

# O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar

Lithium use on bipolar affective disorder

Stevin Zung<sup>1</sup>, Leandro Michelon<sup>2</sup>, Quirino Cordeiro<sup>3</sup>

## Resumo

O lítio é um elemento químico encontrado principalmente em rochas magmáticas. John Frederick Joseph Cade, na década de 40, acreditava que os quadros maniformes ocorriam em decorrência de alterações na concentração de ácido úrico. Partindo dessa hipótese, testou o efeito dos sais de lítio em animais de laboratório, percebendo que o lítio possuía nestes animais um efeito controlador da excitabilidade. Então, Cade realizou o primeiro estudo clínico do efeito terapêutico de lítio no controle agudo da mania. Por conta dos seus achados positivos, que foram confirmados por outros estudos subsequentes, o lítio passou a ser utilizado no tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB), tornando-se a droga de escolha para o tratamento de tal condição clínica. Assim, o presente trabalho faz um resumo da trajetória do uso do lítio no tratamento do TAB, bem como traz uma atualização de seu manejo clínico nesse contexto clínico.

**Descritores:** Transtorno bipolar/terapia, Depressão, Lítio, Agentes antimania

## Abstract

Lithium is a chemical element that is found predominantly in magmatic stone. John Frederick Joseph Cade, in the 40th decade, believed that the manic disorders occurred due to

alterations of the uric acid concentration. Based on this hypothesis, Cade has tested the effects of lithium salts on lab animals, observing that the lithium controlled their excitability. So Cade performed the first clinical study of the lithium effect on the acute mania control. In order of their positive findings, confirmed by followed investigations, the lithium began to be used in the treatment of the bipolar affective disorder (BAD), becoming the drug of choice on such clinical condition. Thus the present work makes a summary of the lithium trajectory on the BAD treatment and brings an actualization of its clinical management on such clinical context.

**Key words:** Bipolar disorders/therapy, Depression, Lithium, Antimanic agents

## Carbonato de lítio

O lítio é um elemento químico, de símbolo Li, que pertence ao grupo IA da Tabela periódica, no qual se incluem os metais alcalinos. É um metal leve, de brilho prateado, encontrado principalmente em rochas magmáticas da crosta terrestre numa proporção de 0,002%.

Vários compostos de lítio têm aplicações práticas. O híbrido de lítio (LiH), sólido branco e cristalino, é fonte de hidrogênio, que é liberado instantaneamente quando tratado com água. O estearato de lítio, componente de lubrificantes, é também usado em esmaltes para porcelanas e baterias. Os cloretos e brometos são utilizados em sistemas de refrigeração.

O carbonato de lítio (Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) é o composto predominantemente utilizado de forma terapêutica na psiquiatria.

## História

Desde a antiguidade utilizavam-se águas alcalinas em cuja composição havia lítio, entre outros metais, como proposta terapêutica para algumas moléstias, entre as quais a excitação 'maníaca' (Goodwin e Jamison, 2007). Galeno, em 200 AC, prescrevia banhos em fontes alcalinas para pacientes agitados ou eufóricos. "Spas" no norte da Itália eram conhecidos destinos desses pacientes (Georgotas e Gershon, 1981). Pouco mais de dois mil anos após, descobriu-se que estas águas eram ricas em sais de lítio.

1. Mestre e Doutor pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica (LIM-21) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Diretor Clínico do Hospital João Evangelista (HOJE)

2. Mestre pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica (LIM-21) da FMUSP

3. Doutor pelo Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); Pesquisador do Laboratório de Investigação Médica (LIM-21) da FMUSP; Coordenador do Centro de Estudos do Hospital João Evangelista (HOJE)

**Trabalho realizado:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP)- Departamento de Psiquiatria Hospital João Evangelista (HOJE). Centro de Estudos

**Endereço para correspondência:** Stevin Zung. Hospital João Evangelista. Avenida Nova Cantareira, 3050 - 02340-000 - São Paulo - SP - Brasil. E-mail: stevinzung@terra.com.br

José Bonifácio de Andrade, governante do período Brasil imperial e cientista, em suas pesquisas na Suécia encontrou compostos minerais até então desconhecidos (APUD El-Mallakh, 1996). Um destes, chamado de petalita, apresentava em 4% de sua composição um metal alcalino até então desconhecido, conforme pesquisas subsequentes dos químicos suecos Baron Jons Jacob Berzelius e Johan August Arfwedson em 1817. Berzelius batizou este novo metal de "lithia" e depois o químico britânico Humphry Davy, o primeiro a isolar este mineral, mudou seu nome para lítio. (<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Li/xtal.html>). Seu nome deriva da palavra grega *lithos*, que significa "pedra", pois se acreditava que só estava presente em pedras. Mais tarde, foi detectado também em plantas e organismos animais.

A utilização terapêutica inicial do lítio em 1840, na forma de carbonato, destinou-se ao tratamento da gota e das doenças consideradas na época associadas ao excesso de ácido úrico no organismo (Garrod, 1859 APUD Mitchell, Hadzi-Pavlovic, 2000). A hipótese para essa aplicação terapêutica decorreu da observação de que o carbonato de lítio dissolvia o ácido úrico em estudos *in vitro* (Garrod, 1859 APUD Mitchell, Hadzi-Pavlovic, 2000). A partir de então, o uso do lítio se expandiu, tornando-se indicado, mesmo sem embasamento científico, para o tratamento de uma gama de enfermidades e como promotor de saúde. Posteriormente foi amplamente utilizado em elixires, tônicos, águas e cervejas, e até mesmo como um substituto para o sal em pacientes cardiopatas. Devido aos casos de toxicidade, o lítio permaneceu negligenciado até as observações de John Frederick Joseph Cade, na década de 40.

Cade supunha que os quadros maniformes decorriam de alterações na concentração de ácido úrico no organismo dos portadores. Partindo dessa hipótese, testou o efeito dos sais de lítio em *guinea pigs*. Percebeu que o lítio possuía nestes animais um efeito controlador da excitabilidade. Suspeita-se que o efeito observado seria decorrente de um quadro de intoxicação e não de um efeito terapêutico. Partindo dessa premissa, muito possivelmente falsa, Cade tomou lítio para se assegurar de que os efeitos colaterais não eram deletérios para humanos, com o intuito de testá-lo na prática clínica.

Desta forma, Cade realizou o primeiro estudo clínico do efeito terapêutico de lítio no controle agudo da mania. Encontrou um efeito positivo nos 10 portadores de mania em que testou a nova medicação. Esse achado foi replicado em seguida por outros pesquisadores. A metodologia empregada nesses estudos e os seus consequentes resultados eram questionáveis. Schou et al (1954) foram os primeiros a apresentarem dados a favor do uso do lítio em mania aguda advindos de um estudo duplo-cego, controlado com placebo,

embora sem ter uma avaliação estatística adequada. Somente a partir de 1963, com o trabalho de Maggs e posteriormente, em 1969, com Goodwin et al, pode-se estabelecer a superioridade do lítio em relação ao placebo de modo estatisticamente significativo. De acordo com os resultados obtidos neste estudo, aproximadamente 70% dos pacientes com quadro maníaco, tratados agudamente com lítio, apresentaram melhora significativa.

A primeira evidência a favor do efeito profilático da litioterapia surgiu com a observação de 88 pacientes, os quais haviam sofrido pelo menos dois episódios de mania num período de dois anos, ao longo de 6,5 anos (Baastrup e Schou, 1967). O número de episódios sofreu uma redução em média de 87% em relação à evolução prévia ao lítio ( $p < 0,001$ ). Outro estudo importante, empregando um desenho mais elaborado, permitiu a comprovação dos achados anteriores. Baastrup et al (1970) distribuíram randomicamente 84 pacientes que estavam em uso de lítio por pelo menos um ano, em dois grupos sendo que, em um deles, o lítio foi substituído por placebo. Em seis meses de acompanhamento, os grupos diferiram significativamente em número de recaídas ( $p < 0,01$ ). Os estudos subsequentes, randomizados e controlados com placebo, utilizando desenho semelhante ao de Baastrup et al (1970) ou utilizando observação prospectiva corroboraram a eficácia profilática da litioterapia (Coppen et al, 1971; Prien et al, 1973). Em virtude desses estudos, em 1974 o uso profilático do lítio no TAB foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) do governo norte-americano.

O lítio também tem sido empregado com sucesso como antidepressivo ou para potencializar os efeitos de outros antidepressivos (Kilts, 1998; Kilts, 2000). Alguns estudos ainda sugerem efeitos terapêuticos no tratamento do transtorno esquizoafetivo (Maj, 1988; Miller, Libman, 1979) e esquizofrenia (Hirschowitz et al, 1980; Delve, Letemendia 1982; Atre-Vaidya, 1989).

Não é exagero afirmar que o lítio inaugurou a era moderna da psicofarmacologia, antes mesmo dos antidepressivos e antipsicóticos.

## Mecanismos de Ação

Apesar de vasta experiência clínica, só recentemente seu mecanismo de ação começou a ser melhor estudado e entendido. O sistema monoaminérgico, particularmente o serotoninérgico, tem sido implicado de modo consistente em sua ação (El-Mallakh et al, 1996; Manji e Lenox, 1999). Segundo a literatura, a ação principal de drogas utilizadas na estabilização de humor ocorre basicamente a nível intracelular, sobre as vias de transdução de sinal (Manji et al, 1999; Jope, 1999; Lenox e Hahn, 2000).

Um dos mecanismos de ação intracelular mais conhecido e proposto é a inibição das Inositol Mono-fosfatases (IMPA1 e IMPA2) e Polifosfatases (INPP1), levando à depleção de mio-inositol, o que leva a uma cascata de eventos, passando pela ativação de Proteína-quinase-C (PKC), que culminaria na ativação de fatores indutores ou supressores da transcrição gênica (Manji et al, 1999). INPP1 faz parte do sistema de sinalização da fosfolipase C e postula-se ser sítio de ligação do lítio, o que influenciaria sua atividade bloqueando-a da mesma forma que faz com as monofosfatases.

O lítio estabiliza a proteína heterotrimérica que compõe as Proteínas G, intermediárias entre os receptores sinápticos e os segundos mensageiros intracelulares, mais especificamente suas subunidades GANZ e Gq/11 (Manji e Lenox, 1999; Williams e Harwood, 2000). O lítio também atenua a atividade da Adenylyl Cyclase, enzima ligada ao complexo Receptor /Proteína G (Jope, 1999).

A redução da concentração intracelular de um dos substratos da Proteína-quinase C (PKC), o *Myristoylated Alanine-Rich C Kinase Substrate* (MARCKS) ocorre na presença de lítio, efeito este compartilhado pelo valproato, por meio da ativação da PKC. MARCKS tem a função de regular a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica e coordenar a distribuição de microtúbulos no interior das células influenciando a neuroplasticidade (Lenox, Hahn, 2000; Vadnal e Parthasarathy, 1995; Watson e Lenox, 1996; Watson et al, 1998).

### Uso do Lítio no Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar

O carbonato ou o citrato de lítio completou cinco décadas de uso na psiquiatria e se tornou ao longo desses anos a medicação mais eficaz no tratamento do TAB. Os primeiros estudos duplo-cego com lítio mostrando resultados positivos no controle da mania aguda datam de 1954 com Schou et al, e de 1969 com Goodwin et al em 1971, o lítio foi aprovado pelo FDA para o uso terapêutico em fases de mania e, em 1974, para o uso profilático. Desde então, inúmeras publicações têm comprovado a sua importância seja em fases agudas de mania e depressão, seja em sua profilaxia. Na fase de mania sua eficácia pode chegar a 70-80% com uma latência de resposta de aproximadamente duas a quatro semanas (Soares et al, 2002). Estudos comparando o lítio com a carbamazepina e com o valproato nesta fase mostraram resultados superiores para o lítio, especialmente quando sintomas de mania "clássica" estão presentes, com humor eufórico e grandiosidade (Ownby e Goodnick, 1998). Ademais, estudo envolvendo vários medicamentos de uso

possível para o tratamento do TAB evidenciou o lítio como aquele que apresentava melhor custo-benefício (Soares-Weiser et al 2007).

### Avaliação laboratorial

Sempre que se prescreve lítio deve se ter em mente que seu uso será prolongado, provavelmente para a vida toda, caso ocorra uma boa adaptação e controle eficaz dos sintomas de humor. Portanto, uma avaliação clínico-laboratorial deve ser realizada de preferência antes de seu início ou tão logo seja possível. Todas as funções orgânicas foco de potencial efeito colateral do uso de lítio devem ser checadas inicialmente e monitoradas ao longo do tratamento. A frequência dos exames complementares é variável dependendo de eventuais alterações que exijam avaliações em tempo mais curto. De modo geral, na ausência da necessidade de cuidados mais rigorosos, a realização de exames a cada três ou seis meses é suficiente para um controle adequado.

Devem ser avaliados a função renal, meio de excreção do lítio, a função tireoideana, cuja alteração pode estar associada ao uso de lítio, glicemia de jejum, hemograma completo, eletrólitos e eletrocardiograma em portadores de cardiopatia e em indivíduos acima de 40 anos. Também é importante solicitar  $\beta$ -HCG para mulheres em idade fértil sem uso de método contraceptivo.

### Ajuste de dose

A dose de lítio necessária para manter um nível sérico terapêutico (0,5 a 1,2mEq/L) depende da idade, peso, medicações em uso e condições clínicas associadas. O manejo de efeitos colaterais pode requerer o ajuste de dose em limites inferiores do nível terapêutico preconizado.

Em condições ideais, a dose inicial pode variar de 600 a 900mg/dia, dividida em duas ou três tomadas. A dosagem sérica (litemia) deve ser medida sempre a partir do quinto dia do início do uso ou do ajuste de dose, tempo necessário para obtenção de *steady-state*. O incremento de dose deve ser feito baseado na litemia até obtenção do nível terapêutico. Após atingido este nível, a litemia pode ser feita a cada dois ou três meses, se não houver intercorrências no período.

Indica-se a manutenção de uma litemia > 0,8mEq/L para tratamento de quadros de mania aguda, estados mistos e ciclagem rápida. Litemias inferiores a 0,8mEq/L podem ser suficientes no tratamento de episódios depressivos do TAB, bem como na fase de manutenção e prevenção de recorrência de episódios afetivos (Goodwin e Jamison, 2007).

O início do efeito terapêutico pode levar até

três semanas para ocorrer, mas em geral melhora significativa ocorre entre 7-14 dias de uso em dose adequada.

Níveis acima de 1,5mEq/L estão frequentemente relacionados a sinais clínicos de intoxicação, caracterizados por exacerbação dos efeitos colaterais comumente observados. Acima de 2,0mEq/l as alterações podem ser graves, com risco de arritmias cardíacas, estados confusionais, ataxia, convulsão, rebaixamento do nível de consciência e coma. O tratamento pode requerer hemodiálise se houver insuficiência renal com objetivo de acelerar a eliminação do lítio (Okusa e Crystal, 1994).

O risco de intoxicação aumenta com fatores que levem à desidratação, ao uso de medicações que alteram o nível sérico do lítio, e à tomada de maior quantidade de lítio que a prescrita (Freeman e Freeman, 2006) (Tabela 1).

Tabela 1

## Efeito de outras medicações sobre a litemia

Droga	Efeitos sobre litemia
Anti-inflamatórios não-hormonais	↑ Li
Diuréticos tiazídicos e inibidores da ECA	↑ Li
Valproato	↑ Li
Metildopa	↑ Li
Teofilina	↓ Li
Bloqueadores de canais de Ca <sup>++</sup>	↓ Li

## Efeitos colaterais

Os principais efeitos colaterais e seu manejo são descritos na tabela 2.

## Situações especiais

O uso de lítio está indicado para o tratamento de Transtorno Bipolar em crianças e adolescentes (Consoli et al, 2007). Como a sensibilidade aos efeitos colaterais parece ser maior nessa população, a dose deve ser titulada com maior cuidado e lentidão. Em idosos, além de compartilhar a maior sensibilidade a efeitos adversos e terem maior dificuldade de tolerância à medicação, deve-se cuidar com o maior risco de alterações clínicas que levem a desidratação e interação medicamentosa, que potencialmente alteram os níveis séricos predispondo a intoxicação (Azis et al, 2006).

O risco de anomalias no desenvolvimento fetal, como anomalia de Ebstein, é ainda alvo de estudos embora se tenha demonstrado uma redução em relação aos primeiros achados (Giles e Bannigan, 2006). Com os cuidados e monitoração fetal e materna não

há impedimento ao uso de lítio durante a gestação principalmente após o terceiro trimestre e em casos mais graves.

O tratamento de pacientes com TAB com o uso de lítio diminui em cinco vezes o risco de suicídio e em 10 vezes o risco de tentativas de suicídio (Baldessarini et al., 2003). Investigação conduzida por Goodwin et al (2003), comparando grupo de pacientes em uso de lítio e divalproato, mostrou que o risco de morte por suicídio foi 2,7 vezes nos pacientes em uso de divalproato. Tondo e Baldessarini (2000) analisaram 22 estudos realizados entre os anos de 1974 e 1998, perfazendo mais de 5.600 pacientes, e verificaram um risco nove vezes menor de suicídio entre os pacientes em uso de lítio, quando comparados àqueles que não estavam usando tal medicação. O lítio, quando é associado a outro estabilizador do humor, diminui a chance da ocorrência de suicídio (Sondergard et al, 2008).

## Ação Neuroprotetora do Lítio no Transtorno Afetivo Bipolar

Mais recentemente, em estudos *in vivo* e *in vitro*, observou-se que o lítio tem efeitos neuroprotetores e neurotróficos importantes através de vários mecanismos de ação (figura 1). Um dos principais mecanismos de ação é a inibição da enzima glicogênio-sintetase-quinase-3-beta (GSK-3-beta), responsável pela síntese de glicogênio e fosforilação da proteína tau (Hong et al, 1997; Manji et al, 1999; Bhat et al, 2004; Gomez-Ramos et al, 2006). A proteína tau hiperfosforilada é um dos principais constituintes dos emaranhados neurofibrilares, que juntamente com as placas amilóides são os constituintes anatomopatológicos da Doença de Alzheimer (DA). Estas alterações são marcantes em estruturas do lobo temporal medial como mostra diversos estudos de neuroimagem em pacientes com DA (Buckner et al, 2005).

Dessa forma, tem-se especulado se a ação do lítio sobre a diminuição da fosforilação da tau e consequentemente sobre a diminuição da formação de emaranhados neurofibrilares poderia retardar o aparecimento da Doença de Alzheimer em pessoas predispostas (Tatebayashi et al, 1999; Forlenza, 2000; Chuang, 2004).

O tratamento a longo prazo com lítio também aumenta a expressão de fatores neurotróficos e neuroprotetores, principalmente *cAMP related element binding protein* (CREB), proteína *bcl-2* (*B cell lymphoma*), MAP-quinases e *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) (Manji et al, 1999; Manji et al, 2000; Fukumoto et al., 2001; Chuang, 2004; Rowe e Chuang, 2004).

Os principais estudos *in vitro* e *in vivo* demonstrando os efeitos neuroprotetores do lítio estão listados nas tabelas 03 e 04.



Tabela 2

**Efeitos colaterais e seu manejo.**

<i>Efeitos colaterais</i>	<i>Comentários</i>	<i>Manejo</i>
<b>Aumento de peso</b> (Torrent et al, 2008)	Pode ocorrer a médio prazo, mas tende a estabilizar.	Orientação dietética e atividade física regular.
<b>Distúrbios gastrointestinais</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Desconforto gastrointestinal, diarreia, náuseas e vômitos. Pode se dever ao pico plasmático ou maior sensibilidade gástrica. Tendem a desaparecer com o tempo. Podem ser sinais de níveis tóxicos.	Alterar horários de tomada (dose concentrada ao deitar ou durante refeições). Tentar comprimidos de liberação controlada (CR). Orientar dieta obstipante.
<b>Sonolência</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Em geral pouco intenso e melhora com o tempo. Pode ser sinal de nível tóxico.	Concentrar dose à noite.
<b>Alterações da função sexual</b> (Stimmel e Gutierrez, 2006)	Redução do desejo sexual e raramente anorgasmia.	Tentar reduzir medicações concomitantes com perfil semelhante de efeito colateral. Associação de trazodona ou bupropiona.
<b>Alterações da função tireoideana</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Não está relacionado à indução de anticorpos, mas induz hipotireoidismo com uso prolongado (mais de 6 a 18 meses). Afeta em torno de 30% dos pacientes, sendo mais comum em mulheres. Pode estar associado à ciclagem rápida e leva a um maior risco de depressão.	Administrar levotiroxina em dose suficiente para normalização dos valores de TSH, mesmo se hipotireoidismo subclínico.
<b>Alterações da função renal</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Há relatos de ocorrência de fibrose intestinal, esclerose glomerular, disfunção da reabsorção de água e aumento de creatinina com o uso prolongado de anos.	Monitorar função renal com frequência frente a suspeita de comprometimento renal. Manter doses mínimas necessárias. Substituir lítio se alterações se configurem progressivas.
<b>Polidipsia, poliúria</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Pode ocorrer uma redução da resposta renal ao hormônio antidiurético. Pode ocorrer Diabetes Insipidus Nefrogênica.	Controle da ingestão hídrica. Administração em dose única a noite pode melhorar polidipsia e poliúria. Em casos resistentes o uso de diuréticos tiazídicos com monitoração de eletrólitos ou diuréticos poupadores de potássio (amiloride). Redução de dose pode auxiliar no controle.
<b>Fadiga, lentificação motora, fraqueza muscular</b> (Ghadirian e Lehmann, 1980)	Podem ser sinais de níveis tóxicos. Podem melhorar com o tempo.	No caso de persistência pensar em redução de dose ou substituição.
<b>Tonturas</b> (Ghadirian e Lehmann, 1980)	Melhoram com o tempo.	Alterar horários, concentrar à noite. Uso de dimenidrato auxilia.
<b>Tremores</b> (Van Gerpen, 2002)	Os tremores em geral são de extremidades e finos. Pode ser sinal de nível tóxico.	Reduzir dose se possível. Uso de betabloqueadores pode controlar o tremor. Uso de bebidas com alto teor de cafeína pode contribuir para o tremor.
<b>Alterações cognitivas</b> (Pachet e Wisniewski, 2003)	Prejuízos de memória podem ocorrer.	Manter em dose mínima necessária ou avaliar substituição.
<b>Problemas dermatológicos</b> (Yeung e Chan, 2004)	Precipitação ou exacerbação de acne e psoríase.	Tratamento dermatológico específico controla o quadro em geral.
<b>Alterações cardiovasculares</b> (Freeman e Freeman, 2006)	Ocorrem com níveis plasmáticos muito elevados, com bloqueios de condução, alargamento de intervalo QT, inversão e achatamento de onde T.	Monitorar indivíduos cardiopatas com ECG frequente. Manter controle rigoroso dos níveis terapêuticos.

Devido às crescentes evidências e publicações a respeito deste efeito, teorias têm sido propostas no qual o lítio seria responsável por uma menor taxa de

morte neuronal e grande efeito neurotrófico, mostrando menor diminuição volumétrica do parênquima cerebral na população idosa.

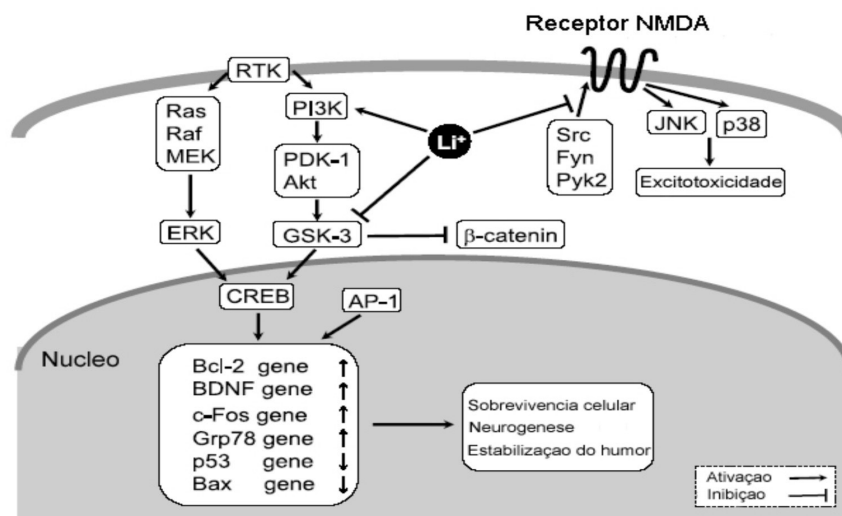


Figura 1 – Mecanismos de neuroproteção do lítio. Adaptado de Wada et al, 2005.

No intuito de estudar este efeito neurotrófico do lítio, Moore et al (2000) mediram o volume da substância cinzenta em pacientes bipolares, antes e depois do uso de lítio e demonstraram através de exame de ressonância magnética cerebral que houve um aumento de aproximadamente 3% deste volume após quatro semanas de uso de lítio (litemia média=0,8meq/L). Porém o número de pacientes participantes deste estudo foi de apenas 10 indivíduos, diminuindo o poder estatístico destes achados (Moore et al, 2000).

Posteriormente, Sassi et al, em 2002, avaliaram também através de ressonância magnética cerebral, o volume da substância cinzenta de 12 pacientes bipolares não tratados com lítio, 17 pacientes em uso de lítio, e 46 indivíduos saudáveis. Observaram que o volume total da substância cinzenta foi significativamente maior nos pacientes em uso de lítio quando comparados aos pacientes bipolares sem uso de lítio ( $p = 0,003$ ), bem como com o grupo controle ( $p < 0,001$ ) (Sassi et al, 2002).

Em 2007, Bearden et al avaliaram 20 pacientes bipolares adultos usuários de lítio também por curto período de tempo (por pelo menos duas semanas), oito não usuários de lítio há pelo menos um mês e 28 sujeitos controles, utilizando a técnica de Morfometria Baseada no Voxel (Bearden et al, 2007). É o único estudo publicado comparativo com lítio a utilizar esta técnica até o momento. Dos 28 pacientes bipolares, 60,7% estavam eufímicos no momento do estudo. As áreas de substância cinzenta que estavam maiores no grupo com lítio foram o cíngulo anterior bilateral (esquerdo  $p = 0,01$ ; direito  $p = 0,004$ ) e a região frontal dorsolateral bilateral (esquerdo  $p = 0,01$ ; direito  $p = 0,003$ ) quando comparado com o grupo controle, e o cíngulo anterior direito ( $p = 0,02$ ) quando comparado com o grupo de pacientes sem lítio.

Avaliando especificamente o hipocampo, Yucel et al (2008) compararam esta região entre 12 pacientes bipolares adultos em uso de lítio por uma a oito semanas, sete pacientes bipolares em uso de valproato ou lamotrigina por uma a oito semanas, nove pacientes bipolares sem medicação há pelo menos cinco dias e 30 adultos controles (Yucel et al, 2007). A única diferença foi observada entre os grupos em uso de lítio e o grupo controle, com um volume do hipocampo bilateralmente maior no primeiro grupo (Yucel et al., 2007). Os autores salientam a importância de estudos que avaliem também qual o efeito do uso mais prolongado do lítio, por meses ou anos, nestas regiões cerebrais, e não somente por algumas semanas como os estudos até o momento foram desenvolvidos.

As regiões do hipocampo e amígdala fazem parte de uma rede de estruturas interconectadas que modula o comportamento emocional e são de grande importância para a consolidação da memória declarativa (Buckner et al, 2005). O cíngulo posterior e o pré-cuneus têm conexões recíprocas com esta rede de estruturas, e estudos com pacientes com DA mostram que o hipometabolismo destas áreas é um forte indicador de alterações cognitivas precoces nestes pacientes (Hirao et al, 2006; Jones et al, 2006).

Os efeitos do uso terapêutico prolongado do lítio na função cognitiva e nestas áreas cerebrais associadas à perda de memória em pacientes bipolares idosos ainda são desconhecidos.

## Discussão

O lítio é um sal que vem sendo utilizado no tratamento do TAB, há cerca de cinco décadas, sendo que o conjunto de evidências advindas de investigações clínicas confirma o lítio como terapêutica fundamental

de tal transtorno mental. O lítio apresenta também efeito neuroprotetor, diminuindo o potencial de morte neuronal e aumentando a capacidade de conexões neuronais em várias áreas cerebrais.

É de fundamental importância que o lítio esteja disponível para o tratamento de pessoas portadoras de TAB, bem como os exames laboratoriais necessários para a litioterapia, como a litemia. Tanto o lítio, como os exames que acompanham o seu uso na prática clínica implicam custos baixos ao extremo, principalmente quando se compara com os custos economizados com a redução das internações hospitalares, ou mesmo com seus custos indiretos, diminuindo o absenteísmo no trabalho. Assim, o presente texto apresenta orientações básicas para a utilização do lítio no tratamento do TAB, o que pode contribuir para uma melhora na qualidade de vida dos pacientes, poupando muitas vidas que seriam perdidas com o suicídio.

## Referências Bibliográficas

- Atre-Vaidya N, Taylor MA. Effectiveness of lithium in schizophrenia: do we really have an answer? *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 170-3.
- Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2006;4:347-64.
- Baastrup PC, Schou M. Lithium as a prophylactic agents. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch Gen Psychiatry*. 1967; 16: 162-72.
- Baastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: Double-blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet*. 1970; 2:326-30.
- Bhat RV, Budd Haerberlein LI, Avila J. Glycogen synthase kinase 3: a drug target for CNS therapies. *J Neurochem*. 2004; 89:1313-7.
- Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(Suppl 5):44-52.
- Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, Larossa G, Sachs R, Fotenos AF, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. 2005; 25: 7709-17.
- Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M, Hayashi KM, Lee AD, Nicoletti M, et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 62:7-16.
- Chuang DM. Neuroprotective and neurotrophic actions of the mood stabilizer lithium: can it be used to treat neurodegenerative diseases? *Crit Rev Neurobiol*. 2004; 16: 83-90.
- Consoli A, Deniau E, Huynh C, Purper D, Cohen D. Treatments in child and adolescent bipolar disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007;16:187-98.
- Coppen A, Noguera R, Bailey J, Burns BH, Swani MS, Hare EH, et al. Prophylactic lithium in affective disorders. Controlled trial. *Lancet*. 1971; 2: 275-9.
- Delve N, Letemendia F. Lithium treatment in schizophrenia and schizoaffective disorders. *Br J Psychiatry*. 1982; 141: 387-400.
- El-Mallakh RS, Pant B, Looney SW. Nerve conduction velocity and H-reflex recovery in bipolar illness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996; 8: 412-6.
- Forlenza OV. Influência de mecanismos colinérgicos nos processos neurodegenerativos relacionados à formação de amiloide e a fosforilação da proteína tau [Tese – Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2000.
- Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in internal medicine. *Am J Med*. 2006;119:478-81.
- Fukumoto T, Morinobu S, Okamoto Y, Kagaya A, Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology*. 2001;158: 100-6.
- Georgotas A, Gershon S. Historical perspectives and current highlights on lithium treatment in manic-depressive illness. *J Clin Psychopharmacol*. 1981; 1:27-31.
- Ghadirian AM, Lehmann HE. Neurological side effects of lithium: organic brain syndrome, seizures, extrapyramidal side effects, and EEG changes. *Compr Psychiatry*. 1980;21:327-35.
- Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*. 2006;12:1531-41.
- Gomez-Ramos A, Dominguez J, Zafra D, Corominola H, Gomis R, Guinovart JJ, et al. Inhibition of GSK3 dependent tau phosphorylation by metals. *Curr Alzheimer Res*. 2006; 3: 123-7.
- Goodwin FK, Fireman B, Simon GE, Hunkeler EM, Lee J, Revicki D. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290:1467-73.
- Goodwin FK, Jamison KR. Manic depressive illness. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2007.
- Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, Nemoto K, Hirata Y, Yamashita F, et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun*. 2006; 27: 151-6.
- Hirschowitz J, Casper R, Garver DL, Chang S. Lithium response in good prognosis schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 916-20.
- Hong M, Chen DC, Klein PS, Lee VM. Lithium reduces tau phosphorylation by inhibition of glycogen synthase kinase-3. *Biol Chem*. 1997; 272: 25326-32.
- Jope RS. Anti-bipolar therapy: mechanism of action of lithium. *Mol Psychiatry*. 1999; 4: 117-28.
- Jones BF, Barnes J, Uylings HB, Fox Nc, Frost C, Witter MP, et al. Differential regional atrophy of the cingulate gyrus in Alzheimer disease: a volumetric MRI Study. *Cereb Cortex*. 2006.
- Kilts CD. The ups and downs of oral lithium dosing. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59 (Suppl 6): 21-6.
- Kilts CD. In vivo imaging of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of lithium. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Supp 9): 41-6.
- Lenox RH, Hahn CG. Overview of the mechanism of action of lithium in the brain: fifty-year update. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61 (Supp 9): 5-15.
- Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bull World Health Organ*. 2000;78:515-7.
- Maj M. Lithium Prophylaxis of schizoaffective disorders: a prospective study. *J Affect Disord*. 1988; 14: 129-35.
- Miller FT, Libman H. Lithium carbonate in the treatment of schizophrenia and schizoaffective disorder: review and hypothesis. *Biol Psychiatry*. 1979; 14: 705-10.
- Manji HK, Lenox RH. Ziskind-Somerfeld Research Award. Protein kinase C signaling in the brain: molecular transduction of mood stabilization in the treatment of manic-depressive illness. *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 1328-51.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium at 50: have the neuroprotective effects of this unique cation been overlooked? *Biol Psychiatry*. 1999; 46: 929-40.
- Manji HK, Moore GJ, Chen G. Lithium up-regulates the cytoprotective protein Bcl-2 in the CNS in vivo: a role for neurotrophic and neuroprotective effects in manic depressive illness. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61:82-96.
- Moore GJ, Bechuk JM, Wilds IB, Chen G, Manji HK, Menji HK. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet*. 2000; 356: 1241-2. Erratum in: *Lancet*. 2000; 356: 2104.
- Okusa MD, Crystal LJ. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*. 1994;97:383-9.
- Ownby RL, Goodnick PJ. Lithium. In: Goodnick PJ, ed. *Mania: clinical*

- cal and research perspectives. Washington DC: American Psychiatric Press; 1998. p. 241-62.
- Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;170:225-34.
- Prien RF, Caffey EM Jr, Klett CJ. Prophylactic efficacy of lithium carbonate in manic-depressive illness. Report of the Veterans Administration and National Institute of Mental Health collaborative study group. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28: 337-41.
- Rowe MK, Chuang DM. Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. 2004; 6: 1-18.
- Sassi RB, Nicoletta M, Brambilla P, Mallinger AG, Franka E, Kupfer DJ, et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Letters*. 2002; 329: 243-5.
- Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H. The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *J Neurochem*. 1954; 17: 250-60.
- Soares MBM, Almeida KM, Moreno RA. Tratamento médico-clínico. In: Moreno RA, Moreno DH, editores. *Transtorno Bipolar do Humor*. São Paulo: Lemos; 2002. p. 267-322.
- Soares-Weiser K, Bravo Vergel Y, Beynon S, Dunn G, Barbieri M, Duffy S, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of interventions for preventing relapse in people with bipolar disorder. *Health Technol Assess*. 2007;11: 3-4.
- Sondergard L, Lopez AG, Andersen PK, Kessing LV. Mood-stabilizing pharmacological treatment in bipolar disorders and risk of suicide. *Bipolar Disord*. 2008;10:87-94.
- Stimmel GL, Gutierrez MA. Sexual dysfunction and psychotropic medications. *CNS Spectr*. 2006;11: 24-30.
- Tatebayashi Y, Iqbal K, Iqbal IG. Dynamic regulation of expression and phosphorylation of tau by fibroblast growth factor-2 in neural progenitor cells from adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 1999; 19: 5245-54.
- Tondo L, Baldessarini RJ. Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:97-104.
- Torrent C, Amann B, Sánchez-Moreno J, Colom F, Reinares M, Comes M, et al. Weight gain in bipolar disorder: pharmacological treatment as a contributing factor. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;118: 4-18.
- Vadnal R, Parthasarathy R. Myo-inositol monophosphatase: diverse effects of lithium, carbamazepine, and valproate. *Neuropsychopharmacology*. 1995;12: 277-85.
- Van Gerpen JA. Drug-induced parkinsonism. *Neurologist*. 2002;8: 363-70.
- Wada A, Yokoo H, Yanagita T, Kobayashi H. Lithium: potential therapeutics against acute brain injuries and chronic neurodegenerative diseases. *J Pharmacol Sci*. 2005; 99: 307-21.
- Watson DG, Watterson JM, Lenox RH. Sodium valproate down-regulates the myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) in immortalized hippocampal cells: a property of protein kinase C-mediated mood stabilizers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;285: 307-16.
- Watson DG, Lenox RH. Chronic lithium-induced down-regulation of MARCKS in immortalized hippocampal cells: potentiation by muscarinic receptor activation. *J Neurochem*. 1996;67: 767-77.
- Williams RS, Harwood AJ. Lithium therapy and signal transduction. *Trends Pharmacol Sci*. 2000; 21: 61-4.
- Yeung CK, Chan HH. Cutaneous adverse effects of lithium: epidemiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5: 3-8.
- Yucel K, Taylor VH, Mckinnon MC, Macdonald K, Alda M, Young LT, et al. Bilateral Hippocampal Volume Increase in Patients with Bipolar Disorder and Short-term Lithium Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2008; 33: 361-7.

---

Trabalho recebido: 23/06/2009

Trabalho aprovado: 20/10/2009