



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

INÊS DE CASTRO LEAL

***Relação entre a Mortalidade por Suicídio e a Concentração de Lítio
nas Águas de Consumo Público: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PSIQUIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO JOÃO FERREIRA DE MACEDO E SANTOS
DR. PEDRO MIGUEL SANTOS OLIVEIRA

NOVEMBRO/2020

Trabalho final do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, com vista à atribuição do grau de Mestre em Medicina

**RELAÇÃO ENTRE A MORTALIDADE POR SUICÍDIO E A CONCENTRAÇÃO DE LÍTIO
NAS ÁGUAS DE CONSUMO PÚBLICO: REVISÃO SISTEMÁTICA**

Artigo de Revisão Sistemática

Autores:

Inês de Castro Leal ¹

Pedro Miguel Santos Oliveira ²

António João Ferreira de Macedo e Santos ³

¹ Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

inescastroleal@gmail.com

² Assistente Convidado

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

pedrosantosoliveira89@gmail.com

³ Professor Catedrático de Psiquiatria

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

amacedo@ci.uc.pt

Índice

Resumo	4
Abstract	5
Lista de Abreviaturas	6
Introdução.....	7
Suicídio	7
Lítio	7
Objetivos	9
Métodos.....	10
Estratégia de Pesquisa	10
Critérios de Elegibilidade	10
Avaliação da qualidade dos estudos	10
Extração dos dados	11
Resultados.....	12
Discussão	22
Sumário da evidência	22
O efeito anti suicida do Lítio	22
Limitações	23
Recomendações para investigação futura	25
Conclusão	25
Agradecimentos	26
Referências Bibliográficas	27

Resumo

Introdução: O comportamento suicidário constitui, na atualidade, um grave problema de saúde pública sobre o qual vários países se debruçam no sentido de desenvolver programas de prevenção que minorem o seu impacto, quer a nível individual, quer a nível populacional. O Lítio, utilizado sob a forma de carbonato de lítio, é um fármaco usado, há longas décadas, na psiquiatria, para o tratamento e prevenção dos episódios maníacos e depressivos dos doentes com Perturbação Bipolar. Embora os seus mecanismos não sejam conhecidos na totalidade, sabe-se que funciona como um estabilizador do humor e que é também igualmente usado nas perturbações de défice de controlo de impulsos e comportamentos caracterizados por impulsividade e agressividade, pontos chave que fazem dele um agente com potencial efeito anti suicida. Desde a década de 90 do século XX que têm sido desenvolvidos estudos ecológicos que identificaram a hipótese de haver um efeito protetor do lítio presente nas águas de consumo público sobre as taxas de mortalidade por suicídio.

Objetivos: O objetivo da presente Revisão Sistemática é coligir a evidência científica existente até à data por forma a estudar a associação entre as taxas de mortalidade por suicídio e a concentração de lítio nas águas de consumo público

Métodos: Foram utilizadas como bases de dados científicas a *Pubmed* e a *Embase* onde se identificaram 160 artigos publicados entre 1 de janeiro de 1989 e 19 de setembro de 2020. Após uma seleção sistemática e exaustiva dos artigos foram incluídos na revisão 16 artigos que posteriormente foram submetidos a uma análise da sua qualidade.

Resultados: Esta Revisão Sistemática, que coligiu a evidência de 16 artigos, sugere que haja uma associação negativa e estatisticamente significativa entre o lítio consumido nas águas de abastecimento público e as taxas de mortalidade por suicídio na população em geral e sobretudo no sexo masculino.

Conclusões: Esta Revisão sistemática tem algumas limitações e são elas o viés de publicação e a falácia ecológica, uma vez que a grande maioria dos estudos incluídos são estudos ecológicos. Apesar dessas limitações, a compilação dos resultados dos estudos incluídos sugeriu haver um efeito protetor do lítio ingerido através da água de consumo público sobre as taxas de suicídio. Contudo, dada a natureza dos artigos incluídos nesta revisão seria recomendável a realização de estudos randomizados e controlados no futuro, em que a água de consumo fosse suplementada com lítio.

Keywords: Suicídio, lítio, águas de consumo público

Abstract

Introduction: Suicidal behavior is currently a serious public health problem that several countries are working on to develop prevention programs that lessen its impact, both individually and at the population level. Lithium, used in the form of lithium carbonate, is a drug used, for many decades, in psychiatry, for the treatment and prevention of manic and depressive episodes in patients with Bipolar Disorder. Although its mechanisms are not known in its entirety, it is known that it works not only as a mood stabilizer, but also used in disorders of impulse control deficits and behaviors characterized by impulsivity and aggressiveness, key points that make it an agent with potential anti-suicidal effect. Since the 90s of the 20th century, ecological studies have been developed that have identified the hypothesis that there is a protective effect of lithium present in drinking water on suicide mortality rates

Objectives: The objective of this Systematic Review is to collect scientific evidence up to the data in order to study an association between suicide mortality rates and the concentration of lithium in water for public consumption

Methods: Pubmed and Embase databases were searched, 160 articles published between January 1, 1989 and September 19, 2020 were identified. After a systematic and exhaustive selection of articles, 16 articles were included in the review and were submitted to an analysis of its quality.

Results: This Systematic Review, which collected the evidence from 16 articles, necessarily has a negative and statistically significant association between lithium consumed in public water supply and suicide mortality rates in the general population and especially in the male sex.

Conclusions: This systematic review has some limitations and they are the publication bias and the ecological fallacy, since the vast majority of studies included are ecological studies. Despite those problems, the summary of the results of the included studies suggested that there was a protective effect of lithium ingested through public drinking water and suicide rates. However, given the nature of the articles included in this review, it would be highly recommended to carry out randomized controlled studies in the future, in which drinking water was supplemented with lithium.

Keyword: Suicide, lithium, public drinking water

Lista de Abreviaturas

cAMP – Adenosina Monofosfato Cíclico

COMT - Catecol-O-Metiltransferase

DGS – Direção Geral de Saúde

EUA – Estados Unidos da América

GABA – Gamma-AminoButyric Acid

INE – Instituto Nacional de Estatística

LCR – Líquido Cerebroorraquidiano

Li – Lítio

NR – Não Reportado

OMS – Organização Mundial de Saúde

SC – Suicídio Consumado

SON I – Sintetase de Óxido Nítrico tipo I

SON III – Sintetase de Óxido Nítrico tipo III

TMPS – Taxa de Mortalidade Padronizada por Suicídio

TPH1 – Triptofano Hidroxilase 1

TPH2 – Triptofano Hidroxilase 2

5-HT1A – Recetor 1A da 5-hidroxitriptamina

5-HT2A - Recetor 2A da 5-hidroxitriptamina

Introdução

Suicídio

O comportamento suicidário, onde se inclui o suicídio consumado (SC), constitui um grave problema de Saúde Pública a nível global. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o SC é responsável por 1,4% de todas as mortes a nível mundial, tendo ocupado em 2016 o 18º lugar entre as principais causas de morte. A taxa de mortalidade global por suicídio em 100 000 pessoas por ano é de 15 no sexo masculino e 8 no sexo feminino. Em números absolutos, cerca de 800 000 pessoas morrem anualmente por esta causa, sendo que por cada suicídio estima-se haver cerca de 20 tentativas. (1)

O suicídio é a segunda principal causa de morte entre as pessoas que se encontram na faixa etária dos 15 aos 29 anos e 79% dos suicídios ocorrem nos países de baixo e médio rendimento. (1,2)

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), a taxa de mortalidade por suicídio por 100 000 habitantes, em 2018, foi de 9,7. (3)

O suicídio é um fenómeno complexo e multifatorial para o qual contribuem vários fatores psicológicos, económicos, biológicos e ambientais. (4) Segundo Qin e colaboradores. (5), o risco de suicídio na população geral, está mais associado ao sexo masculino, estado civil solteiro ou viúvo, desemprego, classe socioeconómica baixa, abuso de substâncias, doença física e doença psiquiátrica. De acordo com Hawton e colaboradores. (6) e Vita e colaboradores (7), 9 em cada 10 pessoas que cometem suicídio apresentam patologia psiquiátrica à data da sua morte, sendo a patologia mais frequente a Depressão, presente em 50 a 66% dos casos. Tal acontece tanto nos episódios depressivos unipolares como em contexto de Perturbação Bipolar. Assim, pessoas com perturbações do humor têm um risco de suicídio entre dez a vinte vezes superior ao da população em geral. (4,8) Os comportamentos suicidas são mais frequentes em indivíduos com personalidades com características impulsivas e agressivas, quer tenham ou não patologia psiquiátrica.

Deste modo, tanto em Portugal como no resto do mundo, o suicídio constitui um grave problema de saúde pública, na mitigação do qual têm sido empenhados esforços no sentido de desenvolver programas de prevenção, tanto a nível nacional pela Direção Geral de Saúde (DGS), como a nível internacional, pela Organização Mundial de Saúde (OMS). (1,8)

Lítio

Ao contrário da maioria dos fármacos, o lítio é um elemento presente na natureza. As suas propriedades psicofarmacológicas foram descobertas de forma quase fortuita, em 1949 por

John Cade, psiquiatra Australiano, que usava o lítio para estabilizar moléculas de ácido úrico da urina de doentes que acreditava serem causadoras de mania. Inicialmente desprezado pela comunidade científica internacional, anos mais tarde o lítio mostrou ser um eficaz estabilizador do humor, quando utilizado no tratamento de episódios maníacos, e mais tarde, na profilaxia destes, em doentes com Perturbação Bipolar. Atualmente é considerado o *gold standard* do grupo terapêutico dos estabilizadores do humor, sendo tratamento de primeira linha na Perturbação Bipolar bem como tratamento adjuvante na Depressão Resistente. É eficaz no tratamento e prevenção de episódios afetivos, maníacos e em menor grau depressivos. Tem como particularidade a sua ação na prevenção do suicídio em doentes com perturbações do humor. Também é considerado o seu uso no tratamento de traumatismos cerebrais e doenças neurodegenerativas como Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson e Doença de Huntington. (10,11)

O lítio é um metal alcalino presente em inúmeros minerais do solo que são absorvidos pelas plantas, entrando por esta via na cadeia alimentar (12). Pode ser encontrado em alimentos como grãos e vegetais, tal como na água de consumo público, que dependendo da região, pode conter níveis consideráveis de lítio. Segundo González-Weller e colaboradores (13), as principais fontes de consumo de lítio são as nozes, com concentrações de $8,761 \pm 5.368$ mg/kg, seguindo-se as carnes frias e fumadas, cereais, queijo, peixe, carne vermelha, leguminosas, ovos, vegetais, carnes de aves e coelho, iogurtes e produtos lácteos, vísceras, frutas e batatas. Quanto à concentração de lítio nas águas, varia consideravelmente de região para região, dependendo do ambiente hidrogeológico e tectónico das águas subterrâneas de circulação, da sua profundidade, temperatura e interação água-rocha (14), podendo atingir níveis altos como em Lluta no norte do Chile – 0,33 mmol/L (8,12,14), fazendo com que os habitantes desta região consumam uma quantidade importante de lítio diariamente. Alguns estudos demonstraram que mesmo em doses subterapêuticas, as baixas doses de lítio consumidas naturalmente (pela dieta ou pela ingestão de água) demonstraram ter um efeito anti-suicida e estabilizador do humor, quer em doentes com perturbações afetivas, quer na população em geral. (4,15)

No que diz respeito aos mecanismos de ação do lítio, segundo Malhi e colaboradores (16) são complexos e ainda não completamente conhecidos e relacionam-se com a ação de outras enzimas, vitaminas e hormonas. Porém, sabe-se que, depois de consumido, o lítio é absorvido a nível intestinal penetrando nas células por difusão simples através de canais de sódio, consoante os gradientes de concentração. Uma vez localizado no espaço intracelular, o lítio, vai alterar os segundos mensageiros das vias de sinalização intracelular, aumentando os níveis basais de Adenil ciclase e cAMP, contribuindo para a depleção de inositol, inibindo a

proteína cinase C e aumentando os níveis de fatores neuroprotetores, modulando assim a neurotransmissão. Desta forma, o lítio aumenta a neurotransmissão inibitória via GABA e diminui a neurotransmissão excitatória via dopamina e glutamato. A nível estrutural verifica-se um maior volume da substância cinzenta, da amígdala, do hipocampo e da região cortical pré-frontal em doentes com perturbações do humor medicados com lítio em comparação com outros psicofármacos. Tal parece correlacionar-se com melhor função cognitiva, principalmente na memória de trabalho, bem como diminuição do número episódios maníacos, depressivos, ideação e comportamentos suicidários.

De acordo com Malhi e colaboradores (16), o lítio tem mostrado ser eficiente na neuroproteção, pela diminuição da apoptose de neurónios e células da glia; neuroproliferação, promovendo a mitose das células da glia e inibição da neurodegeneração, pelos dois processos anteriores associada a prevenção da neurotoxicidade.

Objetivos

O objetivo do presente estudo foi efetuar uma Revisão Sistemática sobre a associação entre a concentração de lítio nas águas de consumo público e a taxa de mortalidade por suicídio nessas localidades, avaliação de um eventual processo causal e análise crítica.

Métodos

O presente estudo constitui uma Revisão Sistemática que visa coligir as evidências presentes na literatura sobre a relação entre a concentração de lítio nas águas públicas de consumo e a taxa de mortalidade por suicídio nessas localidades.

Este artigo está em consonância com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement*.(17)

Estratégia de Pesquisa

Realizou-se uma pesquisa eletrônica sistemática e exaustiva da literatura entre os meses de agosto e setembro de 2020 nas seguintes bases de dados científicas: *Pubmed* e *Embase* que contemplassem artigos publicados entre 1 de janeiro de 1989 e 19 de setembro de 2020. As equações de pesquisa usadas nas bases de dados da *Pubmed* e *Embase* foram: "(lithium) AND (water) AND (suicide)" e ('lithium'/exp OR lithium) AND ('water'/exp OR water) AND ('suicide'/exp OR suicide), respectivamente.

As referências bibliográficas dos artigos incluídos para leitura integral foram analisadas manualmente de modo a inserir artigos não incluídos na pesquisa eletrônica.

Crerios de Elegibilidade

Incluíram-se estudos realizados em humanos, escritos em português ou inglês, publicados entre 1 de janeiro de 1989 e 19 de setembro de 2020, cujo desenho de estudo fosse ecológico ou de corte e que abordassem a associação entre a concentração de lítio nas águas públicas de consumo e a taxa de mortalidade por suicídio na população em geral em áreas delimitadas. Excluíram-se todos os artigos que não cumpriam as condições supracitadas, cujos dados não foram passíveis de ser extraídos e artigos de revisão. No caso de artigos com análise de zonas geográficas semelhantes ou que incluíssem dados de estudos anteriores optou-se por incluir apenas os mais recentes.

Avaliação da qualidade dos estudos

A avaliação da qualidade dos estudos incluídos baseou-se numa proposta apresentada por Tu & Ko. (18) Seis critérios de avaliação foram tidos em conta, os quais incluíram: (i) a importância e justificação do tipo de estudo, (ii) a representatividade da amostra, (iii) a uniformidade nos métodos de medição e avaliação das variáveis de exposição e resultado, (iv) a presença de variáveis de confusão e o ajuste estatístico para estas, (v) a magnitude da

associação estatística entre a exposição e o resultado e (vi) o reconhecimento das limitações do estudo nomeadamente da falácia ecológica.

Extração dos dados

Os dados relevantes extraídos dos artigos incluídos foram os seguintes: nome do primeiro autor, ano de publicação do artigo, país ou região em que decorreu o estudo, desenho do estudo, tamanho da população estudada, período em que foram recolhidos os dados da taxa de mortalidade padronizada por suicídio, número de amostras de água, data e método da colheita de amostras de água, procedimento utilizado para analisar a concentração de lítio nas amostras, concentração de lítio, incidência anual média de suicídio, variáveis de confusão e resultados.

Resultados

O fluxograma apresentado na Figura 1 descreve todo o processo de seleção dos artigos. Através da pesquisa eletrônica inicial foram recolhidos 160 artigos (62 da *Pubmed* e 98 da *Embase*). Destes, após removidos os duplicados, permaneceram 98 artigos os quais foram analisados pelo título e *abstract* e 61 foram excluídos, restando 37 artigos com potencial de inclusão que foram submetidos a leitura integral e dos quais 4 foram excluídos pelo idioma, 13 pelo desenho de estudo (não sendo estudos ecológicos ou de coorte) e 4 por utilizarem a mesma população em estudo. Perfazendo assim, um total de 16 artigos incluídos na análise qualitativa.

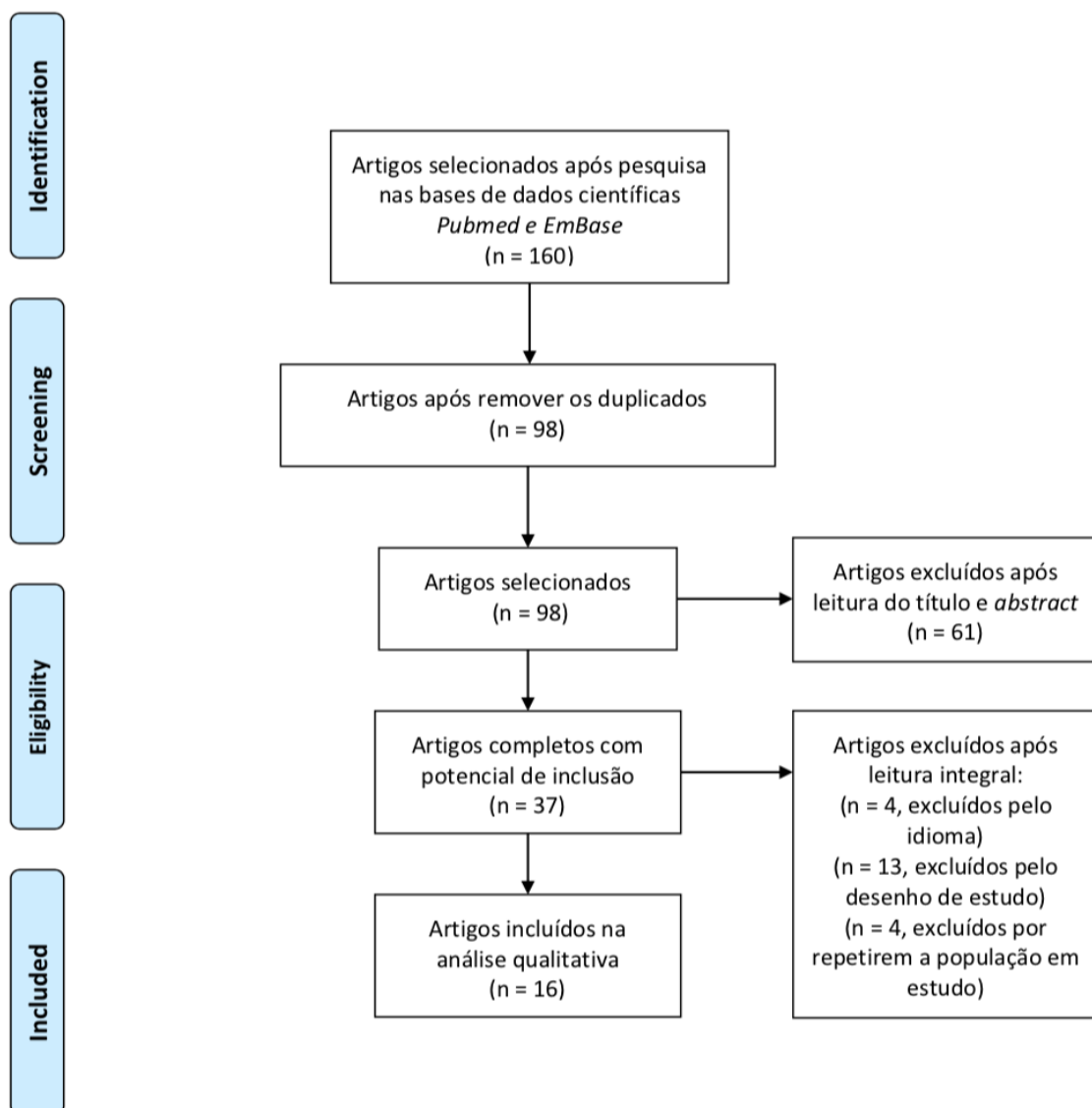


Figura 1. Fluxograma PRISMA para seleção dos estudos

Quanto à qualidade dos artigos 4 cumpriram todos os critérios (8,19–21), 8 cumpriram cinco dos seis critérios (22–29), 1 cumpriu quatro da totalidade dos critérios (28), 1 cumpriu metade dos critérios (três) (32), 1 cumpriu dois dos seis critérios (33) e 1 não cumpriu nenhum dos critérios de qualidade (34).

Nesta Revisão Sistemática, que abrangeu estudos ecológicos e um estudo de coorte, foram incluídos três estudos desenvolvidos nos Estados Unidos da América, seis no Japão, um em Inglaterra, um na Grécia, um na Áustria, um na Lituânia, um em Portugal, um em Itália e um na Dinamarca, perfazendo um total de 2020 regiões, nos estudos ecológicos, e 3 740 113 pessoas no estudo de coorte a serem estudadas. As amostras de água foram colhidas em locais com acesso a água de abastecimento público, e dos dezasseis estudos, doze especificaram o número de amostras de água colhidas, tendo sido colhidas ao todo 11 779 amostras de água (variando entre 47 (30) e 6460 (19) amostras). As amostras foram colhidas durante períodos que variaram entre menos de um (27–30,32,33) e oito anos (23). Quanto ao processo de análise da concentração de lítio presente nas amostras foram usadas: cromatografia iónica, espectrometria de massa e espectrofotometria de emissão, tendo as concentrações de lítio variado entre 0 (22) e 219 $\mu\text{g/L}$ (23).

Para a recolha de dados estatísticos, no que concerne às taxas de mortalidade por suicídio, recorreram a estatísticas das instituições oficiais colhidas durante períodos de tempo que variaram entre 1 (20) e 31 anos (24). A taxa anual média de suicídio reportada através da Taxa de Mortalidade Padronizada por Suicídio (TMPS) ou da taxa média de suicídio por 100 000 habitantes foi mencionada em catorze dos dezasseis artigos tendo-se observado que a taxa média de suicídio por 100 000 habitantes divergiu entre valores compreendidos entre 7.53 (24) e 39,5 (28).

Onze dos dezasseis estudos avaliaram algumas variáveis de confusão como: densidade populacional, proporção entre indivíduos do sexo masculino e feminino, idade, rendimento médio familiar, taxa de desemprego, formação académica, religião, estado civil e condições climatéricas.

Na Tabela 1 encontram-se todos os dados extraídos de cada um dos artigos incluídos nesta revisão sistemática.

No estudo de Schrauzer e colaboradores (34) 27 regiões do Texas, nos Estados Unidos da América (EUA), foram estudadas relacionando-se as taxas de suicídio de um período de 9 anos (de 1978 a 1987) com as concentrações de lítio nas águas de consumo público. As regiões foram classificadas como tendo altos (70 – 160 $\mu\text{g/L}$), médios (13 – 60 $\mu\text{g/L}$) e baixos (0 – 12 $\mu\text{g/L}$) níveis de lítio nas águas e as taxas de suicídio por 100 000 habitantes foram de 8.7, 14.8 e 14.2, respetivamente. Correlação inversa estatisticamente significativa entre taxa

de suicídio e nível de lítio na água ($p < 0,005$). No entanto, esta diferença apenas se verificou comparando os condados com altas concentrações de lítio (70-160 $\mu\text{g/L}$) e os restantes. Não se verificando quaisquer diferenças entre os condados com concentrações médias e baixas.

No estudo de Ohgami e colaboradores (32) as taxas de suicídio correspondentes ao período entre 2002 e 2006 foram estudadas em 18 regiões de Oita, no Japão, com o objetivo de estabelecer uma relação entre essas taxas e a concentração de lítio nas águas de consumo público. Este estudo revelou haver uma associação negativa e estatisticamente significativa entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio ($\beta = -0.65$, $p < 0.004$) na população total. No entanto, esta correlação apenas se verificou em indivíduos do sexo masculino ($\beta = -0.61$, $p < 0.008$).

O estudo Kabacs e colaboradores (30) realizado no Leste de Inglaterra, em 47 regiões, durante 2 anos (entre 2006 e 2008), foi o primeiro a não demonstrar qualquer correlação estatisticamente significativa entre os níveis de lítio e a taxa de suicídio (no sexo masculino: $r = -0.054$, $p = 0.715$; no sexo feminino: $r = 0.042$, $p = 0.777$ e em ambos os sexos: $r = -0.03$, $p = 0.838$). Este estudo apresenta várias limitações como número reduzido de amostras (apenas uma amostra por região), pequenas variações nas concentrações de lítio, não consideração de variáveis comprovadamente relacionadas com a taxa de suicídio como densidade populacional, rendimento médio familiar, taxa de desemprego, formação académica, religião e estado civil.

No estudo de Sugawara e colaboradores (22) foi estudada a relação entre a taxa de suicídio entre 2008 e 2010 e as concentrações de lítio nas águas de consumo público em 40 regiões de Aomori, no Japão. Nesta investigação foram consideradas como variáveis de confusão a densidade de instituições de saúde por 10 000 habitantes e a taxa de desemprego, tendo-se concluído que, no sexo masculino, não havia relação bruta ($\beta = 0.136$, $p = 0.408$) nem ajustada às variáveis de confusão ($\beta = 0.064$, $p = 0.777$) entre os valores de lítio nas águas de abastecimento público e a taxa de suicídio. Contudo, no sexo feminino demonstrou-se haver uma associação inversa e estatisticamente significativa ($\beta = -0.350$, $p < 0.05$) na relação bruta entre a concentração de lítio e a taxa de suicídio que não se manteve após ajustar os valores às variáveis de confusão ($\beta = -0.369$, $p < 0.10$). Como principal limitação este estudo apresenta as pequenas variações nas concentrações de lítio.

No estudo Giotakos e colaboradores (33) efetuado na Grécia, em 34 regiões, durante 11 anos (entre 1999 e 2010) foi investigada a relação entre a concentração de lítio na água de consumo público e a taxa de suicídio. Este estudo evidenciou uma associação negativa e

estatisticamente significativa entre a taxa de suicídio e os níveis de lítio ($\beta = -0.17$, $p < 0.05$), demonstrando haver uma tendência de taxas de suicídio mais baixas em regiões cujos níveis de lítio sejam mais altos. Apesar de não considerar algumas variáveis de confusão, este estudo foi o que apresentou o maior número de medições da concentração de lítio com cerca de cinco amostras por região em análise.

No estudo de Blüml e colaboradores (23) efetuado em 226 regiões do Texas, nos EUA, foram relacionadas as taxas de suicídio de 8 anos (de 1999 a 2007) com as concentrações de lítio nas águas de consumo público. Neste estudo foram consideradas como potenciais variáveis de confusão a densidade populacional, a idade, a proporção de indivíduos do sexo feminino, afro-americanos e latino-americanos, rendimento médio por família, pobreza e desemprego. Concluiu-se haver uma associação negativa e estatisticamente significativa ($\beta = -0.04$, $p < 0.01$) entre a taxa de suicídio e as concentrações de lítio nas águas de consumo público que se manteve mesmo após o ajuste para variáveis de confusão importantes.

No estudo de Helbich e colaboradores (19) foi estudada a relação entre a taxa de suicídio entre 2005 e 2009 e as concentrações de lítio nas águas de consumo público em 99 regiões de Áustria. Neste trabalho foram consideradas como variáveis de confusão a densidade populacional, rendimento *per capita*, proporção de católicos, taxa de desemprego e número de psicoterapeutas e psiquiatras por 10 000 habitantes e concluiu-se que havia uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio na água de consumo público em ambos os sexos (sexo masculino: $r = -0.320$, $p = 0.003$; sexo feminino: $r = -0.280$, $p = 0.009$; população total: $r = -0.37$, $p < 0.001$).

No estudo de Ishii e colaboradores (20) as taxas de suicídio referentes ao ano 2011 foram estudadas em 274 regiões de Kyushu no Japão, com o objetivo de verificar uma possível relação entre estas e a concentração de lítio nas águas de abastecimento público. Foram tidos como variáveis de confusão a proporção de idosos, o rendimento médio por família, a proporção de pessoas que frequentaram o ensino superior, proporção de trabalhadores do setor primário, taxa de desemprego e taxa anual de casamentos. Este estudo mostrou que, embora a relação bruta entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio na água de consumo público fosse negativa e estatisticamente significativa no sexo masculino ($\beta = -0.228$, $p = 0.005$) e na população total ($\beta = -0.175$, $p = 0.031$), após os valores serem ajustados para as variáveis de confusão, apenas se manteve para o sexo masculino ($\beta = -0.169$, $p = 0.019$). Há a destacar como viés importante a análise da taxa de suicídio ser referente a apenas um ano. Sendo o suicídio uma causa de morte relativamente rara esta deverá considerar períodos de

tempo mais alargados a fim de evitar conclusões baseadas em oscilações menores quer espúrias quer por fenómenos como o efeito *copycat*.

No estudo de Pompili e colaboradores (24) realizado em Itália, em 145 regiões, durante 31 anos (entre 1980 e 2011), foi investigada a relação entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio nas águas de consumo público. Teve-se em conta como potenciais variáveis de confusão o elevado relevo e a urbanização da região de residência e viver no sul de Itália. Verificou-se que a associação bruta entre a taxa de suicídio e os níveis de lítio na água de consumo foi negativa e estatisticamente significativa apenas no sexo feminino (1980-1989: $\beta = -0.342$, $p = < 0.001$; 1990-1999: $\beta = -0.187$, $p = 0.024$; 2000-2011: $\beta = -0.170$, $p = 0.041$) e na população total entre 1980 e 1989 ($\beta = -0.231$, $p = 0.005$). Após os valores serem corrigidos para as variáveis de confusão apenas se manteve a associação negativa e estatisticamente significativa no sexo feminino e entre os anos 1980 e 1989.

Shiotsuki e colaboradores (25) estudaram a relação entre a concentração de lítio na água de consumo público e a taxa de suicídio em Hokkaido e Kyushu no Japão em 153 regiões, durante 1 ano (entre 2010 e 2011). Este estudo sugeriu que houvesse uma associação inversa e estatisticamente significativa entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio na água de consumo público apenas no sexo masculino ($\beta = -0.225$, $p = 0.005$) que se manteve mesmo após se ajustarem os valores para os fatores meteorológicos, ($\beta = -0.164$, $p = 0.037$). Há mais uma vez a destacar como viés importante a análise da taxa de suicídio referente a apenas um ano.

No estudo de Knudsen e colaboradores (26) foram incluídas 3 740 113 pessoas num estudo de coorte, na Dinamarca, no qual durante um período de 20 anos (entre 1991 e 2011) foram colhidas as taxas de suicídio. Neste estudo consideraram-se como potenciais variáveis de confusão o género, etnia, idade, desemprego e estado civil. Verificou-se não haver uma associação entre o aumento da exposição ao lítio consumido através da água de abastecimento público e a diminuição da taxa de suicídio. Segundo os autores, o lítio parece não ter um efeito protetor na incidência da taxa de suicídio se a exposição for inferior a 31 $\mu\text{g/L}$ na água de consumo público e ainda que nos estudos ecológicos prévios em que era denotada uma associação protetora e significativa, os níveis de lítio a que a população estava exposta na água de consumo eram consideravelmente superiores aos níveis que eles detetaram no seu estudo.

No estudo de Oliveira e colaboradores (8) foram estudadas 54 regiões em Portugal, em que se relacionou a taxa de suicídio de 5 anos (entre 2011 e 2016) e a concentração de lítio na

água de consumo público nessas mesmas regiões. Como variáveis de confusão foram tidas em conta a densidade populacional, o rendimento *per capita*, a taxa de desemprego e a proporção de católicos. Neste estudo concluiu-se que não havia relação estatisticamente significativa entre a taxa de suicídio e as concentrações de lítio nas águas de consumo público das respetivas regiões ($r = 0.001$, $p = 0.996$). Como principais vieses há a destacar a análise de apenas uma amostra por região (exceção feita ao concelho de Lisboa em que foram realizadas duas) e o facto de Portugal ser dos países do mundo com maior consumo de água engarrafada.

No estudo de Palmer e colaboradores (27) as taxas de suicídio correspondentes a um período de 14 anos (entre 1999 e 2013) foram estudadas em 15 regiões do Alabama, nos Estados Unidos da América, com o objetivo de verificar uma possível relação entre estas e a concentração de lítio nas águas de consumo público dessas regiões. Concluiu-se deste estudo que havia uma correlação negativa e estatisticamente significativa apenas no sexo masculino ($r = -0.625$, $p = 0.015$) e na população total ($r = -0.628$, $p = 0.014$) que se manteve após ajustar os valores tendo em conta o rendimento *per capita*. Como limitação apresentou concentrações de lítio bastante díspares dentro do mesmo condado, essa discrepância pode levar a valores médios de lítio que não são representativos das áreas individuais dentro do condado.

No estudo de Liaugaudaitė e colaboradores (28) foi estudada a relação entre a taxa de suicídio no período compreendido entre 2012 e 2016 e as concentrações de lítio nas águas de consumo público em 54 regiões da Lituânia. Verificou-se que havia uma associação negativa e estatisticamente significativa entre os níveis de lítio e as taxas de suicídio no sexo masculino ($\beta = -0.365$, $p = 0.046$), feminino ($\beta = -0.424$, $p = 0.019$) e na população total ($\beta = -0.482$, $p = 0.007$). No entanto, após se ajustarem os valores para a taxa de desemprego, consultas psiquiátricas e taxa de divórcios, a associação apenas se manteve estatisticamente significativa para o sexo feminino ($\beta = -0.407$, $p = 0.040$) e população total ($\beta = -0.436$, $p = 0.018$). Assim, foi encontrada uma associação não linear entre a concentração de lítio e a taxa de suicídio, sendo o efeito do lítio positivo para baixas concentrações, mas negativo para altas concentrações de lítio.

No estudo de Kugimiya e colaboradores (21) 808 regiões de Tóquio, no Japão, foram estudadas relacionando-se as taxas de suicídio de 7 anos (de 2010 a 2016) com as concentrações de lítio nas águas de consumo público. Como variáveis de confusão foram consideradas a proporção de famílias unipessoais, a taxa de desemprego, a taxa anual de casamentos, fatores meteorológicos e a proporção de pessoas a trabalhar no setor primário.

Após se ajustarem os valores para as variáveis de confusão demonstrou-se haver uma associação inversa e estatisticamente significativa entre a concentração de lítio e a taxa de suicídio, mas apenas no sexo masculino ($\beta = -0.061$, $p = 0.038$) e na população total ($\beta = -0.085$, $p = 0.008$). Este estudo também permitiu concluir que só valores acima de 30 $\mu\text{g/L}$ estão associados a uma diminuição da taxa de suicídio.

No estudo de Kozaka e colaboradores (29) foram incluídas 26 regiões de Miyazaki, no Japão, relacionando-se as taxas de suicídio entre 2009 e 2013 (4 anos) com as concentrações de lítio presentes na água de consumo público dessas regiões. As potenciais variáveis de confusão tidas em conta foram a proporção de famílias unipessoais, a taxa anual de casamentos, o rendimento médio anual, a taxa de desemprego, o número de médicos por 100 000 habitantes, a precipitação anual total e a proporção de pessoas que frequentaram o ensino superior. Neste estudo concluiu-se não haver relação entre a taxa de suicídio e a concentração de lítio na água de consumo.

Tabela 1. Sumarização das características e resultados dos estudos da Revisão Sistemática

Estudo	Localização	Desenho de estudo	População	Período de estudo da TMPS	Nº de amostras de água	Data e Método da colheita das amostras de água	Processo de análise da Concentração de LI	Concentração de LI ($\mu\text{g/L}$) na água	Taxa anual média de suicídio por 100.000 habitantes		Covariáveis	Resultados	
									TMPS	por 100.000 habitantes		Homens	Mulheres
Schrauzer et al., 1980	Texas, EUA	Estudo Ecológico	27 regiões	1978-1987	NR	NR, NR	NR	Grupo A: (70 - 180) Grupo B: (13 - 60) Grupo C: (0 - 12)	NR	13,13	Sem covariáveis	NR	T(A) = $6,7 \pm 0,65$ T(B) = $6,3 \pm 4,9$ T(C) = $14,3 \pm 1,3$ p(A,B) < 0,05 p(A,C) < 0,01 p(B,C) > 0,05
Ohgami et al., 2009	Oita, Japão	Estudo Ecológico	18 regiões	2002-2006	NR	2006	Cromatografia iônica/ Espectrometria de Massa	0,7 - 59	NR	NR	Sem covariáveis	$\beta = -0,61, p < 0,008$	$\beta = -0,46, 0,05 < p < 0,06$ $\beta = -0,65, p < 0,004$
Kabaoca et al., 2011	Leste de Inglaterra	Estudo Ecológico	47 regiões	2006-2008	47	2010, amostras de 100 ml de água em recipientes do Pacífico de 120 ml armazenadas com segurança em água de consumo pública (restaurantes, cafés, etc)	Espectrometria de Massa	<1 - 21	NR	NR	Sem covariáveis	$r = -0,054, p = 0,715$	$r = 0,042, p = 0,777$ $r = -0,03, p = 0,838$
Sugawara et al., 2013	Améri, Japão	Estudo Ecológico	40 regiões	2008-2010	NR	NR, NR	Espectrometria de Massa	0 - 12,9	Homens: 123 Mulheres: 105	NR	- Densidade de instituições de saúde por 10.000 habitantes - Taxa de desemprego	Valores não ajustados: $\beta = 0,136, p = 0,408$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = 0,064, p = 0,777$	Valores não ajustados: $\beta = -0,350, p < 0,05$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,365, p < 0,10$
Gleziakos et al., 2013	Grécia	Estudo Ecológico	34 regiões	1999-2010	149	2012, NR	Espectrometria de Massa	11,1 (0,1 - 121)	NR	NR	Sem covariáveis	NR	$\beta = -0,17, p < 0,05$
Blumi et al., 2013	Texas, EUA	Estudo Ecológico	226 regiões	1999-2007	3123	1999-2007, NR	NR	2,8-219,0	NR	NR	- Densidade populacional - Idade - Proporção de mulheres, Afro-americanos, hispânicos e Latino-americanos - Rendimento médio por família - Pobreza - Desemprego	NR	$\beta = -0,04, p < 0,01$

TMPS: Taxa de Mortalidade Padronizada por Suicídio

Li: Lítio

NR: Não Reportado

Tabela 2. Sumarização das características e resultados dos estudos da Revisão Sistemática (Continuação)

Estudo	Localização	Desenho de estudo	População	Período de estudo da TMAPS	Nº de amostras de água	Data e Método da colheita das amostras de água	Processo de análise da Concentração de Li	Concentração de Li ($\mu\text{g/L}$) na água	Taxa anual média de suicídio por 100.000 habitantes TMAPS	Covariáveis	Resultados		
											Homens	Mulheres	Total
Hellich et al., 2015	Austria	Estudo Ecológico	99 regiões	2005-2009	6460	2005-2010, NR	Espectrometria de Massa	10.0	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Densidade populacional - Rendimento per capita - Proporção de Católicos - Taxa de desemprego - Número de Psicoterapeutas e Psiquiatras por 10.000 habitantes - Taxa de prescrições de lilo 	$r = -0,320, p = 0,003$	$r = -0,280, p = 0,009$	$r = -0,370, p < 0,001$
Ishii et al., 2015	Kyushu, Japão	Estudo Ecológico	274 regiões	2011	434	2010-2013, NR	Espectrometria de Massa	4.2 (0 - 130)	114	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção de idosos - Rendimento médio por família - Proporção de pessoas que frequentaram o ensino superior - Trabalhadores no setor primário - Taxa de desemprego - Taxa anual de casamentos 	Valores não ajustados: $\beta = -0,228, p = 0,005$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,189, p = 0,019$	Valores não ajustados: $\beta = 0,004, p = 0,957$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = 0,031, p = 0,706$	Valores não ajustados: $\beta = -0,175, p = 0,031$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,122, p = 0,094$
Pomplii et al., 2015	Itália	Estudo Ecológico	145 regiões	1980-2011	157	2009-2010, NR	Espectrometria de Massa	5.28 (0.11 - 60.8)	NR	<ul style="list-style-type: none"> - Viver em áreas montanhosas - Viver em áreas urbanizadas ($\geq 500 \text{ habit./Km}^2$ e um total de população local $\geq 50,000$) - Viver no Sul de Itália 	Valores não ajustados: $\beta = -0,139, p = 0,095$ 1980-1989: $\beta = -0,342, p < 0,001$ 1990-1999: $\beta = 0,009, p = 0,918$ 2000-2011: $\beta = -0,038, p = 0,670$	Valores não ajustados: $\beta = -0,187, p = 0,024$ 2000-2011: $\beta = -0,170, p = 0,041$	Valores não ajustados: $\beta = -0,231, p = 0,005$ 1980-1989: $\beta = -0,055, p = 0,511$ 2000-2011: $\beta = -0,029, p = 0,725$
Shiozaki et al., 2016	Hokkaido e Kyushu, Japão	Estudo Ecológico	153 regiões	2010-2011	NR	2010-2015, amostras colhidas em estações de comboio e escritórios das cidades	Espectrometria de Massa	3.8 (0.1 - 43)	111.2	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatura média anual - Precipitação anual - Queda de neve anual - Dias de sol por ano 	Valores não ajustados: $\beta = -0,225, p = 0,005$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,164, p = 0,037$	Valores não ajustados: $\beta = 0,012, p = 0,883$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = 0,014, p = 0,870$	Valores não ajustados: $\beta = -0,153, p = 0,059$ Valores ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,129, p = 0,070$

TMAPS: Taxa de Mortalidade Padronizada por Suicídio

Li: Lítio

NR: Não Reportado

Tabela 3. Sumarização das características e resultados dos estudos da Revisão Sistemática (Continuação)

Estudo	Localização	Desenho de estudo	População	Período de estudo da TMPS	Nº de amostras de água	Data e Método da coleta das amostras de água	Processo de análise da Concentração de LI	Concentração de LI (µg/L) na água	Taxa anual média de suicídio por 100.000 habitantes	Covariáveis	Resultados		
											Homens	Mulheres	Total
Kruidsen et al., 2017	Dinamarca	Estudo Coorte	3.740.113 pessoas	1991-2012	158	2009-2013, NR	Espectrometria de Massa	Grupo A: 2,0 - 7,0 Grupo B: 7,1 - 11,0 Grupo C: 11,1 - 15,0 Grupo D: 15,1 - 19,0 Grupo E: 19,1 - 27,1	NR	- Gênero - Etnia - Idade - Desemprego - Estado CIVI	NR	TI (A) = 19,9 TI (B) = 19,3 TI (C) = 21,0 TI (D) = 24,1 TI (E) = 22,3	
Oliveira et al., 2019	Portugal	Estudo Ecológico	54 regiões	2011-2016	54	2011-2014, amostras colhidas em domicílios portugueses	Espectrometria de Massa	10,88	1,19	- Densidade populacional - Rendimento per capita - Taxas de desemprego - Proporção de Católicos	r = 0,024, p=0,862	r = 0,000, p = 0,999	r = 0,001, p = 0,996
Palmer et al., 2019	Alabama, EUA	Estudo Ecológico	15 regiões	1999-2013	75	2016, amostras de água colhidas em espaços públicos e armazenadas em recipientes de plástico uniformes	Espectrofotometria de emissão	0,4 - 32,9	NR	- Idade - Gênero - Pobreza	r = -0,625, p = 0,0148	r = -0,4393, p = 0,1032	r = -0,6286, p = 0,0141
Leigaudaitė et al., 2019	Lituânia	Estudo Ecológico	54 regiões	2012-2016	56	2017, amostras colhidas em locais públicos com acesso a água de consumo público, armazenadas em recipientes esterilizados	Cromatografia iônica	11,5 (1,0 - 39,0)	NR	- Taxa de desemprego - Consultas psiquiátricas - Taxa de divórcios	Valores não ajustados: $\beta = -0,365$, $p = 0,046$	Valores não ajustados: $\beta = -0,424$, $p = 0,019$	Valores não ajustados: $\beta = -0,482$, $p = 0,007$
Kugiyama et al., 2020	Japão	Estudo Ecológico	808 regiões	2010-2016	988	2010-2015, amostras colhidas em estações de comboio e escritórios municipais	Espectrometria de Massa	2,39 (0,0 - 43,0)	103,3	- Proporção de famílias unipessoais - Taxa de desemprego - Taxa anual de casamentos - Temperatura anual - Dias de sol por ano - Proporção de pessoas a trabalhar no sector primário	Valores não ajustados: $\beta = 0,017$, $p = 0,621$	Valores não ajustados: $\beta = -0,056$, $p = 0,11$	Valores não ajustados: $\beta = -0,024$, $p = 0,498$
Kozaka et al., 2020	Miyazaki, Japão	Estudo Ecológico	26 regiões	2009-2013	78	2013, amostras colhidas em estações de tratamento de águas e armazenadas em recipientes de plástico de 200 ml	Espectrometria de Massa	2,8 (0,2 - 12,3)	123	- Proporção de famílias unipessoais - Taxa anual de casamentos - Rendimento médio anual - Número de médicos por 100.000 habitantes - Precipitação anual total - Proporção de pessoas que frequentaram o ensino superior	Valores não ajustados: $\beta = 0,061$, $p = 0,769$	Valores não ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,054$, $p = 0,136$	Valores não ajustados para variáveis de confusão: $\beta = -0,085$, $p = 0,008$

TMPS: Taxa de Mortalidade Padronizada por Suicídio

Li: Lítio

NR: Não Reportado

Discussão

Sumário da evidência

A presente Revisão Sistemática, que coligiu a evidência científica presente nos dezasseis estudos incluídos que relacionam a concentração de lítio nas águas de consumo público com as taxas de mortalidade por suicídio, demonstrou haver de forma consistente uma associação negativa e estatisticamente significativa na maioria dos estudos reportados, sobretudo no sexo masculino, uma vez que em seis estudos apenas nos homens se revelou haver um efeito protetor do lítio que fosse estatisticamente significativo, enquanto que no sexo feminino isto só se verificou em dois estudos. O que sugere que concentrações de lítio subterapêuticas ingeridas através das águas de consumo público possam ter um efeito protetor no risco de suicídio, sobretudo em regiões cujas taxas de suicídio e as concentrações de lítio são mais elevadas.

O efeito anti suicida do Lítio

Segundo Kovacsics e colaboradores. (11) a patologia psiquiátrica desempenha um papel importante, sendo que indivíduos com perturbações do humor têm um risco de suicídio dez a vinte vezes superior ao da população geral. É também de considerar a importância da predisposição genética, uma vez que os familiares de primeiro grau de indivíduos que tenham cometido suicídio têm um risco acrescido de comportamento suicidário. Estudos realizados em indivíduos que tentaram cometer suicídio e em indivíduos que o concretizaram demonstraram que estes tinham no Líquido Cerebro-raquidiano (LCR) níveis mais baixos do principal metabolito da serotonina (ácido 5-hidroxiindol acético) e que no caso dos que concretizaram efetivamente o suicídio verificou-se haver no córtex pré-frontal uma diminuição dos locais de ligação de um subtipo de recetores de serotonina em comparação com indivíduos de controlo e um aumento de ligação aos recetores 5-HT_{1A} (Recetor 1A da 5-hidroxitriptamina) e 5-HT_{2A} (Recetor 2A da 5-hidroxitriptamina) no tecido cerebral *postmortem* em comparação com indivíduos que tentaram mas não consumaram o suicídio. Parece também haver alguns genes associados ao comportamento suicida e são eles os genes para a Triptofano Hidroxilase 1 e 2 (TPH1 e TPH2), os genes que codificam os recetores de serotonina, da catecol-O-metiltransferase (COMT) e os responsáveis por codificar a sintetase de óxido nítrico tipo I e III (SON I e SON III), genes estes que também estão associados a personalidades impulsivas e agressivas, dados que são congruentes com os estudos clínicos que associaram estes tipos de personalidade a comportamentos suicidas em indivíduos com ou sem patologia psiquiátrica.

Os mecanismos de atuação do lítio não são completamente conhecidos, no entanto vários estudos (35–37) já demonstraram que o tratamento a longo prazo com lítio diminui a ideação, as tentativas e as concretizações de suicídio, o que é congruente com as explicações neurobiológicas do comportamento suicida e que o efeito anti suicida do lítio se baseie quer nas alterações estruturais que o lítio provoca a nível cerebral (um aumento da amígdala, do hipocampo e da região cortical pré-frontal), diminuindo a agressividade e impulsividade, (38) quer no seu efeito estabilizador de humor, diminuindo os episódios maníacos e depressivos em doentes com perturbações afetivas.

Embora eficaz, o lítio tem efeitos secundários importantes como hipotiroidismo, alterações dos níveis séricos de cálcio, interferências no metabolismo da glicose, aumento ponderal e além destas também foram descritas alterações no sistema nervoso central e periférico, alterações a nível cardiovascular, renal, gastrointestinal e cutâneo. A terapêutica com lítio durante o primeiro trimestre de gravidez está associada a um aumento significativo de aborto espontâneo e anomalias congénitas, nomeadamente cardíacas como a anomalia de Ebstein. (39) Para além disto, as alterações dos níveis séricos de cálcio provocadas pela exposição ao lítio, durante a gravidez, podem condicionar diminuições da Vitamina D3 que estão associadas a pré-eclampsia, restrição do crescimento intrauterino, baixo peso durante o período pós-natal e défices no neurodesenvolvimento. (40) Por outro lado, apresenta uma janela terapêutica muito estreita (doses entre 600 – 1200 mg por dia) estando os níveis terapêuticos muito próximos dos níveis tóxicos, o que exige uma apertada e regular monitorização dos níveis plasmáticos de lítio nos doentes por forma a que os níveis sérios de lítio estejam entre 0.6 – 1.0 mmol/L. (10,13,41)

Limitações

Esta Revisão Sistemática incluí, na sua grande maioria, estudos ecológicos e apenas um estudo de coorte. Os estudos ecológicos, que são estudos observacionais, têm como principal objetivo gerar hipóteses e a sua principal limitação é estarem sujeitos ao viés ou falácia ecológica que resulta de se fazerem inferências causais em relação a indivíduos tendo por base observações de grupos, quando por vezes existe uma exposição heterogénea ao fator em estudo dentro dos próprios grupos. Assim, associações feitas a nível populacional não são necessariamente representativas de associações a nível individual. Outros problemas metodológicos dos estudos ecológicos são o controlo das variáveis de confusão, dado ser difícil perceber a distribuição da exposição de toda a população às variáveis de confusão em estudo e a utilização de dados secundários que neste caso foram as estatísticas

governamentais de cada região sobre a taxa de mortalidade por suicídio que podem ser pouco precisas ou estarem incompletas.

Outra limitação a que esta Revisão Sistemática está sujeita, tal como de forma geral todas as Revisões Sistemáticas estão e que põe em causa a sua validade, é ao Viés de Publicação. O Viés de Publicação prende-se com o facto de estudos com resultados estatisticamente significativos ou positivos serem mais propensos a ser publicados e citados que os que não têm significância estatística. O grande problema é que pode levar a uma sobrevalorização do efeito protetor do lítio consumido nas águas de consumo público em relação ao suicídio e com base nisto serem tomadas decisões inapropriadas.

No que à qualidade dos artigos concerne o facto de não haver nenhuma escala padronizada para avaliar a qualidade de estudos ecológicos dificultou este processo, tendo sido utilizada uma adaptação que permitiu auferir que a maioria dos artigos incluídos seria de boa qualidade. Contudo, é de sublinhar que em alguns artigos o período de tempo de recolha dos dados da mortalidade por suicídio foi curto (períodos inferiores a um ano), o que pode refletir uma taxa de suicídio baixa mas que não é representativa, noutros, o número de amostras de água colhidas por região foi diminuto ou o número de regiões estudadas não foi representativo da população em geral daquele país o que dificulta a extrapolação e generalização dos dados, houve também estudos em que o período em que foi analisada a taxa de suicídio não foi coincidente com o período da recolha das amostras de água, tendo os autores assumido que não haveria flutuações das concentrações de lítio nas águas de consumo ao longo do tempo. Embora não seja certo que tal aconteça alguns estudos confirmam a estabilidade do lítio nas águas. Segundo Daria Szklarska, e colaboradores. (41) dadas as propriedades físico-químicas dos iões de lítio em meio de solução aquosa não é expectável que este sofra alterações nem reaja com outros elementos alterando as suas concentrações na água. Por outro lado, Knudsen, e colaboradores (26) colheram 3682 amostras de água e mediram as concentrações de lítio entre 1947 e 2012, verificando que as concentrações de lítio se mantiveram razoavelmente estáveis ao longo do tempo na Dinamarca. É também importante referir que na maioria dos artigos não são tidas em conta outras fontes de consumo de lítio como os alimentos, a água engarrafada ou o lítio na forma de carbonato de lítio como fármaco. Quanto aos alimentos estes são importantes fontes de lítio, sobretudo grãos e vegetais; no que diz respeito à água engarrafada, Portugal é um dos países da Europa no qual o consumo de água engarrafada é mais elevado e segundo Neves e colaboradores (14) enquanto que no continente a concentração de lítio nas águas de abastecimento público variou entre valores inferiores a 1 e 191 $\mu\text{g/L}$ com 75% a apresentarem teores de lítio inferiores a 10 $\mu\text{g/L}$ e mediana de 4 $\mu\text{g/L}$, nas águas engarrafadas o lítio variou entre valores inferiores a 1 e 2 210 $\mu\text{g/L}$ com 73% a apresentarem concentrações de lítio inferiores a 45 $\mu\text{g/L}$ e mediana de 16

$\mu\text{g/L}$, o que revela alguma discrepância entre as concentrações de lítio nas águas de consumo público e nas águas engarrafadas. Em relação à interferência das prescrições de carbonato de lítio nas concentrações de lítio das águas de abastecimento público e na taxa de suicídio apenas um estudo (19) contemplou essa hipótese, tendo verificado que as prescrições de carbonato de lítio não alteravam de forma estatisticamente significativa as taxas de suicídio de forma direta, nem indiretamente aumentando as concentrações de lítio nas águas de abastecimento público através da excreção do mesmo pelos doentes psiquiátricos tratados com carbonato de lítio.

Recomendações para investigação futura

Os estudos analisados nesta Revisão Sistemática identificaram um efeito protetor do lítio presente nas águas de consumo público sobre as taxas de suicídio, isto é, em regiões cujas concentrações de lítio nas águas de abastecimento eram superiores havia uma tendência a haver taxas de suicídio mais baixas, esta associação mostrou-se sobretudo significativa em regiões com altas taxas de mortalidade por suicídio.

Uma vez que os estudos que conduziram a esta hipótese são estudos ecológicos, observacionais, seria importante desenvolver estudos prospectivos, como estudos randomizados controlados, que permitissem estudar a associação entre a suplementação da água de consumo com lítio e os efeitos na taxa de mortalidade por suicídio.

Contudo, tendo em conta que a água ingerida na dieta não é a única fonte de lítio, mais estudos sobre os efeitos secundários do lítio, nomeadamente em grávidas e no feto, seriam aconselhados, uma vez que se se provasse haver um efeito protetor do lítio sobre a taxa de suicídio poderia ser perigoso suplementar as águas de consumo público sem conhecer bem os efeitos secundários do lítio.

Conclusão

O comportamento suicidário, onde se inclui o suicídio consumado, constitui um grave problema de Saúde Pública a nível global, sendo por isso motivo para se investirem esforços tanto a nível nacional como mundial com vista a minorar os seus danos.

O lítio presente nas águas de consumo público, cujas concentrações estão abaixo dos níveis terapêuticos, demonstrou, na maioria dos artigos incluídos, ter um efeito protetor sobre as taxas de suicídio.

Em suma, embora esta Revisão Sistemática tenha identificado um efeito protetor do lítio perante a taxa de mortalidade por suicídio, sobretudo no sexo masculino, deve proceder-se a uma investigação mais aprofundada com estudos prospectivos no sentido de estudar esta relação de causalidade.

Agradecimentos

Ao Excelentíssimo Senhor Professor Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos e ao Dr. Pedro Miguel Santos Oliveira na qualidade de orientador e coorientador, respetivamente, por toda a disponibilidade, pela interpelação e incitação ao espírito crítico, pelo inestimável apoio, esclarecimentos e orientação durante todo este percurso.

Agradeço ainda de forma especial, a sua Excelência, Professor Doutor António João Ferreira de Macedo e Santos pela gentileza de me ter orientado e brindado com a luz do seu conhecimento. Ao Dr. Pedro Miguel Santos Oliveira sou grata pelo incondicional apoio e presença durante este árduo caminho.

A Deus e a Nossa Senhora D'Ajuda a quem me entrego diariamente e peço iluminação para que me guiem e façam desempenhar da melhor forma aquilo a que me proponho, com resiliência e esforço.

Aos meus pais e avós, pilares incansáveis e insubstituíveis da minha vida, pelo amor incondicional, carinho, dedicação e força com que me enchem, pelos momentos de afago e afeto constantes, mas também pelas críticas construtivas que me permitiram e permitem crescer.

Ao meu namorado pelo amor, pelo especial apoio e dedicação, pela sua presença incansável nos bons e maus momentos, por me transmitir paz e tranquilidade e ser capaz de me desinstalar e incentivar a ser sempre melhor.

A todos os meus amigos, extraordinárias pessoas, sempre disponíveis, compreensivos e carinhosos, mas em especial à Conceição Cardante Santos, aquela que foi e sempre será uma amiga que levo comigo para a vida, guardada no coração junto com o melhor que vivemos nesta cidade, Coimbra. Um muito obrigada pelo apoio, conselhos e ajuda durante este caminho, um muito obrigada pela amizade e pela grande equipa que formamos.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. Suicide in the world: Global Health Estimates. World Health Organ. 2019;32.
2. World Health Organization. Preventing suicide: A global imperative. Geneva WHO Press. 2014;
3. Instituto Nacional de Estatística [Internet]. Taxa de mortalidade por lesões autoprovocadas intencionalmente (suicídio) por 100.000 habitantes (Nº) por Local de Residência (NUTS-2013), sexo e grupo etário; anual. 2018. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0003736&contexto=bd&selTab=tab2
4. Barjasteh-Askari F, Davoudi M, Amini H, Ghorbani M, Yaseri M, Yunesian M, et al. Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2020;264(October 2019):234–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.027>
5. Qin P, Agerbo E, Mortensen PB. Suicide risk in relation to socioeconomic, demographic, psychiatric, and familial factors: A national register-based study of all suicides in Denmark, 1981-1997. *Am J Psychiatry*. 2003;160(4):765–72.
6. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: A systematic review. *J Affect Disord*. 2013;147(1–3):17–28.
7. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Lithium in drinking water and suicide prevention: A review of the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015;30(1):1–5.
8. Oliveira P, Zagalo J, Madeira N, Neves O. Lithium in public drinking water and suicide mortality in Portugal: Initial approach. *Acta Med Port*. 2019;32(1):47–52.
9. DGS. Programa Nacional para a Saúde Mental. Plano Nacional de Prevenção do Suicídio 2013/2017 [Internet]. 2017;1–114. Available from: <https://www.dgs.pt/documentos-e-publicacoes/plano-nacional-de-prevencao-do-suicidio-20132017-pdf.aspx>
10. Dudev T, Mazmanian K, Weng W-H, Grauffel C, Lim C. Free and Bound Therapeutic Lithium in Brain Signaling. *Acc Chem Res* [Internet]. 2019 Oct 15;52(10):2960–70. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.accounts.9b00389>

11. Kovacsics CE, Gottesman II, Gould TD. Lithium's antisuicidal efficacy: Elucidation of neurobiological targets using endophenotype strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2009;49:175–98.
12. Schrauzer GN. Lithium: Occurrence, Dietary Intakes, Nutritional Essentiality. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(1):14–21.
13. González-Weller D, Rubio C, Gutiérrez AJ, González GL, Mesa JMC, Gironés CR, et al. Dietary intake of barium, bismuth, chromium, lithium, and strontium in a Spanish population (Canary Islands, Spain). *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2013;62:856–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2013.10.026>
14. Neves O, Machete I, Marques JM, da Silva JAL, Simões do Couto F. Lítio em águas engarrafadas e de abastecimento público portuguesas. *Comun Geol*. 2015;102(Special Issue 1):103–6.
15. Kapusta ND, Mossaheb N, Etzersdorfer E, Hlavin G, Thau K, Willeit M, et al. Lithium in drinking water and suicide mortality. *Br J Psychiatry*. 2011;198(5):346–50.
16. Malhi GS, Tanious M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder: Current understanding. *CNS Drugs*. 2013;27(2):135–53.
17. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7).
18. Tu J V., Ko DT. Ecological studies and cardiovascular outcomes research. *Circulation*. 2008;118(24):2588–93.
19. Helbich M, Leitner M, Kapusta ND. Lithium in drinking water and suicide mortality: Interplay with lithium prescriptions. *Br J Psychiatry*. 2015;207(1):64–71.
20. Ishii N, Terao T, Araki Y, Kohno K, Mizokami Y, Shiotsuki I, et al. Low Risk of Male Suicide and Lithium in Drinking Water. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2015 Mar 25;76(03):319–26. Available from: <http://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2015/v76n03/v76n0310.aspx>
21. Kugimiya T, Ishii N, Kohno K, Kanehisa M, Hatano K, Hirakawa H, et al. Lithium in drinking water and suicide prevention: The largest nationwide epidemiological study from Japan. *Bipolar Disord*. 2020;0–2.

22. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Ishii N, Iwata N, Terao T. Lithium in tap water and suicide mortality in Japan. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(11):6044–8.
23. Blüml V, Regier MD, Hlavin G, Rockett IRH, König F, Vyssoki B, et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2013;47(3):407–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2012.12.002>
24. Pompili M, Vichi M, Dinelli E, Pycha R, Valera P, Albanese S, et al. Relationships of local lithium concentrations in drinking water to regional suicide rates in Italy. *World J Biol Psychiatry*. 2015;16(8):567–74.
25. Shiotsuki I, Terao T, Ishii N, Takeuchi S, Kuroda Y, Kohno K, et al. Trace lithium is inversely associated with male suicide after adjustment of climatic factors. *J Affect Disord* [Internet]. 2016;189:282–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.09.070>
26. Knudsen NN, Schullehner J, Hansen B, Jørgensen LF, Kristiansen SM, Voutchkova DD, et al. Lithium in drinking water and incidence of suicide: A nationwide individual-level cohort study with 22 years of follow-up. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(6).
27. Palmer A, Cates ME, Gorman G. The Association between Lithium in Drinking Water and Incidence of Suicide Across 15 Alabama Counties. *Crisis*. 2019;40(2):93–9.
28. Liaugaudaite V, Naginiene R, Raskauskiene N, Mickuviene N, Bunevicius A, Sher L. Relationship between Lithium Levels in Drinking Water and Suicide Rates: A Nationwide Study in Lithuania. *Arch Suicide Res* [Internet]. 2019;0(0):1–13. Available from: <https://doi.org/10.1080/13811118.2019.1674226>
29. Kozaka N, Takeuchi S, Ishii N, Terao T, Kuroda Y. Association between lithium in tap water and suicide mortality rates in Miyazaki Prefecture. *Environ Health Prev Med*. 2020;25(1):1–7.
30. Kabacs N, Memon A, Obinwa T, Stochl J, Perez J. Lithium in drinking water and suicide rates across the East of England. *Br J Psychiatry*. 2011;198(5):406–7.
31. Liaugaudaite V, Mickuviene N, Raskauskiene N, Naginiene R, Sher L. Lithium levels in the public drinking water supply and risk of suicide: A pilot study. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2017;43:197–201. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.03.009>

32. Ohgami H, Terao T, Shiotsuki I, Ishii N, Iwata N. Lithium levels in drinking water and risk of suicide¹. *Br J Psychiatry*. 2009;194(5):464–5.
33. Giotakos O, Nisianakis P, Tsouvelas G, Giakalou VV. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Greece. *Biol Trace Elem Res*. 2013;156(1–3):376–9.
34. Schrauzer GN, Shrestha KP. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. *Biol Trace Elem Res*. 1990;25(2):105–13.
35. 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*. 2006;8(5 II):625–39.
36. Tondo L, Baldessarini RJ. Antisuicidal Effects in Mood Disorders: Are They Unique to Lithium? *Pharmacopsychiatry*. 2018;51(5):177–88.
37. Kanehisa M, Terao T, Shiotsuki I, Kurosawa K, Takenaka R, Sakamoto T, et al. Serum lithium levels and suicide attempts: a case-controlled comparison in lithium therapy-naive individuals. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017;234(22):3335–42.
38. Terao T, Goto S, Inagaki M, Okamoto Y. Even very low but sustained lithium intake can prevent suicide in the general population? *Med Hypotheses [Internet]*. 2009;73(5):811–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2009.02.043>
39. Fornaro M, Maritan E, Ferranti R, Zaninotto L, Miola A, Anastasia A, et al. Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period: A systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry*. 2020;177(1):76–92.
40. Harari F, Åkesson A, Casimiro E, Lu Y, Vahter M. Exposure to lithium through drinking water and calcium homeostasis during pregnancy: A longitudinal study. *Environ Res [Internet]*. 2016;147:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.031>
41. Szklarska D, Rzymiski P. Is Lithium a Micronutrient? From Biological Activity and Epidemiological Observation to Food Fortification. *Biol Trace Elem Res*. 2019;189(1):18–27.

