

FAHESP - Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde do Piauí.

IESVAP - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba LTDA.

Curso de Medicina

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso II

**OS ASPECTOS DA UTILIZAÇÃO DA PARTÍCULA DO LÍTIO NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO BIPOLAR**

AYNNARA SOARES BARBOSA

ELITA OLIVEIRA DA SILVA

JORDANA MARIA MONTE TORRES

PARNAÍBA

NOVEMBRO /2023

AYNNARA SOARES BARBOSA

ELITA OLIVEIRA DA SILVA

JORDANA MARIA MONTE TORRES

**OS ASPECTOS DA UTILIZAÇÃO DA PARTÍCULA DO LÍTIO NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO BIPOLAR**

Projeto de pesquisa apresentado à disciplina de
Trabalho de Conclusão de Curso II como
requisito para obtenção de nota.

Orientador: Prof. Dr. Antonione Santos Bezerra
Pinto

PARNAÍBA
NOVEMBRO /2023

RESUMO

Introdução: O transtorno bipolar (TB) é caracterizado por transtornos crônicos e complexos, apresentando períodos de depressão e fases de mania ou hipomania. Levando em consideração os estudos já realizados, é importante ressaltar a eficácia do lítio em indivíduos bipolares, principalmente na profilaxia de recaídas, nas fases agudas de mania e prevenção do suicídio. Destarte, o presente artigo tem como objetivo abordar diversos aspectos tangentes à intrínseca relação entre o Transtorno Bipolar e a utilização do lítio, especificamente para a terapia de manutenção de tal acometimento, explorar o mecanismo de ação do lítio, além de demonstrar os benefícios desta terapia para os profissionais e estudantes da área possam obter uma visão mais clara acerca do tema e avaliar a eficácia do uso contínuo de partículas de lítio no tratamento. Este trabalho foi elaborado a partir de uma revisão da literatura nas bases de dados Pubmed e Scielo, no período entre 2018 a 2023. Os descritores utilizados foram lítio, tratamento e transtorno bipolar. Neste âmbito, a revisão sobre o estudo acerca do lítio é fundamental para que os profissionais de saúde e os familiares dos indivíduos possam compreender a importância desta substância com a finalidade de manter a estabilidade do humor nos pacientes.

Palavras-chave: Lítio, Tratamento, Transtorno Bipolar.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TB) é uma doença que foi descoberta por Araeteus da Capadócia, que viveu em Alexandria no século I depois de Cristo, e que estabeleceu vínculo com a mania e melancolia. Logo, o psiquiatra/neurologista francês Jules Baillarger descreveu um novo tipo de insanidade, denominada “la folie à double forme” (forma dual de insanidade), que tinha como principal característica a ocorrência de episódios de mania e depressão em um mesmo paciente. Essa doença é caracterizada por transtornos crônicos e complexos, que são períodos de depressão e fases de mania e hipomania. Essas fases são intercaladas por períodos de remissão e estão relacionadas a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais específicos [1].

Os episódios depressivos no transtorno bipolar são classificados como leves, moderados ou graves típicos. Destarte, a distinção entre a depressão unipolar e a depressão relacionada ao transtorno bipolar é fundamental para nortear o tratamento adequado de cada caso. No entanto, não é possível distingui-las apenas com base nos sintomas apresentados, fazendo-se necessário observar características clínicas como o histórico familiar, perfil de sintomas e curso da doença presente em cada indivíduo. Pode-se notar que muitas pessoas apresentam vários episódios depressivos antes que ocorra o primeiro episódio de mania ou hipomania [2].

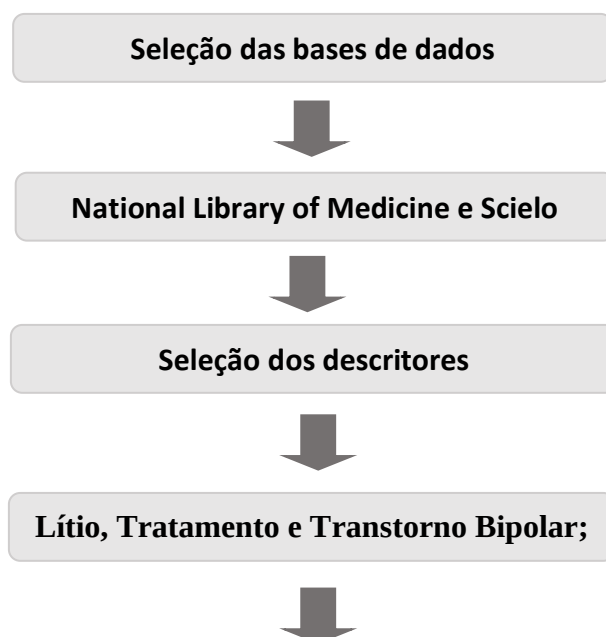
Em 1986, o lítio foi introduzido na medicina para tratamento da gota e outras patologias durante anos, sendo ainda utilizado como antiepilético e tonificante geral e o brometo de lítio como hipnótico. O lítio é um elemento químico com símbolo Li, número atômico 3, massa atômica 7, pertencente ao grupo 1 (Família 1A) sendo um metal alcalino. Hoje, o lítio é caracterizado como padrão ouro para o tratamento de transtorno bipolar, visto que diminui as crises maníacas, depressivas e episódios suicidas, sendo bastante eficaz na profilaxia do transtorno bipolar. Entretanto, o seu mecanismo de ação ainda não é bem conhecido. Sabe-se que tal substância tem uma semelhança com o sódio e pode provocar alterações no metabolismo das catecolaminas. Com tal similaridade, este altera o transporte das cargas, porém, não sofre transporte ativo pela bomba sódio-potássio, não provocando gasto de energia, podendo elevar os níveis de serotonina e diminuir os níveis de noradrenalina, alterando ainda as concentrações de dopamina, GABA e acetilcolina [3].

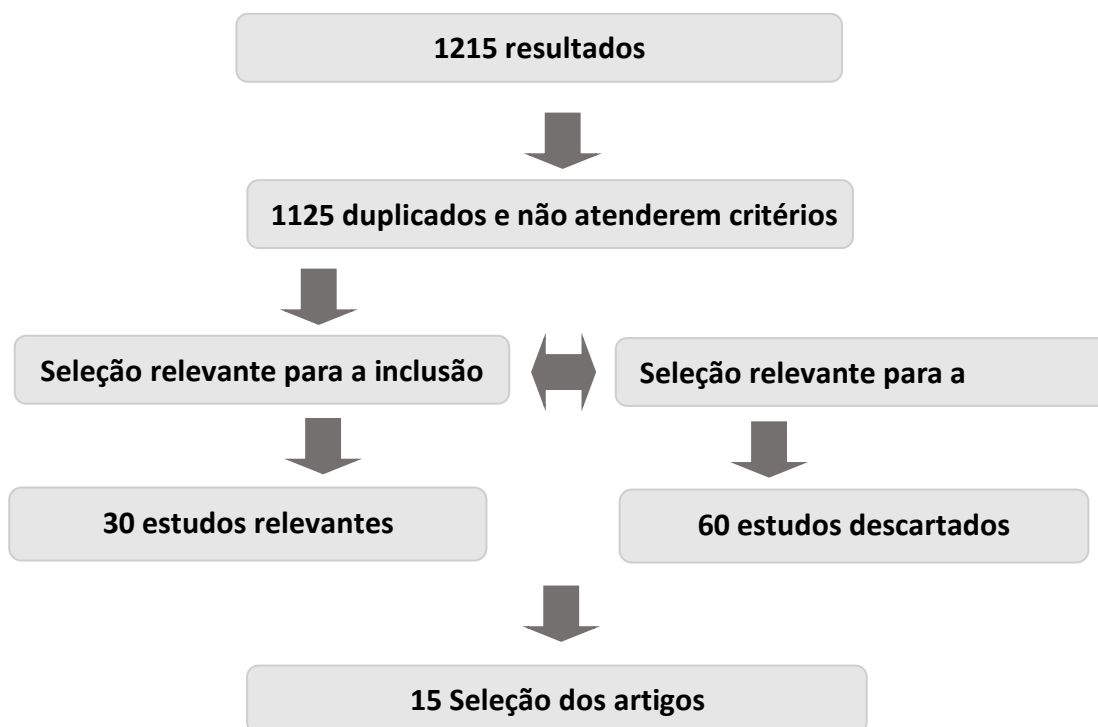
Neste contexto, o lítio atua sobre a noradrenalina (NA), aumentando a atividade metabólica das aminas cerebrais e a recaptação de NA nas fendas sinápticas, diminuindo a liberação de NA, lítio tem ação sobre a enzima glicogênio Quinase 3 β (GSK-3 β) encontradas em abundâncias no sistema nervoso central, promovendo a fosforilação de substratos que garantem a homeostasia de vários processos biológicos. Diante dessa correlação, o presente artigo tem como objetivo enfatizar a importância desta medicação para a manutenção de pacientes que apresentam Transtorno Bipolar, detalhando alguns dos aspectos de tal substância, como seus efeitos colaterais quando em contato com o organismo humano, o mecanismo de ação, benefícios e eficácia a longo prazo da utilização contínua desta partícula, objetivando promover um grau elevado de conhecimento por parte de profissionais e estudantes da área, mediante análise de estudos recentes [4].

2. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. Nesse âmbito, a escolha do estudo foi composta pelas seguintes etapas: seleção das bases de dados e seleção dos descritores utilizados para filtrar os dados; elaboração dos critérios de inclusão e de exclusão de artigos para o presente estudo e seleção dos artigos que apresentavam-se coerentes com a temática para comprovação do objetivo (Figura 01).

Figura 01: Fluxograma da metodologia de estudo





Fonte: Autoria própria

Diante disso, as ferramentas de pesquisas utilizadas para a revisão de literatura elucidaram-se por intermédio de artigos digitais, tais como as bases de dados National Library of Medicine (PubMed) e Scielo. Nesse segmento, a elaboração do artigo foi baseada em estudos de análises preliminares, cujos descritores são: Lítio, Tratamento e Transtorno Bipolar.

Para tanto, foram incluídos artigos publicados entre 2018 a 2023, nos idiomas português e inglês. Apenas estudos disponíveis na íntegra, gratuitos e que estivessem relacionados como a importância do lítio para o tratamento. Já as pesquisas com data de publicações em períodos superiores aos últimos 6 anos, disponibilizados em forma de resumo ou com metodologias inconclusivas foram descartadas.

Somando-se as bases de dados Pubmed e Scielo, foram encontrados na sua totalidade 1215 artigos. Após a leitura dos títulos dos artigos, notou-se que alguns deles se repetiram nas bases e outros não preenchiam os critérios deste estudo. Sendo assim, foram selecionados 30 artigos para a leitura dentre o total ficaram 60 artigos descartados, devido a incompatibilidade ao propósito deste estudo. Em consequência, da análise criteriosa descrita, obtivemos uma seleção de 15 artigos compostas por revisões de literatura que preenchiam os critérios inicialmente da revisão.

3. DISCUSSÃO

3.1 O TRANSTORNO BIPOLAR

O TB, também chamado de “Transtorno Afetivo Bipolar”, trata-se de uma condição psiquiátrica marcada pela intensa alteração do humor de um indivíduo, havendo uma navegação, pelo mesmo organismo, entre os dois polos opostos tangentes à afetividade. Além disso, as atividades do portador encontram-se marcadamente perturbadas, de forma que a doença assumirá a forma, em algumas ocasiões, de uma ascensão do humor e um aumento de energia e atividade (mania ou hipomania) e, em outras, de um rebaixamento do humor e diminuição de energia e atividade (depressão) [5].

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM5), o transtorno se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania). A utilização do especificador “com características mistas” se aplica aos estados em que há a ocorrência concomitante de sintomas maníacos e depressivos, embora estes sejam vistos como polos opostos do humor [6].

3.2 RITMO CIRCADIANO

Suspeita-se que o Transtorno Afetivo Bipolar surja, em parte, de um mau funcionamento do sistema circadiano, considerando que os estabilizadores de humor são agentes cronobiológicos, segundo Dallaspezia e Benedetti, fazendo-se, assim, fator de destaque na patogênese do transtorno, sobretudo quando discute-se a secreção inadequada de melatonina-hormônio produzido pela glândula pineal que ajuda na manutenção do ciclo de sono e vigília, cuja secreção é controlada pelo núcleo supraquiasmático, o qual recebe informações sobre a luminosidade do ambiente via trato retinohipotalâmico em pacientes com TB. Nos episódios de mania, há um aumento da secreção desse hormônio e o pico de secreção acontece antes do esperado, enquanto em episódios de depressão e em momentos de eutímia, essa liberação encontra-se diminuída. [7]

Além disso, os níveis séricos de melatonina em pessoas com Transtorno Bipolar (TB) são menores do que os níveis de pessoas saudáveis, independentemente do humor em que se encontram; e, também, demonstram uma resposta exacerbada da glândula pineal quando há estimulação ocular pela luz em comparação com indivíduos sem TB [8].

O tratamento do distúrbio tem como objetivo diminuir o tempo de duração e a intensidade de episódios agudos de alterações de humor de indivíduo e prevenir a recorrência de novos episódios. Neste campo, o lítio ainda é o padrão-ouro das terapias

bipolares e ainda é vastamente utilizado, apesar dos recentes avanços na área e do aumento do uso de antipsicóticos e antiepiléticos específicos [9].

3. 3 LÍTIO

O lítio é um elemento químico cujo número atômico 3 e seu símbolo é 'Li'. Pertencente ao grupo dos metais alcalinos, este é o metal mais leve e o elemento sólido menos denso existente. Sendo assim, o carbonato de lítio é o fármaco frequentemente prescrito como antimaníaco, no tratamento de comportamentos agressivo-impulsivos e principalmente em transtornos bipolares 1. É um sal inorgânico formado por dois cátions de lítio (Li^+) e um ânion carbonato (Li_2CO_3). O lítio atua em múltiplos circuitos neurológicos, causando aumento da concentração, síntese e turnover de acetilcolina no sistema colinérgico e diminuição da concentração, armazenamento e liberação de dopamina e noradrenalina no sistema catecolaminérgico [10].

3. 4 MECANISMO DE AÇÃO DO LÍTIO

Assim, o mecanismo de ação do lítio é complexo e não totalmente conhecido, com uma infinidade de efeitos em diferentes vias celulares e sistemas biológicos. Estes incluem a inibição da inositol monofosfatase (IMPA) e do glicogênio sintase quinase 3-beta (GSK3-beta), bem como vários efeitos sobre fatores neurotróficos, neurotransmissores, respiração mitocondrial e metabolismo oxidativo, apoptose, estruturas neuronais e glia, sistemas de segundos mensageiros, e sistemas biológicos como o ritmo circadiano e o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal [11].

Ademais, ressalta-se que a disfunção mitocondrial e o metabolismo energético cerebral anormal têm sido implicados como aspectos-chave da fisiopatologia do TB através de múltiplas linhas de evidência de estudos de imagem, expressão gênica e celulares, além de vários estudos que comprovaram concentrações cerebrais diminuídas de N-acetil aspartato (NAA) em pacientes com TB. Este é o segundo aminoácido mais abundante no sistema nervoso central depois do glutamato, sendo sintetizado pelas mitocôndrias, e seus níveis reduzidos podem indicar produção de energia mitocondrial prejudicada. Logo, estudos recentes comprovaram que o tratamento crônico com lítio resultou em altos níveis de fosforilação de proteínas do citoesqueleto e mitocondriais em preparações sinaptoneurossômicas do córtex pré-frontal de ratos. Outrossim, tais estudos postularam que este metal alcalino regula tanto a migração mitocondrial quanto a produção de energia, além de demonstrarem que ele regula positivamente a expressão de vários genes relacionados às

mitocôndrias, incluindo COX5A, NDUFS7, NDUFAB1, no córtex frontal de camundongos [11].

3. 5 LÍLIO E SUA UTILIZAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRANSTORNO BIPOLAR

O Lítio, desde a década de 1970, foi prescrito para a utilização das terapias bipolares e ainda é amplamente utilizado, apesar dos avanços quanto ao uso de antipsicóticos e antiepiléticos específicos, sendo a primeira escolha para o tratamento, pesquisas comprovam sua eficácia no tratamento de esquizofrenia, bem como em diversas fases dos transtornos entre eles, a mania, a hipomania e na impulsividade. Contribui para prevenir os comportamentos suicidas em pacientes que apresentam quadro de transtorno bipolar ou suicida maior. [3]

O mecanismo bioquímico específico da ação do lítio na mania é desconhecido. Teoricamente, ao contrário de outras drogas psicoativas, não possui efeito psicotrópico em indivíduos normais quando em concentrações terapêuticas. Contudo, a utilização deste recurso de tratamento requer o conhecimento e análise de alguns fatores de extrema importância para a garantia da beneficência devido tratar-se de uma substância excretada pelos rins. Sendo assim, é essencial a realização semestral dos testes de função renal que abrangem análise e quantificação dos níveis de ureia e creatinina, além de testes de função tireoidiana e níveis de cálcio, objetivando detectar uma possível falha desta, o que ocasionará acúmulo e consequente toxicidade do lítio. [12]

3. 6 SÍNDROME DE INTOXICAÇÃO

As consequências às reações adversas ao lítio são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade e pouca relevância clínica até as que causam prejuízos mais graves, como hospitalização, incapacitação ou morte. O efeito colateral mais mencionado é denominado “síndrome de intoxicação”, tratando-se de um conjunto de sintomatologias que podem ser causadas ao indivíduo através do sistema nervoso central, gastrointestinal, renal e cardiovascular. No sistema neurológico, os principais sintomas atribuídos foram: estado alterado de consciência, obtendo-se alterações cerebelares às quais foram atribuídas o surgimento de tremor, disartria, ataxia e nistagmo; nos âmbitos extrapiramidal e neuromuscular, evidenciou-se fasciculações, mioclonia e polineuropatia. Os efeitos gastrointestinais podem manifestar-se por meio de náuseas, vômitos e diarreia. Cabe destacar o risco de alterações no sistema renal como a poliúria, polidipsia e diabetes insípido nefrogênico. E, por fim, o sistema cardiovascular pode manifestar sinais de arritmia, pressão arterial baixa e, em casos raros, choque séptico [13].

Além dos efeitos colaterais mencionados acima, existem algumas manifestações que podem ocorrer mesmo quando dentro dos níveis terapêuticos de lítio, como redução da capacidade de concentração urinária, hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e ganho de peso, sinais e sintomas típicos de intoxicação por lítio também devem ser cuidadosamente monitorados. Níveis plasmáticos de lítio superiores a 1,2 mmol/L são potencialmente tóxicos e, na intoxicação aguda, níveis plasmáticos superiores a 2,0 mmol/L podem ser fatais [14].

3.7 MEIA-VIDA DO LÍTIO

Destarte, para a manutenção do uso do lítio as diretrizes informam que a meia-vida no cérebro seja de aproximadamente 24 horas, a meia-vida no plasma é de 8 horas. Desta forma, apesar de uma única dose diária de lítio ser também uma opção viável, a maioria das diretrizes terapêuticas recomenda doses diárias divididas de lítio, a fim de manter um nível plasmático estável. Logo, 2 ou mais doses diárias podem ser aplicadas inicialmente para atingir um nível de lítio sérico padronizado de 12 horas, seguido por uma dose diária completa que ajudará a aumentar a adesão e diminuir a chance de aumento do volume urinário. Um nível terapêutico de lítio no plasma tem sido recomendado como 0,5–1,2 mmol/L, e ao iniciar o tratamento, os níveis de lítio devem ser verificados em estado de equilíbrio, ou seja, pelo menos cinco dias após a ingestão de uma determinada dose, até que dois níveis consecutivos dentro da faixa terapêutica sejam estabelecidos para a mesma dosagem [10].

3.8 MANUTENÇÃO DO USO DO LÍTIO

Embora os mecanismos terapêuticos específicos do lítio na regulação do humor não tenham sido esclarecidos, estudos demonstram que o lítio exerce seus efeitos estabilizadores do humor e atua em alvos celulares e exercendo efeitos neuroprotetores. Assim, foi comprovado que a modulação da via GSK-3 produz efeitos antagonistas na depressão e mania componentes do Transtorno Bipolar, uma vez que os genes que regulam GSK-3 foram implicados na etiologia desta psicopatologia. Considera-se, portanto, que o lítio tem influência em diversas vias neuroprotetoras através do aumento da GSK3 β fosforilada e da inibição de sua ação, melhorando os efeitos da excitotoxicidade. Estudos anteriores relataram que a resposta ao tratamento com lítio era prevista pela expressão e fosforilação do gene GSK3 β e aumentos induzidos pelo lítio em GSK3 β fosforilado correlacionados com a melhora dos sintomas [15].

4. CONCLUSÃO

Ressalta-se que a utilização do lítio no tratamento do transtorno bipolar necessita de cuidados quanto a determinados riscos inerentes a sua ingestão, tais como interações medicamentosas, preocupações quanto a sua estreita faixa terapêutica, efeitos adversos e outros que podem ser manejados. Apesar de efeitos presentes em sua utilização, o lítio constitui o fármaco de primeira geração mais seguro e utilizado no tratamento do transtorno bipolar, apresentando viabilidade na relação risco-benefício.

Levando em consideração os estudos já realizados e utilizados na revisão de literatura do presente estudo, é importante ressaltar a eficácia do lítio em indivíduos com Transtorno bipolar, principalmente na profilaxia de recaídas em fases agudas de mania e prevenção do suicídio. Neste âmbito, a revisão deste estudo sobre o lítio é fundamental para que os profissionais de saúde e os familiares dos indivíduos possam compreender a importância desta substância com a finalidade de manter a estabilidade do humor no paciente.

REFERÊNCIAS:

1. TONDO, L. et al. *Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers*. International Journal of Bipolar Disorders. v. 7, n. 16, 2019.
2. MCINTYRE, Roger S. et al. *Place of care and costs associated with acute episodes and remission in bipolar I disorder*. Journal of Medical Economics, v. 25, n. 1, p. 1110-1117, 2022.
3. FOUNTOULAKIS, K. N. et al. Tratamento com lítio do transtorno bipolar em adultos: uma revisão sistemática de estudos randomizados e meta-análises. Neuropsicofarmacologia Europeia, v. 54, p. 100- 115, 2022.
4. GOMES, Mariana Duarte. Neuronal Plasticity in Bipolar Disorder. 2022.
5. SILVA, B. M. B. M. et al. *Cronobiologia do transtorno afetivo bipolar: uma revisão narrativa*. Debates em Psiquiatria, v. 12, p. 1-22, 2022.
6. BOSAIPPO, N. B. et al. *Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos*. Medicina (Ribeirão Preto), v. 50, n. 1, p. 72-84, 2017.
7. GOLD, A. K, et al. *Treating circadian rhythm disruption in bipolar disorder*. Current psychiatry reports, v. 21, p. 1-8, 2019.
8. TAKAESU Y. *Circadian rhythm in bipolar disorder*. Psychiatry Clin Neurosci, v.72, n.9, p. 673-682, 2018.
9. KAMAL, Zubair Mahmood et al. Therapeutic application of lithium in bipolar disorders: a brief review. Cureus, v. 14, n. 9, 2022.
10. LERENA, Vanina S. et al. Lithium and endocrine dysfunction. MEDICINA. Buenos Aires, v. 82, n. 1, 2022.
11. LUNDBERG, Martin et al. Lithium and the interplay between telomeres and mitochondria in bipolar disorder. Frontiers in Psychiatry, v. 11, p. 586083, 2020.
12. PEREIRA, G. G. et al. *Os efeitos adversos causados pelo uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo: uma revisão da literatura*. Revista de patologia do Tocantins, v. 6, n.2, p 65, 2019.
13. MOTA, A. L. et al. *Reações adversas decorrentes do tratamento com carbonato de lítio: uma revisão sistemática da literatura*. Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento, v. 10, n.11, 2021.
14. LÓPEZ-MUÑOZ, Francisco et al. *A history of the pharmacological treatment of bipolar disorder*. International journal of molecular sciences, v. 19, n. 7, p. 2143, 2018.

15. PAPIOL, Sergi; SCHULZE, Thomas G.; HEILBRONNER, Urs. *Lithium response in bipolar disorder: Genetics, Genomics, and beyond. Neuroscience Letters*, p. 136786, 2022.