*. 1999;274:6039-42.
26. Chen ST, Altshuler LL, Melnyk KA, Erhart SM, Miller E, Mintz J. Efficacy of lithium vs. valproate in the treatment of mania in the elderly: a retrospective study. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:181-6.
27. Chuang DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit Rev Neurobiol*. 2004;16:83-90.
28. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2002;180:313-9.
29. Dawson EB, Moore TD, McGanity WJ. The mathematical relationship of drinking water lithium and rainfall to mental hospital admission. *Dis Nerv Syst*. 1970;31:811-20.
30. Dawson EB, Moore TD, McGanity WJ. Relationship of lithium metabolism to mental hospital admission and homicide. *Dis Nerv Syst*. 1972;33:546-56.
31. Depp CA, Jeste DV. Bipolar disorder in older adults: a critical review. *Bipolar Disord*. 2004;6:343-67.
32. Del-Ser T, Morales JM, Barquero MS, Canton R, Bermejo F. Application of a Spanish version of the "Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly" in the clinical assessment of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997;11:3-8.

33. Dickson TC, Vickers JC. The morphological phenotype of beta-amyloid plaques and associated neuritic changes in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2001;105:99-107.
34. Dhingra U, Rabins PV. Mania in the elderly: a 5-7 year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39:581-3.
35. Dunn N, Holmes C, Mullee M. Does lithium therapy protect against the onset of dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2005;19:20-2.
36. Eastham JH, Jeste DV, Young RC. Assessment and treatment of bipolar disorder in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12:205-24.
37. Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8:207-12.
38. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA, Gage FH. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med*. 1998;4:1313-7.
39. Fahy S, Lawlor BA. Lithium use in octogenarians. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1000-3.
40. Fassbender K, Masters C, Beyreuther K. Alzheimer's disease: molecular concepts and therapeutic targets. *Naturwissenschaften*. 2001;88:261-7.
41. Ferrier IN, Stanton BR, Kelly TP, Scott J. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 1999;175:246-51.
42. Ferrier IN, Thompson JM. Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *Br J Psychiatry*. 2002;180:293-5.
43. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical

- method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-98.
44. Forlenza OV, Spink JM, Dayanandan R, Anderton BH, Olesen OF, Lovestone S. Muscarinic agonists reduce tau phosphorylation in non-neuronal cells via GSK-3 β inhibition and in neurons. *J Neural Transm.* 2000;107:1201-12.
 45. Gray NA, Zhou R, Du J, Moore GJ, Manji HK. The use of mood stabilizers as plasticity enhancers in the treatment of neuropsychiatric disorders. *J Clin Psychiatry.* 2003;64(Suppl 5):3-17.
 46. Gildengers AG, Butters MA, Seligman K, McShea M, Miller MD, Mulsant BH, Kupfer DJ, Reynolds CF 3rd. Cognitive functioning in late-life bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 2004;161:736-8.
 47. Gildengers AG, Mulsant BH, Begley AE, McShea M, Stack JA, Miller MD, Fagiolini A, Kupfer DJ, Young RC, Reynolds CF 3rd. A pilot study of standardized treatment in geriatric bipolar disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13:319-23.
 48. Gould TD, Chen G, Manji HK. In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29:32-8.
 49. Grimes CA, Jope RS. The multifaceted roles of glycogen synthase kinase 3 β in cellular signaling. *Prog Neurobiol.* 2001;65:391-426.
 50. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, Du Boulay GH, McAllister VL, Marshall J, Russell RW, Symon L. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol.* 1975;32:632-7.

51. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
52. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci*. 1997;20:154-9.
53. Harvey PD, Powchik P, Parrella M, White L, Davidson M. Symptom severity and cognitive impairment in chronically hospitalised geriatric patients with affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1997;170:369-74.
54. Head L, Denning T. Lithium in the over-65s: who is taking it and who is monitoring it? A survey of older adults on lithium in the Cambridge Mental Health Services catchment area. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13:164-71.
55. Herrera Jr E, Caramelli P, Silveira AN, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alz Dis Assoc Dis*. 2002;16:103-8.
56. Hodkinson HM. Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing*. 1972;1:233-8.
57. Hong M, Chen DC, Klein PS, Lee VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *J Biol Chem*. 1997;272:25326-32.
58. Honig A, Arts BM, Ponds RW, Riedel WJ. Lithium induced cognitive side-effects in bipolar disorder: a qualitative analysis and implications for daily practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 1999;14:167-71.
59. Huppert FA, Brayne C, Gill C, Paykel ES, Beardsall L. CAMCOG--a concise neuropsychological test to assist dementia diagnosis: socio-demographic determinants in an elderly population sample. *Br J Clin Psychol*.

- 1995;34:529-41.
60. Hye A, Kerr F, Archer N, Foy C, Poppe M, Brown R, Hamilton G, Powell J, Anderton B, Lovestone S. Glycogen synthase kinase-3 is increased in white cells early in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2005;373:1-4.
 61. Jin N, Kovacs AD, Sui Z, Dewhurst S, Maggirwar SB. Opposite effects of lithium and valproic acid on trophic factor deprivation-induced glycogen synthase kinase-3 activation, c-Jun expression and neuronal cell death. *Neuropharmacology*. 2005;48:576-83.
 62. Joffe RT, MacDonald C, Kutcher SP. Lack of differential cognitive effects of lithium and carbamazepine in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8:425-8.
 63. Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry*. 1999;4:117-28.
 64. Jorm AF, Jacomb PA. The Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): socio-demographic correlates, reliability, validity and some norms. *Psychol Med*. 1989;19:1015-22.
 65. Jorm AF. A short form of the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE): development and cross-validation. *Psychol Med*. 1994;24:145-53.
 66. Jorm AF. Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology*. 2000;46:219-27.
 67. Josefson D. Scientists raise possibility of vaccine for Alzheimer's disease. *BMJ*. 1999;319:145.
 68. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier

- DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:794-8.
69. Kando JC, Tohen M, Castillo J, Zarate CA Jr. The use of valproate in an elderly population with affective symptoms. *J Clin Psychiatry*. 1996;57:238-40.
 70. Kessing LV. Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychol Med*. 1998;28:1027-38.
 71. Kessing LV, Olsen EW, Mortensen PB, Andersen PK. Dementia in affective disorder: a case-register study. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100:176-85.
 72. Kessing LV, Nilsson FM. Increased risk of developing dementia in patients with major affective disorders compared to patients with other medical illnesses. *J Affect Disord*. 2003;73:261-9.
 73. Kessing LV, Andersen PK. Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1662-6.
 74. Kessler RC, Rubinow DR, Holmes C, Abelson JM, Zhao S. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychol Med*. 1997;27:1079-89.
 75. Khan A, Ginsberg LD, Asnis GM, Goodwin FK, Davis KH, Krishnan AA, Adams BE. Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1483-90.
 76. Klein PS, Melton DA. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996;93:8455-9.

77. Kocsis JH, Shaw ED, Stokes PE, Wilner P, Elliot AS, Sikes C, Myers B, Manevitz A, Parides M. Neuropsychologic effects of lithium discontinuation. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13:268-75.
78. Kozlovsky N, Amar S, Belmaker RH, Agam G. Psychotropic drugs affect Ser9-phosphorylated GSK-3 β protein levels in rodent frontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2005;28:1-6
79. Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:120-5.
80. Le WD, Xie WJ, Kong R, Appel SH. Beta-amyloid-induced neurotoxicity of a hybrid septal cell line associated with increased tau phosphorylation and expression of beta-amyloid precursor protein. *J Neurochem*. 1997;69:978-85.
81. Li X, Lu F, Tian Q, Yang Y, Wang Q, Wang JZ. Activation of glycogen synthase kinase-3 induces Alzheimer-like tau hyperphosphorylation in rat hippocampus slices in culture. *J Neural Transm*. 2006;113:93-102.
82. Lovestone S, Reynolds CH. The phosphorylation of tau: a critical stage in neurodevelopment and neurodegenerative processes. *Neuroscience*. 1997;78:309-24.
83. Lovestone S, Davis DR, Webster MT, Kaech S, Brion JP, Matus A, Anderton BH. Lithium reduces tau phosphorylation: effects in living cells and in neurons at therapeutic concentrations. *Biol Psychiatry*. 1999;45:995-1003.
84. Lu R, Song L, Jope RS. Lithium attenuates p53 levels in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neuroreport*. 1999;10:1123-5.
85. Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective

- protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(Suppl 9):82-96.
86. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, Gilliam F, Faught E. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 1999;52:321-7.
 87. Martinez-Aran A, Vieta E, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J, Reinares M, Benabarre A, Goikolea JM, Brugue E, Daban C, Salamero M. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disord*. 2004;6:224-32.
 88. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-44.
 89. Moore GJ, Bebhuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*. 2000a;356:1241-2.
 90. Moore GJ, Bebhuk JM, Hasanat K, Chen G, Seraji-Bozorgzad N, Wilds IB, Faulk MW, Koch S, Glitz DA, Jolkovsky L, Manji HK. Lithium increases N-acetyl-aspartate in the human brain: in vivo evidence in support of bcl-2's neurotrophic effects? *Biol Psychiatry*. 2000b;48:1-8.
 91. Moreno DH, Andrade LH. The lifetime prevalence, health services utilization and risk of suicide of bipolar spectrum subjects, including subthreshold categories in the Sao Paulo ECA study. *J Affect Disord*. 2005;87:231-41.
 92. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G,

- Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-65.
93. Morris JC, Rubin EH. Clinical diagnosis and course of Alzheimer's disease. *Psychiatr Clin North Am*. 1991;14:223-36.
 94. Munoz-Montano JR, Moreno FJ, Avila J, Diaz-Nido J. Lithium inhibits Alzheimer's disease-like tau protein phosphorylation in neurons. *FEBS Lett*. 1997;411:183-8.
 95. Nagy Z, Esiri MM, Jobst KA, Morris JH, King EM, McDonald B, Litchfield S, Smith A, Barnettson L, Smith AD. Relative roles of plaques and tangles in the dementia of Alzheimer's disease: correlations using three sets of neuropathological criteria. *Dementia*. 1995;6:21-31.
 96. Nilsson FM, Kessing LV, Sorensen TM, Andersen PK, Bolwig TG. Enduring increased risk of developing depression and mania in patients with dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:40-4.
 97. Noble W, Planel E, Zehr C, Olm V, Meyerson J, Suleman F, Gaynor K, Wang L, LaFrancois J, Feinstein B, Burns M, Krishnamurthy P, Wen Y, Bhat R, Lewis J, Dickson D, Duff K. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:6990-5
 98. Nonaka S, Chuang DM. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport*. 1998;9:2081-4.
 99. Nonaka S, Hough CJ, Chuang DM. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by

- inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:2642-7.
100. Organização Mundial de Saúde. *Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10: Descrições Clínicas e Diretrizes Diagnósticas*. Tradução de Dorgival Caetano. Porto Alegre: Artes Médicas; 1993.
 101. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* (Berl). 2003;170:225-34.
 102. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56:303-8.
 103. Petersen RC . Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-194.
 104. Phiel CJ, Klein PS. Molecular targets of lithium action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2001;41:789-813.
 105. Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, Klein PS. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *Nature*. 2003;423:435-9.
 106. Richard F, Amouyel P. Genetic susceptibility factors for Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol*. 2001;412:1-12.
 107. Roh MS, Eom TY, Zmijewska AA, De Sarno P, Roth KA, Jope RS. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *Biol Psychiatry*. 2005;57:278-86.
 108. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A. Vascular dementia:

- diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250-60.
109. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, Goddard R. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry*. 1986;149:698-709.
 110. Rubinsztein JS, Michael A, Paykel ES, Sahakian BJ. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. *Psychol Med*. 2000;30:1025-36.
 111. Russ C, Lovestone S, Powell JF. Identification of sequence variants and analysis of the role of the glycogen synthase kinase 3 beta gene and promoter in late onset Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2001;6:320-4.
 112. Ryves WJ, Dajani R, Pearl L, Harwood AJ. Glycogen synthase kinase-3 inhibition by lithium and beryllium suggests the presence of two magnesium binding sites. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:967-72.
 113. Ryves WJ, Harwood AJ. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;280(3):720-5.
 114. Sajatovic M, Ramirez LF, Belton J, McCormick R. Health resource utilization and clinical outcomes with risperidone therapy in patients with serious mental illness. *Compr Psychiatry*. 1999;40:198-202.
 115. Sajatovic M, Madhusoodanan S, Coconcea N. Managing bipolar disorder in the elderly: defining the role of the newer agents. *Drugs Aging*. 2005a;22:39-54.

116. Sajatovic M, Bingham CR, Campbell EA, Fletcher DF. Bipolar disorder in older adult inpatients. *J Nerv Ment Dis*. 2005b;193:417-9.
117. Salmon DP, Riekkinen PJ, Katzman R, Zhang MY, Jin H, Yu E. Cross-cultural studies of dementia. A comparison of mini-mental state examination performance in Finland and China. *Arch Neurol*. 1989;46:769-72.
118. Shulman KI, Herrmann N. The nature and management of mania in old age. *Psychiatr Clin North Am*. 1999;22:649-65.
119. Shulman KI, Rochon P, Sykora K, Anderson G, Mamdani M, Bronskill S, Tran CT. Changing prescription patterns for lithium and valproic acid in old age: shifting practice without evidence. *BMJ*. 2003;326:960-1.
120. Shulman KI, Sykora K, Gill SS, Mamdani M, Anderson G, Marras C, Wodchis WP, Lee PE, Rochon P. New thyroxine treatment in older adults beginning lithium therapy: implications for clinical practice. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005a;13:299-304.
121. Shulman KI, Sykora K, Gill S, Mamdani M, Bronskill S, Wodchis WP, Anderson G, Rochon P. Incidence of delirium in older adults newly prescribed lithium or valproate: a population-based cohort study. *J Clin Psychiatry*. 2005b;66:424-7.
122. Sapin LR, Berrettini WH, Nurnberger JI Jr, Rothblat LA. Mediation factors underlying cognitive changes and laterality in affective illness. *Biol Psychiatry*. 1987;22:979-86.
123. Smigan L, Perris C. Memory functions and prophylactic treatment with lithium. *Psychol Med*. 1983;13:529-36.
124. Snowden J. The relevance of guidelines for treatment mania in old age. *Int J*

- Geriatr Psychiatry*. 2000;15:779-83.
125. Sproule BA, Hardy BG, Shulman KI. Differential pharmacokinetics of lithium in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;16:165-77.
 126. Squire LR, Judd LL, Janowsky DS, Huey LY. Effects of lithium carbonate on memory and other cognitive functions. *Am J Psychiatry*. 1980;137:1042-6.
 127. Stein RA, Strickland TL. A review of the neuropsychological effects of commonly used prescription medications. *Arch Clin Neuropsychol*. 1998;13:259-84.
 128. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord*. 2000;60:147-57.
 129. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10:105-16.
 130. Su Y, Ryder J, Li B, Wu X, Fox N, Solenberg P, Brune K, Paul S, Zhou Y, Liu F, Ni B. Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-beta precursor protein processing. *Biochemistry*. 2004;43:6899-908.
 131. Sun X, Sato S, Murayama O, Murayama M, Park JM, Yamaguchi H, Takashima A. Lithium inhibits amyloid secretion in COS7 cells transfected with amyloid precursor protein C100. *Neurosci Lett*. 2002;321:61-4.
 132. Tatebayashi Y, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Dynamic regulation of expression and phosphorylation of tau by fibroblast growth factor-2 in neural progenitor cells from adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1999;19:5245-54.

133. Thompson JM, Gallagher P, Hughes JH, Watson S, Gray JM, Ferrier IN, Young AH. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. *Br J Psychiatry*. 2005;186:32-40.
134. Tueth MJ, Murphy TK, Evans DL. Special considerations: use of lithium in children, adolescents, and elderly populations. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(Suppl 6):66-73.
135. van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-6.
136. van Hout H, Teunisse S, Derix M, Poels P, Kuin Y, Vernooij-Dassen M, Grol R, Hoefnagels W. CAMDEX, can it be more efficient? Observational study on the contribution of four screening measures to the diagnosis of dementia by a memory clinic team. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:64-9.
137. Wei H, Leeds PR, Qian Y, Wei W, Chen R, Chuang D. beta-amyloid peptide-induced death of PC 12 cells and cerebellar granule cell neurons is inhibited by long-term lithium treatment. *Eur J Pharmacol*. 2000;392:117-23.
138. Wilder-Willis KE, Sax KW, Rosenberg HL, Fleck DE, Shear PK, Strakowski SM. Persistent attentional dysfunction in remitted bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2001;3:58-62.
139. Williams RS, Harwood AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci*. 2000;21:61-4.
140. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, Nordberg A, Backman L, Albert M, Almkvist O, Arai H, Basun H, Blennow K, de Leon M, DeCarli C, Erkinjuntti T, Giacobini E, Graff C, Hardy J, Jack

- C, Jorm A, Ritchie K, van Duijn C, Visser P, Petersen RC. Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240-6.
141. Wilkinson D, Holmes C, Woolford J, Stammers S, North J. Prophylactic therapy with lithium in elderly patients with unipolar major depression. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:619-22.
 142. World Health Organization. The CID-10 classification of mental and behavioural disorders. Geneva, World Health Organization, 1992.
 143. Young RC. Bipolar mood disorders in the elderly. *Psychiatr Clin North Am*. 1997;20:121-36.
 144. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429-35.
 145. Yuan PX, Huang LD, Jiang YM, Gutkind JS, Manji HK, Chen G. The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *J Biol Chem*. 2001;276:31674-83.
 146. Zaudig M, Mittelhammer J, Hiller W, Pauls A, Thora C, Morinigo A, Mombour W. SIDAM - A structured interview for the diagnosis of dementia of the Alzheimer type, multi-infarct dementia and dementias of other aetiology according to ICD-10 and DSM-III-R. *Psychol Med*. 1991;21:225-36.

APÊNDICE

I. PARTICIPAÇÃO EM CONGRESSOS E CURSOS:

Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Análise Descritiva do Desempenho Cognitivo de Indivíduos Idosos Segundo o Mini-exame do Estado Mental e a Escala de Avaliação Cognitiva CAMCOG. (pôster) XX Congresso Brasileiro de Psiquiatria 2002, Florianópolis.

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Estudo de Prevalência de Demência em Pacientes Idosos com Transtorno Afetivo Bipolar. (pôster premiado) *Arquivos de Neuro-psiquiatria*. 2003;61(Suppl 2):17. IV Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas 2003, Rio de Janeiro.

Nunes PV, Wacker P, Forlenza OV, Gattaz WF. The influence of lithium on the risk of Alzheimer's Disease. (pôster) 9th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders 2004, Philadelphia.

IX Simpósio de atualização em Psiquiatria Geriátrica: "Demência, Depressão e suas Interfaces" 2005, São Paulo.

Nunes PV, Forlenza OV, Wacker P, Gattaz WF. The influence of lithium on the risk of Alzheimer's Disease. (pôster) 2º Simpósio "Avanços em Pesquisas Médicas dos Laboratórios de Investigação Médica do HC-FMUSP" 2005, São Paulo.

Nunes PV, Wacker P, Zung S, Forlenza OV, Gattaz WF. The influence of lithium on the risk of Alzheimer's disease. (pôster) 6th International Conference on Bipolar Disorder 2005, Pittsburg.

Nunes PV, Wacker P, Forlenza OV, Gattaz WF. A influência do lítio no risco para a Doença de Alzheimer. (apresentação oral) V Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas 2005, Ribeirão Preto.

Nunes PV, Radanovic M, Wacker P, Gallucci Neto J, Tamellini MG, Borelli D, Satler B, Schmidt M, Forlenza OV. CAMCOG como instrumento de rastreio diagnóstico para TCL e Demência em indivíduos brasileiros. (apresentação oral) V Reunião de Pesquisadores em Doença de Alzheimer e Desordens Relacionadas 2005, Ribeirão Preto.

II. PUBLICAÇÕES E ARTIGOS SUBMETIDOS À PUBLICAÇÃO

Nunes PV, Wacker P, Forlenza OV, Gattaz WF. O uso do lítio em idosos: evidências de sua ação neuroprotetora. *Rev Psiquiatria Clínica*. 2002;29:248-257.

Pilcher H. Lithium may fend off Alzheimer's disease - Manic depression therapy could prevent brain degeneration. *News@Nature* [periódico online] 2004 jul 27. Disponível em <http://www.nature.com/news>

Leite F. Lítio pode virar arma contra Alzheimer. *Folha de São Paulo*, São Paulo. 2005 out 10; Seção A:17.

Nunes PV. Transtorno Bipolar em Idosos. In: Moreno RA, Moreno DH. *Da Psicose Maníaco-Depressiva ao Espectro Bipolar*. São Paulo: Segmento Farma

Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lithium may protect euthymic bipolar patients against Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. Submissão número 510639 de 29/11/05.