

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Lítio: farmacologia, intoxicação e tratamento

Elena Capelari Chu

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da
Universidade de São Paulo.

Orientadora:
Profa. Dra. Ana Paula de Melo
Loureiro

São Paulo

2023

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	1
Resumo	4
1. INTRODUÇÃO	5
2. OBJETIVO	8
3. MÉTODO	8
4. REVISÃO DE LITERATURA.....	9
4.1 Uso clínico do lítio	9
4.2 Mecanismos de ação	12
4.2.1 Ativação da proteína quinase B do gene Akt-1 (Akt-1 PKB).....	12
4.2.2 Ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K).....	12
4.2.3 Inibição do grupo de enzimas inositol monofosfatase (IMPases).....	13
4.2.4 Inibição da glicogênio sintase quinase 3 β (GSK-3 β).....	13
4.2.5 Aumento da transmissão de serotonina	13
4.2.6 Outros mecanismos	13
4.3 Doses terapêuticas.....	14
4.4 Monitoramento	15
4.5 Farmacocinética	17
4.6 Efeitos do lítio no cérebro.....	20
4.7 Efeitos do lítio nos rins	22
4.8 Efeitos do lítio na tireoide e paratireoide	22
4.9 Outros efeitos do lítio	24
4.10 Uso do lítio na gravidez e amamentação	25
4.11 Intoxicação por lítio	26
4.11.1 Intoxicação aguda	27
4.11.2 Intoxicação crônica.....	28
4.11.3 Intoxicação aguda sobre crônica.....	29

4.12 Tratamento das intoxicações por lítio	30
4.12.1 Exame físico e histórico.....	30
4.12.2 Descontaminação gastrointestinal.....	31
4.12.3 Fluidos endovenosos.....	32
4.12.4 Diuréticos	32
4.12.5 Eliminação extracorpórea	33
4.12.6 Internação hospitalar e duração	35
5. CONCLUSÃO	35
6. REFERÊNCIAS	36

LISTA DE ABREVIATURAS

5HT	5-hidroxitriptamina
ADH	hormônio antidiurético
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AQP2	aquaporina
ARNTL	aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
cAMP	monofosfato cíclico de adenosina
CASR	receptor sensível ao cálcio
cGMP	monofosfato cíclico de guanosina
DA	doença de Alzheimer
DAG	diacilglicerol
DRD1	receptor de dopamina D1
ECG	eletrocardiograma
ENaC	canais de sódio epiteliais
EV	endovenoso
EXTRIP	Grupo de Trabalho de Tratamento Extracorpóreo em Intoxicações (Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup)
FAAS	espectrometria de absorção atômica em chama
FAES	espectrometria de emissão atômica em chama

FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration)
FKBP5	proteína 5 de ligação ao FK 506
GPCR	receptor de membrana acoplado à proteína G
GSK-3 β	glicogênio sintase quinase 3 beta
HDI	hemodiálise intermitente
HSV	Herpes simplex virus
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
IMPase	inositol monofosfatase
IP3	inositol trifosfato
NAA	N-acetil-aspartato
NGF	fator de crescimento nervoso
NO	óxido nítrico
NR3C1	gene receptor de glicocorticoides
NT-3	neurotrofina-3
PEG	polietilenoglicol
PIK3	fosfatidilinositol 3-quinase
PKA	proteína quinase A
PKB	proteína quinase B
PKC	proteína quinase C

PTH	paratormônio
SILENT	síndrome da neurotoxicidade irreversível provocada pelo lítio (syndrome of lithium-effectuated neurotoxicity)
T3	triiodotironina
T4	tiroxina
TAB	transtorno afetivo bipolar
TFG	taxa de filtração glomerular
TIM	gene timeless
TSH	hormônio tireotrófico

RESUMO

CHU, E.C. Lítio: farmacologia, intoxicação e tratamento. 2023. 40f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: lítio, farmacologia, toxicidade, intoxicação

INTRODUÇÃO: Atualmente, o lítio é considerado o padrão-ouro para a terapia de manutenção e prevenção da depressão e da mania no transtorno bipolar. O transtorno bipolar é caracterizado pela alternância de episódios de depressão e mania ou hipomania, com alto risco de suicídio. O tratamento com lítio pode causar vários efeitos adversos e toxicidade a longo prazo. **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sobre o uso de lítio no tratamento de transtorno bipolar, a farmacologia e o tratamento nos casos de intoxicação. **MÉTODO:** Uma busca foi realizada nas bases de dados Pubmed, Scielo e Elsevier para artigos publicados entre 2000 e 2023, em inglês e português, além de livros publicados no mesmo período relacionados ao tema. **REVISÃO DE LITERATURA:** Existem pacientes que são excelentes respondedores ao lítio, devido à predisposição genética. Os mecanismos de ação conhecidos do fármaco levam, de modo geral, à neuroproteção. É um medicamento de faixa terapêutica estreita, com a maior parte dos efeitos adversos sendo dose-dependentes. Para otimizar a eficácia do tratamento com lítio, a litemia deve ser realizada regularmente, além de outros exames laboratoriais, para evitar os efeitos adversos e a toxicidade. Alguns fatores interferem na farmacocinética do lítio, como outros medicamentos, função renal e idade. O fármaco afeta vários órgãos diferentes, além do cérebro, como os rins, a tireoide, a paratireoide e outros efeitos. A intoxicação por lítio pode ser acidental ou intencional, e é tipificada por aguda, crônica e aguda sobre crônica. Os sintomas da intoxicação por lítio dependem da quantidade ingerida, do tempo decorrente da exposição e da taxa de absorção e distribuição no paciente. As manifestações iniciais são bem heterogêneas por conta da concentração plasmática, da concentração intracelular do lítio e a duração da exposição em concentrações supra terapêuticas. A intoxicação aguda tem melhor prognóstico, por conta do menor risco de neurotoxicidade. As intoxicações crônica e aguda sobre crônica podem causar sequelas neurológicas irreversíveis. O tratamento foca em diminuir a concentração sérica do lítio e aumentar a eliminação renal dele, além de tratar os sintomas que o paciente apresenta. A descontaminação gastrointestinal e a eliminação extracorpórea podem ser recomendadas em alguns casos. **CONCLUSÃO:** O lítio ainda deve ser considerado um importante fármaco estabilizador de humor, por ser capaz de reduzir os sintomas do transtorno bipolar, de prevenir a recorrência dos sintomas e de reduzir o risco de suicídio. Os potenciais riscos devem ser ponderados em relação aos benefícios, mas os efeitos adversos graves são muitas vezes evitáveis. A toxicidade do lítio e seus tipos estão bem descritos na literatura. Entretanto, ainda há muita controvérsia a respeito dos critérios específicos de intervenção, a urgência da intervenção e o tipo de tratamento necessário. Os mecanismos de ação do lítio, como estes se relacionam com a resposta do paciente e a patogênese do transtorno bipolar também ainda não foram completamente elucidados. Por conta disso, muita pesquisa acerca do lítio ainda é necessária.

1. INTRODUÇÃO

O lítio é um elemento químico de símbolo Li, número atômico 3, massa atômica de 6,941 u, pertencente ao grupo dos metais alcalinos, encontrado no estado sólido e de coloração branco-acinzentada. Ele é extraído de fontes minerais, como a petalita, e das salmouras de alguns lagos (CONSTANTINO, 2019).

Foi descoberto em 1800 pelo brasileiro José Bonifácio de Andrada e Silva, na forma de um mineral que ele nomeou de petalita, na ilha Utö, Suécia. O mineral foi redescoberto 17 anos mais tarde pelo metalurgista sueco Johan August Arfwedson, que descobriu que 96% da petalita correspondia a alumina e sílica, e que os 4% restantes eram uma substância alcalina, que não apresentava resultados usuais em testes para elementos alcalinos conhecidos. Arfwedson, então, chegou à conclusão de que havia descoberto um novo elemento, e por este ter sido descoberto em uma pedra, sugeriu o nome lítio, derivado da palavra grega "lithos", que significa pedra (BROWN, 2019).

Cerca de 35% da produção mundial de lítio é utilizado em baterias para equipamentos eletrônicos e veículos, que são as baterias recarregáveis de íon-lítio. Mas, apenas uma pequena parte da produção é voltada para a obtenção de medicamentos, sendo os principais o carbonato e o citrato de lítio, que são prescritos para o tratamento do transtorno bipolar (CONSTANTINO, 2019).

O lítio começou a ser usado como forma de tratamento em 1847, pelo médico britânico Alfred Baring Garrod, que descobriu que os sais de lítio eram capazes de dissolver ácido úrico presente em pacientes com gota, formando o urato de lítio, um sal solúvel. Atualmente, sabe-se que o lítio não tem efeito nem sobre o ácido úrico, nem em sua eliminação (BROWN, 2019).

Na segunda metade do século XIX, Carl e Fritz Lange, neurologista e psiquiatra, respectivamente, trataram vários de seus pacientes que sofriam de depressão com o carbonato de lítio, obtendo resultados positivos, mas que não chamaram muita atenção da comunidade psiquiátrica da época (BROWN, 2019).

O ano de 1949 é considerado o ano da introdução do lítio na psiquiatria moderna, quando o psiquiatra australiano John Frederick Cade descreveu os efeitos benéficos do lítio em pacientes com mania. Durante sua pesquisa, Cade

observou que o carbonato de lítio tinha um efeito tranquilizante, e achou que deveria testar os sais de lítio como tratamento da mania. Testou em si mesmo antes para encontrar a dose mais adequada e observar possíveis efeitos adversos. Iniciou os tratamentos em 1948, publicando seus resultados em 1949 (BROWN, 2019).

Na mesma época, os médicos Edward Trautner e Charles Noack realizaram um estudo em 100 pacientes do hospital onde trabalhavam, para verificar as afirmações descritas por Cade. Esse estudo foi o primeiro a dosar a concentração sérica do lítio durante o tratamento, por meio da fotometria de chama. Publicaram os resultados em agosto de 1951, comprovando que as concentrações séricas de lítio poderiam ser monitoradas de forma prática durante o tratamento (BROWN, 2019).

Essa publicação de 1951 atraiu a atenção do psiquiatra dinamarquês Mogens Schou. Após lê-la, Schou decidiu que era necessário realizar um estudo mais aprofundado, e iniciou o primeiro estudo controlado do lítio como tratamento de mania, em um ensaio duplo-cego, randomizado e controlado, comprovando as observações dos pesquisadores anteriores. Schou tornou-se o pesquisador referência ao lítio e, nos 50 anos seguintes, divulgou as informações que encontrava em suas pesquisas. Ele abordou desde os efeitos nos rins, a segurança durante a gravidez, até estratégias para evitar a toxicidade. Quando surgiram outros medicamentos que pareciam ter algum benefício profilático, Schou identificou os pacientes com maior probabilidade de beneficiar-se deles e os pacientes em que o lítio seria melhor para tratamento. Além disso, Schou escreveu vários livros não-técnicos sobre o lítio e seus efeitos para os pacientes e suas famílias (BROWN, 2019).

O uso do lítio foi finalmente aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos da América em 1970, e desde então é considerado o padrão-ouro para a terapia de manutenção e prevenção da depressão e da mania no transtorno bipolar (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017).

O transtorno bipolar é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania, também chamado de transtorno afetivo bipolar (TAB). É uma doença crônica diretamente relacionada à transmissão hereditária, que afeta cerca de 140 milhões de pessoas no mundo, segundo dados de 2022 do Ministério da Saúde

(MARTINS, 2022). Essa doença causa grande sofrimento, afetando negativamente a vida dos pacientes nas áreas de trabalho, lazer e relacionamentos interpessoais. Além disso, indivíduos com TAB também demonstram aumento no uso de serviços de saúde ao longo da vida, se comparados a pessoas sem doenças psiquiátricas (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

A fase de mania é um componente fundamental para o diagnóstico da doença, e tem como características a exaltação de humor (ex. irritação e paranoia), aceleração do pensamento com fuga de ideias, agitação extrema, diminuição da necessidade de sono e desinibição (ex. sexual, impulsividade e engajamento em atividades de risco a si próprio e outros). A intensidade, cronicidade e tipo desses sintomas determinam a subdivisão do diagnóstico entre mania ou hipomania. Na hipomania, as alterações são mais atenuadas do que na mania, podendo ou não resultar em problemas sérios para o indivíduo (CORYELL, 2022).

Os episódios depressivos da doença são geralmente caracterizados por uma diminuição de praticamente todos os aspectos de emoção e comportamento, sendo que a gravidade do quadro pode variar, chegando até a delírios e alucinações em quadros graves (CORYELL, 2022).

O transtorno bipolar pode ser classificado em tipo I e tipo II, segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5). O tipo I tem como característica definitiva o episódio maníaco, podendo ou não ter a presença de episódios depressivos. Já o tipo II é caracterizado por pelo menos um episódio depressivo associado a um episódio de mania (CORYELL, 2022).

Existe um risco consideravelmente grande de suicídio entre pessoas com transtorno bipolar, sendo de 15 a 20 vezes maior do que aquele da população geral. Por conta disso, a terapia de manutenção a longo prazo e a profilaxia reduzem o risco de suicídio nesses pacientes, o que também justifica a importância do tratamento dessa doença (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

O surgimento dos sintomas se dá entre os 17 e 21 anos, nos anos formativos da vida do indivíduo, acarretando impactos negativos no seu desenvolvimento cognitivo e emocional, o que leva a dificuldades interpessoais, educacionais e financeiras, que têm repercussões para toda a vida. Em razão

das características de recorrência e cronicidade dos episódios de mania e depressão, evidências indicam que o TAB está associado a uma deterioração funcional e cognitiva progressiva, sendo possível diferenciar estágios precoces e tardios da doença. Dessa forma, há fatores que estariam relacionados a um prognóstico pior, como maior número de estressores vitais (traumas, perdas), maior número de episódios de alteração de humor, maior uso de substâncias psicoativas, maior número de comorbidades, demora no início do tratamento adequado e adesão ruim ao tratamento (CORYELL, 2022).

O tratamento pode ser dividido em dois passos, sendo o primeiro passo o tratamento de um episódio agudo, seja ele maníaco ou depressivo, para atingir a remissão dos sintomas de humor; e o segundo passo o tratamento de manutenção, para prevenir a recorrência de episódios novos (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

A farmacoterapia ainda é considerada a melhor forma de tratamento, mas sempre junto de uma equipe médica, para manter o paciente comprometido com o tratamento, visando evitar o abandono da terapia. Além disso, abordagens psicológicas são essenciais para identificar os estressores psicossociais que estão associados com recorrência e piora dos sintomas (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

2. OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso de lítio no tratamento de transtorno bipolar, a farmacologia e a toxicidade, incluindo os mecanismos de ação conhecidos, os efeitos nos diversos órgãos e tecidos do corpo, e abordando o tratamento nos casos de intoxicação.

3. MÉTODO

O trabalho contém uma revisão narrativa da literatura, que visa descrever sobre um determinado assunto, baseando-se na análise da literatura científica e interpretação e análise crítica do autor(a).

Artigos relacionados ao tema publicados entre 2000 e 2023 em inglês e português foram utilizados para o desenvolvimento deste trabalho, bem como livros consultados na internet. As bases de dados utilizadas foram Pubmed, Scielo e Elsevier. As palavras-chave aplicadas foram: lítio toxicologia, lithium toxicology. As listas de referência dos artigos incluídos também foram exploradas, para identificar artigos relevantes não encontrados nas pesquisas. Também foram utilizados livros publicados no mesmo período relacionados ao tema, encontrados na internet.

4. REVISÃO DE LITERATURA

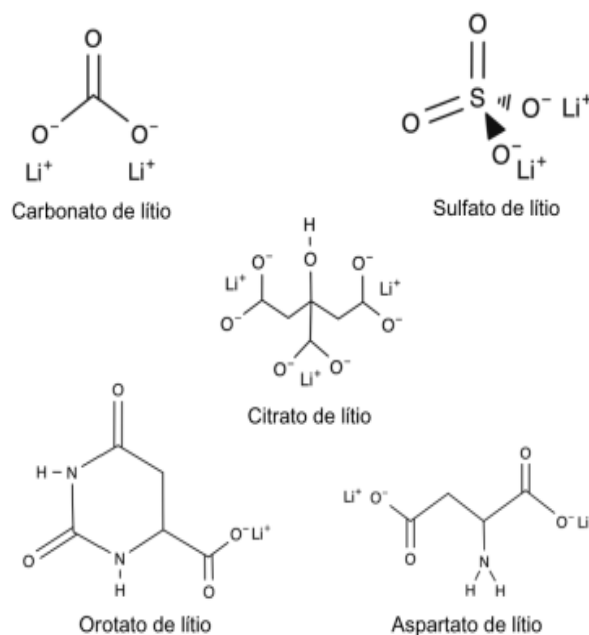
4.1 Uso clínico do lítio

Os sais de lítio são os medicamentos considerados de primeira escolha dentre as opções de estabilizadores de humor para o tratamento do transtorno bipolar, segundo o FDA e o Ministério da Saúde, por tratarem tanto episódios agudos quanto prevenirem episódios novos, seja de mania ou depressão. Ademais, são os únicos que comprovadamente reduzem o risco de suicídio e mortalidade desses pacientes. Também são considerados a terapia de primeira linha para a manutenção do TAB (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

No Brasil, apenas o sal carbonato de lítio (Li_2CO_3) é prescrito (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016). Já na Europa e América do Norte, também são prescritos o citrato de lítio ($\text{Li}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), sulfato de lítio (Li_2SO_4), orotato de lítio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{LiN}_2\text{O}_6$) e aspartato de lítio ($\text{C}_4\text{H}_5\text{LiNO}_4$), apresentados na Figura 1 (ORUCH et al., 2014).

Entre os psiquiatras, existe o conceito de pacientes que são "excellent lithium responders" (excelentes respondedores ao lítio), ou seja, pacientes que têm uma recuperação completa da doença apenas com a monoterapia do lítio, correspondendo a cerca de $\frac{1}{3}$ do total de pacientes com TAB. As análises realizadas até agora demonstram que existem fatores favoráveis para essa resposta, como uma sequência de episódios de mania-depressão-remissão, início tardio da doença e implementação precoce de lítio (RYBAKOWSKI, 2020).

Figura 1 - Estruturas químicas dos diferentes sais de lítio.



Fonte: adaptado de Oruch et al. (2014).

Um elemento essencial relacionado à eficácia profilática do lítio é a predisposição genética. Entre os genes que apresentam polimorfismos associados à profilaxia, há o polimorfismo Val66Met no gene BDNF (brain-derived neurotrophic factor), fator neurotrófico derivado do cérebro; o polimorfismo 48A/G no gene DRD1 (dopamine receptor D1, receptor de dopamina D1); os polimorfismos nos genes relacionados aos ritmos biológicos, como o gene ARNTL (aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like) e gene TIM (timeless); o polimorfismo no gene NR3C1 (Nuclear receptor subfamily 3 group C member 1), receptor de glicocorticoides; e três polimorfismos no gene FKBP5 (FK 506 binding protein 5). Todos esses polimorfismos estão relacionados à eficácia do tratamento profilático com lítio (RYBAKOWSKI, 2020).

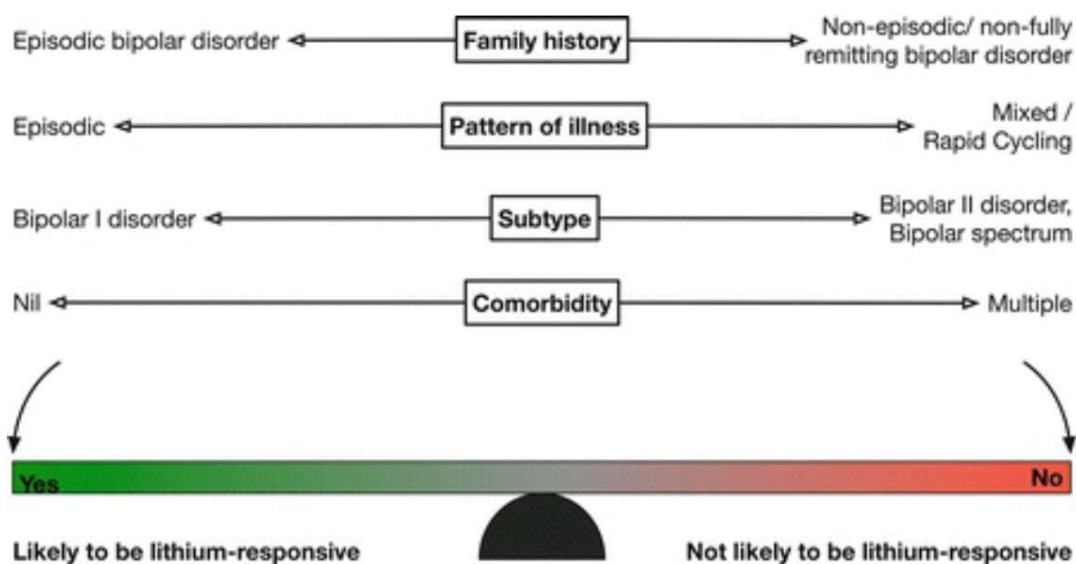
Como apenas $\frac{1}{3}$ dos pacientes respondem bem à monoterapia com lítio, a maior parte dos pacientes com TAB é tratada com terapia combinada, incluindo o lítio e outros estabilizadores de humor (WON; KIM, 2017). Estudos demonstram que a combinação entre lítio e valproato, quetiapina, olanzapina ou aripiprazol tem melhor efeito profilático do que monoterapia de uma delas

apenas, sendo que a eficácia profilática é dobrada quando se combina lítio com quetiapina (RYBAKOWSKI, 2020).

O lítio atua como um potencializador dos efeitos dos antidepressivos, principalmente em pacientes com depressão resistente a medicamentos e com recorrências frequentes durante o tratamento com antidepressivo. Segundo Malhi, Masson e Bellivier (2017) e Rybakowski (2020), apesar de apresentar um efeito antidepressivo tardio, em comparação aos antidepressivos de ação rápida, o lítio é o medicamento com melhor ação profilática na prevenção de episódios recorrentes de depressão.

De acordo com Malhi, Masson e Bellivier (2017), antes de iniciar o planejamento da terapia, algumas condições do paciente devem ser levadas em consideração para avaliar a probabilidade de apresentar uma boa resposta ao lítio, como perfil psiquiátrico, curso da doença e tipo de transtorno bipolar. A Figura 2 ilustra a probabilidade de resposta ao lítio em forma de balança, que considera o histórico familiar, padrão da doença, subtipo do transtorno bipolar e presença de comorbidades psiquiátricas.

Figura 2 - Abordagem probabilística para prescrição de lítio.



Fonte: Malhi, Masson e Bellivier (2017).

Também é necessário realizar um histórico e uma triagem laboratorial do paciente para avaliar se há fatores de risco presentes. Na parte do histórico, é

importante saber se o paciente possui familiares com a mesma condição, situação familiar e rede de apoio, outras comorbidades e se faz uso contínuo de outros medicamentos e se sim, quais e em que doses. Na parte laboratorial, é necessário analisar medidas antropométricas (peso, altura, circunferência abdominal e do quadril), função renal (exame de urina, concentração e depuração de creatinina, cálcio urinário e taxa de filtração glomerular), função tireoidiana (concentrações de T3, T4 e TSH), função cardíaca (eletrocardiograma, pressão arterial, colesterol total e frações, triglicerídeos), função metabólica (eletrólitos, glicose, ureia e creatinina) e teste de gravidez, quando for relevante. Os resultados devem ser condizentes com a clínica apresentada pelo paciente se este apresentar outras comorbidades, tratadas ou não. Esses exames auxiliam na determinação da dose apropriada para o paciente e na detecção de possíveis contraindicações do tratamento (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016).

4.2 Mecanismos de ação

Os mecanismos de ação do lítio ainda não foram completamente elucidados, mas sabe-se que ele tem efeitos farmacológicos em diversas vias de sinalização e processos celulares (ALDA, 2015). As teorias acerca dos possíveis mecanismos de ação do lítio são descritas a seguir.

4.2.1 Ativação da proteína quinase B do gene Akt-1 (Akt-1 PKB)

O lítio ativa a enzima Akt-1, uma proteína serina-treonina quinase que modula vias de apoptose e sobrevivência neuronal, também conhecida como proteína quinase B (PKB). Quando ativada por fatores de crescimento, essa enzima inativa componentes da via de apoptose, garantindo a sobrevivência da célula (YOUNG, 2009).

4.2.2 Ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K)

O lítio ativa a enzima PI3K, uma proteína que fosforila e inibe a enzima glicogênio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β). Essa ativação induz crescimento neuronal (YOUNG, 2009).

4.2.3 Inibição do grupo de enzimas inositol monofosfatase (IMPases)

O lítio inibe a enzima inositol monofosfatase (IMPase), uma proteína que desfosforila a inositol fosfatase, formando inositol livre, que faz parte de cascatas sinalizadoras intracelulares (SHALDUBINA; AGAM; BELMAKER, 2001). A inibição da IMPase leva à uma depleção de inositol livre, diminuindo as sinalizações intracelulares, ao aumento de inositol fosfatase e consequentemente, à diminuição de inositol trifosfato (IP3) e diacilglicerol (DAG) (ALDA, 2015).

4.2.4 Inibição da glicogênio sintase quinase 3 β (GSK-3 β)

O lítio promove a ativação da Akt-1 e PI3K, que leva à inibição da GSK-3 β , e promove também a inibição da IMPase, que leva à inibição da GSK-3 β . Além disso, o lítio em altas concentrações inibe diretamente a GSK-3 β . Logo, o lítio inibe a enzima GSK-3 β por diferentes vias (YOUNG, 2009). A enzima glicogênio sintase quinase 3 β está envolvida em diversos processos, como crescimento celular, inflamação, neuroproteção e diferenciação celular (PISANU; SQUASSINA, 2022).

4.2.5 Aumento da transmissão de serotonina

O lítio inibe os receptores 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} presentes nos neurônios pré-sinápticos, aumentando a transmissão de serotonina (5-HT) na sinapse (SHALDUBINA; AGAM; BELMAKER, 2001). Em estudos com animais, foi demonstrado que vários mecanismos levam a esse aumento da serotonina, incluindo aumento da síntese e liberação de serotonina, ativação dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinapse e dessensibilização dos receptores 5-HT₂. Tanto a ativação dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinapse quanto a dessensibilização dos receptores 5-HT₂ aumenta a atividade serotoninérgica na fenda sináptica, sendo um mecanismo de ação similar dos fármacos antidepressivos (ALDA, 2015).

4.2.6 Outros mecanismos

O lítio inibe a enzima guanilato ciclase, diminuindo o mensageiro secundário monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), e diminui a produção de óxido nítrico (NO). O lítio também inibe a enzima adenilato ciclase, afetando as

concentrações do mensageiro secundário monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), e conseqüentemente, diminuindo a ativação da proteína quinase A (PKA) (ALDA, 2015).

De modo geral, os efeitos do lítio nas redes de regulação celular levam a atenuação da atividade excitatória, contribuindo para a estabilização da atividade neuronal, a resistência ao estresse, a melhoria da plasticidade neuronal e a regulação do ritmo biológico (ALDA, 2015).

4.3 Doses terapêuticas

O lítio é um medicamento de faixa terapêutica estreita, de 0,6-1,2 mmol/L, com pequenas variações entre diferentes países (SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016). Estudos demonstram que concentrações séricas acima de 1,5 mmol/L já indicam toxicidade leve. Assim, a primeira litemia deve ser realizada após cinco a sete dias do início do tratamento, 12h após a última administração, quando uma determinada dose foi administrada, para verificar se o "steady state" foi atingido. Além disso, devem ser consideradas as diferenças individuais (WON; KIM, 2017).

A recomendação é iniciar o tratamento utilizando a menor dose possível, e ajustar ao longo do tempo de acordo com as necessidades do paciente. Inicialmente, o ideal é a dose administrada atingir e manter a concentração sérica entre 0,6-0,8 mmol/L, sendo possível aumentar para 0,8-1,0 mmol/L se houver recorrência dos sintomas. Durante a terapia de manutenção, a concentração sérica de 0,4-0,8 mmol/L é a ideal e a mais recomendada (WON; KIM, 2017).

Segundo a Secretaria de Atenção à Saúde (2016), no Brasil, o lítio é prescrito na forma de comprimidos de 300 mg de carbonato de lítio. Os comprimidos podem ser de liberação imediata ou de liberação prolongada. A dose inicial é de 300 mg/dia, sendo idealmente uma dose única a ser administrada pela noite. A faixa de dose pode variar de 300 a 1.800 mg/dia, dependendo da concentração sérica. A dose máxima diária é de 1.800 mg. O ajuste da dose é sempre realizado de acordo com a litemia e presença de efeitos adversos.

A maior parte dos efeitos adversos que os pacientes apresentam são dose-dependentes e variam de acordo com o tempo de início e persistência. Normalmente, sintomas gastrointestinais e neurológicos aparecem cedo, em 10-20% dos pacientes, e são mais observados quando há pico de concentração de lítio, de 1-2 h após a administração da dose. Esses sintomas incluem náusea, diarreia, tremor, polidipsia (sede excessiva) e poliúria (alto débito urinário). Os sintomas costumam desaparecer ao longo do tratamento ou com o ajuste da dose (LOWE et al., 2022; RYBAKOWSKI, 2020).

Outros efeitos adversos, mas que costumam aparecer após anos de tratamento incluem ganho de peso, comprometimento cognitivo, alterações cardiovasculares, acne, nefropatia, bócio, hipotireoidismo e hiperparatireoidismo (LOWE et al., 2022; RYBAKOWSKI, 2020). Esses sintomas podem levar à descontinuação do tratamento. Portanto, é essencial informar e orientar os pacientes sobre os efeitos adversos e como atenuá-los, para garantir a adesão ao tratamento.

4.4 Monitoramento

Para otimizar a eficácia da terapia com lítio, é importante garantir que as concentrações séricas corretas sejam mantidas e, para ajustar e atingir essa concentração, a litemia deve ser realizada no início do tratamento e posteriormente em intervalos regulares. Isto é particularmente importante para os pacientes que são "excellent lithium responders", para garantir a profilaxia. Ao instituir um monitoramento adequado para manter as concentrações ótimas de lítio sérico, a probabilidade de recorrências será diminuída e os efeitos secundários poderão ser manejados, caso surjam (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017).

Os exames laboratoriais que devem ser realizados durante a terapia de manutenção estão listados na Tabela 1 (BAUER; GITLIN, 2016; SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, 2016). A litemia deve ser realizada a cada 6 meses, e orienta-se tirar sangue 12 h após a última dose, para permitir que ocorra a distribuição (MACLEOD-GLOVER; CHUANG, 2020).

Tabela 1 - Exames laboratoriais a serem realizados durante a terapia de manutenção.

Órgão/sistema	Parâmetro	Frequência
Status físico	Status físico e neurológico	Anualmente
	Peso	Anualmente
Cardiovascular	Eletrocardiograma	Anualmente
	Pressão arterial	A cada 3-6 meses
	Frequência cardíaca	A cada 3-6 meses
Renal	Creatinina sérica	A cada 3-9 meses
	Depuração da creatinina	A cada 3-9 meses
	Ureia	A cada 3-9 meses
	Taxa de filtração glomerular (TFG)	A cada 3-9 meses
Glândula tireóide	Ultrassonografia da glândula	Anualmente
	Triiodotironina (T3)	A cada 6-12 meses
	Tiroxina (T4)	A cada 6-12 meses
	Hormônio tireotrófico (TSH)	A cada 6-12 meses
Glândula paratireóide	Paratormônio (PTH)	Anualmente
Hemograma	Hemograma completo	A cada 6 meses
Eletrólitos	Sódio	A cada 6 meses
	Potássio	A cada 6 meses
	Cálcio	A cada 6 meses

Fonte: Bauer e Gitlin (2016).

Por conta dessa necessidade de exames regulares, os efeitos adversos e o risco de toxicidade, vários dos pacientes não aderem ao tratamento. As técnicas para dosagem sérica existentes nos laboratórios são cansativas, dispendiosas, dependem de pessoal qualificado e são desconfortáveis para os pacientes, por ser por via endovenosa (SHEIKH et al., 2022). Os métodos de quantificação mais utilizados pelos laboratórios de análises clínicas são espectrometria de absorção atômica em chama (FAAS) e espectrometria de emissão atômica em chama (FAES) (KRICKA; PARK, 2014; SANTO; CARVALHO, 2014). O estudo comparativo realizado por Santo e Carvalho (2014) demonstrou que ambos os métodos foram considerados satisfatórios, precisos e exatos, sendo capazes de ser adotados para a quantificação do lítio, além de serem aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

4.5 Farmacocinética

O lítio é rápido e completamente absorvido no jejuno e íleo após administração oral. É rapidamente distribuído na água corporal total, não se liga a proteínas plasmáticas e tem difusão lenta do compartimento extracelular para o intracelular, por conta da baixa permeabilidade de difusão passiva através das membranas celulares. Por ser um cátion, não sofre metabolização hepática e é excretado pela urina (ORUCH et al., 2014).

O pico plasmático ocorre entre 30 minutos e 3 horas após a ingestão do comprimido de liberação imediata, e entre 2 e 12 h após a ingestão do de liberação prolongada. O tempo de meia-vida varia de 12-24 h, mas pode ser prolongado em até 60 h em casos de overdose ou deficiência renal ("TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice", [s.d.]).

Tem um baixo volume de distribuição, de 0,8-1,2 L/kg, tornando-o suscetível a grandes variações no volume total de água corporal, que são frequentemente observadas após algumas alterações fisiológicas, como envelhecimento e desidratação, que culminam em diminuir ainda mais o volume de distribuição do lítio (OLIVEIRA et al., 2010).

É filtrado livremente pelo glomérulo, com taxa de depuração endógena lenta, variando de 10-40 mL/min, com grande variabilidade interindividual, dependendo principalmente da idade, peso corporal e função renal. Cerca de 75-80% é ativamente reabsorvido no túbulo proximal, e uma pequena parte é reabsorvida na alça de Henle e ducto coletor, via canais de sódio epiteliais (ENaC), principalmente (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017; OLIVEIRA et al., 2010).

Estudos demonstraram que a absorção das duas formas de liberação do lítio, liberação imediata e prolongada, em termos de exposição sistêmica, foi similar, indicando biodisponibilidade equivalente, de 80-100% (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017).

Alguns medicamentos têm interação com o lítio, afetando sua farmacocinética, seja modificando a filtração glomerular, a reabsorção tubular ou por meio da depleção de sódio. A maior parte das interações leva à diminuição da depuração do lítio e aumento do lítio sérico, causando, eventualmente, intoxicação (MACLEOD-GLOVER; CHUANG, 2020; MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017). A Tabela 2 apresenta os medicamentos e suas interações. Portanto, não é recomendado o uso concomitante de lítio com os medicamentos listados.

Tabela 2 - Medicamentos que afetam a farmacocinética do lítio.

(continua)

Interação	Medicamento
Diminuem a depuração - aumentam concentração sérica	Anti-inflamatórios não-esteroidais
	Diuréticos de alça
	Diuréticos poupadores de potássio
	Diuréticos tiazídicos e semelhantes à tiazida
	Fenitoína

Tabela 2 - Medicamentos que afetam a farmacocinética do lítio.

(conclusão)

Interação	Medicamento
Aumenta a depuração - diminuem concentração séria	Inibidores do sistema renina-angiotensina
	Metildopa
	Tetraciclina
	Acetazolamida
	Metilxantinas

Fonte: compilado pela autora.

Outros fatores que interferem na farmacocinética são a função renal, idade, gravidez e lactação. O lítio em si causa uma diminuição moderada da função renal, aumentando sua concentração plasmática. Em relação à idade, pacientes idosos apresentam mudanças fisiológicas, como perda de massa muscular e água corporal, comorbidades e polifarmácia. Esses fatores causam diminuição do volume de distribuição e depuração renal. Em contraste, pacientes infantis têm uma meia-vida de eliminação mais curta e maior depuração renal, comparado a adultos. Na gravidez, a depuração de lítio aumenta em 30-50%, por conta do aumento da TFG, especialmente nos últimos meses da gravidez. O lítio também difunde livremente do plasma materno para o leite, com concentrações plasmáticas em bebês variando de 10 a 50% da concentração plasmática da mãe (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017).

4.6 Efeitos do lítio no cérebro

Vários estudos demonstraram que o lítio aumenta a concentração de neurotrofinas no cérebro, incluindo BDNF (fator neurotrófico derivado do cérebro), NGF (fator de crescimento nervoso) e NT-3 (neurotrofina-3), além de seus receptores. Essas três neurotrofinas promovem sobrevivência, crescimento, diferenciação e desenvolvimento de neurônios, além de terem papel crucial na plasticidade cerebral (JIN et al., 2019). O transtorno bipolar foi associado com diminuição de neurotrofinas no cérebro e baixa concentração de BDNF. Tratamento crônico com lítio aparenta restabelecer a concentração de BDNF em modelos de animais e pacientes bipolares. Entretanto, essas mudanças na concentração de neurotrofinas no cérebro não são consistentes, são dose-dependentes, e dependem da condição do cérebro no momento da administração do lítio (YOUNG, 2009).

A inibição da GSK-3 β , direta ou indiretamente, é a ação principal do lítio que leva à restauração da neurotransmissão e à correção da disfunção celular presente no TAB. Essa ação pode estar relacionada à correção da estrutura e função dos neurônios envolvidos na regulação do humor e na neurocognição (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017). A doença de Alzheimer (DA) apresenta aumento anormal na atividade da GSK-3 β , que fosforila as proteínas tóxicas tau e β -amilóide da DA. Nesse contexto, o lítio inibe a hiperfosforilação da tau e a produção e secreção da β -amilóide, atuando como um possível tratamento para a DA, mas que ainda requer mais estudos para comprovar seus efeitos e eficácia (BAUER; GITLIN, 2016; YOUNG, 2009). Damiano et al. (2023) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo demonstrou em um ensaio clínico randomizado duplo-cego, que o tratamento a longo prazo com lítio foi associado à estabilização do declínio cognitivo e alterações biológicas sugestivas de modificação da doença na evolução do comprometimento cognitivo leve que conduz à doença de Alzheimer. No ensaio, pacientes apresentaram diminuição da proteína tau após 12 meses e aumento da eliminação da β -amilóide após 36 meses, indicando que o lítio seria um possível candidato para o tratamento da DA (DAMIANO et al., 2023).

Sabe-se que pacientes com transtorno bipolar sem tratamento apresentam baixas concentrações de N-acetil-aspartato (NAA), um marcador

de integridade neuronal, no córtex pré-frontal. Estudos de ressonância magnética de pacientes em tratamento com lítio revelaram maiores concentrações de NAA, consistente com estudos em modelos animais, que demonstraram que o lítio restaura as concentrações de NAA na neurodegeneração. Além disso, pacientes tratados com lítio apresentam mais neurônios, e consequentemente, maior massa cinzenta, principalmente no hipocampo, do que pacientes não tratados com lítio, e possivelmente até mais que indivíduos normais, apoiando as observações de que o lítio promove neurogênese (YOUNG, 2009).

O lítio estimula o aumento da proteína Bcl-2, que é antiapoptótica e promove crescimento e desenvolvimento neuronal. Também estimula a diminuição das proteínas p53 e Bax, que são pró-apoptóticas e levam à degeneração celular (SHALDUBINA; AGAM; BELMAKER, 2001). Na revisão realizada por Villegas-Vázquez et al. (2023), foi demonstrado que alguns sais de lítio tem a capacidade de induzir apoptose, autofagia e inibir o crescimento tumoral, além de participar na regulação da proliferação tumoral, invasão tumoral e metástase. O lítio também age sinergicamente com os tratamentos convencionais contra o câncer, aumentando seus efeitos antitumorais. Entretanto, estes efeitos do lítio no câncer dependem de vários fatores, como o tipo e agressividade do tumor, o tipo de sal de lítio, a forma de administração e dosagem. Estudos pré-clínicos recentes demonstraram os efeitos de diferentes sais de lítio em modelos experimentais de diversos tipos de câncer, e em sua maioria, o lítio apresenta efeitos antitumorais (VILLEGAS-VÁZQUEZ et al., 2023).

Houve um aumento nas descobertas sobre os efeitos do lítio nos ritmos circadianos, sendo que várias evidências indicam uma associação entre desregulação circadiana e TAB. Alterações na estrutura do sono, como aumento da densidade do sono REM, variabilidade do padrão de sono, latência do sono, duração do sono, número de despertares e sono fragmentado, juntamente com diminuição da eficiência do sono, foram implicadas no transtorno bipolar. Associações entre o TAB e genes circadianos como TIM, ARNTL e GSK3 β também foram sugeridas. Foi demonstrado que o lítio ressincroniza os ritmos circadianos, modulando a expressão do gene do

relógio, e os efeitos do tratamento com lítio demonstraram ser mediados por componentes circadianos (WON; KIM, 2017).

4.7 Efeitos do lítio nos rins

A nefrotoxicidade induzida pelo lítio é uma complicação bem conhecida deste tratamento. As complicações renais incluem diabetes insipidus nefrogênica e doença renal crônica progressiva. A lesão renal induzida pelo lítio prejudica a capacidade de concentração da urina, o que pode ser detectado após aproximadamente oito semanas a partir do início do tratamento. Inicialmente, a interrupção do tratamento leva à recuperação, mas sem a interrupção, a disfunção tubular se expressa como poliúria e polidipsia irreversível, além de ser resistente à ação da vasopressina (ADH) e provocar uma hipernatremia (FIGUEIREDO; LEMOS, 2020).

O lítio filtrado entra na célula do ducto coletor por meio do ENaC, que apresenta uma permeabilidade de 1,5 a 2 vezes maior a esse cátion que ao sódio. Porém, o lítio não é exportado para fora da célula pela bomba Na/K-ATPase basolateral, que tem afinidade bem menor pelo lítio, levando ao acúmulo intracelular. Então, como o lítio promove a inibição da GSK3 β , há um menor transporte de água pela aquaporina AQP2 e sódio pelo ENaC. Como resultado, a célula se torna menos responsiva aos efeitos da aldosterona e ADH, e não consegue concentrar a urina (OLIVEIRA et al., 2010).

A doença renal crônica é lentamente progressiva, necessitando de um período de 10 a 20 anos para atingir o estágio terminal, por conta do acúmulo lento de lítio nas células. A doença promove o aumento da concentração de creatinina no sangue e diminuição da TFG (OLIVEIRA et al., 2010).

4.8 Efeitos do lítio na tireoide e paratireoide

Os efeitos do lítio mais comuns na tireoide são bócio e hipotireoidismo, clínico ou subclínico, sendo que os sintomas de ambos tendem a desaparecer no início do tratamento. O hipotireoidismo é mais frequente em mulheres e pacientes com histórico familiar de disfunção tireoidiana. Quando tratados com

tiroxina, praticamente todos os pacientes apresentaram melhora (RYBAKOWSKI, 2020).

Acredita-se que a diminuição na captação de iodo se deve em parte à competição entre lítio e iodo pelo transportador da membrana celular e em parte à regulação negativa sobre o gene do transportador de iodo. O lítio também inibe a síntese e liberação de T3 e T4. Ao inibir a enzima iodase, ele reduz a iodação dos precursores do hormônio tireoidiano, uma etapa crucial da produção hormonal. Ele então interfere na liberação hormonal por meio de dois mecanismos: alteração da polimerização tubular, limitando o transporte para a membrana celular, e inibição do TSH (MALHI; MASSON; BELLIVIER, 2017). Por conta desse efeito, o lítio foi sugerido como uma terapia adjunta no tratamento de hipertireoidismo, junto do iodo radioativo (BAUER; GITLIN, 2016).

O principal efeito do lítio na paratireóide é o hiperparatireoidismo com hipercalcemia e hipocalcemia associadas. A prevalência de hipercalcemia induzida por lítio é maior em pacientes com insuficiência renal, que têm a excreção renal de cálcio diminuída (OLIVEIRA et al., 2010). Ainda não está claro se o lítio causa a doença ou se revela um estado oculto prévio de hiperparatireoidismo, e se ele causa a hiperplasia das quatro glândulas ou se promove o crescimento de um adenoma de paratireoide pré-existente (SZALAT; MAZEH; FREUND, 2009).

Um mecanismo proposto para explicar essa patogênese se baseia na alteração da sensibilidade do receptor sensível ao cálcio (CASR) nas células principais da glândula paratireóide, resultando em um aumento no limiar de cálcio necessário para suprimir o PTH sérico liberado. O CASR é um receptor de membrana acoplado à proteína G (GPCR), ativado principalmente por cátions polivalentes, que inicia uma cascata de sinalização intracelular, levando à inibição da liberação de PTH. O lítio é capaz de ativar esse receptor e de induzir a fosforilação da proteína quinase C (PKC), que é um fator importante de reações intracelulares também induzido pela ativação do CASR, culminando na hipercalcemia com hipocalciúria (SZALAT; MAZEH; FREUND, 2009).

O tratamento pode ser clínico ou cirúrgico. A ablação de um único adenoma da paratireoide geralmente normaliza a calcemia, mesmo se o paciente continuar o tratamento com lítio. Mais recente, o uso de um fármaco

calcimimético, como o cinacalcet, tem sido empregado no tratamento clínico do hiperparatireoidismo. O mecanismo de ação consiste em ativar o CASR, reduzindo o limiar de ativação deste receptor pelo cálcio extracelular, consequentemente diminuindo a secreção de PTH e hiperplasia da glândula paratireoide, antagonizando especificamente os efeitos do lítio na glândula (OLIVEIRA et al., 2010; SZALAT; MAZEH; FREUND, 2009).

4.9 Outros efeitos do lítio

Na parte cardiovascular, sabe-se que o lítio pode causar anormalidades cardíacas, sendo mais comum bradicardia e alterações não-específicas no eletrocardiograma (ECG), sem sintomas clínicos relevantes. Mas, alguns casos de arritmia foram observados, sendo a bradicardia sinusal a mais comum. Normalmente, essas alterações são observadas quando a concentração sérica do lítio está elevada, acima do nível terapêutico (LOWE et al., 2022).

Segundo Young (2009), um dos efeitos mais potentes do lítio é a capacidade de estimular a proliferação de células-tronco. Este efeito foi observado pela primeira vez nos glóbulos brancos, quando pacientes tratados com lítio desenvolveram leucocitose e linfopenia. O lítio estimula as células-tronco pluripotentes na medula óssea e a diferenciação celular em direção aos granulócitos, em vez de linfócitos. Esse efeito é tão potente que o lítio é uma terapia eficaz da neutropenia associada à quimioterapia e radioterapia. Ao mesmo tempo que suprime a produção de linfócitos, o lítio aumenta a atividade imunológica deles, ao estimular a síntese de imunoglobulinas (IgG e IgM). Por conta desses efeitos, ele pode ser usado como modulador imunológico para vacinas virais e para tratar doenças autoimunes, como a psoríase.

O lítio também demonstrou ter efeitos antivirais, especialmente contra o vírus *Herpes simplex virus* (HSV), ao inibir sua replicação. Observações clínicas sugerem que o lítio promove uma redução na frequência de reativação do herpes labial (BAUER; GITLIN, 2016).

4.10 Uso do lítio na gravidez e amamentação

O uso do lítio durante a gravidez e a amamentação ainda é muito controverso. Em mulheres com transtorno bipolar, existe um maior risco de recorrência e relapso da doença durante a gravidez e no período pós-parto. Por conta disso, a decisão de manter o tratamento com lítio durante estes períodos deve envolver a mulher, seu parceiro, seu psiquiatra e obstetra, e se possível, um neonatologista ou pediatra. Idealmente, no período de planejamento da gravidez, é aconselhável estabelecer uma monoterapia que garanta a estabilidade da paciente, sendo que mulheres que já realizam tratamento com lítio devem manter essa terapia (GEHRMANN et al., 2021; RYBAKOWSKI, 2020).

Indica-se, no primeiro trimestre da gestação, reduzir a dose do medicamento para 500 mg/dia. No segundo e terceiro trimestres, o lítio deve ser administrado em doses divididas a fim de obter concentrações séricas de aproximadamente 0,6 mmol/L (RYBAKOWSKI, 2020). Orienta-se também monitorar as concentrações séricas de lítio mensalmente até a 34^a semana de gestação, e depois semanalmente até o parto. Logo após o parto, a concentração sérica da mulher deve ser monitorada enquanto ela ficar hospitalizada, e a do recém-nascido, logo após nascer (GEHRMANN et al., 2021).

Durante o primeiro trimestre, o risco de malformações cardíacas fetais é a maior preocupação. Já durante o segundo e terceiro trimestres, a toxicidade neonatal é mais preocupante, com relatos de casos em que o feto apresentou hipotonia e/ou hipotireoidismo. No decorrer da gravidez, há o risco de aborto espontâneo, nascimento prematuro e aumento do crescimento e peso fetal (BAUER; GITLIN, 2016).

A amamentação é recomendada pela Organização Mundial de Saúde pelos primeiros seis meses pós-parto, por ser o alimento ideal para o recém-nascido, além de promover efeitos benéficos na interação entre mãe e bebê. No caso do lítio, ainda há um debate acerca da recomendação da amamentação, pelo fato do lítio ser excretado no leite materno. As concentrações no leite materno variam de 0 a 50% da concentração sérica da mulher, e a mesma porcentagem pode ou não ser detectada no recém-nascido

amamentado. Apesar de uma revisão recente dos dados publicados demonstrar que a maioria dos bebês amamentados não apresenta efeitos negativos, ainda existem preocupações devido à escassez de dados. Sugere-se que a amamentação e o lítio não devem ser mutuamente exclusivos, mas recomenda-se acompanhamento com pediatra e monitoramento regular da concentração sérica de lítio do bebê, além da função renal e tireoidiana (GEHRMANN et al., 2021).

Nos três casos apresentados por Gehrmann et al. (2021), em que três pacientes tratadas com lítio durante a gestação e amamentação foram acompanhadas, nenhum dos partos apresentou complicações e nenhum dos recém-nascidos apresentou malformação congênita ou toxicidade até os cinco meses de idade (período de acompanhamento do estudo). Entretanto, as autoras ressaltam a necessidade de mais estudos, dados e informações a respeito do tópico.

4.11 Intoxicação por lítio

A intoxicação por lítio ocorre de forma acidental ou intencional por meio da ingestão de grandes quantidades de lítio ou das altas concentrações acumuladas durante a terapia crônica. Pode ser tipificada por aguda, crônica e aguda sobre crônica (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

Os sintomas da intoxicação por lítio dependem da quantidade ingerida, do tempo decorrente da exposição e da taxa de absorção e distribuição no paciente. Após algumas horas da ingestão, o lítio é distribuído por toda a água do corpo, sendo que a velocidade de distribuição para dentro e fora das células é menor em relação à velocidade de eliminação dele na urina, e por isso, leva tempo para o lítio acumular no espaço intracelular, mas também leva tempo para a concentração diminuir após a interrupção do tratamento (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

As manifestações iniciais são bem heterogêneas por conta de três variáveis farmacocinéticas: a concentração plasmática, a concentração intracelular do lítio e a duração da exposição em concentrações supra terapêuticas (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

É importante ressaltar que a relação entre concentração sérica de lítio e toxicidade é complexa. De modo geral, toxicidade leve é observada quando a concentração plasmática está entre 1,5-2,5 mmol/L. Toxicidade moderada é observada entre 2,5-3,5 mmol/L, e toxicidade severa é observada a partir de > 3,5 mmol/L (Tabela 3). Porém, os sinais clínicos são variáveis e dependem do tipo de intoxicação. Os sintomas podem estar ausentes ou serem mais leves com a concentração sérica elevada na intoxicação aguda, enquanto sintomas podem ser graves na intoxicação crônica, com concentrações séricas abaixo de 1,5 mmol/L, refletindo as concentrações mais altas de lítio no cérebro. Por essa razão, a concentração plasmática do lítio é apenas um guia para o potencial risco e deve ser interpretada no contexto do histórico do paciente, dos achados clínicos e da função renal (DECKER et al., 2015).

Tabela 3 - Relação entre severidade dos sintomas e concentração plasmática na intoxicação por lítio

Concentração plasmática do lítio (mmol/L)*	Severidade e sintomas esperados
1,5-2,5	Leves: náusea, vômitos, diarreia, tremor leve, tontura, fraqueza muscular
2,5-3,5	Moderados: confusão, desmaios, fasciculações, hiperreflexia, coreoatetose, mioclonia, estupor
>3,5	Graves: hipotensão, anormalidades no ECG, disartria, nistagmo, ataxia, convulsões, sinais cerebelares, coma, insuficiência renal

*Considerar essas concentrações 12h após a última dose.

Fonte: Baird-Gunning et al. (2017)

4.11.1 Intoxicação aguda

A intoxicação aguda, normalmente, ocorre em indivíduos que não utilizam lítio como tratamento. O pico da concentração plasmática tende a ser mais elevado que a concentração intracelular, por conta da taxa de distribuição lenta. Considerando isso, uma única sobredosagem geralmente resulta em

uma toxicidade leve, mesmo que a concentração sérica seja significativamente elevada, porque a concentração cerebral do lítio será mais baixa em comparação a pacientes com tratamento crônico. Entretanto, sintomas mais graves podem aparecer após várias horas devido à absorção e distribuição contínua, principalmente se a depuração do lítio for reduzida devido à disfunção renal, ou interação medicamentosa ou se não ocorrer tratamento adequado (BAIRD-GUNNING et al., 2017; "TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice", [s.d.]).

Nesse caso, espera-se a apresentação de sintomas leves, como náusea, vômitos, diarreia, tremor leve, tontura e fraqueza muscular, ou pacientes assintomáticos. Sintomas neurológicos não são esperados, e alterações no ECG, como prolongamento do intervalo QT foram reportadas, mas são incomuns (BAIRD-GUNNING et al., 2017; NELSON et al., 2011).

A ingestão superior a 40 mg/kg de carbonato de lítio (aproximadamente 7,5 mg/kg de lítio elementar) está associada a um risco maior. No entanto, intoxicações agudas têm melhor prognóstico, por conta do menor risco de neurotoxicidade (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

4.11.2 Intoxicação crônica

A intoxicação crônica ocorre quando a ingestão contínua de lítio durante o tratamento excede a eliminação renal, e geralmente não é intencional, mas é a mais comum, principalmente em pacientes idosos. Diversos fatores podem causar essa intoxicação, como interações medicamentosas (ver Tabela 2), erros de prescrição ou dispensação, comorbidades que afetam a função renal, ou outras causas crônicas que levam à depleção de volume, como desidratação ou diabetes insipidus nefrogênico induzido por lítio (BAIRD-GUNNING et al., 2017; MACLEOD-GLOVER; CHUANG, 2020).

Esse tipo de intoxicação confere maior risco de neurotoxicidade por dois motivos. Primeiro, o tempo de exposição, geralmente semanas ou meses, permite que o lítio se distribua no sistema nervoso central e se acumule no tecido neural. Como o "steady-state" já foi atingido nesses pacientes, as concentrações plasmáticas de lítio correlacionam melhor com as concentrações cerebrais no momento, e esses pacientes podem apresentar

sintomas de intoxicação mesmo com a concentração sérica no nível terapêutico. Segundo, o tempo de meia-vida do lítio é maior no uso crônico, sendo reflexo tanto da redistribuição do lítio dos compartimentos intracelular para vascular quanto possíveis mudanças na excreção renal (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

Tremor, o sintoma que pode ser apresentado durante o tratamento crônico, pode aumentar nessa situação. Outros sintomas que podem aparecer incluem fasciculações, hiperreflexia, coreoatetose, mioclonia, disartria, nistagmo e ataxia, além do hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e diabetes insipidus nefrogênico. O status mental apresenta-se alterado, e pode progredir para confusão, estupor, coma e convulsões. A progressão desses sintomas não segue uma ordem, e pacientes podem apresentar apenas um ou uma combinação desses sintomas (NELSON et al., 2011).

A síndrome da neurotoxicidade irreversível provocada pelo lítio (SILENT) é uma síndrome descritiva das sequelas neurológicas e neuropsiquiátricas irreversíveis da toxicidade do lítio. É definida como disfunção neurológica causada pelo lítio na ausência de doença neurológica prévia, que persiste por pelo menos 2 meses após a interrupção do tratamento com lítio. Os sintomas podem incluir ataxia, disartria, disfagia, comprometimento da memória, atenção e visão espacial. No entanto, até o momento, pouco se sabe sobre a síndrome reportada, causalidade, epidemiologia e fatores de risco, além de não haver estudos de coorte prospectivos de longo prazo para determinar as informações prognósticas (BAIRD-GUNNING et al., 2017; NELSON et al., 2011).

4.11.3 Intoxicação aguda sobre crônica

A intoxicação aguda sobre crônica ocorre quando um paciente que já faz uso contínuo de lítio tem uma sobredosagem aguda, seja intencional ou acidental. Os sintomas esperados podem variar muito, por conta do risco de neurotoxicidade depender do “steady-state” antes da sobredosagem, da quantidade ingerida e a taxa de depuração do lítio do paciente (BAIRD-GUNNING et al., 2017). Como os tecidos extravasculares já estão saturados com o medicamento, pode ocorrer toxicidade mesmo após uma pequena quantidade ingerida, sendo que o risco é ainda maior se o paciente apresenta

insuficiência renal, desidratação ou hiponatremia. Por conta disso, os sintomas apresentados podem variar muito, desde leves a graves (“TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice”, [s.d.]).

4.12 Tratamento das intoxicações por lítio

Para o tratamento, deve ser realizada uma avaliação abrangente do caso de intoxicação para poder definir o risco e qual a abordagem de tratamento mais apropriada. Alguns fatores devem ser considerados, como a quantidade ingerida e o tempo decorrido da exposição; a presença de sinais e sintomas; a formulação do lítio (liberação imediata ou prolongada); concentração sérica do lítio; comorbidades do paciente; e tratamentos disponíveis no serviço (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

O tratamento foca em dois pontos, sendo o primeiro diminuir a concentração sérica do lítio, e o segundo, corrigir o distúrbio eletrolítico para prevenir complicações neurológicas e o desenvolvimento do SILENT (ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022). De modo resumido, o tratamento inclui fluidos endovenosos (EV) para corrigir a hipovolemia e aumentar a eliminação renal do lítio (mesmo quando euvolêmico), descontaminação gastrointestinal em circunstâncias selecionadas e eliminação extracorpórea, como hemodiálise, em casos de intoxicação grave (PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.1 Exame físico e histórico

O manejo de pacientes com intoxicação por lítio começa com cuidados de suporte, com avaliação e estabilização das vias aéreas, respiração e circulação. Êmese, que ocorre frequentemente em intoxicações agudas, pode levar a broncoaspiração e comprometimento respiratório. Em qualquer paciente com status mental alterado, deve-se dosar a glicose por glicemia capilar para excluir hipoglicemia. Caso o paciente apresente convulsões, o tratamento é com benzodiazepínicos, como o diazepam EV (10-20 mg em adultos; 0,1-0,3 mg/kg em crianças) (“TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice”, [s.d.]).

Deve-se determinar as características da exposição, como a forma de liberação do medicamento, se o paciente já faz uso do lítio ou não, que auxilia a determinar se a intoxicação é aguda, crônica, ou aguda sobre crônica, e se o paciente faz uso de algum outro medicamento, para avaliar possíveis interações medicamentosas. Além disso, solicitar avaliação da função renal, função tireoidiana (para pacientes com uso crônico), ECG e dosagem sérica do lítio (BAIRD-GUNNING et al., 2017; DECKER et al., 2015; EYER et al., 2006; NELSON et al., 2011; ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.2 Descontaminação gastrointestinal

A descontaminação gastrointestinal recomendada é a irrigação intestinal com solução de polietilenoglicol (PEG), que pode reduzir a absorção de lítio em pacientes com grande ingestão aguda, principalmente em preparação de liberação prolongada. Recomenda-se que seja administrada a pacientes acordados, e preferencialmente assintomáticos, que se apresentaram ao serviço de saúde dentro de quatro horas após a suposta ingestão potencialmente tóxica de lítio de liberação prolongada (mais de 10 comprimidos) ou dentro de uma hora após uma grande ingestão de comprimidos de liberação imediata. A dose em adultos é de 2 L/h e em crianças 500 mL/h de PEG via sonda nasogástrica, continuada até que o efluente retal esteja claro. A irrigação intestinal é contraindicada em pacientes com alteração mental ou sonolência, a menos que as vias aéreas estejam protegidas, e não promove benefício em pacientes com intoxicação crônica (PERRONE; MUDAN, 2022).

O carvão ativado não é recomendado em intoxicações exclusivamente por lítio, pois este não é adsorvido. A lavagem gástrica também não é recomendada nessa situação, pelo fato de o lítio ser absorvido no intestino, e não no estômago. Entretanto, essas medidas devem ser consideradas em intoxicações que tenham outros medicamentos além do lítio, contanto que os outros estejam em grandes quantidades e que sejam adsorvidos pelo carvão (BAIRD-GUNNING et al., 2017; DECKER et al., 2015; EYER et al., 2006; NELSON et al., 2011; ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.3 Fluidos endovenosos

Considerar a administração de fluidos EV com solução salina isotônica (0,9%) em uma taxa alta, até o paciente apresentar-se clinicamente euvolêmico. A restauração do equilíbrio de sódio e água em pacientes hipovolêmicos com intoxicação por lítio é essencial para maximizar a depuração intrínseca do lítio. Uma vez que o paciente se apresenta euvolêmico, é importante continuar com a solução salina isotônica para manter a TFG e aumentar a depuração do lítio. Dependendo do estado hídrico e função cardíaca do paciente, a infusão deve ser de 1,5 a 2 vezes a taxa de manutenção. Os fluidos intravenosos devem ser continuados mesmo enquanto o paciente estiver recebendo hemodiálise, devido à toxicidade do lítio, para manter a depuração renal, além da depuração da hemodiálise. O débito urinário deve ser monitorado e qualquer anormalidade eletrolítica deve ser corrigida. Pacientes com diabetes insipidus nefrogênica podem desenvolver hipernatremia (BAIRD-GUNNING et al., 2017; DECKER et al., 2015; EYER et al., 2006; NELSON et al., 2011; ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.4 Diuréticos

Em relação aos diuréticos, como amilorida e furosemida, os estudos concluíram que na prática, o uso deles não diminui a reabsorção do lítio nos rins, apesar de apresentar benefícios na teoria. A amilorida inibe o ENaC no ducto coletor, e conseqüentemente, a reabsorção de lítio; e a furosemida inibe a absorção de cloreto na medula renal, dissipando o potencial eletronegativo, inibindo a reabsorção do lítio. Segundo o estudo realizado por Eyer et al. (2006), nenhum dos 15 pacientes que receberam amilorida, furosemida ou a combinação de ambos, demonstrou aumento da depuração renal do lítio. Este resultado está em concordância com a literatura, que não recomenda o uso de diuréticos na intoxicação por lítio, por conta do risco de efeitos adversos, como desidratação ou distúrbios eletrolíticos, além da clara falta de benefícios. Ao mesmo tempo, para pacientes que têm diabetes insipidus nefrogênica, mas que cessaram o tratamento com lítio, é recomendado o uso de amilorida como

parte do tratamento, pois este restaura parcialmente a capacidade de concentração urinária (BAIRD-GUNNING et al., 2017; DECKER et al., 2015; EYER et al., 2006; NELSON et al., 2011; ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.5 Eliminação extracorpórea

O principal método de eliminação extracorpórea é a hemodiálise (HD), devido às características do lítio que o tornam um xenobiótico facilmente dialisável, como ser um íon de carga positiva de baixo peso molecular, não ligado a proteínas plasmáticas, ter baixo volume de distribuição e depuração endógena lenta. A redução rápida do lítio plasmático por HD pode prevenir a acumulação dele no cérebro e/ou estabelecer um gradiente de concentração favorável, facilitando a difusão do lítio do meio intracelular para o plasma. Isto constitui a base teórica de como a hemodiálise pode reduzir o risco de neurotoxicidade ou promover a recuperação de pacientes (BAIRD-GUNNING et al., 2017).

As orientações para utilizar a hemodiálise são baseadas principalmente pelas diretrizes do "Extracorporeal Treatment in Poisoning Workgroup" (EXTRIP), que consiste em um grupo internacional com participantes de diversas áreas (nefrologia, toxicologia médica, pediatria, etc.) com experiência em intoxicações e/ou tratamentos extracorpóreos.

O EXTRIP recomenda realizar hemodiálise nas seguintes situações:

1. Presença de sintomas graves (Tabela 3), independente da concentração sérica do lítio.
2. Paciente com função renal prejudicada (TFG < 45 mL/min) e concentração sérica do lítio > 4,0 mmol/L.

O EXTRIP sugere realizar hemodiálise nas seguintes situações:

3. Concentração sérica do lítio > 5,0 mmol/L.
4. Presença de confusão significativa.
5. Se o tempo esperado para atingir concentração sérica do lítio < 1,0 mmol/L com manejo ideal for > 36 horas.

Essas indicações são difíceis de aplicar na rotina emergencial, por conta da variabilidade dos casos. A situação (5) também é difícil de ser calculada na

prática. Nomogramas foram criados para realizar esse cálculo, mas apresentam limitações, e de modo geral, seu uso não é recomendado. Logo, o julgamento clínico é importante na tomada de decisões a respeito do tratamento. Além disso, como um paciente com intoxicação clinicamente significativa por lítio pode não se enquadrar nessas categorias, é recomendado consultar um centro de controle de intoxicações ou toxicologista médico quando a decisão sobre a hemodiálise não for clara (DECKER et al., 2015).

A base de dados Toxbase está em concordância com as situações recomendadas. Mas nas sugeridas, a base sugere realizar hemodiálise em:

- Paciente com intoxicação aguda sobre crônica e concentração sérica do lítio $> 4,0$ mmol/L.
- Paciente com intoxicação crônica e concentração sérica do lítio $> 2,5$ mmol/L.

No Toxbase, não é considerada a situação (5), que tem no EXTRIP, justamente por ser difícil de ser calculado na prática e depender de variáveis do paciente. O UpToDate segue as recomendações do EXTRIP (PERRONE; MUDAN, 2022).

As bases recomendam realizar a hemodiálise intermitente (HDI) como método de tratamento extracorpóreo, e em locais onde esse método não está disponível, outras terapias de substituição renal podem ser utilizadas, como diálise peritoneal, hemofiltração ou hemodiálise contínua.

A HDI é a mais recomendada, pois consegue-se atingir uma taxa de depuração de lítio de até 170 mL/min, um valor bem maior que a depuração endógena. Essa depuração rápida e prolongada do lítio pode auxiliar na melhora dos sintomas e prevenir sequelas crônicas.

Orienta-se continuar com a HD até que a concentração sérica de lítio esteja $< 1,0$ mmol/L, ou paciente apresenta melhora clínica aparente, ou um mínimo de 6h se não for possível dosar a concentração plasmática do lítio.

Por conta do efeito rebote do lítio, é necessário dosar as concentrações séricas de lítio imediatamente após a conclusão da hemodiálise, e novamente seis horas depois. Esse efeito se dá pelo fato do lítio se equilibrar lentamente entre os compartimentos intra e extracelulares, e com a retirada rápida do compartimento extracelular, o lítio intracelular se difunde de volta para o espaço extracelular, aumentando as concentrações séricas logo após a

hemodiálise. A absorção gastrointestinal contínua do medicamento também pode contribuir para o efeito rebote. Um aumento da concentração plasmática pode sugerir que é necessário outra sessão de diálise (BAIRD-GUNNING et al., 2017; BUCKLEY et al., 2020; DECKER et al., 2015; EYER et al., 2006; ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

4.12.6 Internação hospitalar e duração

Pacientes com sintomas de intoxicação por lítio devem ser internados em ambiente monitorado para observação, independentemente da concentração sérica de lítio.

Pacientes com sintomas graves, principalmente com alteração do estado mental ou convulsões, devem ser internados em unidade de terapia intensiva.

Para a alta, o paciente deve estar assintomático com concentração sérica de lítio abaixo de 1 mmol/L, e com todos os exames laboratoriais normais.

Orienta-se avaliação psiquiátrica para pacientes em que a intoxicação foi intencional. Em casos de intoxicação crônica acidental, orienta-se consulta com o psiquiatra para a reavaliação da dose de lítio, para evitar outra possível intoxicação acidental (ORUCH et al., 2014; PERRONE; MUDAN, 2022).

5. CONCLUSÃO

Ao ser capaz de reduzir os sintomas agudos da mania e da depressão bipolar, de prevenir a recorrência dos sintomas de qualquer um dos episódios e de reduzir o risco de suicídio dos pacientes, o lítio ainda deve ser considerado um importante fármaco estabilizador de humor. Este fato é refletido nas diretrizes farmacológicas atuais. Naturalmente, também desempenha um papel importante pelo fato de ser o medicamento estabilizador de humor mais barato do mercado. Os potenciais riscos do lítio devem ser ponderados em relação aos benefícios, mas os efeitos adversos graves são muitas vezes evitáveis, desde que os médicos qualificados realizem o tratamento tomando todas as precauções necessárias.

A toxicidade do lítio está bem descrita na literatura, assim como a importância dos padrões de intoxicação. Entretanto, ainda há muita controvérsia a respeito dos critérios específicos de intervenção, a urgência da intervenção e o tipo de tratamento necessário. Por exemplo, os dados que descrevem os benefícios de eliminação extracorpórea em um paciente assintomático com concentrações plasmáticas de lítio muito elevadas são limitados e escassos. Em pacientes com intoxicação crônica, apesar da HDI ser eficaz na redução da concentração plasmática do lítio, a sua influência no tempo de resolução ou prevenção da SILENT é muito mal definida. Além disso, a maior parte dos estudos utiliza-se de dados de pacientes em tratamento crônico com lítio, e o que se aplica a estes pacientes não necessariamente se aplica a pacientes com intoxicação aguda (BAIRD-GUNNING et al., 2017). Por conta disso, muita pesquisa acerca do lítio ainda é necessária.

Uma melhor compreensão dos mecanismos específicos das ações anti-bipolares do lítio pode melhorar bastante o conhecimento do pessoal da área de saúde sobre a previsão da resposta ao lítio pelo paciente. Essa compreensão também pode levar ao entendimento da patogênese do transtorno bipolar. Por isso, são necessários mais estudos sobre o manejo de pacientes que não respondem ao lítio, sobre o papel do lítio em pacientes que não respondem a outros estabilizadores de humor, apenas ao lítio, e sobre a ação combinada do lítio com outros agentes.

6. REFERÊNCIAS

ALDA, M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 661–670, jun. 2015.

BAIRD-GUNNING, J. et al. Lithium Poisoning. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 4, p. 249–263, maio 2017.

BAUER, M.; GITLIN, M. **The Essential Guide to Lithium Treatment**. Cham: Springer International Publishing, 2016.

BROWN, W. A. Lithium : a doctor, a drug, and a breakthrough. 1. ed. New York: Liveright Publishing Corporation, 2019.

BUCKLEY, N. A. et al. Haemodialysis for lithium poisoning: Translating EXTRIP recommendations into practical guidelines. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 86, n. 5, p. 999–1006, maio 2020.

CONSTANTINO, V. R. L. **Elementos Químicos – Lítio - CRQ**. Disponível em: <<https://crgsp.org.br/elementos-quimicos-litio/>>. Acesso em: 24 ago. 2023.

CORYELL, W. **Transtornos bipolares**. Disponível em: <<https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/transtornos-psiquiátricos/transtornos-do-humor/transtornos-bipolares?query=Transtorno%20bipolar>>. Acesso em: 19 set. 2023.

DAMIANO, R. F. et al. Revisiting global cognitive and functional state 13 years after a clinical trial of lithium for mild cognitive impairment. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 45, n. 1, p. 46–49, fev. 2023.

DECKER, B. S. et al. Extracorporeal Treatment for Lithium Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 10, n. 5, p. 875–887, 7 maio 2015.

EYER, F. et al. Lithium Poisoning: Pharmacokinetics and Clearance During Different Therapeutic Measures. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 26, n. 3, p. 325–330, jun. 2006.

FIGUEIREDO, C.; LEMOS, J. Lithium, an old friend and a forgotten enemy. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 66, n. 12, p. 1625–1627, dez. 2020.

GEHRMANN, A. et al. Lithium Medication in Pregnancy and Breastfeeding—A Case Series. **Medicina**, v. 57, n. 6, p. 634, 18 jun. 2021.

JIN, Y. et al. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. **Frontiers in Neurology**, v. 10, p. 515, 4 jun. 2019.

KRICKA, L. J.; PARK, J. Y. Assay Principles in Clinical Pathology. Em: **Pathobiology of Human Disease**. [s.l.] Elsevier, 2014. p. 3207–3221.

LOWE, H. et al. Lithium. Em: **Side Effects of Drugs Annual**. [s.l.] Elsevier, 2022. v. 44p. 1–5.

MACLEOD-GLOVER, N.; CHUANG, R. Chronic lithium toxicity - Considerations and systems analysis. **Canadian Family Physician**, v. 66, n. 4, p. 258–261, abr. 2020.

MALHI, G. S.; MASSON, M.; BELLIVIER, F. (EDS.). **The Science and Practice of Lithium Therapy**. Cham: Springer International Publishing, 2017.

MARTINS, F. **Transtorno bipolar afeta cerca de 140 milhões de pessoas no mundo**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/transtorno-bipolar-afeta-cerca-de-140-milhoes-de-pessoas-no-mundo>.

NELSON, L. et al. **Goldfrank's Toxicologic Emergencies**. 9. ed. New York: The McGraw-Hill Companies, 2011.

OLIVEIRA, J. L. D. et al. Nefrotoxicidade por lítio. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 5, p. 600–606, 2010.

ORUCH, R. et al. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. **European Journal of Pharmacology**, v. 740, p. 464–473, out. 2014.

PERRONE, J.; MUDAN, A. **Lithium poisoning - UpToDate**. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lithium-poisoning/print?topicRef=325&source=see_link. Acesso em: 21 set. 2023.

PISANU, C.; SQUASSINA, A. Pharmacogenomics and mood stabilizers: efficacy and adverse drug reactions. Em: **Psychiatric Genomics**. [s.l.] Elsevier, 2022. p. 203–222.

RYBAKOWSKI, J. Lithium treatment – the state of the art for 2020. **Psychiatria Polska**, v. 54, n. 6, p. 1047–1066, 31 dez. 2020.

SANTO, C. E. D. E.; CARVALHO, T. M. D. J. P. Determination of serum lithium: comparison between atomic emission and absorption spectrometry methods.

Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 50, n. 1, p. 12–19, fev. 2014.

SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE, M. DA S. Portaria n.315, de 30 de março de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I. Brasil. 2016.

SHALDUBINA, A.; AGAM, G.; BELMAKER, R. H. The mechanism of lithium action: state of the art, ten years later. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 25, n. 4, p. 855–866, maio 2001.

SHEIKH, M. et al. Advances in Therapeutic Monitoring of Lithium in the Management of Bipolar Disorder. **Sensors**, v. 22, n. 3, p. 736, 19 jan. 2022.

SZALAT, A.; MAZEH, H.; FREUND, H. R. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. **European Journal of Endocrinology**, v. 160, n. 2, p. 317–323, fev. 2009.

TOXBASE - poisons information database for clinical toxicology advice. Disponível em: <<https://www.toxbase.org/poisons-index-a-z/l-products/lithium/>>. Acesso em: 19 set. 2023.

VILLEGAS-VÁZQUEZ, E. Y. et al. Lithium: A Promising Anticancer Agent. **Life**, v. 13, n. 2, p. 537, 15 fev. 2023.

WON, E.; KIM, Y.-K. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 12, p. 2679, 11 dez. 2017.

YOUNG, W. Review of Lithium Effects on Brain and Blood. **Cell Transplantation**, v. 18, n. 9, p. 951–975, set. 2009.

16/10/2023

Elena

Data e assinatura do aluno(a)

16/10/2023 Ana Paula de Melo Loureiro

Data e assinatura do orientador(a)