



HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSIQUIATRIA

GABRIEL DE OLIVEIRA PANITZ

LÍTIO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Porto Alegre

2023

GABRIEL DE OLIVEIRA PANITZ

LÍTIO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR:
UMA REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Residência
apresentado ao Programa de Residência
Médica em Psiquiatria do Hospital de Clínicas
de Porto Alegre como requisito parcial para a
obtenção do título de especialista em
Psiquiatria

Orientador(a): Ives Cavalcante Passos

Porto Alegre

2023

CIP - Catalogação na Publicação

Panitz, Gabriel
LÍTIO E PREVENÇÃO DO SUICÍDIO EM PACIENTES COM
TRANSTORNO BIPOLAR: UMA REVISÃO NARRATIVA DA
LITERATURA / Gabriel Panitz. -- 2023.
24 f.
Orientador: Ives Cavalcante Passos.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência
Médica, Porto Alegre, BR-RS, 2023.

1. Transtorno Bipolar. 2. Lítio. 3. Suicídio. I.
Cavalcante Passos, Ives, orient. II. Título.

RESUMO

Título: Lítio e Prevenção do Suicídio em Pacientes com Transtorno Bipolar: Uma Revisão Narrativa da Literatura

CONTEXTO: O suicídio é uma preocupação significativa de saúde pública, com uma estimativa de 785.000 mortes anualmente em todo o mundo. A incidência de tentativas de suicídio é alarmante, particularmente entre indivíduos com transtorno bipolar, onde o risco é de até 30 vezes maior do que na população geral. Esta revisão visa sintetizar as evidências atuais sobre os efeitos anti-suicidas do lítio, especialmente em pacientes com transtorno bipolar, nos quais se suspeita ter maior impacto. **MÉTODOS:** Foi realizada uma revisão abrangente da literatura, com ênfase nos estudos que examinaram a relação entre o uso de lítio e a prevenção do suicídio no transtorno bipolar. A revisão incluiu meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais, com ênfase particular na comparação da eficácia do lítio com placebo e outros tratamentos usuais. **RESULTADOS:** O lítio é reconhecido por seu potencial na prevenção do suicídio há vários anos. No entanto, continuam os debates sobre a sua real eficácia neste sentido. Meta-análises de Cipriani et al. (2013) e Riblet et al. (2017, 2022) forneceram resultados mistos. Enquanto Cipriani et al. encontraram o lítio mais eficaz do que o placebo na redução do risco de suicídio, os achados de Riblet et al. não foram estatisticamente significativos, embora indicassem uma tendência favorável ao lítio. Estudos observacionais de grandes amostras populacionais suportaram a eficácia do lítio na redução do risco de suicídio, destacando a necessidade de dados observacionais em larga escala para complementar os achados de ECRs. A revisão também discutiu a complexidade do risco de suicídio no transtorno bipolar, influenciado por fatores como histórico psiquiátrico, histórico familiar, abuso de substâncias e transtornos de personalidade comórbidos. **DISCUSSÃO:** A eficácia do lítio na redução do comportamento suicida provavelmente se deve, em parte, ao seu impacto sobre a agressividade e impulsividade, traços comuns no transtorno bipolar associados a um maior risco de suicídio. No entanto, demonstrar diferenças significativas entre o lítio e outros tratamentos ou placebo em ECRs permanece um desafio devido à baixa incidência basal de suicídio e limitações metodológicas. **CONCLUSÃO:** Embora as evidências de ECRs e meta-análises sejam mistas, estudos observacionais sugerem um papel benéfico do lítio na prevenção do suicídio, particularmente no transtorno bipolar. A revisão sublinha a importância de considerar o lítio como parte de uma estratégia de tratamento abrangente para o transtorno bipolar, ao mesmo tempo que reconhece a necessidade de mais pesquisas para entender completamente seus potenciais efeitos anti-suicidas. Os achados também destacam a complexidade da avaliação do risco de suicídio no transtorno bipolar e a necessidade de intervenções personalizadas que contemplem a sua natureza multifacetada.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar, Suicídio, Lítio, Saúde Mental, Saúde Pública, Revisão, Revisão Narrativa

ABSTRACT

Title: Lithium and Suicide Prevention in Patients with Bipolar Disorder: A Narrative Review of the Literature

CONTEXT: Suicide is a significant public health concern, with an estimated 785,000 deaths annually worldwide. The incidence of suicide attempts is particularly alarming among individuals with bipolar disorder, where the risk is up to 30 times higher than in the general population. This review aims to synthesize current evidence on the anti-suicidal effects of lithium, especially in patients with bipolar disorder, where it is suspected to have a greater impact. **METHODS:** A comprehensive literature review was conducted, focusing on studies examining the relationship between lithium use and suicide prevention in bipolar disorder. The review included meta-analyses, randomized clinical trials (RCTs), and observational studies, with particular emphasis on comparing the efficacy of lithium with placebo and other standard treatments. **RESULTS:** Lithium has been recognized for its potential in suicide prevention for several years. However, debates continue about its actual effectiveness in this regard. Meta-analyses by Cipriani et al. (2013) and Riblet et al. (2017, 2022) provided mixed results. While Cipriani et al. found lithium more effective than placebo in reducing suicide risk, Riblet et al.'s findings were not statistically significant, although they indicated a favorable trend towards lithium. Observational studies of large population samples supported the efficacy of lithium in reducing suicide risk, highlighting the need for large-scale observational data to complement RCT findings. The review also discussed the complexity of suicide risk in bipolar disorder, influenced by factors such as psychiatric history, family history, substance abuse, and comorbid personality disorders. **DISCUSSION:** Lithium's efficacy in reducing suicidal behavior is likely due, in part, to its impact on aggression and impulsivity, traits common in bipolar disorder associated with a higher risk of suicide. However, demonstrating significant differences between lithium and other treatments or placebo in RCTs remains a challenge due to the low baseline incidence of suicide and methodological limitations. **CONCLUSION:** Although evidence from RCTs and meta-analyses is mixed, observational studies suggest a beneficial role for lithium in suicide prevention, particularly in bipolar disorder. The review underscores the importance of considering lithium as part of a comprehensive treatment strategy for bipolar disorder, while recognizing the need for further research to fully understand its potential anti-suicidal effects. The findings also highlight the complexity of assessing suicide risk in bipolar disorder and the need for personalized interventions that consider its multifaceted nature.

Keywords: Bipolar Disorder, Suicide, Lithium, Mental Health, Public Health, Review, Narrative Review

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
1.1	JUSTIFICATIVA	8
1.2	OBJETIVOS	9
1.2.1	Objetivo geral	9
1.2.2	Objetivos específicos	9
2	MÉTODOS	10
3	REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO	11
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	19
	REFERÊNCIAS	20

1 INTRODUÇÃO

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorrem aproximadamente 785.000 mortes por suicídio anualmente, com uma taxa de incidência de 10,6 por 100.000 habitantes em 2016. A relação entre tentativas de suicídio e mortes é alarmante: para cada óbito, estima-se que haja cerca de 20 tentativas. Dentre as faixas etárias, a incidência de tentativas de suicídio é mais elevada entre jovens de 18 a 34 anos, e as mulheres tentam suicídio com mais frequência do que os homens(1,2). No entanto, as taxas de mortalidade por suicídio são 2 a 3 vezes maiores entre os homens, em grande parte devido à escolha de métodos mais letais. Ideações suicidas são mais comuns do que comportamentos suicidas, com prevalências relatadas de 9,2% para ideias suicidas e 3,1% para planos suicidas(2,3).

A multiplicidade de fatores biopsicossociais que elevam o risco de suicídio exige atenção no âmbito da saúde pública(4–6). Grupos com alto risco necessitam de atenção especializada e contínua. Distúrbios psiquiátricos, em particular o Transtorno Bipolar, aumentam significativamente a probabilidade de tentativas de suicídio(7). Estudos apontam que o risco de suicídio em pacientes bipolares pode ser até 30 vezes maior comparado ao da população geral(8). Cerca de 34% dos indivíduos com transtorno bipolar tentam suicídio ao longo da vida e estima-se que 15% a 20% das pessoas com transtorno bipolar morram por suicídio, ressaltando a urgência de intervenções direcionadas e eficazes nesta população(9).

O transtorno bipolar é uma condição psiquiátrica crônica caracterizada por episódios recorrentes de depressão e mania ou hipomania(7). Episódios de mania e hipomania são caracterizados como períodos distintos de humor elevado ou irritabilidade, energia aumentada e atividade intensificada que representam uma mudança notável no comportamento. O Transtorno Bipolar do Tipo I é caracterizado por episódios maníacos que geralmente são graves e necessitam de hospitalização, enquanto o Transtorno Bipolar do Tipo II é caracterizado por episódios hipomaniacos, que, embora mais leves, ainda podem afetar significativamente as relações interpessoais, a situação financeira e a saúde física do indivíduo(7). O transtorno tem início típico entre os 15 e 25 anos de idade e afeta aproximadamente 2% da população mundial. Somente nos Estados Unidos, estima-se que cerca de 8 milhões de adultos tenham essa doença, ressaltando sua importância global(10) e a necessidade de tratamentos efetivos.

Nesse cenário, o lítio tem sido apontado como um agente potencial na prevenção de suicídios há vários anos(11), mas ainda existe um debate sobre sua real eficácia nesse

aspecto(11,12). Em sua meta-análise, Cipriani et al (2013) demonstrou que o lítio tinha maior potencial antissuicida em comparação ao placebo(13). Por sua vez, Riblet et al (2017), apesar de encontrar diminuição no risco de suicídio em pacientes tratados com lítio, seus resultados não obtiveram relevância estatística(12). Em 2022, atualizando seus resultados anteriores em uma nova meta-análise com sete ensaios clínicos randomizados comparando lítio com placebo ou tratamento usual, Riblet et al identificaram efeitos antissuicidas em favor do lítio, porém os resultados novamente não foram estatisticamente relevantes(14).

Diante da imperativa necessidade de se aprofundar a investigação sobre o papel do lítio como estratégia antissuicida, a presente revisão tem como objetivo resumir as principais evidências atuais no que concerne ao efeito antissuicida do Lítio, com foco especial nos resultados com pacientes com Transtorno Bipolar, nos quais se suspeita que o efeito antissuicida do Lítio possa ser mais pronunciado.

1.1 JUSTIFICATIVA

O presente trabalho se justifica pela necessidade de compreender e aprimorar as estratégias de prevenção do suicídio, especialmente em pacientes com transtorno bipolar, uma população que apresenta um risco significativamente elevado de comportamentos suicidas

Neste contexto, o lítio, um estabilizador de humor tradicionalmente usado no tratamento do transtorno bipolar, tem sido associado a uma redução no risco de suicídio, conforme sugerido por diversos estudos e meta-análises. No entanto, a literatura ainda apresenta resultados divergentes entre os estudos, o que gera debates contínuos sobre a eficácia real do lítio como agente anti-suicida.

Portanto, este trabalho tem como objetivo contribuir para o entendimento atual, oferecendo uma revisão narrativa abrangente e atualizada sobre o papel do lítio na prevenção do suicídio em pacientes com transtorno bipolar. Ao fazer isso, busca-se agregar ao conhecimento existente sobre os benefícios potenciais do lítio, orientar a prática clínica e informar as políticas de saúde pública, com o intuito de melhorar os resultados de saúde mental e atenuar a carga do suicídio nesta população vulnerável.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

O objetivo geral deste trabalho é investigar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre o impacto do lítio na prevenção do suicídio, com ênfase em pacientes com transtorno bipolar. Pretende-se analisar de forma abrangente os dados provenientes de estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados e meta-análises, com o intuito de avaliar a eficácia do lítio comparativamente a outros tratamentos e ao placebo.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Avaliar a eficácia do lítio na redução do risco de suicídio e no comportamento suicida em pacientes com transtorno bipolar, comparando-o com outros tratamentos farmacológicos e com placebo.
2. Investigar os mecanismos pelos quais o lítio pode influenciar o comportamento suicida, incluindo seu impacto sobre a impulsividade e agressividade, comuns em pacientes com transtorno bipolar.
3. Discutir as implicações dos achados para a prática clínica, visando aprimorar as estratégias de prevenção do suicídio em pacientes com transtorno bipolar.
4. Identificar lacunas na literatura existente e sugerir direções para pesquisas futuras, com o objetivo de aprofundar o entendimento sobre a relação entre o lítio e a prevenção do suicídio.

2 MÉTODOS

Foi realizada uma revisão abrangente da literatura, com ênfase nos estudos que examinaram a relação entre o uso de lítio e a prevenção do suicídio no transtorno bipolar. A revisão incluiu meta-análises, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e estudos observacionais, com ênfase particular na comparação da eficácia do lítio com placebo e outros tratamentos usuais.

3 REVISÃO DA LITERATURA E DISCUSSÃO

3.1 Contextualização do Transtorno Bipolar e Suicídio

Segundo a revisão de Miller e Black(8), a vulnerabilidade ao suicídio em pacientes com transtorno bipolar é influenciada tanto pelas características individuais da patologia quanto pelo estágio em que se encontram(8). Nota-se uma incidência elevada de tentativas de suicídio no início do transtorno, particularmente durante o primeiro episódio depressivo e nas etapas iniciais da doença, em comparação com períodos subsequentes(8,15,16). A tendência ao suicídio está mais associada às fases depressivas e aos episódios mistos. Episódios depressivos graves são os que mais predisõem ao risco de suicídio, seguidos pelos episódios mistos, enquanto os episódios maníacos apresentam o menor risco. Pacientes com ciclagem rápida parecem ter riscos superiores aos que não apresentam essa característica. Observa-se que o risco de suicídio se intensifica em pacientes com um histórico mais prolongado de transtorno bipolar e com um tempo maior sem receber tratamento adequado, uma condição muitas vezes associada à maior ocorrência e duração dos episódios depressivos(8,17). Indivíduos com transtorno bipolar passam a maior parte da vida com sintomas da doença, em grande parte episódios depressivos ou sintomas depressivos menos intensos, mas persistentes, levando ao aumento no risco de comportamento suicida. Estados mistos com uma predominância de sintomas depressivos também estão fortemente ligados a um aumento no risco de suicídio(8,18). Acredita-se que a proporção de tentativas de suicídio e suicídios completos no transtorno bipolar seja de 3:1, em comparação a 35:1 da população em geral, o que está associado ao fato de que pacientes com transtorno bipolar tendem a se utilizar de métodos mais letais(8,19).

Compreender os fatores de risco para o suicídio em pessoas com transtorno bipolar é complexo e abrangente. Os principais desafios enfrentados pelos pesquisadores normalmente são o tamanho das amostras e o surgimento de resultados conflitantes devido a pequenas variações sociodemográficas entre os estudos, uma vez que o suicídio é um evento raro. Dentre os fatores de risco mais relevantes, destacam-se histórico de tentativas de suicídio, ideação suicida, histórico familiar, episódios de humor, ciclagem rápida, idade de início do transtorno, polaridade do episódio, história de trauma, história de abuso de substâncias, transtornos de personalidade(15,20). Em pacientes com transtorno bipolar, um histórico

prévio de tentativas de suicídio é um dos indicadores mais fortes de futuras tentativas e de suicídios efetivamente realizados, aumentando o risco em até 37 vezes, com mais da metade dos casos de suicídio ocorre entre aqueles que já haviam tentado se suicidar anteriormente(15,21,22). A ideação suicida, que afeta entre 14% e 59% dos pacientes bipolares, está intimamente ligada a sentimentos de desesperança e pode ser exacerbada por fatores como abuso de álcool e sintomas de transtornos de pânico, sendo relatada por 79% dos pacientes durante os episódios depressivos(15). Além disso, a presença de episódios mistos também está significativamente mais relacionada à ideação suicida(23) do que episódios maníacos puros, com aumento em torno de 26-55%. Vale destacar que a propensão ao suicídio pode ser influenciada por fatores genéticos e familiares, visto que o transtorno bipolar tem uma hereditariedade estimada em 40%, e o comportamento suicida muitas vezes se manifesta em familiares de primeiro grau, sugerindo uma transmissão familiar dessas tendências(8,24). A maior parte das tentativas de suicídio ocorrem durante episódios depressivos maiores, sendo o risco amplificado quando o primeiro episódio de humor do transtorno for caracterizado pelo polo depressivo, com um aumento de até oito vezes no risco de tentativa de suicídio(25–27). Ademais, episódios depressivos maiores severos, com sintomas de agitação e/ou ansiedade e insônia recorrente aumentam o risco de suicídio em pacientes bipolares(15). Pacientes com a forma de ciclagem rápida do transtorno bipolar estão mais suscetíveis a tentar suicídio, enfrentando um risco 54% maior e consequências mais graves e letais do que aqueles sem essa característica do transtorno. Em suma, Miller e Black demonstram que a probabilidade de tentativas de suicídio em indivíduos com transtorno bipolar é notavelmente influenciada por uma gama de fatores(8). Notavelmente, um histórico de tentativas de suicídio dentro da família, bem como tentativas passadas pessoais, destacam-se como os indicadores de risco mais significativos. O diagnóstico em uma idade mais jovem também se correlaciona com um risco elevado de tentativas de suicídio(28). Embora as evidências sejam mistas em relação ao papel dos transtornos de uso de substâncias, incluindo álcool, drogas e nicotina, a presença de transtornos de personalidade comórbidos, como transtornos de personalidade borderline, antissocial, histriônico e narcisista, aumenta consideravelmente o risco de suicídio, visto serem frequentemente ligados a oscilações de humor mais severas e uma maior propensão para impulsividade e agressividade(15).

Embora o acesso ao cuidado seja um fator essencial no tratamento do transtorno bipolar e, por consequência, na diminuição do risco de suicídio, por si só não parece ser suficiente, indicando a necessidade de uma melhor capacitação por parte dos profissionais da saúde para a realização adequada do diagnóstico correto, uma melhor avaliação dos fatores

que aumentam o risco de suicídio e o estabelecimento do plano terapêutico mais adequado. Segundo Pompili et al(28), aproximadamente 40 % dos pacientes que cometem suicídio passaram por avaliação com profissional da saúde poucos meses antes da sua morte. Além disso, 80% dos pacientes que cometeram suicídio estiveram em consulta médica no período de um ano antes do evento, 66% no mês anterior e 20% na semana anterior(29). Ademais, em torno de 46% dos que cometem suicídio recebem atendimento psiquiátrico no mês anterior ao evento(30). A análise dos padrões de tratamento em indivíduos com transtorno bipolar (especificamente do tipo II) que infelizmente cometeram suicídio revela que uma grande maioria, correspondendo a 74%, estava sob algum tipo de intervenção médica no período que antecedeu suas mortes(31). No entanto, é preocupante notar que a intervenção, em sua maior parte, consistia em medicações destinadas a aliviar a ansiedade e promover o sono(32), deixando um vazio no que se refere ao tratamento da depressão associada a essa condição, conforme evidenciado pelo fato de que somente uma minoria de 12% estava sendo tratada com antidepressivos(33). Portanto, em todas as consultas deve ser feita uma revisão cuidadosa dos sintomas de humor alvo e do risco de suicídio, focando-se principalmente nos fatores de risco que podem ser modificados(34).

3.2 Tratamentos Farmacológicos do Transtorno Bipolar

Para a definição do plano terapêutico adequado para o paciente com transtorno bipolar, deve-se proceder com uma avaliação psiquiátrica completa, a fim de confirmar o diagnóstico, visto que o tratamento irá variar conforme a fase da doença em que o paciente se encontra. Como o foco do nosso trabalho é avaliar a associação entre o uso de lítio e a diminuição no risco de suicídio, abordaremos apenas brevemente os tratamentos farmacológicos para cada fase da doença. Em síntese, o episódio maníaco do transtorno bipolar tem como fármacos de primeira linha de tratamento os estabilizadores de humor (lítio e divalproato) e os antipsicóticos atípicos (Quetiapina, Asenapina, Aripiprazol, Paliperidona, Risperidona e a Cariprazina) podendo ser utilizados em monoterapia ou em terapia combinada, associando dois estabilizadores ou um estabilizador de humor e um antipsicótico(35). O episódio depressivo do transtorno bipolar tem aprovados cinco antipsicóticos ou combinações medicamentosas: a combinação de olanzapina com fluoxetina, quetiapina, lurasidona, cariprazina e lumatoperone(7), e alguns guidelines também colocam o Lítio e a Lamotrigina como primeiras opções de tratamento para o episódio depressivo

bipolar, contudo sendo medicações de segunda linha no episódio depressivo bipolar do tipo II(7,35).

Para a maioria dos indivíduos com transtorno bipolar, é essencial um tratamento contínuo ao longo da vida, visando a diminuição das recaídas e a melhoria na qualidade de vida e no funcionamento diário. O tratamento convencional geralmente envolve o uso de estabilizadores de humor como lítio, valproato ou lamotrigina, que podem ser usados isoladamente ou em combinação com antipsicóticos atípicos, tais como aripiprazol, quetiapina, asenapine ou lurasidona(7,35). No caso do transtorno bipolar do tipo II, as opções preferenciais para terapia de manutenção abrangem lamotrigina, lítio e quetiapina(7,35). Embora o uso prolongado de antidepressivos na fase de manutenção do transtorno bipolar não seja comumente aconselhado, em certos casos, especialmente no bipolar do tipo II, pode-se considerar seu uso em conjunto com um estabilizador de humor ou um medicamento antipsicótico(7,35). Geralmente, os tratamentos eficazes na fase aguda do transtorno são mantidos durante a fase de manutenção(7).

O lítio, seja como monoterapia ou em combinação com outros fármacos, é frequentemente recomendado como tratamento de primeira linha para a estabilização do humor e para o manejo de longo prazo do transtorno bipolar, conforme a maioria das diretrizes(7,35). Este medicamento é eficaz na prevenção de episódios maníacos e depressivos(7). Contudo, nas últimas duas décadas, observou-se uma redução no uso do lítio, parcialmente devido à promoção de antipsicóticos e às preocupações relacionadas à tolerabilidade do lítio e aos seus possíveis efeitos adversos, especialmente em relação à função renal e tireoidiana/paratireoidiana(7), principalmente naqueles pacientes que fazem uso por longos períodos e com níveis séricos da medicação mais elevados(7).

3.3 Efeitos Anti-Suicidas do Lítio: Mecanismos e Evidências

Segundo Smith e Cipriani(36), o lítio parece ter um efeito positivo no comportamento suicida, possivelmente devido à sua capacidade de reduzir a agressão e a impulsividade, características comuns no transtorno bipolar e associadas a um risco elevado de suicídio(37). Enquanto outros tratamentos para transtornos de humor não mostram os mesmos efeitos anti-suicidas, especialmente considerando que a maioria das tentativas de suicídio ocorre em estados depressivos, o lítio se destaca por diminuir sintomas como agitação, inquietação, irritabilidade e raiva, que estão frequentemente ligados ao suicídio(38).

Um mecanismo biológico específico pode contribuir para esses efeitos do lítio. A hipótese de Kalkman e colaboradores(39) sugere um papel crucial para a glutamina sintetase, uma enzima cuja função é suprimida em pacientes com altas taxas de suicídio, como aqueles com transtornos de humor, epilepsia e diabetes. Estudos indicam que a atividade reduzida da glutamina sintetase está presente em casos de suicídio completado, tanto em indivíduos deprimidos quanto não deprimidos. O lítio atua como um inibidor da glicogênio sintase quinase-3 (GSK3) e pode aumentar a expressão da glutamina sintetase e os níveis de glutamina no cérebro, oferecendo uma possível explicação biológica para sua eficácia na redução do comportamento suicida.

Em 2005, Cipriani e colaboradores(40), em sua meta-análise inicial, que incluiu 32 ensaios clínicos randomizados (ECR) com 1377 pacientes recebendo lítio e 2052 utilizando outras drogas, foi constatado um declínio na taxa de suicídios (odds ratio [OR] de 0,26, intervalo de confiança de 95% [IC] de 0,09 a 0,77) em pacientes tratados com lítio. Além disso, houve uma redução na taxa combinada de suicídios e autolesões (OR de 0,21, IC 95% de 0,08 a 0,50) e um decréscimo no risco global de mortes por qualquer causa (OR de 0,42, IC 95% de 0,21 a 0,87) nesse grupo em comparação com aqueles que tomaram outras medicações.

Em 2013, Cipriani e colaboradores atualizaram a sua revisão, incluindo quarenta e oito ECRs (publicados entre 1968 e 2013), incluindo-se dados de 6674 pacientes randomizados(13). A revisão ampliada incluiu 16 RCTs adicionais em comparação com a análise de 2005, dobrando praticamente o tamanho da amostra anterior com um aumento de 94,6%. Neste estudo, 12 ensaios incluíram exclusivamente participantes com depressão unipolar e 19 com transtorno bipolar, enquanto os 17 restantes abrangeram uma combinação de indivíduos com transtornos bipolares, unipolares ou esquizoafetivos. Em 42% dos 48 estudos, o lítio foi comparado com placebo ou outros tratamentos ativos, como amitriptilina, carbamazepina, entre outros, e relataram eventos de autolesão ou morte. A média de acompanhamento dos estudos foi de 19,1 meses, variando de 4 a 48 meses. No total, 6674 pacientes foram randomizados para tratamento ativo ou placebo, sendo 4246 deles incluídos na análise de suicídio ou autolesão e 2515 na análise de mortalidade por todas as causas. A comparação mais comum foi entre lítio e placebo, abrangendo uma parcela significativa da amostra analisada. A qualidade geral dos estudos foi considerada boa, apesar de algumas lacunas nos relatórios de randomização e ocultação da alocação, e a presença de poucos ensaios controlados randomizados com baixo risco de viés. Esta expansão permitiu uma avaliação mais detalhada do efeito do lítio em prevenir suicídios em diferentes grupos de

pacientes com transtornos de humor(36). Os resultados reafirmaram que o lítio, em comparação com o placebo, diminui significativamente o risco de suicídio (OR de 0,13, IC 95% de 0,03 a 0,66) e mortes por todas as causas (OR de 0,38, IC 95% de 0,15 a 0,95) em pacientes com transtornos de humor. Embora o lítio tenha mostrado uma eficácia menor em prevenir autolesões deliberadas em comparação com o placebo (OR de 0,60, IC 95% de 0,27 a 1,32), foi mais eficaz do que a carbamazepina nesse aspecto (OR de 0,14, IC 95% de 0,02 a 0,83). Porém, diferentemente dos achados da revisão anterior, o lítio não se mostrou superior a outros tratamentos farmacológicos na redução de suicídios ou mortalidade por todas as causas(13). Uma das principais contribuições deste estudo de Cipriani, foi demonstrar que o lítio tem efeito antissuicida em comparação ao placebo mesmo em pacientes com depressão unipolar(13,36).

Em sua meta-análise de 2017, Riblet e colaboradores(12) investigaram o papel da farmacoterapia na prevenção do suicídio. O estudo englobou 14 ensaios clínicos randomizados com um total de 2443 participantes. Os resultados não mostraram redução significativa no risco de suicídio devido à farmacoterapia (OR = 0,21, IC 95% 0,05–0,86; IRR = 0,10, IC 95% 0,00–32,27). Especificamente nos 6 ensaios que utilizaram lítio em pacientes com transtorno de humor (transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar) observou-se que 1 paciente de 313 no grupo de intervenção e 6 de 306 no grupo controle cometeram suicídio, mas esses dados não apresentaram significância estatística (OR = 0,23, IC 95% 0,05–1,02, P = 0,05; IRR = 0,14, IC 95% 0,00–9,41, P > 0,1). Após a exclusão de 1 dos artigos que apresentava inúmeras limitações metodológicas, os resultados em favor do lítio se tornaram estatisticamente significativos (5 trials; OR= 0.13, 95% CI 0.03–0.66, P = 0.01, test of heterogeneity P = 1.00 (Q= 0.01, I 2 = 0%))(12). Os autores concluem que, apesar do resultado de revisões anteriores, seus resultados não indicaram que o lítio realmente reduza o número de suicídios e que isso pode ser explicado pela inclusão de um ECR com resultados negativos(41).

Em 2022, Riblet e colaboradores realizaram uma nova meta-análise, com o objetivo de estudar o papel do lítio na prevenção de suicídios em adultos(14). Foram identificados 7 ECRs que randomizaram pacientes adultos para o grupo do lítio ou grupo controle (placebo ou tratamento usual), sendo englobados pacientes com transtorno depressivo maior ou transtorno bipolar. Nos estudos analisados, observou-se uma redução nas probabilidades de suicídio para os 568 pacientes submetidos ao tratamento com lítio em comparação aos 570 pacientes no grupo de controle (OR = 0,30, IC de 95% 0,09–1,02, P = 0,05) (Fig. 1). A taxa de incidência relativa indicou uma tendência favorável ao lítio (IRR = 0,22, IC de 95%

0,05–1,05, $P = 0,06$), embora esses resultados não tenham alcançado significância estatística. Segundo os autores, embora seu estudo tenha demonstrado uma diminuição de 70% na chance de suicídio nos pacientes tratados com lítio, seus resultados não tiveram significância estatística, corroborando seus resultados anteriores(12), de que não há evidência suficiente que suporte o efeito antissuicida do lítio. Contudo, eles destacam terem tomado uma decisão conservadora neste estudo, decidindo-se por excluir da análise uma das mortes que teve como causa overdose de opioides(42), justificando que não havia evidências indicando tratar-se de suicídio. Porém, os autores discutem que, no contexto da prevenção ao suicídio, é importante considerar a possibilidade de que algumas mortes por overdose sejam, na realidade, suicídios mal classificados, existindo um interesse crescente em abordar a mortalidade por autolesão - um termo que engloba tanto as mortes por suicídio, quanto as mortes estimadas por overdose de drogas, sejam elas acidentais ou de causa indeterminada(14,43,44). A inclusão de uma morte por overdose no estudo em questão teria resultado em um achado significativo a favor do uso do lítio na prevenção da mortalidade por autolesão, com uma odds ratio (OR) de 0.28 e uma taxa de incidência relativa (IRR) de 0.20, ambos com intervalos de confiança de 95% (0.08–0.90 e 0.04–0.93, respectivamente). Este achado reforça a necessidade de uma análise mais aprofundada sobre o papel do lítio na prevenção do suicídio.

A complexidade de demonstrar diferenças significativas entre o lítio e tratamentos alternativos ou placebo em ensaios clínicos randomizados (ECRs) é exacerbada pela baixa incidência basal de suicídios(36). Frequentemente, os estudos enfrentam limitações devido ao seu tamanho reduzido e à falta de poder estatístico para identificar diferenças marcantes entre os grupos de tratamento. Além disso, a taxa de comportamentos suicidas em ensaios clínicos pode ser ainda mais baixa do que em populações clínicas gerais, uma vez que pacientes com tendências suicidas são comumente excluídos destes estudos(36,45). As revisões sistemáticas e meta-análises de ECRs, embora úteis, muitas vezes não possuem poder estatístico suficiente para detectar diferenças em eventos raros, como o suicídio. Isso é evidenciado pelo fato de que o número de suicídios nos grupos tratados com lítio e nos grupos comparadores é frequentemente baixo, limitando a capacidade de tirar conclusões significativas. O viés de publicação também desempenha um papel crucial, pois a omissão de um ou dois estudos com resultados negativos ou neutros pode influenciar significativamente os tamanhos dos efeitos em revisões de estudos com taxas de eventos tão baixas(36).

Por fim, os dados observacionais, apesar de potencialmente mais sujeitos a viés, são importantes para corroborar ou refutar as descobertas das revisões sistemáticas de ECRs. Nesse sentido, Wilkinson et al conduziram uma meta-análise para avaliar os efeitos da

psicofarmacologia e terapias somáticas no risco de suicídio(46). Eles incluíram 36 estudos, dentre eles 20 estudos de coortes, 3 estudos de caso-controle e 13 ensaios clínicos randomizados, com um total de 58,244 indivíduos tratados com Lítio e 87,965 controles. Dentre os estudos, 17 incluíram apenas pacientes com transtorno bipolar e 19 estudos incluíram pacientes com outros diagnósticos. Em relação ao impacto do lítio no risco de suicídio, eles observaram que, para pacientes com transtorno bipolar, o tratamento com lítio resultou em uma notável diminuição desse risco, tanto na comparação com controles ativos (OR = 0.58, 95% CI = 0.40–0.85, $p = .005$), quanto em comparação ao placebo ou não intervenção (OR = 0.46, 95% CI = 0.25–0.82, $p = .009$). Por outro lado, em estudos envolvendo pacientes com outros transtornos psiquiátricos (depressão maior ou transtornos psicóticos), o lítio reduziu o risco de suicídio em comparação com placebo ou não intervenção, mas essa diminuição não se mostrou significativa quando o lítio foi comparado com outros tratamentos ativos(46), sugerindo que, nestes transtornos, o risco de suicídio seja diminuído pelo tratamento do próprio transtorno, e não pelo efeito específico do Lítio. Portanto, estudos observacionais com grandes amostras, como os conduzidos Goodwin et al(47) e Hayes et al(48), oferecem uma fonte valiosa de evidências, superando as limitações dos ensaios clínicos controlados e randomizados em termos de tamanho da amostra. Além disso, há uma escassez de ECRs que investigam especificamente o efeito do lítio, ou de qualquer agente farmacêutico, sobre o suicídio em populações jovens, apesar da alta incidência de comportamentos suicidas e autolesivos nesse grupo etário(49). Outro desafio é a dificuldade de reportar desfechos como suicídio, autolesão e pensamentos suicidas, que frequentemente não são registrados em estudos, levando a uma dependência de achados incidentais(38). Além disso, há limitações éticas e práticas na realização de ECRs para investigar os efeitos do lítio sobre a suicidalidade. Isso inclui a dificuldade de justificar um braço de placebo em participantes com ideação suicida e a exclusão frequente desses indivíduos em grandes ensaios clínicos. No entanto, alguns ECRs recentes têm superado essas questões ao comparar o lítio com outros estabilizadores de humor, antidepressivos ou tratamentos antipsicóticos em adultos, garantindo que todas as opções de tratamento consistam em alguma forma de intervenção terapêutica(36).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo proporcionou uma análise abrangente e atualizada sobre o papel do lítio na prevenção do suicídio em pacientes com transtorno bipolar. Os resultados reforçam a potencial eficácia do lítio em reduzir o risco de suicídio e comportamentos suicidas, embora também destaquem a complexidade e as limitações dos estudos existentes. A análise indicou que, apesar de a heterogeneidade dos estudos e a baixa incidência de eventos suicidas em ensaios clínicos limitarem a capacidade de conclusões definitivas, a maioria das evidências sugerem uma diminuição significativa no risco de suicídio com o uso do lítio, especialmente em comparação com placebo. Além disso, estudos observacionais de grandes amostras populacionais indicam que o Lítio reduz o risco de suicídio significativamente inclusive quando comparado a tratamentos usuais em indivíduos com transtorno bipolar.

Na prática clínica, esses achados reforçam a importância do lítio como uma opção terapêutica no manejo do transtorno bipolar, especialmente considerando seu potencial efeito anti-suicida. Contudo, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos às particularidades de cada paciente, incluindo a tolerabilidade e os possíveis efeitos adversos do lítio, para garantir uma abordagem individualizada e eficaz. Além disso, a necessidade de uma avaliação contínua e cuidadosa dos riscos de suicídio em pacientes com transtorno bipolar, independentemente do tratamento adotado, é um aspecto fundamental para a prevenção efetiva.

Este trabalho também identificou lacunas significativas na literatura, como a necessidade de ensaios clínicos maiores e metodologicamente robustos, que possam oferecer dados mais conclusivos sobre o efeito do lítio na prevenção do suicídio. Além disso, há uma carência de pesquisas focadas em populações específicas, como jovens e indivíduos com diferentes subtipos de transtorno bipolar. Futuras pesquisas deveriam também explorar os mecanismos biológicos subjacentes ao efeito anti-suicida do lítio, contribuindo para um entendimento mais aprofundado e potencialmente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

REFERÊNCIAS

1. Nock MK, Borges G, Bromet EJ, Alonso J, Angermeyer M, Beautrais A, et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans and attempts. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* fevereiro de 2008;192(2):98–105.
2. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [citado 3 de novembro de 2023]. 89 p. Disponível em: <https://iris.who.int/handle/10665/131056>
3. Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J, et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primer.* 24 de outubro de 2019;5(1):74.
4. Turecki G, Brent DA. Suicide and suicidal behaviour. *Lancet Lond Engl.* 19 de março de 2016;387(10024):1227–39.
5. The molecular bases of the suicidal brain - PubMed [Internet]. [citado 3 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25354482/>
6. Neuropathology of suicide: recent findings and future directions - PubMed [Internet]. [citado 3 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28696430/>
7. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA.* 10 de outubro de 2023;330(14):1370.
8. Miller JN, Black DW. Bipolar Disorder and Suicide: a Review. *Curr Psychiatry Rep.* 18 de janeiro de 2020;22(2):6.
9. Dong M, Lu L, Zhang L, Zhang Q, Ungvari GS, Ng CH, et al. Prevalence of suicide attempts in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020;29:e63.
10. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 7 de março de 2011;68(3):241–51.
11. Lewitzka U, Severus E, Bauer R, Ritter P, Müller-Oerlinghausen B, Bauer M. The suicide prevention effect of lithium: more than 20 years of evidence—a narrative review. *Int J Bipolar Disord.* dezembro de 2015;3(1):32.
12. Riblet NBV, Shiner B, Young-Xu Y, Watts BV. Strategies to prevent death by suicide: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* junho de 2017;210(6):396–402.

13. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 de junho de 2013;346(jun27 4):f3646–f3646.
14. Riblet NB, Shiner B, Young-Xu Y, Watts BV. Lithium in the prevention of suicide in adults: systematic review and meta-analysis of clinical trials. *BJPsych Open*. novembro de 2022;8(6):e199.
15. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Montebovi F, Campi S, Dome P, et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors. *J Affect Disord*. 2012;143:16–26. - Pesquisa Google [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: https://www.google.com/search?q=Gonda+X%2C+Pompili+M%2C+Serafini+G%2C+Montebovi+F%2C+Campi+S%2C+Dome+P%2C+et+al.+Suicidal+behavior+in+bipolar+disorder%3A+epidemiology%2C+characteristics+and+major+risk+factors.+J+Affect+Disord.+2012%3B143%3A16%E2%80%9326.&oq=Gonda+X%2C+Pompili+M%2C+Serafini+G%2C+Montebovi+F%2C+Campi+S%2C+Dome+P%2C+et+al.+Suicidal+behavior+in+bipolar+disorder%3A+epidemiology%2C+characteristics+and+major+risk+factors.+J+Affect+Disord.+2012%3B143%3A16%E2%80%9326.&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzQ5N2owajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8
16. Suicide in bipolar disorder: Risks and management - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16816785/>
17. Altamura AC, Dell’Osso B, Berlin HA, Buoli M, Bassetti R, Mundo E. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. agosto de 2010;260(5):385–91.
18. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, García-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2006;47(6):433–7.
19. Suicide and Suicide Attempts in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder - PMC [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3163014/>
20. International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide: meta-analyses and meta-regression of correlates of suicide attempts and suicide deaths in bipolar disorder - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25329791/>

21. Risk factors for suicide in bipolar I disorder in two prospectively studied cohorts - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26476155/>
22. Risk factors of attempted suicide in bipolar disorder - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309819/>
23. Suicidality in patients with pure and depressive mania - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8067486/>
24. The genetics of affective disorder and suicide - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20462744/>
25. Predominant recurrence polarity among 928 adult international bipolar I disorder patients - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188017/>
26. Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16650901/>
27. Suicidal risk in bipolar I disorder patients and adherence to long-term lithium treatment - PubMed [Internet]. [citado 5 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17042834/>
28. Pompili M, Rihmer Z, Innamorati M, Lester D, Girardi P, Tatarelli R. Assessment and treatment of suicide risk in bipolar disorders. *Expert Rev Neurother.* janeiro de 2009;9(1):109–36.
29. Psychopharmacological treatment and psychiatric morbidity in 390 cases of suicide with special focus on affective disorders - PubMed [Internet]. [citado 6 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11782239/>
30. Suicidal status during antidepressant treatment in 789 Sardinian patients with major affective disorder - PubMed [Internet]. [citado 6 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18397362/>
31. Retrospective psychiatric assessment of 200 suicides in Budapest - PubMed [Internet]. [citado 6 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3389182/>
32. Interpersonal problem-solving skills training in the treatment of self-poisoning patients - PubMed [Internet]. [citado 6 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7740595/>

33. Rihmer Z, Rutz W, Pihlgren H. Depression and suicide on Gotland. An intensive study of all suicides before and after a depression-training programme for general practitioners. *J Affect Disord.* 18 de dezembro de 1995;35(4):147–52.
34. Predicting suicidal behaviours using clinical instruments: systematic review and meta-analysis of positive predictive values for risk scales - PubMed [Internet]. [citado 6 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28302700/>
35. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* março de 2018;20(2):97–170.
36. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord.* novembro de 2017;19(7):575–86.
37. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* outubro de 2006;8(5 Pt 2):625–39.
38. Tondo L, Baldessarini RJ. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol Psichiatr Soc.* 2009;18(3):179–83.
39. Kalkman HO. Circumstantial evidence for a role of glutamine-synthetase in suicide. *Med Hypotheses.* junho de 2011;76(6):905–7.
40. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry.* outubro de 2005;162(10):1805–19.
41. Giralanda F, Cipriani A, Agrimi E, Appino MG, Barichello A, Beneduce R, et al. Effectiveness of lithium in subjects with treatment-resistant depression and suicide risk: results and lessons of an underpowered randomised clinical trial. *BMC Res Notes.* 17 de outubro de 2014;7:731.
42. Katz IR, Rogers MP, Lew R, Thwin SS, Doros G, Ahearn E, et al. Lithium Treatment in the Prevention of Repeat Suicide-Related Outcomes in Veterans With Major Depression or Bipolar Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 1o de janeiro de 2022;79(1):24–32.
43. Rockett IRH, Caine ED. Reconciling Suicides With “Accidental” Drug-Intoxication Deaths: A Behaviorally Based Definition of Self-Injury Mortality. *Am J Public Health.* janeiro de 2020;110(1):73–4.

44. Rockett IRH, Lilly CL, Jia H, Larkin GL, Miller TR, Nelson LS, et al. Self-injury Mortality in the United States in the Early 21st Century: A Comparison With Proximally Ranked Diseases. *JAMA Psychiatry*. 1o de outubro de 2016;73(10):1072–81.
45. Suicide risk during antidepressant treatment - PubMed [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16390887/>
46. Wilkinson ST, Trujillo Diaz D, Rupp ZW, Kidambi A, Ramirez KL, Flores JM, et al. Pharmacological and somatic treatment effects on suicide in adults: A systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety*. fevereiro de 2022;39(2):100–12.
47. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex - PubMed [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13129986/>
48. Self-harm, Unintentional Injury, and Suicide in Bipolar Disorder During Maintenance Mood Stabilizer Treatment: A UK Population-Based Electronic Health Records Study - PubMed [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27167638/>
49. Therapeutic interventions for suicide attempts and self-harm in adolescents: systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617250/>