

Identificação de potenciais riscos de reações adversas do carbonato de lítio

Identification of potential risks of adverse reactions from lithium carbonate

Identificación de riesgos potenciales de reacciones adversas del carbonato de litio

Recebido: 11/09/2023 | Revisado: 18/09/2023 | Aceitado: 19/09/2023 | Publicado: 21/09/2023

Bruna Damas de Carvalho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7770-3028>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: brunadamascvlh@gmail.com

Thiago Sales Zanol

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2327-2995>
Faculdade Zarns Itumbiara, Brasil
E-mail: thiagozanol@hotmail.com

Ana Laura Rezende Meireles

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8753-3868>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: analaura.rm@hotmail.com

Raíssa Arruda Matta

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1020-4777>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: raissaarrudamatta@gmail.com

Leticia Maria Ribeiro Santos

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-8057-0588>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: ribeiro_lety12@hotmail.com

Gabrielly Thiemmy Sasaki

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-8131-5945>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: gabriellythiemmy@gmail.com

Elias Inácio Mendonça Machado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3174-6985>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: eliasianacio@hotmail.com

Izabel Rezende Ferreira Jácomo de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0669-5303>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: belrezende1@hotmail.com

Gabriela Falone Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4421-8533>
Faculdade Zarns Itumbiara, Brasil
E-mail: gabifalonemed@gmail.com

Miguel de Faria Teodoro

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8577-9349>
Centro Universitário de Goiatuba, Brasil
E-mail: miguel-teodoro@live.com

Resumo

Introdução: o lítio é a terapêutica em longo prazo mais eficiente no tratamento e prevenção dos transtornos bipolares como estabilizador do humor, e quando em uso, é necessário que haja monitoramento constante da concentração plasmática para evitar casos de intoxicações, pois se trata de substância de baixo índice terapêutico. **Objetivo:** identificar os potenciais riscos de reações adversas orgânicas e sistemáticas ao carbonato de lítio, bem como as interações medicamentosas que podem corroborar em complicações graves ao paciente. **Metodologia:** trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo Revisão Integrativa de Literatura. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2015 e 2021, e analisadas fontes relevantes inerentes ao tema, utilizando como um dos principais critérios a escolha de artigos atuais, originais e internacionais. **Resultados:** mesmo fazendo o uso em doses terapêuticas, o lítio pode causar alterações importantes, como diminuição da TFG, que de forma retroalimentativa levam a intoxicação aguda por lítio, gerando quadros de alterações cardíacas, renais e do estado mental. Fatores como idade e tempo de uso do fármaco devem ser considerados de forma diretamente proporcional para se avaliar a extensão das lesões e alterações sofridas pelo paciente. **Conclusão:** apesar de todos os efeitos adversos decorrentes do uso do lítio, esse tratamento segue sendo o padrão ouro no tratamento de transtorno bipolar. Sendo assim, é

importante monitorar a litemia dos pacientes e as funções dos múltiplos sistemas a fim de se regular as doses ou mesmo associar o lítio a outros medicamentos a fim de reduzir os efeitos adversos, se necessário.

Palavras-chave: Lítio; Efeitos adversos; Toxicidade; Intoxicação; Psiquiatria.

Abstract

Introduction: lithium is the most efficient long-term therapy in the treatment and prevention of bipolar disorders as a mood stabilizer, and when in use, it is necessary to have constant monitoring of the plasma concentration to avoid cases of intoxication, as it is a substance of low therapeutic index. **Objective:** to identify the potential risks of organic and systematic adverse reactions to lithium carbonate, as well as drug interactions that can contribute to serious complications for the patient. **Methodology:** this is a descriptive research of the Integrative Literature Review type. Studies published in the period between 2015 and 2021 were considered, and relevant sources inherent to the theme were analyzed, using as one of the main criteria the choice of current, original and international articles. **Results:** even when used in therapeutic doses, lithium can cause important changes, such as a decrease in GFR, which in a feedback way lead to acute lithium intoxication, causing cardiac, renal and mental state alterations. Factors such as age and time of drug use must be considered in a directly proportional way to assess the extent of injuries and changes suffered by the patient. **Conclusion:** despite all adverse effects resulting from the use of lithium, this treatment remains the gold standard in the treatment of bipolar disorder. Therefore, it is important to monitor patients' blood glucose and the functions of multiple systems in order to regulate doses or even associate lithium with other medications in order to reduce adverse effects, if necessary.

Keywords: Lithium; Adverse effects; Toxicity; Intoxication; Psychiatry.

Resumen

Introducción: el litio es la terapia a largo plazo más eficaz en el tratamiento y prevención de los trastornos bipolares como estabilizador del estado de ánimo, y cuando se utiliza es necesario tener un control constante de la concentración plasmática para evitar casos de intoxicación, ya que es un Sustancia de bajo índice terapéutico. **Objetivo:** identificar los riesgos potenciales de reacciones adversas orgánicas y sistemáticas al carbonato de litio, así como las interacciones medicamentosas que pueden contribuir a complicaciones graves para el paciente. **Metodología:** se trata de una investigación descriptiva del tipo Revisión Integrativa de Literatura. Se consideraron los estudios publicados en el período comprendido entre 2015 y 2021 y se analizaron las fuentes relevantes inherentes a la temática, utilizando como uno de los principales criterios la elección de artículos actuales, originales e internacionales. **Resultados:** incluso cuando se utiliza en dosis terapéuticas, el litio puede provocar cambios importantes, como una disminución de la TFG, que de forma retroalimentada conducen a una intoxicación aguda por litio, provocando alteraciones del estado cardíaco, renal y mental. Factores como la edad y la duración del consumo de drogas deben considerarse de forma directamente proporcional para evaluar el alcance de las lesiones y los cambios sufridos por el paciente. **Conclusión:** a pesar de todos los efectos adversos derivados del uso de litio, este tratamiento sigue siendo el estándar de oro en el tratamiento del trastorno bipolar. Por lo tanto, es importante monitorear la glucosa en sangre de los pacientes y las funciones de múltiples sistemas para regular las dosis o incluso asociar el litio con otros medicamentos para reducir los efectos adversos, si es necesario.

Palabras clave: Litio; Efectos adversos; Toxicidad; Intoxicación; Psiquiatría.

1. Introdução

O lítio foi descoberto na Suécia em 1817 pelo químico Johan August Arfwedson, isolado do metal petalita, e seu nome é derivado da palavra grega “Lithos” que quer dizer pedra. É principalmente obtido a partir dos minerais espodumena, lepidolite, amblygonite ou ainda petalite e eucryptite, que são aluminossilicatos de lítio (Aral, 2008). É o 27º elemento mais abundante na natureza (porém não ocorre em sua forma livre) e está presente em minérios, minerais, água do mar e em tecidos de plantas e animais e é o mais leve dos metais alcalinos (grupo 1a). Na natureza, se encontra na forma de dois isótopos estáveis: lítio-7 e lítio-6 e foram obtidos três isótopos radioativos: lítio-5, lítio-8 e lítio-9 (Demling et al. 2001).

No cotidiano, este elemento natural apresenta diversas aplicações, todavia, sua maior importância se dá na indústria farmacêutica, onde o mesmo é ofertado na forma de carbonato de lítio, como medicação de escolha para a terapêutica de transtornos psiquiátricos diversos, principalmente no transtorno bipolar afetivo, tendo sido utilizado nas últimas cinco décadas para este fim (Kendall, 2016). Além do transtorno bipolar afetivo, o carbonato de lítio também é usado no tratamento da mania, hipomania, tratamento de manutenção entre crises maníacas, apresentando bons resultados na prevenção ao suicídio

nestes pacientes. Em geral, episódios maníacos ou hipomaníacos determinam o marco clínico inicial do transtorno bipolar (Zung, 2010).

Diferentemente da grande maioria dos medicamentos que são metabolizados e eliminados pela ação do fígado, o carbonato de lítio depende da metabolização renal determinando o seu nível sérico que vai ser ajustado com doses de acordo com a necessidade individual do paciente para promover uma melhor resposta clínica. O lítio apresenta uma faixa de níveis séricos terapêuticos bastante estreita, podendo atingir níveis tóxicos (Cordioli, 2014). Não apresenta ação sedativa, depressora ou euforizante e seu mecanismo de ação na mania ainda não foi esclarecido, apesar de saber que é capaz de alterar o transporte de sódio em células nervosas e musculares e efetua uma mudança no metabolismo intraneuronal das catecolaminas (Beaulieu, 2008).

O lítio (Li⁺) é a terapêutica em longo prazo mais eficiente no tratamento e prevenção dos transtornos bipolares como estabilizador do humor, e quando em uso, é necessário que haja monitoramento constante da concentração plasmática para evitar casos de intoxicações, pois se trata de substância de baixo índice terapêutico, além de potencial problema no caso de pacientes com lesão renal e de interações medicamentosas. (Beaulieu, 2008). Aliado a isso, um dos eventos adversos mais frequentes é a reação adversa a medicamento, que a Organização Mundial da Saúde, define como “qualquer resposta prejudicial ou indesejável e não intencional que ocorre com medicamentos em doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, tratamento da doença ou para modificação das funções fisiológicas” (OMS, 2002).

As consequências às reações adversas a medicamentos são muito variáveis, abrangendo desde reações de leve intensidade ou pouca relevância clínica, até as que causam prejuízos mais graves, como hospitalização, incapacitação ou morte (Ferreira, 2017). Dessa forma, nota-se que, em razão da dificuldade de manejo da doença, ocorre o uso concomitante de vários fármacos, que podem corroborar efeitos adversos da interação medicamentosa, reações adversas ao carbonato de lítio e toxicidade orgânica. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi identificar os potenciais riscos de reações adversas orgânicas e sistêmicas ao carbonato de lítio, bem como as interações medicamentosas que podem corroborar em complicações graves ao paciente.

2. Metodologia

Trata-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão sistemática de literatura. Para a elaboração da questão de pesquisa da revisão integrativa utilizou a estratégia PICO (Acrônimo para Patient, Intervention, Comparison e Outcome). O uso dessa estratégia para formular a questão de pesquisa na condução de métodos de revisão possibilita a identificação de palavras-chave, as quais auxiliam na localização de estudos primários relevantes nas bases de dados. Assim, a questão de pesquisa delimitada foi: “quais são os efeitos colaterais do carbonato de lítio?” Dessa maneira, compreende-se que P= pacientes que apresentam efeitos colaterais ao carbonato de lítio, I= uso do carbonato de lítio, C= pacientes que não apresentaram efeitos colaterais ao carbonato de lítio, O=efeitos colaterais do carbonato de lítio.

A partir do estabelecimento das palavras-chave da pesquisa, foi realizado o cruzamento dos descritores “carbonato de lítio, efeitos adversos, lithium toxic, toxicidade, fisiopatologia”, nas seguintes bases de dados: National Library of Medicine (PubMed MEDLINE), Scientific Electronic Library Online (SciELO), Cochrane Library, Google Scholar, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e EBSCO Information Services. A pesquisa bibliográfica foi de cunho exploratório, partindo da identificação, da seleção e da avaliação de trabalhos e de artigos científicos considerados relevantes para dar suporte teórico para a classificação, a descrição e a análise dos resultados. A busca foi realizada nos meses de abril e maio de 2021. Foram considerados estudos publicados no período compreendido entre 2016 e 2021. A estratégia de seleção dos artigos seguiu as seguintes etapas: busca

nas bases de dados selecionadas; leitura dos títulos de todos os artigos encontrados e exclusão daqueles que não abordavam o assunto; leitura crítica dos resumos dos artigos e leitura na íntegra dos artigos selecionados nas etapas anteriores.

Foram analisadas fontes relevantes inerentes ao tema, utilizando como um dos principais critérios a escolha de artigos atuais, originais e internacionais. Após leitura criteriosa das 34 publicações selecionadas, 21 artigos não foram utilizados devido aos critérios de exclusão. Assim, totalizaram-se 13 artigos científicos para a revisão integrativa da literatura, com os descritores apresentados acima. Após esta seleção, filtraram-se por artigos dos últimos cinco anos e por artigos em línguas portuguesa e inglesa. Por fim, elaborou-se uma tabela contemplando autoria, ano e principais achados sobre os efeitos adversos do carbonato de lítio, a fim facilitar a análise da revisão.

Como critérios de inclusão, foram considerados artigos originais, que abordassem o tema pesquisado e permitissem acesso integral ao conteúdo do estudo, no período de 2016 a 2021, em inglês e em português, sendo excluídos aqueles artigos anteriores a 2016, em diferentes línguas, os quais não apresentaram relevância para a presente pesquisa (após leitura prévia) e não estavam disponíveis na íntegra.

3. Resultados e Discussão

Após a seleção dos artigos por meio dos critérios de inclusão e de exclusão, elaborou-se uma tabela (Tabela 1) contendo as principais informações sobre as reações adversas do lítio de maneira a facilitar a visualização dos resultados para melhor discussão dessa temática ao longo da pesquisa.

Tabela 1 - Apresentação das características dos artigos incluídos na Revisão Integrativa.

AUTOR	ANO	ACHADOS PRINCIPAIS
Giraldo, B. C.	2016	O relato de caso trata sobre a intoxicação por lítio, referindo repercussões neurológicas, litemias, nistagmo vertical, alterações renais e deterioração hemodinâmica.
García-Maldonado, G. <i>et al.</i>	2017	Apesar da abundância de informações disponíveis na literatura sobre eventos adversos devido ao uso de carbonato de lítio, especificamente aquelas que se referem a alterações endócrinas, ainda há mais perguntas do que respostas sobre os mecanismos subjacentes a essas eventualidades clínicas.
Martínez, T. P. <i>et al.</i>	2017	O relato de caso apresentado ilustra a intoxicação por lítio por repercussões neurológicas significativas e adversidades como litemias, nistagmo vertical, bem como uma infecção urinária devido a um microrganismo atípico com picos febris e função renal prejudicada.
Maddala, R. N. M. <i>et al.</i>	2017	O relato de caso apresentado ilustra a intoxicação por lítio, com quadro hipotensivo, ataxia, fortes tremores, ECG com ritmo juncional evoluindo para bloqueio cardíaco completo no terceiro dia após a entrada.
Tondo, L. <i>et al.</i>	2017	O tratamento com lítio está relacionado à incidência de baixa TFG, tendo sido observado que o tempo de exposição e a idade do paciente são fatores associados a valores mais baixos de TFG
Mehta, N. <i>et al.</i>	2017	Alterações graves do ECG podem ocorrer durante o uso do lítio, tanto em níveis terapêuticos quanto tóxicos.
Meleiro, A. M. A. S.	2018	Foram identificados eventos adversos ao lítio, como aumento de peso, tremor, fadiga, lentidão de movimento, fraqueza muscular, problemas dermatológicos, diarreia, problemas sexuais, náuseas e vômitos, com manejo clínico singular a cada adversidade.
Fontalvo, J. E. R.	2018	Fatores que agravam ou predispõem à intoxicação aguda por lítio têm sido descritos na literatura, como no caso de doença renal crônica prévia, o uso de diuréticos, distúrbios hídricos e eletrolíticos, como hiponatremia e desidratação ou hipovolemia eficaz que pode ocorrer em pacientes com sintomas infeccioso associado; insuficiência cardíaca, hipotireoidismo não controlado e gravidez.
Öhlund, L. <i>et al.</i>	2018	Efeitos adversos são a principal causa para a interrupção do tratamento com lítio, sendo os 5 mais citados ganho de peso, tremores, diarreia, aumento da creatinina e diabetes insipidus e sintomas associados.

Tondo, L. <i>et al.</i>	2019	Alguns efeitos adversos são comuns no tratamento com lítio, sendo que níveis elevados no sangue (acima de 1,5 mEq/L) estão associados a um maior risco de intoxicação. O uso durante o primeiro trimestre de gestação aumenta o risco da gravidez e as chances de malformações fetais.
Li, Y. H., <i>et al.</i>	2020	A farmacocinética do lítio após a cirurgia bariátrica pode levar a toxicidade do lítio com repercussões neurológicas.
Hamid, O.I.A., <i>et al.</i>	2020	O tratamento com lítio está relacionado ao acúmulo de ascite, alterações do ECG, elevação dos marcadores cardíacos CK-MB e cTnI, indicando lesão cardíaca e aumento das fibras colágenas da área de Van Gieson.
Figueiredo, C <i>et al.</i>	2020	Paciente apresentava estado mental alterado, distúrbios renais tendo como diagnóstico diabetes insipidus nefrogênico.

Fonte: Autoria Própria (2021).

- **Principais reações adversas**

Segundo Meleiro (2018), os eventos colaterais identificados em sua revisão literária, relacionados ao uso do carbonato de lítio, são: aumento de peso (79,2%), tremor (67,9%), fadiga (66%), lentidão de movimento (57,5%), fraqueza muscular (42,5%), problemas dermatológicos (62,3%), polidipsia (53,8%), poliúria (77,4%), sonolência (52,8%), diarreia (45,3%), tonturas (38,7%), problemas sexuais (37,7%), náuseas (41,5%), vômitos (20,8%) e problemas tireoidianos (19,8%). Assim, o manejo clínico singular é pautado em orientações quanto à dieta e hidratação, mudanças de horário de ingestão do medicamento, suspensão de outras medicações etc.

O estudo retrospectivo de Öhlund et al. (2019), pesquisou as causas que levaram os pacientes a descontinuar o uso do lítio, tendo encontrado que 54% dos 873 participantes interromperam o tratamento, 62% eram devido aos efeitos adversos do lítio. as reações adversas mais comuns apontadas como causa da interrupção do tratamento foram diarreia, tremor, diabetes insipidus, ganho de peso e aumento da creatinina. No tratamento por lítio, o ganho de peso pode estar associado ao hipotireoidismo ou ao aumento do hormônio concentrador de melanina (MCH), que tem efeito orexígeno. Nas mulheres pode ocorrer edema devido à elevação nos níveis de estrogênio, que proporcionaria o acúmulo de água nos tecidos.

- **Intoxicação por lítio**

O envenenamento agudo ocorre com mais frequência em pacientes que não estão em tratamento com lítio; clinicamente, eles predominam sintomas neurológicos, que podem variar de tremores nas mãos, rigidez, nistagmo e ataxia a estado alterado de consciência e convulsões. O envenenamento agudo em relação ao tratamento crônico é mais grave e pode ser devido à ingestão acidental ou tentativa de suicídio, neste tipo, também sintomas neurotóxicos predominam e intoxicação crônica pode ocorrer com o aumento da dose ou antes de uma diminuição da função renal. Além disso, condições pré-existentes, como doença renal crônica, distúrbios hidroeletrólíticos, podem agravar ou ser predisponentes para a intoxicação (Fontalvo, 2018).

Na maioria dos casos de envenenamento por lítio, algumas das causas pré-dispositivas são doenças renais, dietas com restrição de sódio ou outras perdas de sódio associadas a episódios de diarreia e vômito, desidratação, suor excessivo ou interação com outras drogas (principalmente diuréticos tiazidas ou AINEs), e pode levar a comprometimento neurológico, mais evidente em intoxicações moderadas. Isso é caracterizado por uma deterioração geral com alteração do nível de consciência, desorientação temporoespacial, confusão, tremor, ataxia, hiperreflexia, rigidez, alterações oculomotoras, como nistagmo horizontal e paralisia vertical unilateral dos nervos cranianos, crise oculogírica, opsoclonia, dismetria ocular; além de mutismo, hipoprosexia, bradicinesia, bradipsiquia, astenia e apatia, entre outros. A seqüela neurológica permanente observada principalmente após o tratamento com monoterapia de lítio é uma síndrome cerebelar completa ou parcial, também foi observado com frequência demência, mioclonia e sintomas extrapiramidais (Martínez, et al. 2017).

- **Tireoide, função renal e diabetes insipidus**

Tondo et al. (2019), em seu guia cita alguns dos efeitos adversos do lítio, sendo frequentes os tremores, as náuseas, a polidipsia, a poliúria, o aumento do apetite, as náuseas e o aumento da contagem de leucócitos, sendo que alguns destes podem desaparecer após algumas semanas de uso. Entre as gestantes, o uso do lítio no primeiro trimestre da gravidez está associado ao maior risco da gestação e à ocorrência de malformações congênitas. Na população idosa, as reações adversas podem incluir ataxia, piora das funções cognitivas e de quadros de diabetes mellitus e diminuição da função renal. A longo prazo pode ocorrer hiperparatireodismo levando à hipercalcemia no tratamento de longo prazo. Em relação à função renal, 30% dos pacientes com idade superior a 55 anos tratados por 15 anos ou mais com lítio apresentaram declínio da função renal.

De acordo com García-Maldonado e Castro-García (2017), as alterações sistemáticas mais comuns são nos rins, tireoide, paratireoide, pâncreas e vias neuroendócrinas. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são diversos, destacando a inibição do adenilato ciclase tireoidiana sensível à tireotropina como causa de hipotireoidismo, a expressão de redução da concentração de aquaporina 2 como causa de diabetes insípido nefrogênico, perda de balanço iônico de cálcio e presença de hiperparatireoidismo e hipercalcemia. No eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, há uma diminuição na produção de catecolaminas e, finalmente, a desregulação no controle glicêmico é documentada pelo aumento da resistência à insulina.

Segundo relato de caso de Lin et al. (2020), que apresentou uma toxicidade de lítio grave e prolongada após gastrectomia vertical, destaca-se o monitoramento próximo dos níveis de lítio e talvez um ajuste posológico para o pós-operatório. Devido à redução do volume gástrico após a cirurgia bariátrica, o paciente do estudo sofreu sintomas gastrointestinais crônicos e não foi capaz de ingerir fluido adequado, o que levou a um estado de desidratação crônica. Finalmente, ele também manifestou diarreia aguda, persistente, aquosa, que foi um sintoma comum de toxicidade do lítio. A desidratação crônica o estado de saúde foi ainda mais exacerbado pelo grande volume depleção e levou ao comprometimento da função renal, formando um ciclo vicioso que agravou a toxicidade do lítio em nosso paciente. Além disso, um estudo revelou que depuração de lítio foi significativamente maior na população obesa.

Figueiredo e Lemos (2020), afirmam que o diabetes insipidus nefrogênico associado ao tratamento com lítio é incomum atualmente, e sua ocorrência está relacionada a fatores como uso por períodos prolongados com doses progressivamente maiores, indivíduos do sexo feminino, idade e doenças renais crônicas. Há possibilidade de reversão do quadro com a interrupção do uso do medicamento e uso de diuréticos para corrigir o equilíbrio hídrico.

No relato de caso de Giraldo, Berrouet e Cárdenas (2016), o paciente foi internado com suspeita de diarreia aguda apresentando posteriormente deterioração hemodinâmica, alteração no estado de consciência e níveis elevados de nitrogênio. Os autores apontam que a terapia com lítio está associada à ocorrência de diabetes insipidus em 20 a 70% dos usuários, e que, 35 a 95% dos pacientes tratados com lítio apresentam reações adversas, sendo os sistemas gastrointestinal e nervoso central os primeiros a se mostrar afetados, são também nesses sistemas as apresentações mais frequentes de sintomas de intoxicação por lítio. A longo prazo, de 20 a 70% dos pacientes apresentam alterações renais que culminam na má excreção do lítio e consequentemente, aumento dos níveis séricos e da toxicidade.

Tondo et al. (2017), em seu estudo colaborativo descreve que a taxa de filtração glomerular (TFG) diminuiu em decorrência da exposição prolongada, sendo a relação da ocorrência da perda de função diretamente proporcional à idade dos pacientes, sendo mais frequente entre o sexo feminino. A prevalência de doenças renais crônicas causadas pelo uso de lítio são incomuns, mas ao se comparar a frequência entre os usuários e a população em geral, os pacientes tratados com lítio apresentam prevalência 7 vezes maior. As alterações renais encontradas foram atrofia tubular proximal, fibrose intersticial crônica, presença de cistos e glomeruloesclerose. A taxa de declínio da TFG foi calculada em 0,915%/ano, podendo ser observado entre 6 a 10 anos de tratamento, com declínio limite inferior ao normal após 30 ou mais anos de exposição. Os

pacientes estudados apresentaram também aumento do IMC após um ano de tratamento, aumento da concentração sérica de glicose entre 6 a 10 anos de tratamento, e aumento da creatinina sérica entre 16 e 20 anos de tratamento.

- **Sistema cardíaco**

De acordo com o estudo de Hamid et al. (2020), o tratamento com lítio causa aumento do peso corporal explicado pela interferência do fármaco nas concentrações de leptina, e acúmulo de ascite. Em relação às alterações do Sistema cardiovascular, os achados no ECG foram depressão do segmento ST, menor amplitude da onda R, havendo distúrbios de ritmo que se apresentaram na forma de taquicardia sinusal, sendo que as alterações no nó sinusal são reversíveis. Quanto aos achados bioquímicos, a cTnI e a CK-MB encontravam-se elevadas em relação ao grupo controle. Em relação à histopatologia, as células apresentavam-se separadas, degeneração hialina com as fibras cardíacas desarranjadas e agregados associados a processos de infiltração inflamatória.

De acordo com Mehta e Vannozzi (2017), acerca das alterações do ecocardiograma induzidas pelo lítio, a inversão da onda T foi o achado mais frequente bem como a disfunção do nó sinusal que podem ocorrer mesmo com o uso de doses terapêuticas. As alterações aumentam com a idade, principalmente em idades superiores a 60 anos. Em quadros de litemia superior a 1,5mEq/L, pode-se apresentar quadros de bloqueio do nodo sinoatrial, instabilidade ventricular, retardo da condução atrioventricular, podendo resultar em arritmias e morte cardíaca. Alterações como bloqueios atrioventriculares e de ramo podem persistir por anos sem resultados clinicamente negativos.

O relato de caso de Maddala et al. (2017), apresentou paciente com quadro de baixa frequência cardíaca, hipotensão, ritmo juncional no ECG, evoluindo para bloqueio cardíaco completo no terceiro dia e reversão espontânea no quarto dia com a diminuição da litemia para 0,9. A toxicidade por lítio se manifesta no sistema cardiovascular como fibrilação, atrial, alterações nas ondas ST, taquicardia, parada do nó sinusal, podendo apresentar formas mais graves com bloqueios cardíacos e parada cardíaca súbita. Essas alterações podem ser resultado da interferência do lítio no trocador Na-Ca e na bomba Na/K, gerando distúrbios de membrana. A hipercalcemia causa diminuição da concentração de K no interior da célula, de forma a interferir na propagação de impulsos gerando as manifestações citadas.

4. Conclusão

O uso do lítio causa reações adversas em múltiplos sistemas, sendo as primeiras manifestações SNC e no sistema gastrointestinal. Alguns dos efeitos podem desaparecer com o uso, mesmo assim, as reações adversas aos medicamentos são ainda uma das principais motivações que levam à interrupção do tratamento. Mesmo fazendo o uso em doses terapêuticas, o lítio pode causar alterações importantes, como diminuição da TFG, que de forma retroalimentativa levam a intoxicação aguda por lítio, gerando quadros de alterações cardíacas, renais e do estado mental. O envenenamento e seus sintomas geralmente são reversíveis com a diminuição da litemia para concentrações consideradas normais. Fatores como idade e tempo de uso do fármaco devem ser considerados de forma diretamente proporcional para se avaliar a extensão das lesões e alterações sofridas pelo paciente.

Por fim, apesar de todos os efeitos adversos decorrentes do uso do lítio, esse tratamento segue sendo o padrão ouro no tratamento de transtorno bipolar. Sendo assim, é importante monitorar a litemia dos pacientes e as funções dos múltiplos sistemas a fim de se regular as doses ou mesmo associar o lítio a outros medicamentos a fim de reduzir os efeitos adversos, se necessário. Também deve-se orientá-los quanto às medidas que possam amenizar as reações adversas do lítio, como ingestão de água e nutrientes de maneira adequada.

Referências

- Aral, H., et al. (2008). Toxicity of lithium to humans and the environment: a literature review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. 70 (3), 349-356.
- Beaulieu, J. M., et al. (2008). Olhando para o lítio: humores moleculares e comportamento complexo. *Molecular Interventions*. 8 (5), 230-241.
- Cordioli, A. V. (2014). Psicofármacos nos transtornos mentais. *Reserch Gate*. 1-55.
- Demling, J. H., et al. (2001). On the physiological function of lithium from a psychiatric viewpoint. *Medical Hypotheses*. 57 (4), 506-509.
- Ferreira, C. A. A., et al. (2017). Identificação dos potenciais riscos de reações adversas ao carbonato de lítio em um hospital público de Minas Gerais. *Revista de Saúde Pública do SUS/MG*. 2 (1), 43-51.
- Figueiredo, C.; & Lemos, J. (2020). Lithium, an old friend and a forgotten enemy. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 66 (12), 1625-1627.
- Fontalvo, J. E. R. (2018). Intoxicación por litio, una verdadera urgencia dialítica. *Revista Colombiana de Nefrología*. 5 (2), 104-106.
- García-Maldonado, G.; & Castro-García, R. J. (2019). Alteraciones endocrinas vinculadas a la prescripción médica de carbonato de lítio- Una revisión narrativa. *Revista Colombiana de Psiquiatría*. 48 (1), 35-43.
- Giraldo, J. A.; Berrouet, M. C.; & Cárdenas, J. F. (2016). Intoxicación por litio. *Ces Med*. 30 (1), 129-134.
- Hamid, O. I. A. et al. (2020). The molecular mechanisms of lithium-induced cardiotoxicity in male rats and its amelioration by N-acetyl cysteine. *Human & Experimental Toxicology*. 39 (5), 696-711.
- Lin, y. H. et al. (2020). Lithium toxicity with prolonged neurologic sequelae following sleeve gastrectomy. *Medicine*. 99 (28), 1-4.
- Maddala, R. N. M. et al. (2017). Chronic lithium intoxication: Varying electrocardiogram manifestations. *Indian Journal of Pharmacology*. 49 (1), 127-129.
- Mamdani, F. et al. (2004). Response to lithium treatment in bipolar disorder as a pharmacogenetic phenotype. *Current Psychosis & Therapeutics Reports*. 2 (1), 167-175.
- Martínez, T. P. et al. (2017). Infección urinaria por *Acinetobacter baumannii* e intoxicación por lítio: a propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*. 24 (2), 78-80.
- Mehta, N.; & Vannozzi, R. (2017). Lithium-induced electrocardiographic changes: a complete review. *Clinical Cardiology*. 40 (12), 1363-1367.
- Meleiro, A. M. A. S. (2018). *Manejo com segurança do lítio*. Sociedad Iberoamericana de Información Científica.
- Öhlund, L. et al. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *Bmc Psychiatry*. 18 (1), 18-37.
- Organização Mundial da Saúde (OMS). (2002). *A importância da farmacovigilância: monitoramento para segurança de medicamentos*. 1-48.
- Tondo, L. et al. (2017). Long-term lithium treatment in bipolar disorder: effects on glomerular filtration rate and other metabolic parameters. *International Journal of Bipolar Disorders*. 5 (1), 1-12.
- Tondo, L. et al. (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International Journal Of Bipolar Disorders*. 7 (1), 7-16.
- Zung, S. (2010). O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. *Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*. 55 (1), 30-37.