

O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor

INTRODUÇÃO

O lítio foi descoberto como um potencial fármaco para o tratamento da mania em 1949 e, desde então, é um dos agentes fundamentais no arsenal terapêutico psiquiátrico. Posteriormente, seu uso foi ampliado para a depressão bipolar e o tratamento de manutenção¹. Mesmo sendo um fármaco antigo, evidências de estudos clínicos randomizados e controlados realizados nos últimos anos demonstraram sua eficácia¹.

Mecanismo de ação

Os efeitos benéficos do lítio no tratamento de alguns transtornos do humor são bem conhecidos, porém seu exato mecanismo de ação ainda não está estabelecido². Ele atua na modulação de neurotransmissores e cascatas enzimáticas envolvidos na neurotransmissão e na modificação de sistemas mensageiros intracelulares secundários^{2,3,4}.

O lítio inibe diretamente a enzima glicogênio sintase quinase, além de ter efeitos sobre diversos fatores neurotróficos, neurotransmissores, metabolismo oxidativo, apoptose, estruturas neuronais e glia, mensageiros secundários, ritmo circadiano e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal³.

Além disso, há a hipótese de que o fármaco tenha efeitos neuroprotetores em diversas regiões cerebrais, associando-se à mudança no volume de substância cinzenta, particularmente no córtex cingulado anterior, no giro temporal superior, no córtex pré-frontal ventral, no hipocampo, no córtex de associação paralímbico e na amígdala^{3,4}.

Recebido: 22 de outubro de 2021

Aceito: 30 de novembro de 2021

Correspondência

equipemedica@mpgrupo.com.br

Este artigo deve ser citado como: O uso do carbonato de lítio no tratamento de transtornos de humor. Med Int Méx. 2021; 37 (Supl. 2): S79-S84.

Na modulação dos neurotransmissores, o lítio promove inibição dos neurotransmissores excitatórios, como dopamina e glutamato, e promove a neurotransmissão mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA)^{3,4}. Ele ainda está relacionado ao *downregulation* dos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA)^{3,4}.

Em nível molecular, o lítio inibe enzimas envolvidas na produção de moléculas sinalizadoras, particularmente quando elas estão em excesso. Ele também inibe a proteína quinase (PKC) e, com isso, a proteína MARCKS (do inglês, *myristoylated alaninerich C-kinase substrate*)^{3,4}, além da enzima glicogênio sintase quinase 3 (GSK), sendo todas essas ativadas na mania^{3,4}. A inibição da GSK se associa à redução do processo apoptótico⁵.

Eficácia no tratamento da mania no transtorno afetivo bipolar

O primeiro estudo randomizado, duplo-cego e controlado, foi publicado em 1994 e teve duração de três semanas. Foram incluídos 179 pacientes hospitalizados por mania aguda para determinar as eficácias do lítio e do valproato. Foi avaliada a taxa de resposta – redução $\geq 50\%$ na Escala de Mania. As taxas de resposta foram de 49% com lítio, 48% com valproato e 25% com placebo.⁶

Posteriormente, outros estudos randomizados e controlados confirmaram a eficácia do lítio no tratamento da mania associada ao transtorno bipolar¹. Uma metanálise de seis estudos randomizados e controlados, com 3 a 12 semanas de duração, demonstrou a eficácia do lítio no tratamento de episódios moderados e severos de mania. Não foi demonstrada heterogeneidade entre os estudos. O tamanho do efeito global foi de 0,40 (intervalo de confiança [IC] 95%: 0,28-0,53). O NTT para o lítio foi de 6 (IC 95%: 4-13)⁷.

Em outra metanálise, o lítio se associou à redução de 5,5 pontos (IC 95%: -10,06 a -0,09) na pontuação da Escala de Mania de Young (YRMS) em comparação ao placebo⁸. Em termos de resposta, pacientes que utilizaram lítio apresentaram taxas 89% (IC 95%: 40% - 157%) maiores do que aqueles que receberam placebo⁸.

O tempo para início da ação do lítio é semelhante ao observado com o valproato ou a quetiapina¹. Mesmo na presença de sintomas psicóticos relacionados à mania, o lítio tem eficácia semelhante à dos antipsicóticos e à do valproato. Além disso, estudos demonstram efeitos aditivos com a combinação de lítio e antipsicóticos nesses pacientes⁸.

O lítio também se destaca como um fármaco importante na prevenção de recidiva de episódios de transtorno bipolar. Uma metanálise de cinco estudos randomizados e controlados demonstrou que ele está vinculado à diminuição do risco de recidiva do episódio bipolar de 61% a 40% (risco relativo: 0,65; IC 95%: 0,50 – 0,84) e a uma queda de cerca de 40% no número de episódios de mania (risco relativo: 0,62; IC 95%: 0,40 – 0,95)⁹.

Eficácia na depressão bipolar

O lítio é descrito como eficaz no tratamento da depressão bipolar¹⁰. Oito estudos randomizados e controlados mostraram sua eficácia nesse cenário¹.

Um estudo observacional com 11 anos de duração e grande número de pacientes com transtorno bipolar (n = 4.248) comparou o uso do lítio com o da lamotrigina. O lítio se associou à redução significativa de internações hospitalares por depressão na população total estudada, em comparação à lamotrigina (risco 52% maior com a lamotrigina; IC 95%: 27%-81%)¹¹. Considerando apenas os pacientes cujo episódio-índice do

transtorno bipolar foi a depressão, o lítio também se relacionou à diminuição significativa de hospitalizações (risco 31% maior com a lamotrigina; IC 95%: 1% - 70%)¹¹.

Redução do risco de suicídio

Sabe-se que indivíduos com transtorno bipolar apresentam risco elevado de suicídio, com incidências de 0,366 por 100 indivíduos-ano entre homens e 0,217 por 100 indivíduos-ano entre mulheres¹². Aproximadamente um em cada cinco pacientes apresentam tentativa de suicídio em seguimento de 10 anos ou mais¹¹, e uma metanálise mostrou que um em três indivíduos realizam pelo menos uma tentativa de suicídio ao longo da vida¹².

O lítio é considerado o fármaco com melhores evidências em relação à proteção contra o suicídio¹. Metanálises recentes demonstraram que ele se associa à redução importante do suicídio em relação ao placebo (*odds ratio* [OR]: 0,13; IC 95%: 0,03 – 0,66)¹².

Estudos também indicam que o lítio se vincula a um menor risco de tentativa de suicídio em comparação a anticonvulsivantes (risco relativo: 0,38; IC 95%: 0,33 – 0,44)¹³.

Um grande estudo observacional realizado na Dinamarca, que incluiu 13.186 pacientes, independentemente do diagnóstico, evidenciou que o lítio se relaciona à diminuição significativa do risco de suicídio (risco: 0,44; IC 95%: 0,28 – 0,70). De forma interessante, os indivíduos que mantiveram uso mais prolongado do lítio tiveram reduções mais acentuadas do risco de suicídio¹⁴.

Transtorno depressivo maior

O lítio está bem estabelecido no tratamento adjunto do transtorno depressivo maior (TDM)

de pacientes que não apresentam resposta adequada ou suficiente ao uso de antidepressivos, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) ou os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs)⁵.

Uma metanálise de dez estudos randomizados e controlados demonstrou que associar lítio a antidepressivos, como os ISRSs, aumenta em três vezes a possibilidade de resposta ao tratamento do TDM, em comparação ao placebo (OR: 3,11; IC 95%: 1,80 – 5,37)¹⁵.

Em um estudo de longo prazo randomizado, duplo-cego e controlado, com pacientes com TDM refratário, não foi observada recidiva do TDM em nenhum indivíduo do grupo lítio + antidepressivo, enquanto no grupo placebo + antidepressivo a recidiva ocorreu em 47% dos pacientes no período de 4 meses ($p = 0,006$)¹⁶.

Uma metanálise sugere que o efeito antidepressivo na terapia adjunta no TDM é atingido com a concentração sanguínea de lítio de 0,5 a 1,1 mEq/L¹⁷. A terapia combinada com lítio é recomendada por 6 a 12 meses após a resposta do episódio agudo⁵.

A terapia adjunta no TDM é particularmente preferível em pacientes que toleraram bem o antidepressivo utilizado e naqueles com risco de suicídio, sobretudo devido aos efeitos protetores do lítio nestes últimos^{1,5}.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos (EAs) do lítio são bem conhecidos e, em sua maioria, dependentes dos níveis sanguíneos. A maioria dos EAs são leves e transitórios, como gosto metálico na boca, polidipsia, poliúria, ganho de peso, dificuldade de concentração e sedação, os quais podem ser reduzidos ou eliminados com ajuste de dose¹⁸. Os EAs que frequentemente mais incomodam

os pacientes são as alterações cognitivas (menos frequentes) e o ganho de peso¹⁸.

EAs renais são causas de constante preocupação, porém efeitos irreversíveis sobre a função renal são muito raros¹. É recomendado o monitoramento da função renal em longo prazo¹⁸.

Outro possível EA do tratamento é o hipotireoidismo, particularmente em mulheres, sendo necessária a substituição da terapia, se possível¹.

Em alguns casos, pode ser observado algum grau de alteração das funções renal ou tireoidiana nos primeiros 3 meses de tratamento¹.

Potenciais efeitos teratogênicos do lítio geralmente não são motivos para não utilizar o medicamento, já que o risco absoluto é relativamente baixo e bem caracterizado¹⁸. Na gestação, porém, devem ser avaliados os riscos e os benefícios.

Na presença de EAs, é importante avaliar os níveis sanguíneos do lítio para determinar se há intoxicação pelo fármaco¹. Os sinais/sintomas associados à intoxicação por lítio são⁵:

- Diarreia;
- Náuseas e vômitos;
- Tremores de baixa frequência;
- Disartria;
- Rigidez, hiperreflexia;
- Sonolência;
- Convulsões;
- Coma.

Os níveis sanguíneos terapêuticos do lítio estão entre 0,6 e 1,5 mEq/L, com intoxicação podendo

ocorrer acima de 1,5 mEq/L¹⁹. Taxas acima de 2,0-3,0 mEq/L são potencialmente fatais⁵.

Uso do lítio

A dose do carbonato de lítio deve ser individualizada, utilizando os níveis sanguíneos de lítio para determinar a dose ideal para cada paciente¹. Geralmente, inicia-se com 400 a 600 mg/dia, até o máximo de 900 mg/dia.⁵

O carbonato de lítio pode ser administrado uma vez ao dia, porém dividir em duas doses diárias é preferível, a fim de evitar picos séricos.¹

Antes de iniciar o tratamento com lítio, devem ser realizados exames laboratoriais para avaliações da função renal (creatinina e ureia), dos eletrólitos (sódio, potássio e cálcio) e da função tireoidiana (TSH e T4 livre).^{1,5}

A avaliação periódica dos níveis séricos de lítio – litemia – é fundamental durante o tratamento para garantir que os pacientes recebam a dose terapêutica adequada e evitar intoxicação.⁵

Deve-se destacar que não existe uma dose-padrão única de lítio que pode ser aplicada a todos os pacientes. A dose individual será determinada pela litemia⁵, conforme o quadro abaixo.

Os níveis terapêuticos indicados são^{17,19}:

Transtorno	Níveis sanguíneos
Tratamento de manutenção do transtorno bipolar	0,6 – 1,2 mEq/L
Tratamento agudo de episódios de mania	0,8 – 1,5 mEq/L
Tratamento adjunto do transtorno depressivo maior	0,6 – 0,9 mEq/L

A primeira avaliação dos níveis sanguíneos deve ser realizada após 3 a 7 dias do início do tratamento. A coleta sanguínea para tal determinação

deve ocorrer pela manhã, aproximadamente 12 horas ou mais após a última administração.¹

No início do tratamento, a litemia deve ser determinada semanalmente até que se estabeleça uma dose individual estável. Após, o intervalo pode ser aumentado progressivamente, em caso de dose estável, até intervalos trimestrais.^{1,5} Os níveis de lítio também devem ser verificados após o início do tratamento e depois de cada mudança de dosagem.¹

Além da litemia, é recomendado realizar análises laboratoriais periódicas, a cada três meses, incluindo os exames clínicos realizados no início do tratamento.¹

Destaca-se que os níveis séricos de lítio tendem a se manter estáveis em um mesmo paciente após 4 a 7 dias, desde que o grau de hidratação e a taxa de filtração glomerular (função renal) permaneçam estáveis.¹

Além desses cuidados com exames laboratoriais, é importante que os pacientes e familiares sejam bem orientados sobre a necessidade de realizar acompanhamento clínico regularmente, assim como informados sobre os sintomas e sinais de possível intoxicação.¹

Recomendações atuais

O lítio é considerado o fármaco de primeira linha para o tratamento da mania aguda por diversas sociedades psiquiátricas e de transtornos de humor, incluindo a Sociedade Internacional de Transtornos Bipolares, a *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatment (CANMAT)*, o *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry* e o Ministério da Saúde do Brasil^{20,21}.

Também é recomendado como monoterapia para mania “menos aguda” pelas sociedades *American Psychiatric Association (APA)*, *British*

*Association for Psychopharmacology e Japanese Society of Mood Disorders (JSMD)*²⁰.

Em relação à depressão bipolar, o lítio também é indicado como terapia de primeira linha – em monoterapia – por diversas associações médicas, como a APA, a CANMAT, a JSMD, entre outras, além do Ministério da Saúde do Brasil^{20,21}.

Finalmente, o lítio é considerado a terapia de manutenção de primeira linha pelo Ministério da Saúde do Brasil e diversas sociedades médicas, incluindo a APA, a CANMAT, entre outras^{20,21}.

CARBONATO DE LÍTIO
TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA ^{20,21} :
- Episódio agudo de mania
- Depressão bipolar
- Manutenção do transtorno bipolar para evitar recidivas de episódios agudos

REFERÊNCIAS

1. Licht RW. Lithium: still a major option in the management of bipolar disorder. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(3):219-26.
2. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 11;18(12):2679.
3. Malhi GS, Tanius M, Das P, Coulston CM, Berk M. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding.* *CNS Drugs.* 2013 Feb;27(2):135-53.
4. Guzman F. Lithium's Mechanism of Action: An Illustrated Review. [Internet]. Austin, TX: Psychopharmacology Institute by Psych Campus LLC; [s.d.]. Disponível em: <https://psychopharmacologyinstitute.com/publication/lithiums-mechanism-of-action-an-illustrated-review-2212>. Acesso em: julho de 2021.
5. Bschor T. Lithium in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Drugs* 2014;74(8):855-62.
6. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, Calabrese JR, Janicak PG, Petty F, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *JAMA.* 1994 Mar 23-30;271(12):918-24.
7. Storosum JG, Wohlfarth T, Schene A, Elferink A, van Zwieten BJ, Van Den BW. Magnitude of effect of lithium in short-term efficacy studies of moderate to severe manic episode. *Bipolar Disord.* 2007;9(8):793-8.

8. Smith LA, Cornelius V, Warnock A, Tacchi MJ, Taylor D. Pharmacological interventions for acute bipolar mania: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Bipolar Disord.* 2007;9(6):551-60.
9. Geddes JR, Burgess S, Hawton K, Jamison K, Goodwin GM. Long-term lithium therapy for bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Psychiatry.* 2004;161(2):217-22.
10. Carney SM, Goodwin GM. Lithium - a continuing story in the treatment of bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2005;(426):7-12.
11. Kessing LV, Hellmund G, Andersen PK. An observational nationwide register based cohort study on lamotrigine versus lithium in bipolar disorder. *J Psychopharmacol* 2012;26(5):644-52.
12. Schaffer A, Isometsä ET, Tondo L, Moreno DH, Sinyor M, Kessing LV, et al. Epidemiology, neurobiology and pharmacological interventions related to suicide deaths and suicide attempts in bipolar disorder: Part I of a report of the International Society for Bipolar Disorders Task Force on Suicide in Bipolar Disorder. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015 Sep;49(9):785-802.
13. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disord.* 2008;10(1):114-5.
14. Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Aug;62(8):860-6.
15. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two metaanalyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2007;68(6):935-40.
16. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry.* 2000;157(9):1429-35.
17. Bauer M, Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol.* 1999;19(5):427-34.
18. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Azorin JM, et al.; Members of the WFSBP Task Force on Bipolar Affective Disorders Working on this topic. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: Acute and long-term treatment of mixed states in bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2018 Feb;19(1):2-58.
19. Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(3):666-74.
20. Malhi GS, Gessler D, Outhred T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. *J Affect Disord.* 2017 Aug 1;217:266-80.
21. Ministério da Saúde (BR). Portaria nº 315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2016. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>. Acesso em: julho de 2021.