

CARBONATO DE LÍTIO

Fernanda Della Méa Hanemann*

RESUMO

O carbonato de lítio, embora não tenha mecanismo de ação completamente elucidado, é o medicamento de escolha para o tratamento do transtorno de humor bipolar, uma doença mental que provoca períodos alternados entre dois estados antagônicos (mania e depressão), usualmente causando prejuízo psicossocial e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes, além de estar relacionada a crises suicidas. A complexidade da doença e as características do lítio quanto aos efeitos adversos, variabilidade farmacocinética, interações medicamentosas e regimes posológicos, resultam em uma não-adesão ao tratamento. O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão bibliográfica sobre os principais aspectos do carbonato de lítio no tratamento do transtorno de humor bipolar, bem como os principais alvos que conduzem a uma explicação sobre seu mecanismo de ação, ressaltando a importância da intervenção farmacêutica a fim de otimizar o uso adequado de medicamentos.

Palavras - chave: Lítio; Transtorno de Humor Bipolar; Mecanismo de Ação; Tratamento do Transtorno de Humor Bipolar; Psicoeducação; Substâncias de Abuso; Monofosfatase do Inositol; Revisão.

* Graduanda, Faculdade de Farmácia, PUCRS Email: fernanda.hanemann@gmail.com

INTRODUÇÃO

O lítio foi descoberto na Suécia em 1817 pelo químico Johan August Arfwedson, isolado do metal petalita, e seu nome é derivado da palavra grega “Lithos” que quer dizer pedra^[1]. É principalmente obtido a partir dos minerais espodumena, lepidolite, amblygonite ou ainda petalite e eucryptite, que são aluminossilicatos de lítio^[2].

O lítio é o 27º elemento mais abundante na natureza (porém não ocorre em sua forma livre)^[3] e está presente em minérios, minerais, água do mar e em tecidos de plantas e animais^{[4] [5]} e é o mais leve dos metais alcalinos (grupo Ia). Na natureza, se encontra na forma de dois isótopos estáveis: lítio-7 e lítio-6 e foram obtidos três isótopos radioativos: lítio-5, lítio-8 e lítio-9.

Os sais desse cátion monovalente compartilham algumas características com os sais de sódio, potássio^{[1] [6]}, cálcio e magnésio^{[1] [7]}, porém quimicamente, apesar do lítio lembrar o sódio, ele é mais tóxico^[3]. Traços de lítio podem ser encontrados em tecidos de órgãos humanos, tais como no fígado, útero e eritrócitos^[4]. Contudo, o lítio não tem uma distribuição uniforme no organismo. Na verdade, a sua concentração no cérebro, onde exerce suas ações terapêuticas, é maior do que no sangue^[8]. O lítio não apresenta papel fisiológico conhecido e não parece exercer um papel biológico essencial para a vida^[3], ainda que alguns estudos relatem que o lítio endógeno exerce uma função fisiológica na estabilidade do humor^{[4] [8] [9]} e que sua falta no organismo pode levar a defeitos no crescimento de animais e graves problemas fisiopatológicos em seres humanos, além de levar a distintas respostas comportamentais^[8]. A presença de lítio na água também é relatada como influente no comportamento; regiões onde a água potável possui pouca ou nenhuma quantidade de lítio elevam a taxa de detenções policiais, dependência de drogas^[3], internações psiquiátricas, homicídios, assassinato, estupro e suicídio. Mesmo assim não está esclarecido se os níveis séricos de lítio estão sujeitos a alterações qualitativamente comparáveis no transtorno do humor bipolar^[4]. Seriam necessários mais estudos para investigar esta questão em pacientes portadores da doença e que não fazem o uso da medicação.

Embora o lítio não seja um elemento essencial, ele pode influenciar o metabolismo. Suas principais fontes alimentares são grãos e produtos hortícolas (0,5-3.4mg Li/kg alimento), laticínios (0.50mg Li/kg alimento) e carnes (0.012mg Li/kg alimento)^[3]. Uma revisão

indicou que a ingestão mínima de lítio para um adulto (fisiológico) é estimada em menos de 0,1 mg / dia^[3].

Em países como Chile, suas salinas abrigam grandes reservas de lítio onde o total de ingestão de lítio pode chegar até 10 mg/dia, sem evidências de efeitos adversos para a população local. Sua concentração sérica normal varia de 10 a 40µg/L^[1]. Seu primeiro uso terapêutico foi no século XIX no tratamento de gota devido ao urato de lítio ser hidrossolúvel, baseado na observação de Garrod em 1859 que “in vitro”, cálculos de ácido úrico dissolviam-se em soluções salinas de lítio. Somente em 1880, com o estudo de dois médicos americanos chamados John Aulde e Carl Lange, que o lítio passou a ser utilizado para o tratamento da depressão, independentemente da gota^[10]. Lange em 1897 argumentava que várias doenças de caráter periódico como gota, enxaqueca, epilepsia e, sobretudo a depressão periódica eram causadas pelo aumento da concentração sanguínea de ácido úrico. Como tratamento, ele indicava a alcalinização da urina com um medicamento, que além de outras substâncias, continha o carbonato de lítio. Anos mais tarde Lange admitiu que o tratamento era ineficaz para o tratamento das doenças, mas que seu efeito sobre as depressões periódicas era inquestionável^[1]. No início do século XX, o brometo de lítio era utilizado como sedativo e como suposto anticonvulsivante. Porém, foi demonstrada a propriedade hipnótica do íon brometo, mas a possibilidade de alguma ação farmacológica do íon lítio, em si, não foi considerada^[1]. Em 1949 na Austrália, enquanto procurava por substâncias nitrogenadas tóxicas na urina de doentes mentais para testar em cobaias, John Cade administrou sais de lítio aos animais na tentativa de aumentar a solubilidade de uratos, o que tornou esses animais letárgicos, fazendo com que Cade viesse a questionar se o uso deste sal a vários pacientes psiquiátricos agitados ou maníacos teria efeito semelhante ao efeito calmante gerado nos animais, assim relatando que este tratamento parecia ter efeito específico na mania^[6].

Estudos clínicos subseqüentes feitos por Mogens Schou no começo de 1950 mostraram que o lítio foi visto pela psiquiatria moderna como eficaz para o tratamento da mania e também para profilaxia da doença maníaco-depressiva^[11]. Estima-se que cerca de 0,1% da população mundial faça tratamento com lítio^[10].

O carbonato de lítio é o medicamento de escolha utilizado para o tratamento do transtorno de humor bipolar e foi o primeiro fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o transtorno de humor bipolar (THB)^[12]. Porém, apenas em 1970, devido à grande preocupação dos médicos em relação à intoxicação demonstrada quando o cloreto

de sódio foi substituído pelo cloreto de lítio por pacientes cardíacos e portadores de outras doenças crônicas, houve preocupação com a avaliação dos seus níveis sanguíneos. A intoxicação ocorre porque o lítio compete com o sódio para ser reabsorvido nos túbulos renais. Logo, a deficiência do sódio leva a maior reabsorção do lítio, com conseqüente aumento dos níveis plasmáticos.

Estas intoxicações também podem ocorrer em outras ocasiões, como episódios febris ou diarréicos ou na presença de doenças em que existem perdas e restrições de líquidos e eletrólitos, e também o uso de diuréticos. Apesar disto, o lítio tem desempenhado um papel importante na psiquiatria desde 1950^[4], pois é capaz de diminuir crises maníacas e depressivas, bem como a frequência e intensidade das mesmas, além de auxiliar episódios de crises suicidas, ajudando a prevenir internações hospitalares prolongadas.

O uso do carbonato de lítio para tratar o THB tem sua eficácia confirmada, bem como na profilaxia das recidivas do transtorno bipolar, apesar do uso do medicamento ser comprometido pela baixa adesão ao tratamento. Os efeitos adversos, a variabilidade farmacocinética, as interações medicamentosas e os regimes posológicos complexos de tratamento são fatores que contribuem para a não-adesão ao lítio, com suspensão temporária de doses ou atrasos nos horários de tomada da medicação. Esta baixa adesão ao tratamento tem sido responsável por grandes frustrações na psiquiatria, pois leva à falta de eficácia nos tratamentos médicos, a prejuízos socioeconômicos e altas taxas de mortalidade^[12].

O carbonato de lítio também tem múltiplos efeitos sobre o desenvolvimento embrionário, síntese de glicogênio, hematopoiese e outros processos biológicos^{[3][7]}.

O medicamento não possui um mecanismo de ação exato conhecido^{[3] [6] [10] [12-21]}, pois apresenta diversas ações não seletivas, interagindo com múltiplos receptores ou sistemas simultaneamente. Isto leva a maiores riscos de efeitos colaterais e aumenta o potencial de interações medicamentosas, além de poder se refletir qual é o próprio mecanismo responsável pelos seus efeitos terapêuticos^[22].

Um dos aspectos clínicos mais importantes do lítio é o de que prevenir recorrência de episódios maníacos depressivos, o que revolucionou a psiquiatria ao introduzir o conceito de “psicofarmacologia profilática”^[1].

Cinco décadas depois de sua introdução no tratamento do THB, o lítio está em uso clínico extenso, apesar das alternativas terapêuticas^[23].

O lítio apresenta estreita janela terapêutica, devendo ser ajustadas as doses individualmente de acordo com os níveis séricos e a resposta clínica do paciente, para que os efeitos tóxicos não prejudiquem o tratamento. Por este motivo é crucial que o diagnóstico clínico seja correto, já que alguns subgrupos de pacientes não respondem bem ao tratamento. Alguns estudos aludem que os subgrupos de pacientes correspondentes ao tratamento do THB são distinguíveis dos não-respondedores através de uma série de características clínicas que parecem ser representadas de certa forma pela composição genética de cada indivíduo, algumas destas características são os curtos episódios da doença, a ausência de ciclagem rápida, baixas taxas de comorbidades e um histórico familiar de THB. A ocorrência de comorbidades psiquiátricas prevê uma resposta mais pobre ao tratamento, mostrando que há uma maior carga genética e hereditariedade familiar. Entre as comorbidades psiquiátricas e clínicas mais comuns podem-se citar: transtorno do pânico, transtorno obsessivo-compulsivo, abuso de drogas, hipo e hipertireoidismo, hipertensão e diabetes entre outras^[24]. O modo de herança famílias respondedoras ao lítio parece ser autossômico recessivo e com penetrância sexo-específicas. Familiares de pacientes respondedores ao tratamento têm maior probabilidade de também responderem favoravelmente ao uso do carbonato de lítio se tiverem sintomas da doença^[16]. No entanto, em virtude da complexidade do THB e de sua heterogeneidade fenotípica, muitas dificuldades são encontradas na determinação desses genes de vulnerabilidade e das suas interações com a influência ambiental^[25]. O THB, assim como outros transtornos psiquiátricos é bastante heterogêneo em relação a sintomas e eficácia do tratamento e fatores tanto ambientais quanto genéticos são capazes de gerar susceptibilidade à doença. Mais estudos de farmacogenética podem ser úteis para elucidar que fatores genéticos podem desempenhar um papel na modulação da resposta de lítio^[5]. Sem alguma forma de terapia, até 20% dos pacientes com a doença cometem suicídios, com o tratamento com lítio essa taxa é reduzida para 8%^[8]. A descontinuidade abrupta do tratamento com lítio também está associada a uma diminuição do nível plasmático da droga e a alto risco de recaídas, com 50% mais chances de haver episódios maníacos em pacientes bipolares. As taxas de recaídas são bem menores se o tratamento for descontinuado de forma gradual^[12], bem como se houver uma intervenção de terapia auxiliar como a psicoeducação, que consiste em fornecer ao paciente dados sobre o seu diagnóstico^[26]. Neste presente trabalho, o objetivo é revisar alguns aspectos do medicamento, como a evolução de seu uso na psiquiatria, características farmacodinâmicas e farmacocinéticas, métodos de doseamento

da litemia para a manutenção do tratamento, os efeitos adversos, as interações medicamentosas e a relação existente entre o lítio e a inibição da monofosfatase do inositol que tem como conseqüências fisiológicas à interferência nos mecanismos de neurotransmissão. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica utilizando as bases de dados Pubmed, Science Direct e Scielo. Com base nos medicamentos citados na literatura, foi realizada uma pesquisa utilizando a base de dados MICROMEDEX® HealthCare Series para verificar as principais interações medicamentosas do lítio. As palavras-chave utilizadas para a realização da pesquisa nas bases de dados foram: lítio, transtorno de humor bipolar, mecanismo de ação, tratamento do transtorno de humor bipolar, psicoeducação, substâncias de abuso, monofosfatase do inositol, revisão.

1. REVISÃO DA LITERATURA

1.1 O TRANSTORNO DE HUMOR BIPOLAR

O transtorno de humor bipolar foi inicialmente conhecido como psicose maníaco-depressiva, porém esta denominação foi abandonada, pois nem todos os pacientes apresentavam estigma de eventos psicóticos.

Trata-se de uma doença mental que provoca períodos alternados entre dois estados antagônicos: mania e depressão^[27]. O transtorno de humor bipolar é uma doença mental grave e debilitante, que só recentemente começou a receber a atenção necessária da sociedade, pesquisadores, profissionais, governo e agências de financiamento privado.

O transtorno bipolar refere-se a um grupo de síndromes clínicas específicas, cuja característica predominante envolve perturbações do humor acompanhadas de alterações comportamentais e fisiológicas^[26]. É considerada uma doença episódica, crônica e de curso caracteristicamente variável, usualmente causando prejuízo psicossocial e comprometimento da qualidade de vida dos pacientes. O transtorno está associado com um alto grau de sofrimento humano^[26], pois é uma doença com sintomatologia complexa que envolve graves sintomas de humor e transtornos do pensamento e pode limitar o alcance cognitivo do funcionamento do cérebro humano^[28]. Caracteriza-se clinicamente pela alternância entre estados de humor depressivo e de humor maníaco (tipo I) ou hipomaníaco (tipo II). O THB tipo I tem prevalência de cerca de 1% da população, enquanto o THB tipo II afeta cerca de 5% da população ^[29]. O THB pode resultar em déficits cognitivos, e,

nestes casos, está associado a uma maior duração da doença e ao maior número de episódios afetivos ao longo da vida^[30].

O estado de euforia causado pelo THB é muito agradável, porém ele tende a evoluir de um sintoma de euforia brando para um sintoma de euforia mais severo, fazendo com que o paciente perca a noção de julgamento. A euforia patológica age como uma droga e o indivíduo não têm controle de suas ações. Frequentemente, o THB está associado a diferentes tipos de dependência, no entanto, a razão é desconhecida. Doentes que estão sob efeito maníaco por vezes não reconhecem que tem a doença e resistem ao tratamento. É comum também o abandono da terapia, pois os doentes por estarem “controlados” acreditam que não há mais necessidade de seguir a mesma ou simplesmente não aceitam a idéia de ter seu humor controlado por medicamentos^[24]. O abuso de álcool e drogas pode contribuir para o surgimento de uma primeira crise. O uso indevido de substâncias psicoativas pelo paciente bipolar é extremamente comum e mais freqüente do que o observado na população geral e é a patologia mais associada ao uso indevido de substâncias psicoativas^[31], incluindo a maconha^[13].

O consumo de substâncias psicoativas está associado à maior incidência de episódios mistos e ciclagem rápida, aumento do tempo de remissão das crises, maior incidência de complicações clínicas e aumento dos índices de tentativa de suicídio entre estes indivíduos. O carbonato de lítio, mesmo sendo o padrão-ouro para o tratamento do THB, é menos aderente entre bipolares com dependência de álcool e drogas^[31]. É comum em doentes bipolares a participação em jogos de azar, maior inclinação sexual, impulsividade, agressividade, irritabilidade, capacidade de manipular pessoas e distorcer fatos para conseguir o que desejam, iniciar tarefas e nunca conseguir executá-las, exagerar no visual, ter os sentidos mais apurados, perda da percepção de riscos, pensamentos por vezes muito rápidos e sem sentido, redução de senso crítico e a manifestação de episódios catatônicos. Os sintomas da fase depressiva do indivíduo podem durar momentos, dias, semanas e até meses, além de ser a fase da doença considerada como a condição menos bem tratável^[7], pois está associada com considerável risco de suicídio^[32].

O THB em crianças e adolescentes até recentemente era considerado raro^[32]. Porém, o debate a respeito da possível existência do transtorno na pediatria tem se tornado uma área de grande interesse clínico e científico e o desenvolvimento do THB em crianças e adolescentes agora está bem estabelecido^[33]. Há falha clínica em reconhecer, investigar e lidar com quadro complexo, e, todavia, vários fatores contribuem para a dificuldade do

diagnóstico preciso, principalmente por demonstrar quadro atípico para os padrões do adulto. Crianças e adolescentes geralmente tem sintomas marcados por flutuações de períodos curtos e freqüentes de mania, hipomania e depressão, além de estar associado à coexistência de doenças como déficit de atenção e hiperatividade, transtorno de conduta e depressão^[34].

Com um diagnóstico difícil de ser realizado, o tratamento para a doença se torna também mais limitado, além de envolver vários aspectos biopsicossociais, que vão desde características especiais de farmacodinâmica, considerações de técnica psicoterápica e abordagem familiar^[32].

1.2 PREPARAÇÕES E DOSES

O sal de carbonato foi escolhido para comprimidos e cápsulas, pois ele é menos higroscópico e menos irritante para a mucosa gástrica do que os outros, principalmente o cloreto. O carbonato de lítio está comercialmente disponível em formulações de liberação lenta e em formulações de liberação imediata. No entanto, esta última produz níveis de lítio no sangue que têm sido associados a efeitos colaterais e intoxicação proveniente do produto^[35]. Preparações de absorção lenta de carbonato de lítio geram taxas de absorção que reduzem os picos plasmáticos imediatos, contudo pode haver variação na absorção, fato que pode explicar o aumento dos efeitos colaterais, já que com uma absorção variável, os sintomas associados ao trato gastrintestinal baixo podem ser agravados e a taxa de eliminação não será alterada por estas formulações. A administração de formulações de liberação lenta permite que a dose do medicamento tenha apenas uma tomada diária, aumentando aderência. Também existem formulações líquidas de citrato de lítio (com 8 mEq de lítio, equivalentes a 300mg de carbonato por 5 mL ou uma colher de chá de solução de citrato)^[6]. No Brasil, as formulações disponíveis no mercado possuem apresentações de 300mg e as de liberação prolongada possuem 450mg^[12]. É importante considerar o baixo custo do lítio ao paciente, o que facilita o acesso do paciente ao medicamento.

Segundo a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), o lítio faz parte das substâncias contidas na lista C1 (outras substâncias sujeitas a controle especial) e sua dispensação é privativa de farmácia ou drogaria e somente poderá ser efetuada mediante receita, sendo a "1ª via - Retida no

estabelecimento farmacêutico" e a "2ª via - Devolvida ao Paciente", com o carimbo comprovando o atendimento. A Receita de Controle Especial deverá estar escrita de forma legível, a quantidade em algarismos arábicos e por extenso, sem emenda ou rasura e terá validade de 30 (trinta) dias contados a partir da data de sua emissão^[36].

1.3 ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO CARBONATO DE LÍTIO

É classificado como um medicamento estabilizador do humor e neuroprotetor^{[6] [19] [37]}, porém não é sedativo, depressor ou euforizante; e é esta característica que o diferencia dos outros psicotrópicos. Possui indicação terapêutica recomendada para pacientes colaborativos com ingestão normal de sódio e nenhuma anormalidade das funções cardíacas e renais^[6].

O mecanismo de ação exato do medicamento ainda é obscuro, mas se tem conhecimento de algumas ações moleculares e celulares do lítio que são semelhantes a outros agentes estabilizadores do humor, como o valproato, que também é utilizado no THB. Estes fármacos são associados em alguns estudos como neuroprotetores, pois protegem os neurônios contra os efeitos deletérios do glutamato, convulsões e apoptose devido a uma grande variedade de neurotoxinas. O lítio possui ação neuroprotetora, pois é um potente inibidor da enzima glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3), que é responsável pela regulação de processos neuronais, incluindo a apoptose e a remodelagem do citoesqueleto. A inibição da atividade desta enzima pode ser diretamente (através da fosforilação do seu sítio de magnésio) ou indiretamente (pela ativação da via serina / treonina proteína quinase AKt/PKB). A inibição indireta é a que mais chama atenção, pois AKt/PKB é um importante mediador de processos de transdução de sinal e é descrito como alvo terapêutico para o tratamento de câncer, diabetes e derrames, além de desempenhar um papel fundamental na estimulação da proliferação celular e nos efeitos anti-apoptóticos, bem como atuar sobre a sinalização da insulina^[38]. O efeito neuroprotetor tem ganhado uma atenção especial, especialmente em função da descoberta de seus efeitos reguladores sobre proteínas pro-e anti-apoptóticas^[10]. A inibição da GSK-3 pode contribuir para a proliferação e os efeitos anti-apoptóticos de lítio, que aumenta substancialmente a expressão da Bcl-2, uma importante proteína reguladora e citoprotetora conhecida como proteína 2 dos linfócitos ou células B no sistema nervoso central, tanto em córtex de rato quanto em células humanas de origem neuronal^[30]. Esta proteína é expressa no sistema

nervoso de mamíferos e localiza-se em diversas estruturas celulares, como a membrana mitocondrial externa, o retículo endoplasmático e a membrana nuclear, o que lhe permite atuar de maneira protetora nos mais diversos níveis^[10]. Além de ações neuroprotetoras, a Bcl-2 parece auxiliar na regeneração de axônios no SNC de mamíferos^[30], pois atua inibindo tanto a morte celular apoptótica quanto a necrose celular^[10]. Em longo prazo, o tratamento com o lítio aumenta a neurogênese^[13]. O lítio possui um gradiente relativamente pequeno de distribuição através das membranas biológicas, ao contrário do sódio e do potássio, conseguindo apenas substituir o sódio em um único potencial de ação na célula nervosa, portanto não servindo como um substrato para a bomba de sódio, pois não consegue sustentar os potenciais da membrana^[6]. A modulação da atividade da bomba de sódio-potássio (Na⁺/K⁺-ATPase) é apontada como mecanismo adicional do lítio, pois o lítio previne o déficit na memória espacial induzido pelo estresse que está associado a doenças neurológicas e neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, onde há perda cognitiva induzida pela redução desta enzima, crucial para a manutenção do gradiente iônico neuronal^[10].

Um aumento no volume de substância cinzenta foi detectado em pacientes com transtorno bipolar que eram tratados com lítio após a administração em longo prazo, sugerindo que alterações no número de sinapses poderiam fundamentar seus efeitos terapêuticos. Este aumento pode estar associado a um aumento no volume do neurópilo, sugerindo que o lítio pode aumentar conexões sinápticas. Este medicamento estimula a proliferação endógena de células-tronco neurais, podendo explicar por que o lítio aumenta a densidade de células cerebrais em pacientes com o transtorno de humor bipolar^[37]. Outros locais potenciais de ação para estabilizadores do humor com uma ligação menos clara para estimular a formação de novas sinapses incluem a inibição da cascata do ácido araquidônico, inibição da proteína quinase C, e inibição da adenilato ciclase^[13] e fosfolipase C^[6]. Há também outras hipóteses que justificam seu uso como estabilizador do humor: – por sua similaridade com outros elementos (sódio, potássio, cálcio e magnésio), eleva os níveis de serotonina e diminui os níveis de norepinefrina, alterando, ainda, as concentrações de dopamina, ácido g-aminobutírico (GABA) e de acetilcolina^[32]. A inibição da adenilato ciclase leva a uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), fundamental para a atividade de cascatas de sinalização intracelular, através de mecanismos variados, incluindo a inibição da ligação da calmodulina à unidade catalítica da enzima e também do acoplamento do receptor à proteína G^[7]^[32]. A inibição da proteína

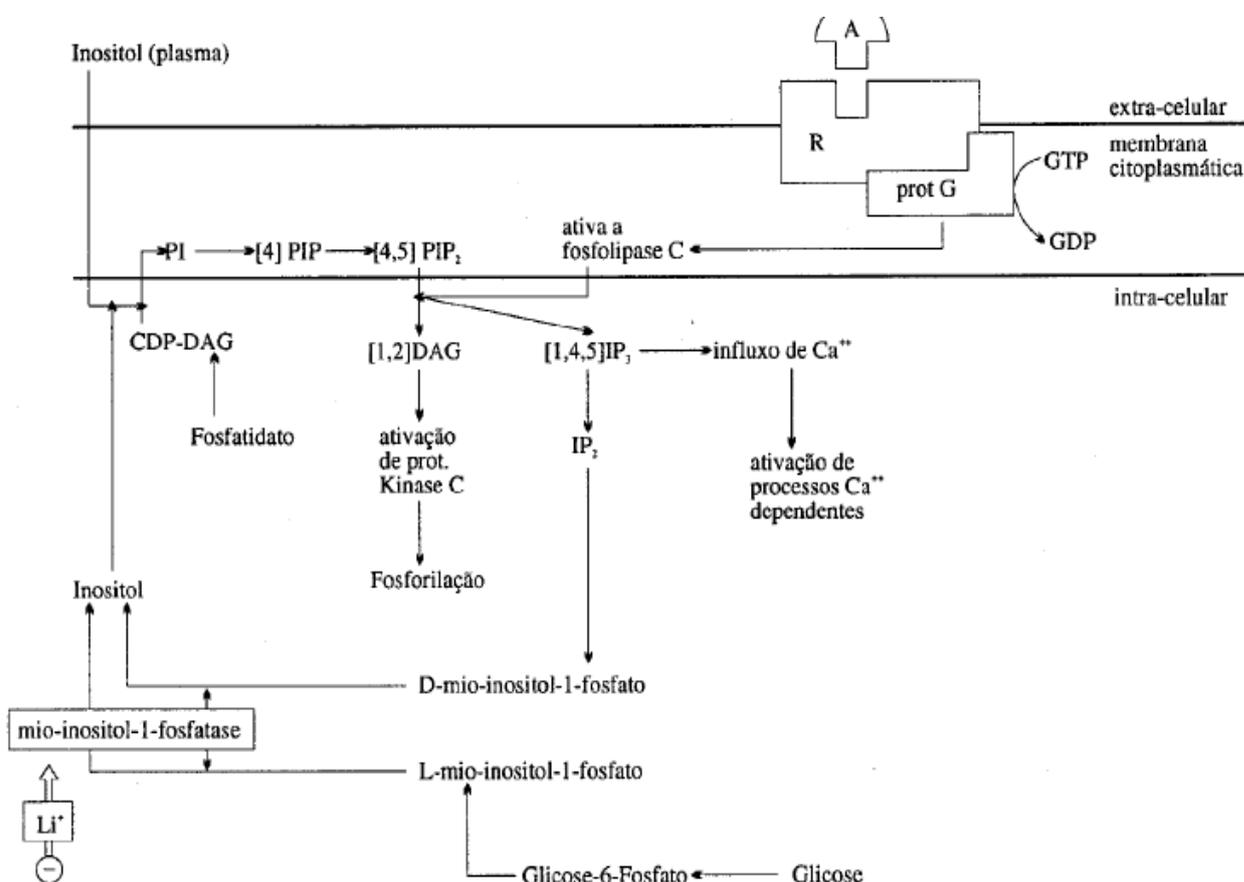
quinase C pode alterar a liberação de neurotransmissores e hormônios e a atividade da hidroxilase da tirosina (enzima chave da via de síntese da dopamina)^[6]. Um importante substrato para a atividade da proteína quinase C é a proteína substrato da proteína quinase C rica em alanina miristolada (MARKS) que é uma proteína-chave envolvida na transmissão sináptica e neuroplasticidade^[39].

O lítio atua sobre a maioria dos mecanismos de transdução de sinal, dentre os quais pode-se dar uma ênfase especial ao ciclo do fosfatidilinositol (Figura 1), que reduz as concentrações cerebrais de inositol^[6], pois o lítio é inibidor competitivo da monofosfatase do inositol^[18]. O inositol é um açúcar simples de seis carbonos e forma a base de uma série importante de moléculas sinalizadoras intracelulares^[40]. O ciclo do fosfatidilinositol funciona por uma cascata de fosforilações e desfosforilações ativadas após a ligação do agonista ao receptor acoplado à proteína G. Quando ativada, a proteína G ativa a fosfolipase C que irá catalisar a quebra do 4,5 fosfatidil inositol bifosfato (PIP2) em duas moléculas: diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), que são dois 2º mensageiros. O IP3 provoca liberação de cálcio dos depósitos intracelulares para o citoplasma e é metabolizado em inositol bifosfato (IP2) e inositol monofosfato que sofrerá ação da enzima mio-inositol fosfatase, transformando-o em inositol. O DAG por sua vez, permanece na membrana plasmática e realiza suas ações ativando a proteína quinase C e fosforilações, onde será transformado em ácido fosfatídico, o qual, sob ação de uma transferase dará origem a citidina difosfo-diacil-glicerol (CDP-DAG). Por fim, uma transferase irá catalisar a união de inositol e CDP-DAG, liberando citidina monofosfato (CMP) dando origem ao fosfatidil inositol (PI). O PI sofrerá duas fosforilações, originando respectivamente 4-fosfatidil inositol monofosfato (PIP) e PIP2. Ao recuperar o fosfolípido que iniciou o ciclo, haverá o reinício do mesmo se ocorrer nova estimulação da fosfolipase C.

O lítio, mesmo em concentrações séricas terapêuticas é responsável por inibir a mio-inositol-1-fosfatase, importante enzima do ciclo que participa de mecanismos de reciclagem do inositol através das vias d-mio-1-fosfato e inositol a partir de glicose (l-mio-inositol-fosfato), principais rotas para a síntese intracelular de inositol. O lítio, ao inibir a mio-inositol-1-fosfatase, gera acúmulo de mio-inositol-1-fosfato e a depleção de inositol^[41]. Se a inibição desta enzima é suficiente para esgotar o inositol, também é capaz de reduzir PIP2, evitando a formação de IP3 e DAG, essenciais para a sinalização intracelular^[18]. A única via livre da enzima mio-inositol-1-fosfatase é baseada no inositol proveniente do plasma^[41]. A ingestão diária de inositol é cerca de 1g e 4g são sintetizados

pelos rins. O fluido cefaloraquidiano contém entre 400 e 600 mm mio-inositol, entretanto, a concentração celular de inositol no cérebro é maior, chegando a 10 mm^[17]. De fato, a ação terapêutica do lítio está intimamente ligada à inibição das reservas de inositol e uma conseqüente diminuição da produção de segundos mensageiros influentes em vários aspectos responsáveis pelo funcionamento neuronal. Isto leva a crer que componentes do ciclo fosfatidilinositol podem ser um provável alvo terapêutico, já que os principais neurotransmissores (adrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos) ligados a este ciclo são afetados pelo lítio.

Figura 1. Ciclo do Fosfatidilinositol



1.4 ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS DO CARBONATO DE LÍLIO

O lítio é absorvido de forma rápida e quase completamente pelo trato gastrointestinal^{[6][12]}. A via utilizada é a via oral, pois seu baixo índice terapêutico impede a administração parenteral e a irritação local impede que seja utilizada a via retal^[1], além da comodidade

posológica. A absorção por via oral é completa após cerca de 8 horas e atinge o pico das concentrações plasmáticas de 2 a 4 horas após uma dose oral sem a interferência de alimentos. Inicialmente, o lítio distribui-se no líquido extracelular e após 6 a 10 horas, ele é distribuído nos outros compartimentos intracelulares onde mantém os níveis sanguíneos estáveis por até 12 horas após a ingestão da dose^[12] sem se ligar em quantidades significativas às proteínas plasmáticas. O gradiente de concentração através das membranas plasmáticas é muito menor que o gradiente do sódio e do potássio e o volume final de distribuição de acordo com alguns autores varia de 0,7 a 0,9 L/kg^[6] a 0,7 a 0,11 L/kg^[12] aproximando-se do valor determinado para a água corporal total. Este volume de distribuição é menor do que o de muitos outros psicotrópicos que são lipofílicos e por isto ligam-se às proteínas^[6].

A primeira dose de 900mg eleva os níveis sanguíneos de lítio a um valor terapêutico em torno de 0,8mEq/L, o qual fica abaixo dos níveis efetivos (0,4mEq/L) após aproximadamente 6 horas^[12].

O carbonato de lítio possui uma distribuição desigual, o que pode ser explicado pelo fato de não ligar-se às proteínas plasmáticas, atravessar livremente a placenta e ter uma passagem lenta pela barreira hematoencefálica. Quando a passagem pela barreira hematoencefálica atinge o equilíbrio, a concentração do lítio no líquido cefalorraquidiano e nos tecidos cerebrais corresponde a 40 a 50% das concentrações plasmáticas^[6]. A cinética do lítio pode ser monitorada no cérebro humano através de espectroscopia de ressonância magnética^{[6][17]}.

O lítio não é metabolizado e por este motivo é 95% excretado inalterado pelos rins através da urina^{[6][12]} e, menos de 1% da dose ingerida é eliminada do organismo nas fezes, enquanto, 4 a 5% são secretados no suor^[6]. O lítio é secretado na saliva em concentrações cerca de duas vezes maiores do que a concentração plasmática, mas seu nível nas lágrimas é praticamente igual à concentração no plasma. Ocorre também a eliminação desse íon através do leite materno, sendo desaconselhada a amamentação durante o período de tratamento. Aproximadamente 80% do lítio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal sadio, o que faz com que sua depuração renal seja em cerca de 20% da creatinina e varie de 15 a 30 mL/min. e 10 a 15mL/min. em idosos, já que a idade é um fator que reduz a função renal^{[6][12]}.

Devido ao fato deste fármaco sofrer reabsorção tubular renal é necessário observar a utilização de fármacos que possam causar uma intoxicação pelo lítio, como o uso de

diuréticos (principalmente as tiazidas, já que estas são capazes de causar depleção de sódio pela inibição do transportador de íons de sódio e cloreto, que é expresso predominantemente nos rins e localiza-se na membrana apical das células epiteliais do túbulo distal e é fundamental para o transporte de elétrons) que são responsáveis pelo aumento nos níveis plasmáticos do lítio. Sabe-se que a administração de uma dose maciça de sódio eleva ligeiramente a excreção do lítio, entretanto a falta de sódio pode causar retenção de lítio significativa. A transpiração abundante é uma exceção, pois a secreção preferencial no suor é do lítio em comparação ao sódio. Entre 33 a 66% da dose são eliminados ao longo da fase inicial de excreção de 6 a 12 horas, que é seguida da excreção lenta durante 10 a 14 dias. A meia-vida de eliminação média varia de 20 a 24 horas^[6], porém alguns artigos relatam que o tempo de meia-vida varia de 12 a 24 horas^[12], outros sugerem que este período é de 14 a 30 horas^[42] e segundo Fuchs^[7], a meia-vida varia de 8 a 20 horas. Com a administração repetida, a excreção do lítio aumenta durante os primeiros 5 a 6 dias, até que se atinja o *steady state*. Quando há interrupção do tratamento, há uma fase rápida de excreção renal, seguida de outra fase lenta de 10 a 14 dias^[6].

1.5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O carbonato de lítio é utilizado em combinação com diversos medicamentos devido à dificuldade do tratamento da doença bipolar e comorbidades presentes. Pelo fato da mania responder bem a um medicamento e sintomas depressivos a outros, o tratamento combinado pode ser a opção.

Para o tratamento da mania aguda, não há droga que seja, de maneira isolada, suficientemente efetiva na rotina clínica a todos os pacientes. Se houver indicação, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina devem ser associados a episódios de mania^[43]. Os benzodiazepínicos como clonazepam, alprazolam e lorazepam^[6] ^[44] são associados ao lítio para controlar a agitação^[12] quando a sedação é prioridade ou quando há uma necessidade de induzir sono. Além disso, os benzodiazepínicos evitam que doses excessivas de antipsicóticos sejam necessárias^[44]. A associação com antidepressivos resulta na melhora dos sintomas depressivos em pacientes bipolares. Por outro lado, aumentam os riscos de viradas maníacas^[12]. O risco de viradas maníacas é maior para os antidepressivos tricíclicos comparado com outros antidepressivos (inibidores seletivos da recaptação de serotonina)^[44].

Para o tratamento da mania aguda, são utilizados adjuvantes antipsicóticos^{[12] [44]}. São igualmente úteis na depressão psicótica e no tratamento de pacientes refratários, pois potencializam a ação do lítio por mecanismo relacionado ao sistema dopaminérgico.

O uso de antipsicóticos convencionais é comum no tratamento de manutenção dos pacientes bipolares, porém, está associado a diversos problemas, como a exacerbação dos sintomas depressivos em alguns pacientes e o aumento dos riscos de desenvolvimento de efeitos extrapiramidais e discinesia tardia^[12]. Antes do uso dos sais de lítio, os antipsicóticos típicos eram o principal tratamento para a agitação e sintomas psicóticos na mania^[43].

Atualmente, existe uma grande tendência na utilização de antipsicóticos atípicos, pois apresentam propriedades estabilizadoras do humor, embora menos eficazes que o lítio^[12]. Entre os mais citados na bibliografia, estão haloperidol^{[2] [7] [43] [44]}, olanzapina^{[7] [12] [32] [43-45]}, clorpromazina^{[1] [2] [6] [44]}, clozapina^{[6] [12] [32] [44] [45]}, risperidona^{[6] [7] [43-45]}, fumarato de quetiapina^{[6] [12] [43] [44]}, ziprazidona^{[6] [12] [43]}, amisulprida^[12] e aripiprazol^{[6] [43]}. O lítio é eficaz, quando associado com antipsicóticos em pacientes menos responsivos a monoterapia, incluindo aqueles com maior número de episódios anteriores, ciclagem rápida, mania disfórica, abuso de substâncias psicoativas ou de outros problemas médicos associados, bem como pacientes sem histórico familiar de doença bipolar^[11], recaídas e falhas na remissão dos sintomas maníacos^[12]. Os anticonvulsivantes apresentam início de ação mais rápido e, associados com o lítio, potencializam as ações do GABA. Os anticonvulsivantes mais utilizados com ou sem associação com o lítio são carbamazepina^{[6] [7] [12] [28] [33] [43] [46] [47]}, ácido valpróico^{[6] [7] [12] [32] [33] [43] [46]}, lamotrigina^{[6] [7] [12] [32] [43]}, gabapentina^{[7] [12] [43]}, topiramato^{[6] [7] [32] [43]} e oxycarbamazepina^{[6] [43]}.

De fato, existe uma série de alternativas para tratar o THB, entretanto, a FDA aprova somente alguns antipsicóticos, mais modernos e alternativos ao tratamento com lítio. Entre eles estão a risperidona, ziprasidona, aripiprazol e fumarato de quetiapina, clorpromazina e a olanzapina (indicada como monoterapia de segunda linha para episódios maníacos ou mistos). Recentemente, outro medicamento, o maleato de asenapina também teve aprovação da FDA como eficaz para o tratamento agudo de episódios maníacos ou mistos associados com transtorno bipolar I em adultos^[48]. Symbyax (cloridrato de olanzapina e fluoxetina) é um fármaco também aprovado pela FDA e possui ação sobre a serotonina, noradrenalina e dopamina e é empregado para o tratamento agudo da depressão bipolar I em adultos. São igualmente aprovados pelo FDA os anticonvulsivantes carbamazepina e

ácido valpróico que têm benefícios comprovados na estabilização do humor bipolar durante episódios maníacos, enquanto a lamotrigina têm sido utilizada com sucesso na gestão da doença bipolar em pacientes com ambas as fases maníacas e depressivas.

Diversos estudos relatam o uso simultâneo de outros fármacos com o lítio no tratamento do THB^{[11] [12] [32] [44]}, resultando em interações medicamentosas. Estas interações são capazes de reduzir ou elevar os níveis plasmáticos de lítio cooperando ou não para a continuação do tratamento, porém devido à complexidade da doença bipolar e à variabilidade de características clínicas que ela apresenta, é difícil estabelecer o tratamento ideal. As interações medicamentosas com o carbonato de lítio são diversas, e envolvem uma variada classe de medicamentos: diuréticos, antiinflamatórios não esteroidais, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da ECA, antidepressivos, anticonvulsivantes e antipsicóticos. Dentre as interações medicamentosas com o carbonato de lítio, as que mais chamam atenção são a clozapina, pois o uso concomitante de lítio e antagonistas da dopamina-2 pode resultar em fraqueza, discinesias, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatias e danos cerebrais. O mecanismo não está completamente esclarecido, sugere-se que o tratamento crônico com lítio diminui a atividade dopaminérgica, provavelmente através de uma ação direta sobre a proteína G, que uma vez ativada estimula a adenilciclase, enzima de membrana que catalisa a conversão de ATP em AMPc, levando o AMPc a funcionar como um segundo mensageiro que está envolvido em diversos processos fisiológicos. Outros fármacos antagonistas da dopamina-2 como thiothixene, flufenazina, risperidona, olanzapina e o haloperidol também parecem potencializar a ação do lítio. Outro medicamento que aparece com uma maior severidade de interações é a furosemida, um diurético de alça, que pode resultar no aumento da concentração de lítio e sua toxicidade (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão). O provável mecanismo pelo qual ocorre esta interação é a redução da depuração do lítio. Apesar da furosemida não exercer efeito significativo sobre as concentrações de lítio e de ser usada como uma alternativa aos diuréticos que são mais susceptíveis de causar toxicidade ao lítio, é relatado que sua associação ao lítio pode resultar na perda de sódio, redução da excreção de lítio e sintomas de toxicidade. Esta é uma consideração especial se o paciente também recebe dieta com restrição de sódio, levando a uma nova redução na excreção de lítio. Como já descrito anteriormente, o uso de diuréticos tiazídicos como hidroclorotiazida, pode resultar em aumento da concentração e toxicidade do lítio pela diminuição da sua depuração, sendo necessária à monitoração os níveis séricos de lítio.

Sugere-se que os pacientes que receberam diuréticos necessitem um ajuste para baixo de sua dosagem de lítio para manter suas concentrações séricas aceitáveis. Os diuréticos poupadores de potássio amilorida e triantereno, também estão associados a interações medicamentosas com o lítio, pois assim como os outros diuréticos, causam uma redução na depuração do lítio, mesmo com ação natriurética moderada. Possuem grande capacidade de inibir a excreção de potássio e tem ação direta no transporte tubular renal, impedindo a entrada de sódio nas células do túbulo distal e coletor. A espironolactona, um antagonista da aldosterona (corticosteróide endógeno mais potente no que concerne equilíbrio hidroeletrólítico, responsável por intensificar a reabsorção de sódio e aumentar a excreção urinária de potássio)^[6] também pertence à classe dos diuréticos poupadores de potássio, pois diminui a reabsorção de sódio, conservando o potássio, sendo necessário ressaltar quando associada ao lítio pode haver necessidade de alterar a dose do mesmo.

Em pacientes que fazem uso do carbonato de lítio e acetazolamida pode ocorrer aumento nas concentrações do lítio, propondo que ajustes de doses do carbonato de lítio sejam necessárias. Esta interação ocorre pelo aumento da depuração do lítio e, segundo a base de dados consultada a acetazolamida juntamente com o bicarbonato de sódio são utilizados para aumentar a excreção de lítio de 27% para 31%, o que pode vir a reduzir a eficácia do tratamento. A acetazolamida é uma sulfonamida não bacteriostática, porém, por atuar nos rins, possui efeito diurético e alcalinizante da urina, fato que deve ser levado em consideração já que o uso concomitante do carbonato de lítio e diuréticos pode resultar em níveis séricos elevados de lítio devido à reabsorção de sódio e íons de lítio no túbulo proximal renal.

Outra interação relevante é com bebidas alcoólicas que são permitidas apenas em baixas doses, pois o álcool tem efeito depressor e ação diurética, o que pode levar a uma redução de sal e alterar a concentração sanguínea de lítio.

Mesmo sendo relatada como potencialmente útil no THB^[28] ^[47], o mecanismo pelo qual a carbamazepina produz respostas terapêuticas em pacientes com transtorno de humor ainda não é totalmente conhecido. O uso concomitante de carbamazepina e lítio podem resultar em neurotoxicidade aditiva (fraqueza, tremores, nistagmo, asteríxis), apesar dos parâmetros farmacocinéticos do lítio não serem alterados. A carbamazepina potencializa ações do GABA, além de apresentar início de ação mais rápida; a associação com o lítio parece ser efetiva em transtornos bipolares com ciclagem rápida (presença de pelo menos

quatro episódios distintos de mania, hipomania, depressão ou misto durante um ano)^[49], recaídas e falhas na remissão dos sintomas maníacos^[12].

Com um risco classificado como “moderado”, a associação com antiinflamatórios não-esteróides pode elevar a toxicidade do lítio pela diminuição da sua depuração, sendo necessário o acompanhamento dos níveis séricos de lítio. Esta interação ocorre pelo fato de que os AINES exercem sua atividade antiinflamatória através da inibição das ciclooxigenases (COX), enzimas essenciais na síntese das prostaglandinas. Prostaglandinas são importantes moduladores fisiológicos do tônus vascular e equilíbrio hídrico em rins de mamíferos, incluindo modulação da hemodinâmica glomerular, reabsorção tubular de sódio e água e regulação da secreção de renina. Acredita-se que as prostaglandinas estimula a secreção tubular renal de lítio e, ao serem inibidas, ocorra um aumento na reabsorção do lítio com elevação de seus níveis e indução de sua toxicidade^[50]. Vale ressaltar que os AINES têm pouco efeito sobre a função renal de seres humanos normais. Determinados pacientes encontram-se em maior dependência das prostaglandinas renais vasodilatadoras para o adequado funcionamento deste órgão, por exemplo: idosos, indivíduos com insuficiência cardíaca, doenças renais prévias, diabéticos, cirróticos e hipovolêmicos^[51]. Nenhum relato de interação foi localizado entre paracetamol e lítio^[50].

Os inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA) podem interagir com o lítio e causar sua retenção resultando em toxicidade (fraqueza, tremores, sede excessiva, confusão) e / ou nefrotoxicidade. Entre eles estão o captopril, enalapril e lisinopril, contudo o mecanismo exato desta interação não está bem elucidado. Sugere-se que como os inibidores da enzima conversora de angiotensina I (IECA) impedem a conversão de angiotensina I (AI) para o potente vasoconstritor angiotensina II (AII), que tem como uma de suas ações a estimulação da secreção de aldosterona^[52], que é responsável pela retenção de sódio; ao inibir a aldosterona, o sódio não será retido ocorrendo o acúmulo de lítio e a possível elevação de seus efeitos indesejáveis. A losartana é um medicamento antagonista dos receptores da angiotensina II e seu uso simultâneo pode aumentar substancialmente o *steady state* dos níveis plasmáticos de lítio, implicando em fraqueza, tremores, sede excessiva e confusão devido ao aumento da reabsorção renal de lítio.

Outra classe de medicamentos descrita como geradora de interações medicamentosas são os bloqueadores dos canais de cálcio, como o verapamil (**Quadro 1**). Sua utilização em pacientes com transtorno de humor resulta em perda de controle da mania, neurotoxicidade e bradicardia, devido ao aumento da sensibilidade aos efeitos do lítio. Os doentes devem

ser cuidadosamente monitorados para sinais de mania ou psicose, bem como quaisquer sintomas de neurotoxicidade, tais como ataxia, tremores, zumbido, náuseas, vômitos ou diarreia. O mecanismo desta interação é explicado pelo sinergismo da redução do transporte de íons de cálcio. A administração concomitante de lítio e verapamil têm como consequência a diminuição das concentrações séricas de lítio, resultando na exacerbação da psicose maníaca.

Alguns autores propõem que o lítio é responsável por alterar sistemas enzimáticos dependentes de cálcio como adenilciclase, glicogênio sintetase, inositol-1-fosfatase e cálcio adenina trifosfatase^{[1] [53]}. A redução do efeito do lítio pode estar relacionada com o bloqueio dos canais de cálcio que impedem a formação de novas sinapses, tendo em vista que para o lítio ter efeito é necessário que exista atividade sináptica^[13].

A teofilina, um antagonista não seletivo de receptores de adenosina, demonstrou ter severidade moderada com o lítio por reduzir a eficácia do mesmo pelo aumento do *clearance* do lítio, encurtando seu tempo de meia-vida e seus níveis séricos. Os fármacos conhecidos como inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS) são utilizados para o tratamento da depressão associada ou não com a ansiedade. O uso simultâneo de fármacos que atuam na recaptação da serotonina (5-HT) e lítio pode resultar em eventuais concentrações de lítio aumentadas e/ou em risco aumentado de síndrome serotoninérgica, caracterizada por uma tríade de sintomas como alteração do estado mental, disfunção autonômica e anormalidades neuromusculares. Fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, sertralina e paroxetina são os principais medicamentos que pertencem à classe dos inibidores seletivos de recaptação da serotonina.

Fármacos anti-hipertensivos de ação central como metildopa causam a elevação do risco de toxicidade causada pelo lítio, por um aumento da resposta do sistema nervoso central ao lítio. Deve-se então ajustar a dose de lítio ou substituir a metildopa por outro anti-hipertensivo.

Alguns medicamentos que não apresentam interações com o carbonato de lítio são anticonvulsivantes e moduladores do humor (topiramato e lamotrigina), antidepressivos inibidores da monoaminaoxidase (IMAO), antidepressivos tricíclicos, antiparkinsonianos (levodopa), antipsicóticos (ziprazidona), benzodiazepínicos bloqueadores dos canais de cálcio e digitálicos.

Quadro 1.

Fármaco	Conseqüências sobre os efeitos do lítio
Antagonistas da dopamina-2	Potencialização
AINES	↑ níveis lítio
Antidepressivos Tricíclicos	Sem alteração
Acetazolamida	↑ níveis lítio
Benzodiazepínicos	Sem alteração
Carbamazepina	Potencialização
Digoxina	Sem alteração
Poupadores de K ⁺	↑ níveis lítio
Espironolactona	↑ níveis lítio
Furosemida	↑ níveis lítio
Hidroclorotiazida	↑ níveis lítio
Inibidores da ECA	↑ níveis lítio
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina	Potencialização
Lamotrigina	Sem alteração
Levodopa	Sem alteração
Losartan	↑ níveis de lítio
Metildopa	↑ níveis de lítio
Nifedipina	Sem alteração
Paracetamol	Sem alteração
Teofilina	↓ níveis de lítio
Topiramato	Sem alteração
Verapamil	↓ níveis de lítio
Ziprazidona	Sem alteração

Li+: lítio; K+: potássio

1.6 EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos neurotóxicos do lítio geralmente ocorrem em concentrações séricas altas ou em pacientes que apresentam alguns fatores de risco. Os fatores de risco que predisõem a efeitos colaterais e toxicidade são a diminuição da função renal associada à idade avançada^{[7] [21] [54]}, *delirium* (intoxicação grave por lítio), demência, doença física com vômitos e/ou diarreia, uso de diuréticos e/ou outro farmacoterápico, baixa ingestão de sódio e/ou aumento da excreção do sódio e gravidez^[21]. A indução de vômito é também instrumento para tentativas de suicídio. A idade avançada acarreta variações na farmacodinâmica devido à alteração de fatores fisiológicos como o aumento da gordura corporal, que passa a compor uma maior extensão da massa corpórea, alterando o volume e a distribuição das drogas^[7]. Além disso, os idosos por utilizarem uma gama maior de medicamentos, a consequência de debilidades poderá ser maior devido ao risco aumentado de ocorrer interações medicamentosas. Em virtude da alta prevalência de desordens cardiovasculares em idosos, é imprescindível que seja redobrado o cuidado dos efeitos indesejáveis com o uso simultâneo do carbonato de lítio. Achatamento ou inversão da onda T e U do eletrocardiograma (ECG) pode ocorrer^[1], mas o significado clínico é benigno assim como a ocorrência de arritmias, desde que não haja comprometimento prévio e estas alterações não estão relacionadas com a depleção de sódio e potássio. Disfunções no nó sinusal são mais comuns em idosos.

O tratamento realizado em idosos com o lítio merece atenção redobrada, pois a função renal normalmente está comprometida. A síntese de creatinina está reduzida por conta de a massa muscular estar diminuída, sendo necessária à redução na dose do medicamento que tem excreção renal. Como a creatinina é um parâmetro de diagnóstico de função renal, deve-se calcular a depuração (clearance) de creatinina de acordo com as variáveis utilizadas para o cálculo.

O lítio é responsável por originar lesões funcionais e histológicas agudas nas células tubulares renais, usualmente reversíveis. Define natriurese (redução da excreção de sódio) e prejudica a capacidade de concentração urinária. Este defeito funcional, que está associado à poliúria importante, é acompanhado por outros distúrbios da função tubular distal, como a inabilidade de acidificar a urina. O defeito da capacidade de concentração caracteriza o diabetes insípido nefrogênico^[7], doença rara caracterizada pela incapacidade

do rim de concentrar a urina, a despeito de concentrações normais ou aumentadas do hormônio antidiurético arginina-vasopressina (ADH) e que pode ser adquirida nos pacientes mantidos com concentrações plasmáticas terapêuticas^[6] e a incapacidade de concentração de urina pode persistir por vários meses após a suspensão do lítio^[7]. Frequentemente o paciente que faz o uso de lítio apresenta poliúria (aumento do volume urinário) e polidipsia (sede excessiva)^{[1] [6] [7]}. A poliúria ocorre pela inibição da ação da vasopressina e como resultado há estimulação reduzida da reabsorção renal de água pela vasopressina. Entretanto a poliúria suave tende a começar no início do tratamento e depois desaparece. A poliúria que começa tardiamente indica uma necessidade de avaliar a função renal, porém desaparece com a descontinuação do lítio. O lítio também é contra-indicado em pacientes que possuem uma doença chamada síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético (SIADH), causada pelo comprometimento da excreção de água, com hiponatremia associada e hiposmolaridade induzida pela secreção inapropriada de vasopressina. Os sintomas do SIADH incluem letargia, anorexia, náuseas, vômitos, câimbras musculares, coma, convulsão e morte^[6]. O lítio possui ação sobre o sistema endócrino, mais precisamente na depressão da função tireoidiana, pois parte dele é concentrada na tireóide, causando uma redução na secreção de hormônios; a diminuição de triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), que quando acentuado pode estimular a secreção de tireotrofina (TSH), responsável pela formação do bócio. Contudo, este hipotireoidismo pode ser regulado com a administração de tiroxina^[1]. Por estar associado a alterações na tireóide, principalmente em mulheres^{[6] [7]}, há a necessidade de monitoramento de função tireoidiana, principalmente quando a tireóide apresenta um crescimento difuso, indolor e benigno, sugerindo que há comprometimento da função tireoidiana, efeito que pode estar associada à tireoidite preexistente^[6]. Um aumento no número de glóbulos brancos (leucocitose) é induzido pelo lítio^[1] e permanece durante o tratamento crônico, desaparecendo uma semana após a interrupção do tratamento^[6]. Contudo, devido a este fato, sugerem-se usos terapêuticos do lítio^{[37] [55] [56]} em casos de neutropenia, granulocitose e linfopenia^[38], pois estimula o G-CSF (fator estimulador de colônias granulocitárias), uma glicoproteína utilizada para tratar neutropenia e transplante de medula óssea^[56] que é aprovada pelo FDA. Os clínicos têm usado por muito tempo o lítio para tratar granulocitopenia resultante de radiações e quimioterapia, para impulsionar as imunoglobulinas após a vacinação, e para aumentar a atividade *natural killer*^[37]. Os efeitos colaterais do lítio, embora sejam de difícil manejo, não tiram sua posição como tratamento

de escolha para os transtornos bipolares em todas as faixas etárias. Como a maioria desses efeitos é dependente da dose, deve-se constatar periodicamente sua concentração plasmática e se servir dela para ajustar as dosagens^[21].

Muitos autores têm relatado que o lítio provoca defeitos congênitos, especialmente do sistema cardiovascular quando administrado a mulheres durante o primeiro trimestre de gravidez^{[3][57]}. Isto justifica porque o lítio apresenta fator de risco gestacional D (evidência de risco fetal em humanos, mas benefícios podem se sobrepor aos riscos) de acordo com a FDA. O principal defeito cardiovascular provocado pelo lítio é anomalia de Ebstein^{[3][6][57][58]}. Esta cardiopatia é rara e se caracteriza pela malformação da valva tricúspide, contudo é detectável *in utero* pela ultra-sonografia e pode ser cirurgicamente corrigida após o nascimento^[6]. O uso deste fármaco foi também associado à ocorrência de bócio, depressão do sistema nervoso central, sopro cardíaco e hipotonia (síndrome do “bebê flácido”). A poliúria materna pode ser acentuada pelo lítio e o uso simultâneo de lítio com natriuréticos e da dieta hipossódica durante a gravidez, contribuindo para intoxicação materna e neonatal. Pela capacidade de atravessar a placenta e ser secretado pelo leite, o lítio pode causar toxicidade neonatal quando os níveis sanguíneos maternos estiverem dentro da faixa terapêutica^[6]. Pelos efeitos teratogênicos do lítio, a gravidez deve ser planejada e os riscos e benefícios do tratamento avaliados^{[6][44]}.

Apesar dos efeitos adversos, o lítio normalmente compensa pelos seus benefícios. Com a avaliação regular dos pacientes quanto a esses efeitos, o lítio permanece como um agente profilático substancial e terapêutico na doença maníaco-depressiva^[59].

1.7 MONITORIZAÇÃO E POSOLOGIA DO LÍTIO

A complexidade da doença influencia a resposta terapêutica assim como a farmacocinética é influenciada pelo estado clínico do paciente. As concentrações terapêuticas do lítio ficam em torno de 0,8-1,2 mEq/L e 0,6-0,8 mEq/L L⁻¹^[54] e alguns estudos indicam que esta faixa terapêutica pode variar de 0,4 e 0,8 mEq/L^[23]; 1,0 a 1,2 mEq/L^[2] ou 0,8 e 1,0 mEq/L^[12] e níveis plasmáticos superiores a 1,5 mEq/L já apresentam efeitos colaterais de intoxicação^{[2][7][8][12][23][46][54]}. Diversos autores afirmam que as concentrações devem ser mantidas entre 0,8 e 1,5 mEq/L nos quadros agudos de mania ou hipomania e entre 0,6 e 1,2 mEq/L para profilaxia de crises. Concentrações séricas de lítio acima de 2 mEq/L denotam toxicidade grave^[12] e concentrações acima de 3mEq/L – 5mEq/L^[1] podem evoluir para

completa inconsciência, convulsões epileptiformes, paralisia flácida, dano cerebral irreversível, coma^[46] e morte^[7].

A concentração terapêutica normalmente é alcançada com doses que variam de 600mg^[7], 900mg a 1500mg/dia para pacientes ambulatoriais e 1200mg a 2400mg para pacientes maníacos hospitalizados^[6] ^[12]. Existem alguns métodos para estimar o ajuste de dose adequada no início de tratamento, com base na determinação da concentração sérica de lítio^[12], conforme a fórmula a seguir:

Concentração mensurada = Dose administrada

Concentração desejada = Nova dose

Essa manobra pode ser feita sempre que necessário até a estabilização dos níveis plasmáticos.

As concentrações de lítio no plasma, soro, urina e outros fluidos corporais podem ser determinadas por fotometria de emissão de chama, espectrofotometria de absorção atômica, método colorimétrico semiquantitativo com periodato férrico^[11], ou por meio de um eletrodo seletivo para este íon^[2]. Este último consiste em um aparelho contendo um eletrodo inerte envolto em um eletrólito capaz de comunicar-se com a solução externa que será medida por uma membrana que permite apenas a passagem do íon a ser avaliado. O eletrodo íon seletivo produz um potencial relacionado à concentração do analito. Já a espectrofotometria de absorção atômica pode ser utilizada de duas maneiras: atomização em chama ou eletrotérmica (forno de grafite). A espectrofotometria de absorção atômica eletrotérmica é mais sensível, devido à configuração do atomizador de tubo grafite, entretanto está mais susceptível a alterações tanto instrumentais quanto operacionais e é uma técnica muito mais delongada que a espectrofotometria de absorção atômica por chama. A fotometria de chama é a mais simples das técnicas analíticas baseadas em espectroscopia atômica. Nesse caso, a amostra contendo cátions metálicos é inserida em uma chama e analisada pela quantidade de radiação emitida pelas espécies atômicas ou iônicas excitadas. Os elementos, ao receberem energia de uma chama, geram espécies excitadas que, ao retornarem para o estado fundamental, liberam parte da energia recebida na forma de radiação, em comprimentos de onda característicos para cada elemento químico. A quantidade de radiação absorvida está relacionada com a concentração do elemento de

interesse^[33]. A fotometria de chama possui custo baixo considerando sua extensa aplicabilidade, pois é indicada para análises de amostras biológicas contendo lítio em concentrações próximas da faixa terapêutica^[33] ^[60]. A medição da concentração sérica de lítio é o método de diagnóstico atualmente usado para monitorizar os níveis de lítio em pacientes bipolares ^[8]. A monitorização sérica do lítio consegue medir a adesão ao tratamento, facilitando o ajuste de doses e detecta variações nas concentrações séricas devidas a interações medicamentosas e quadros de intoxicações, sendo fundamental a associação de tal conduta ao esquema terapêutico.

As diferenças farmacocinéticas entre os indivíduos e o baixo índice terapêutico justificam a necessidade da monitoração dos níveis de lítio, o que pode ser realizado no soro, no plasma ou nas hemácias, para proporcionar o ajuste de dose individual, prevenindo assim o risco de intoxicação ao medicamento. A concentração de lítio nas hemácias reflete a concentração intracelular da droga, podendo mostrar grande variação em função da variabilidade genética no sistema de co-transporte sódio/lítio. A mensuração do lítio nas hemácias pode ser realizada por duas técnicas: a técnica direta, em que as hemácias são hemolisadas para a dosagem de lítio, ou a técnica indireta, pela dosagem de lítio no sangue total, com hemácias hemolisadas e aplicação de um cálculo que leva em conta a concentração sérica e o hematócrito do paciente^[12]. A correlação entre ambos os métodos já foi determinada (0,97), e a principal diferença entre eles é a de que, no método direto, separa-se a papa de hemácias por centrifugação e adiciona-se dibutilftalato, uma substância capaz de separar a água das hemácias pela diferença de densidade. Após isso, as hemácias são diluídas com água (1:20) para completar a hemólise e mede-se a concentração de lítio por fotometria de chama. No método indireto, determina-se o hematócrito, dilui-se o sangue total em água (1:20) e mede-se o lítio por fotometria de chama^[1] ^[7]. O valor do lítio nas hemácias é calculado pela seguinte fórmula^[12]:

Lítio eritrocitário = Lítio no sangue total – (1-HTC)
x Lítio plasmático/HTC, onde HTC refere-se ao hematócrito.

O lítio eritrocitário tem valores menores que o plasmático, e a variação desses dois valores são representados pelo índice de lítio, que expressa o quociente da concentração eritrocitária pela sérica^[12].

O exame para verificar as concentrações séricas de lítio deve ser realizado pelo menos doze horas após a última administração, quando a concentração do medicamento está mais baixa (trough level, ou nível de vale) e só pode ser realizado se o lítio foi tomado corretamente pelo menos nos últimos dez dias, visto que a sua meia-vida é em torno de 14 a 30 horas e a estabilização da dose correta ocorre entre 5 e 7 dias, ou de 5 a 8 dias, porém independentemente de sua farmacocinética, o início do efeito terapêutico pode demorar de 1 a 3 semanas^[7]. O sangue deve ser coletado 12 horas após a última administração, sem necessidade de jejum. Porém, apesar de existirem poucos estudos relatando sobre a monitoração da litemia na saliva, sabe-se que as concentrações são mais elevadas que as do plasma. Há argumentos a favor da medição da concentração salivar de lítio como controle na litoterapia, pois não é uma técnica invasiva e não causa incômodo ao paciente, contudo há muitas divergências sobre o assunto^[1]. Antes de iniciar o tratamento, devem ser solicitados os seguintes exames: hemograma completo, creatinina sérica e eletrólitos, T4 e TSH, teste gestacional, EQU (exame qualitativo de urina) e eletrocardiograma em pacientes com idade acima de 50 anos. É opcional exames para verificar o volume urinário de 24 horas, depuração de creatinina endógena e osmolaridade urinária. Após o início do tratamento, devem ser monitoradas as concentrações séricas do lítio a cada 5-7 dias no início do tratamento ou após alteração de dose e a cada 1-2 meses durante o tratamento de manutenção; creatinina sérica, T4 e TSH a cada 6-12 meses e eletrocardiograma em pacientes com mais de 50 anos.

A crescente evidência da eficácia do tratamento farmacológico do transtorno bipolar, por vezes, tem levado os clínicos a esquecer as intervenções psicológicas como tratamento adjuvante. Outras possíveis razões para essa negligência são várias as armadilhas metodológicas presentes na maioria dos estudos sobre intervenções psicológicas^[61].

Pacientes que possuem acompanhamento ou que participam de grupos de psicoeducação possuem episódios depressivos significativamente menores, bem como as recidivas ao tratamento. Alguns estudos foram realizados com o intuito de demonstrar a eficácia da psicoeducação como um complemento no tratamento do THB, comparando pacientes que foram psicoeducados e não-psicoeducados^[61] ^[62]. Eles destacam a necessidade da incorporação progressiva das intervenções psicoeducativas nas diretrizes de tratamento para transtorno bipolar^[61], pois estas intervenções refletem na adesão ao tratamento, que é imprescindível para obtenção e otimização de sucesso na terapia, apesar de se saber que não é substituível ao tratamento farmacológico. Os objetivos da terapêutica para o

transtorno bipolar são para aliviar sintomas agudos, restaurar o funcionamento psicossocial e a prevenção de recaídas e recorrência^[63]. A combinação da monitorização através da medição da concentração sérica de lítio e a psicoeducação podem resultar em um modelo eficaz para a adesão ao tratamento. A psicoeducação é uma forma de tratamento combinado aos psicofármacos, ensinando ao paciente com THB a compreender sua doença, a participar ativamente do tratamento e reconhecer sinais que venham a gerar uma possível recaída. A psicoeducação é, também, útil no auxílio de familiares e pessoas próximas do paciente^[26].

1.8 INTOXICAÇÃO POR LÍTIO

As doses habituais, controladas através de exames de sangue periódicos, usualmente não provocam intoxicações, a intoxicação por lítio ocorre geralmente como complicação do uso terapêutico e não por ingestão aguda de doses tóxicas^[7]. Contudo, como os níveis tóxicos do lítio estão muito próximos a níveis terapêuticos, é necessário estar atento as manifestações precoces de intoxicação. A intoxicação aguda não é uma ocorrência instantânea, pois normalmente, sinais e sintomas precoces podem ser evidenciados a partir de 12 horas após a primeira administração. Os sintomas precoces que os pacientes podem apresentar são fezes pastosas, náuseas, enjôos ou mal estar, tremores finos nas mãos, boca seca e sensação de sede com conseqüente aumento da micção, sonolência ou sensação de tontura, fraqueza muscular, ganho de peso e desconforto abdominal^{[1] [6]} e acne^[6]. Normalmente são sintomas que tendem a desaparecer com o tempo e podem ser amenizados, mas que também contribuem para a baixa adesão ao tratamento. Náuseas podem ser prevenidas pela ingestão do lítio com a comida, enquanto que a redução de tremores nas mãos pode ser verificada quando o paciente reduz a quantidade de café e chá ou quando reduz a dose de lítio. Em alguns casos, esse sintoma pode ser aliviado com uma pequena dose de beta-bloqueador, como propanolol^[64]. Como é comum o sintoma de sonolência ou sensação de tontura, vale evitar dirigir o carro ou trabalhar com máquinas perigosas. Quando há ganho de peso, o paciente deve ser aconselhado a não fazer dietas ou tomar qualquer outra medicação sem indicação e prescrição médica. Entretanto, quando há sintomas freqüentes e de alta intensidade, há suspeita de que o paciente possa estar intoxicado. A intoxicação aguda caracteriza-se por vômitos, diarreia abundante por vários dias, ataxia^[21], arritmias cardíacas, hipotensão e albuminúria. Sabe-se que a intoxicação

por lítio pode progredir para efeito em nível de sistema nervoso, provocando coma e até morte^[6]. O lítio não possui antídoto específico. Quando o paciente que faz o uso da medicação apresentar sintomas clínicos de intoxicação, o ideal é interromper o uso da medicação, até que a concentração plasmática seja reduzida e o paciente possa reintroduzi-lo no tratamento. É importante ter o cuidado de assegurar que o paciente não possui depleção de sódio e água^[6] para, se for o caso, realizar uma correção do balanço hidroeletrólítico e regulação da função renal. Em casos de intoxicação grave por superdosagem onde os indivíduos apresentam concentrações séricas de lítio maiores que 4mEq/L (intoxicações agudas) e maiores que 1,5mEq/L (intoxicações crônicas)^[6], a diálise torna-se o meio mais eficaz de remover o íon do corpo. Os métodos de diálise podem substituir o rim no processo de eliminação do fármaco, porém a diálise peritoneal não remove significativamente o fármaco e só é utilizada se a hemodiálise não tiver condição de ser realizada^[1]. A hemodiálise ou hemoperfusão são modalidades que visam acelerar a eliminação de fármacos quando há superdosagem absoluta ou relativa, mesmo em pacientes que possuem função renal normal, pois pode afetar as concentrações de agentes de pequeno peso molecular, pouco ligado a proteínas plasmáticas e hidrossolúveis^[7]. A lavagem gástrica também é utilizada^{[1] [6]}, embora a dose ingerida já seja completamente absorvida em 2 horas. Carvão ativado não é útil^[7], mas pode ser favorável se a ingestão de outras drogas é suspeita. A superdosagem aguda causa níveis muito mais altos sem toxicidade, pois o lítio se difunde lentamente para o interior das células, fazendo com que os sintomas surjam em 48-72 horas se o paciente não receber tratamento^[7]. Quando ocorre a superdosagem o paciente deve ser hospitalizado, pois convulsões podem ocorrer subitamente. É necessária também a reposição de líquidos e sódio (com solução fisiológica abundante), a não ser que haja a contra-indicação^[7]. A teofilina aumenta a depuração de lítio em 51% a 52%, podendo ser usada em alguns casos de intoxicação como medida alternativa à hemodiálise^[12], enquanto que aminofilina, acetazolamida^{[1] [7]}, uréia e bicarbonato de sódio aumentam a depuração do lítio e em até 50% mas sem serem efetivos no tratamento por intoxicação. Arritmias cardíacas refratárias podem ser tratadas com sulfato de magnésio e bicarbonato de sódio^[7].

CONCLUSÃO

O lítio não possui mecanismo de ação elucidado, mas participa de várias ações biológicas. Mais estudos devem ser realizados para melhor esclarecer a verdadeira atuação do medicamento no organismo e para explicar como o mecanismo de inibição pela monofosfatase do inositol poderia desempenhar um impacto tão profundo em uma doença que se caracteriza pela alta complexidade. Além disso, é indispensável o esclarecimento da ligação da doença com a hereditariedade. É indiscutível o auxílio que o lítio trás para o paciente, pois o mantém sem crises de euforia ou depressão por um período de tempo muito maior que as outras medicações, evitando as internações hospitalares prolongadas, além do mais, a continuação do tratamento com lítio foi associada com um risco significativamente reduzido de suicídio em pacientes com transtornos do humor.

Nas últimas décadas, o uso de lítio diminuiu em vários países ocidentais, especialmente nos Estados Unidos^[16]. Isto é provavelmente devido à disponibilidade de outros tratamentos no mercado, bem como as preocupações sobre efeitos colaterais do lítio, incluindo a sua estreita faixa terapêutica. Contudo, apesar dos efeitos adversos relacionados a interações medicamentosas e suas conseqüências, evidências mostram que o lítio é uma das intervenções mais eficazes e baratas de profilaxia para o tratamento do THB^[16]. O THB é uma doença que possui diagnóstico inteiramente clínico, e na prática ainda pouco se conhece a respeito dos aspectos desta patologia, levando algumas vezes a um diagnóstico errôneo.

Entretanto, monitorar o curso da doença através da farmacoterapia e a psicoeducação focadas na adesão ao tratamento, bem como a atenção dos familiares voltados para sinais e sintomas clínicos da doença podem produzir um efeito positivo na qualidade de vida destes pacientes. É necessário apresentar objetivos do tratamento ao paciente que vem procurar auxílio, relatar prós e contras do uso da medicação e dos seus efeitos sob a doença, ter conhecimento sob suas ocupações e atividades, saber seus hábitos alimentares, saber se faz uso de outras medicações e quais são elas e realizar palestras e grupos de apoio estimulando os familiares a participarem do mesmo.

A intervenção farmacêutica também é essencial para melhorar a qualidade de vida do paciente, pois o profissional farmacêutico tem em sua formação o conhecimento sobre o uso adequado de medicamentos para otimizar o tratamento dos pacientes, evitando o risco de efeitos adversos resultantes de interações medicamentosas. Serviços prestados por farmacêuticos para com pacientes com THB podem preencher uma necessidade de saúde pública. O farmacêutico participa ativamente na gestão do tratamento, pois avalia a

cinética do lítio no paciente ao desenvolver um esquema de coleta de sangue apropriado, mantendo o controle de lítio eritrocitário e plasmático de acordo com perfil do paciente com objetivo de estabelecer um critério para providenciar as bases de um diagnóstico diferenciado. Individualiza as dosagens de lítio e a maneira mais apropriada de utilizá-lo e determina os aspectos relevantes da condição do paciente, bem como identifica aqueles que não sustentam adesão a farmacoterapia. As contribuições do profissional são muitas, levando a crer que estes devem ser considerados membros essenciais dentro das equipes de saúde mental. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu inclusive farmacêuticos como membros ativos da equipe de cuidados de saúde como um método para melhorar o uso da medicação psicotrópica^[65].

Enquanto os efeitos positivos do lítio no THB são bem aceitos, os mecanismos que conduzem a esta resposta são apenas parcialmente compreendidos^[16] e carecem de mais estudos, bem como a incansável busca por tratamentos alternativos e a reavaliação dos já existentes para aqueles pacientes não-respondedores à terapia com o lítio.

REFERÊNCIAS

- [1] PASSARELI, M. M. *Saliva como controle terapêutico do lítio*. Tese (Doutorado em Toxicologia), Universidade de São Paulo. São Paulo, 1987.
- [2] FERNANDES A.S.G.; LEAL A.C. *Lítio e sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva*. Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia de Lisboa, 2002.
- [3] HAL-ARAL, A.V-S. *Toxicity of lithium to humans and the environment: a literature review*. In: *Ecotoxicology and Environmental Safety* 70, 2008. Disponível em <http://www.elsevier.com/locate/ecoenv>. Acesso em 15 de outubro de 2009. 349-356.
- [4] DEMLING, J.H.; EGLAU, M.C.; AUTENRIET T. *On the physiological function of lithium from a psychiatric viewpoint*. In: *Medical Hypotheses* 57 (4), 2001. Disponível em <http://idealibrary.com>. Acesso em 9 de setembro, 2009. 506-509.

- [5] MAMDANI, F.; BSC.; GROISMAN, I.J.; ALDA, M; TURECK G. *Response to lithium treatment in bipolar disorder as a pharmacogenetic phenotype. In: Current Psychosis & Therapeutics Reports* 2004, 2:167-175.
- [6] GOODMAN, L.L.; GILMAN, B. *As bases farmacológicas da terapêutica*. 11ª Edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 433-439.
- [7] FUCHS F.D.; WANNMACHER L.; FERREIRA M.B.C. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. Nova York: Guanabara Koogan, 2004. 598-601.
- [8] LIMA, T.Z.; BLANCO, M.M.; JUNIOR, J.G.S.; COELHO.; C.T. EUGÊNIO L. *Staying at the crossroads: assessment of the potential of serum lithium monitoring in predicting an ideal lithium dose. In: Revista Brasileira de Psiquiatria* 30 (3), 2008. 215-21.
- [9] NORRA, C.H.; FEILHAUER J.; WIESMUELLER, G.A.; KUNET, H.J. *Lithium and other mood stabilisers psychophysiological and neurobehavioral effects of endogenous lithium*. Session II. Alemanha: Elsevier Masson SAS Poster, 2008.
- [10] VASCONCELLOS A.P.S. *Avaliação da atividade neuroprotetora e antidepressiva do tratamento com lítio em um modelo de estresse crônico variado*. Tese (Doutorado em Neurociências), Universidade de São Paulo. São Paulo, 1987.
- [11] MANJI, H.K.; LENOX, R.H. *Lithium: A molecular transducer of mood-stabilization in the treatment of bipolar disorder. In: American College of Neuropsychopharmacology*, vol.19, nº 3. Nova York: Elsevier Science Inc., 1998.
- [12] ROSA, A.R.; KAPCZINSKI, F.; OLIVA, R.; STEIN, A.; BARROS, H.M.T. *Monitoring the compliance to lithium treatment. In: Revista de Psiquiatria Clínica* 33 (5). Porto Alegre, 2006. 249-261.
- [13] KIM, H.J.; THAYER, S.A. *Lithium increases synapse formation between hippocampal neurons by depleting phosphoinositides. In: Molecular Pharmacology* 75:1021–1030. Minneapolis: The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2009.

- [14] RAMETTI, A.; ESCLAIRE, F.; YARDIN, C.; COGN'E, N.; TERRO, F. *Lithium down-regulates tau in cultured cortical neurons: A possible mechanism of neuroprotection.* In: *Neuroscience Letters* 434 (2008). Disponível em <http://www.sciencedirect.com>. Acesso em 11 de outubro de 2009. 93–98.
- [15] MAURER I.C; SCHIPPEL, P.; VOLZ, H-P. *Lithium-induced enhancement of mitochondrial oxidative phosphorylation in human brain tissue.* In: *Bipolar Disorders* 11. Alemanha, 2009. 515–522.
- [16] CRUCEANU, C.; ALDA, M.; TURECKI, G. *Lithium: a key to the genetics of bipolar disorder.* In: *Genome Medicine*, 2009. Nova Scotia: 1:79.
- [17] FORESTER, B.P.; FINN, C.T.; BERLOW, Y.A.; WARDROP, M; RENSHAW, P.F.; MOORE, C.M. *Brain lithium, n-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study.* In: *Bipolar Disorder* 10. Alemanha, 2008. 691–700.
- [18] PHIEL, C.J.; KLEIN, P.S. *Molecular targets of lithium action.* In: *Annual Rev. Pharmacology and Toxicology*. Pennsylvania: Annual Review 41, 2001. 789-813.
- [19] NEVILLE, M.; SAITO, M.; GREEN, M.; REILLY, M.A.; YANG, A.J.; DITARANTO, K.; BERG, M.J. *Opposite effects of lithium on proximal and distal caspases of immature and mature primary neurons correlate with earlier paradoxical actions on viability.* In: *Neurochemical Research*, vol. 26, nº. 12, Nova York, 2001. 1311-1320.
- [20] PATOCKA J.; KLÁR, I.; STRUNECKÁ, A. *Molecular mechanisms of biological effects of lithium.* In: *Cesk Fysiol* 51(3), 2002. 122-8.
- [21] AZEVEDO, Y.; MARQUES, C.A.; IACOPONI, E. *Ataxia prolongada associada à intoxicação por lítio.* In: *Casos Clínicos de Psiquiatria* 2(1), 2000. 18-20.

- [22] GORENSTEIN, C.; SCAVONE, C. *Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje*. In: Revista Brasileira de Psiquiatria 21 (1), 1999.
- [23] BA MBBS, E.J.; DAVIS, L.S. *Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels*. In: Journal of Clinical Neuroscience 9 (3), 2002. 308-309.
- [24] SANTIN, A.; CERESÉR, K.; ROSA, A. *Adesão ao tratamento no transtorno bipolar*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 32, supl. 1, 2005. 105-109.
- [25] MICHELONA, L.; VALLADAA, H. *Genética do transtorno bipolar*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 26, supl. III, 2004. 12-6.
- [26] FIGUEIREDO, A.L.; SOUZA, L.; DELL'ÁGLIO JR., J.C.; ARGIMON, I.I.L. *Uso da psicoeducação no tratamento do transtorno bipolar*. Faculdade de Psicologia – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. In: Revista Brasileira de Terapia Comportamental Cognitiva, vol. XI, nº 1. Campinas/SP, 2009, 15-24.
- [27] GUZMÁNA, M.MM.; CRESPOB, J.J.M. *Neurotoxicidad asociada a sales de lítio*. In: Servicio de Farmácia, Hospital Psiquiátrico: Murcia, 2009. 57-59.
- [28] GAJWANI, P. *Treatment-refractory bipolar disorder: classification to aid in clinical management*. In: Expert Opin Pharmacother 10 (12), 2009. 1907-15.
- [29] BARBOSA, I.G.; HUGUET, R.B.; NEVES, F.S.; BAUER, M.E.; TEIXEIRA, A.L. *Imunologia do transtorno bipolar*. In: Jornal Brasileiro de Psiquiatria 58 (1), 2009. 52-9.
- [30] NUNES, P.V.; FORLENZA, O.V.; GATTAZ, W.F.; NUNES, P.V. *Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 34 (6), 2007. 294-295.

- [31] RIBEIRO, M.; LARANJEIRA, R.; CIVIDANES, G. *Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 32, supl. 1, 2005. 78-88.
- [32] VIEIRA, R.M. *Neurobiologia do transtorno do humor bipolar e tomada de decisão na abordagem psicofarmacológica*. In: Revista Psiquiatr. RS 25, supl. 1. Porto Alegre, 2003. 88-105.
- [33] GUILHERME, M.C.G. *Carbonato de lítio: utilização da espectrofotometria de absorção atômica em bioequivalência e perfil de uso na pediatria*. Tese (Doutorado em Ciências Biomédicas), Universidade de São Paulo, 2007.
- [34] MASI, G. *The clinical phenotypes of juvenile bipolar disorder: toward a validation of the episodic-chronic-distinction*. In: Biol. Psychiatry 59, 2006. 603–610.
- [35] VISMARI, L. *Bioavailability of immediate and controlled release formulations of lithium carbonat*. In: Revista Brasileira de Psiquiatria 24 (2), 2002. 74-9.
- [36] AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÊNCIA SANITÁRIA. Disponível em <http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php>. Acesso em 29 de novembro de 2009.
- [37] YOUNG, W. *Review of Lithium Effects on Brain and Blood*. In: Cell Transplant, 2009.
- [38] LAWLOR, M.A.; ALESSI, D.R. *PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses?* In: Journal Cell Science, Aug. 2001; 114 (Pt 16).
- [39] SILVA, H. *Mecanismos de acción de los estabilizadores del ánimo*. In: Revista Chilena de Neuro-Psiquiatria 39 (3), 2001. 219-230.
- [40] HARWOOD, A.J. *Lithium and bipolar mood disorder: the inositol-depletion hypothesis revisited*. Molecular Psychiatry 10, 2005. 117–126.

- [41] RUGGIERO, G.M. *Mecanismo de ação do lítio: o papel do fosfatidil inositol*. In: Revista de Neuropsiquiatria da Infância e Adolescência 2(3), 1994. 34-41.
- [42] FUCHS F.D.; WANNMACHER L.; FERREIRA M.B.C. *Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 118-120.
- [43] MORENO, R.A.; MORENO, D.H.; SOARES, M.B.M.; RATZKEA, R. *Anticonvulsivantes e antipsicóticos no tratamento do transtorno bipolar*. In: Revista Brasileira de Psiquiatria 26, supl. III, 2004. 37-43.
- [44] GOODWIN, G. M. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: recommendations from the british association for psychopharmacology*. In: Journal Psychopharmacol 17, 2003. 149.
- [45] LACERDA A.L.T; SOARES, J.C.; TOHEN, M. *O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: revisão da literatura*. In: Revista Brasileira de Psiquiatria 24(1), 2002. 34-43.
- [46] RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- [47] BOWDEN, C.L. *Anticonvulsants in bipolar disorders: current research and practice and future directions*. In: Bipolar Disorder, 11 supl. 2, 2001. 20-33.
- [48] FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Disponível em <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.drugDetails>. Acesso em 27 de novembro de 2009.
- [49] MORENO, D.H.; MORENO, R.A. *Estados mistos e quadros de ciclagem rápida no transtorno bipolar*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 32, supl.1, 2005. 56-62.

- [50] MARCOLIN, M.A.; CANTARELLI, M.G.; GARCIA JUNIOR, M. *Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas*. In: Revista de Psiquiatria Clínica 31 (2), 2004. 70-81.
- [51] KUMMER, C.L.; COELHO, T.C.R.B. *Antiinflamatórios não esteróides inibidores da ciclooxigenase-2 (cox-2): aspectos atuais*. In: Revista Brasileira de Anestesiologia 52, nº 4, Julho/Agosto, 2002.
- [52] MUSCARÁ, R.W. *Características farmacocinéticas de antagonistas de cálcio, inibidores da ECA e antagonistas de angiotensina II em humano*. In: Revista Brasileira de Hipertensão 8 (1): Janeiro/Março 2001.
- [53] BARBOSA, E.C.; BARBOSA, P.R.B.; BOMFIM, A.S.; ROCHA, P.J.; GINEFRA, P. *Repolarização precoce no eletrocardiograma do atleta: bases iônicas e modelo vetorial*. In: Arquivos Brasileiros de Cardiologia 82 (1), 2004, 103-7.
- [54] GERVASONI, N.; ZONA-FAVRE, M.P.; OSIEK, C.H.; ROTH, L.; BONDOLFI, G.; BERTSCHY, G. *Lithium dose prediction based on 24 hours single dose levels: a prospective evaluation*. In: Pharmacological Research 48, 2003. 649–653.
- [55] PRAKASH, R. *A review of the hematologic side effects of lithium*. In: Hosp Community Psychiatry 36 (2), 1985. 127-8.
- [56] FOCOSI, D.; AZZARÀ, A.; KAST, R.E.; CARULLI, G.; PETRINI, M. *Lithium and hematology: established and proposed uses*. In: J Leukoc Biol. 85 (1), 2009. 20-8.
- [57] MCINTYRE, R.S.; MANCINI, D.A.; PARIKH, S.; KENNEDY, S.H. *Lithium revisited*. In: Canadian Journal of Psychiatry 46, 2001. 322-327.
- [58] YONKERS; WISNER; STOWE. *Management of bipolar disorder: during pregnancy and the postpartum period*. American Journal of Psychiatry 161, 2004. 608–620.

- [59] BALON, R. *Old but still gold: lithium in stabilizing the mood. In: Indian Journal of Psychiatry* 51 (2), Abril/Junho 2009.
- [60] OKUMURAI, F.; CAVALHEIROI, E.T.G.; NÓBREGAII, J.A. *Experimentos simples usando fotometria de chama para ensino de princípios de espectrometria atômica em cursos de química analítica. In: Química Nova* 27, nº5, SãoPaulo, Setembro/Outubro 2004.
- [61] COLOM, F.; VIETA, E.; MARTI'NEZ-ARA' N, A.; REINARES, M.; GOIKOLEA, J.M.; BENABARRE, A.; TORRENT, C.; COMES, M.; CORBELLA, B.; BARRAMON, G.; COROMINAS, J. *A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission. In: Archives of Gen. Psychiatry* 60, 2003. 402-407.
- [62] COLOM, F.; VIETA, E.; SA'NCHEZ-MORENO, J.; MARTI'NEZ-ARA'N, A.; REINARES, M.; GOIKOLEA, J.M.; SCOTT, J. *Stabilizing the stabilizer: group psychoeducation enhances the stability of serum lithium levels. In: Bipolar Disord* 7, supl. 5, 2005. 32-36.
- [63] SCOTT, J. *Cognitive therapy as an adjunct to medic action in bipolar disorder. In: British Journal of Psychiatry* 178, supl. 41, 2001. 164-168.
- [64] KORNISCHKA, J.; CORDES, J.; AGELINK, M.W. *40 years beta-adrenoceptor blockers in psychiatry. In: Fortschr Neurol Psychiatry*, 75(4), 2007. 199-210.
- [65] BELL, S.; MCLACHLAN, A.J.; ASLANI, P.; WHITEHEAD, P.; CHEN, T.F. *Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. In: Australia and New Zealand Health Policy* 2, 2005. 29.