

MANEJO COM SEGURANÇA DO LÍLIO

Prof^ª. Dr^ª. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro
Psiquiatra – CRM-SP: 36.139

· Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria – ABP · Doutora pelo Departamento de Psiquiatria da FMUSP
· Coordenadora da Comissão de Estudo e Prevenção de Suicídio da ABP · Comissão da Saúde Mental do Médico da ABP ·
Diretora Científica da Associação Brasileira de Estudo e Prevenção de Suicídio – ABESP · Conselho Científico da ABRATA-
Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtorno Afetivo (www.abrata.org.br)

INTRODUÇÃO

O lítio é recomendado como agente de primeira linha em todas as fases do transtorno bipolar (TB), segundo o grupo canadense de Tratamento do Humor e Ansiedade (CANMAT, 2018)¹. O CANMAT, em colaboração com a *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD), publicou atualizações das Diretrizes de Tratamento do Transtorno Bipolar, em 2018¹. O que há de recente nessas diretrizes é que foram criados *rankings* hierárquicos para primeira e segunda linhas de tratamentos recomendados para mania aguda, depressão aguda e tratamento de manutenção para o TB¹.

O lítio demonstrou claramente sua eficácia na prevenção de episódios de humor e no tratamento da mania aguda. Ele é, conseqüentemente, um importante agente de primeira linha para a depressão bipolar também¹. Com base na avaliação geral dos estudos disponíveis, é necessário nível sérico de lítio de 0,8-1,2 mEq/L para a eficácia clínica¹.

USO DE CARBONATO DE LÍLIO: AUMENTAR SEU CONHECIMENTO É O MELHOR REMÉDIO

Ao longo de mais de 60 anos, em contraposição ao que tem sido observado na história de outros fármacos, o carbonato de lítio manteve-se como tratamento de primeira linha do TB, e como padrão-ouro em ensaios clínicos de novos tratamentos. Apresenta diversos efeitos terapêuticos: controle de episódios agudos de mania e depressão, prevenção de novos episódios, potencializador na depressão unipolar refratária, reduções do risco de suicídio e de comportamentos suicidas, propriedades neuroprotetoras e neurotróficas². Apesar de tantas evidências que mostram o potencial terapêutico do carbonato de lítio, essa medicação teve seu uso limitado, por medo na utilização e em detrimento de outros estabilizadores de humor lançados nas últimas três décadas³. Houve perda da popularidade do carbonato de lítio por influência de propagandas das indústrias farmacêuticas com novos anti-convulsivantes e antipsicóticos atípicos, como estabilizadores de humor⁴.

Entretanto, é necessário conhecer o carbonato de lítio, aprender a manejar os inícios do tratamento, da manutenção, e do índice terapêutico estreito, saber sobre os sintomas de intoxicações leve e grave, sobre as interações medicamentosas e o impacto de problemas clínicos⁵. Isso pode ensinar o paciente sobre a doença e o tratamento, fortalecendo a adesão por meio de uma boa relação médico-paciente, como enfatizado pela Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos⁶. Muitos psiquiatras de gerações mais recentes têm poucas experiência e capacitação para o tratamento com o carbonato de lítio (litioterapia)⁵. O monitoramento pelo seu estreito índice (0,8 a 1,2 mEq/L), para os médicos que não estão habilitados, causa um certo desconforto e até medo, deixando de beneficiar o paciente⁵.

EXAMES LABORATORIAIS PARA INICIAR O TRATAMENTO COM O CARBONATO DE LÍLIO

Deve-se realizar exame físico completo e, se houver alguma doença detectada por tal procedimento, o médico deve investigar, realizar tratamento ou encaminhar para um especialista^{7,8}. Se tudo estiver bem no exame físico, devem-se solicitar alguns exames básicos para introdução e seguimento do paciente em litioterapia^{5,9}. Os exames são: hemograma completo incluindo as plaquetas, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia jejum, TSH, T4 livre e anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina. Esses exames podem ser repetidos a cada três meses no primeiro semestre e, após esse período, a realização pode ser semestral ou anual, dependendo da saúde e dos cuidados que o paciente tem em seguir as orientações posológicas, bem como não apresentar sinais de intoxicação pelo lítio^{5,9}. A realização de um eletrocardiograma, principalmente em cardiopatas ou pessoas com mais de 50 anos, será uma boa iniciativa para acompanhar o transtorno. Já a tomografia computadorizada de crânio e/ou ressonância podem ser muito úteis também para os pacientes com diagnóstico recente de TB ou que tenham mais de 50 anos na primeira avaliação⁵. Os efeitos colaterais são, na maioria, transitórios e dose-dependentes; muitos deles podem ser controlados com a diminuição da dose do lítio⁵. Seu uso em liberação controlada (CR - *controlled release*) facilita a adaptação dos principais efeitos

colaterais relatados, como tremor, náusea, aumento da frequência urinária - com exceção da diarreia, que pode piorar⁵. Uma estratégia importante é orientar a ingestão de carbonato de lítio em dose única noturna, na qual o pico de efeitos colaterais será durante a noite, não incomodando o paciente e favorecendo a adesão⁵. Em mulheres na idade fértil, devem-se solicitar exames para excluir gravidez: ultrassonografia e β HCG para evitar exposição desnecessária do feto⁵.

COMO INICIAR E FAZER A MANUTENÇÃO COM CARBONATO DE LÍLIO

A eficácia do carbonato de lítio está comprovada em diversas fases do transtorno afetivo bipolar⁹. Como o princípio terapêutico é reduzir ao máximo o tempo de sintomatologia de uma crise, a conduta pode ser associar o lítio com outro psicofármaco: antipsicótico atípico ou típico, outro estabilizador de humor ou antidepressivo⁵. O uso destes últimos dependerá da fase da doença em que o indivíduo se encontra, bem como de seu histórico anterior de crises e suas evoluções⁵. A tabela abaixo mostra, de modo didático, como seguir, diante do diagnóstico psiquiátrico, com a dose inicial e a taxa de aumento, além do tempo para obter sinais de eficácia e o nível desejado da litemia⁹.

Tabela 1 (Adaptada): Manejo do carbonato de lítio⁵

Diagnóstico psiquiátrico	Dose inicial e taxa de aumento	Tempo para obter sinais de eficácia	Litemia
Mania	de 600 a 900 mg/d Aumento de 300 a 450mg/semana	Ao menos 3 semanas	> 0,8 mEq/mL
Estado misto	de 600 a 900 mg/d Aumento de 300 a 450mg/semana	Ao menos 3 semanas	> 0,8 mEq/mL
Hipomania	300mg /d Aumento de 300mg por quinzena	de 1 a 3 semanas	Até 0,8 mEq/mL
Depressão	300mg /d Aumento de 300mg por semana	de 1 a 5 semanas (litemia máxima tolerada)	0,3 a 0,8mEq/mL > 0,8 resistentes
Ciclagem rápida	de 600 a 900mg/d Aumento de 300mg por semana	de 3 semanas a 3 meses	> 0,8 mEq/mL
Potencializar depressão unipolar	300mg /d Aumento de 300mg por semana	de 1 a 4 semanas	0,3 a 0,8mEq/mL > 0,8 resistentes
Manutenção TB Depressão recorrente	Manter dose para litemia preconizada	Tempo indeterminado Tolerabilidade	0,5 a 0,8 mEq/mL Ou mais se tolerado

Adaptado de: Meleiro, 2016

COMO MANEJAR OS EFEITOS ADVERSOS DO CARBONATO DE LÍLIO

Quanto mais lento o aumento do carbonato de lítio, menos proeminentes são os efeitos adversos, e torna-se fácil encontrar a menor dose eficaz para cada paciente⁵. A introdução lenta é a melhor maneira de evitar a intolerabilidade com a medicação⁵. Certo que há casos em que a dosagem do lítio é aumentada rapidamente como na fase mania, e isso induz tremores e aumento de peso rápido⁵. Como é dose-

dependente, a redução, quando possível, ajudará o paciente a enfrentar seu desconforto⁵. A tabela a seguir mostra, de modo didático⁹, como seguir frente aos efeitos adversos mais comuns ao paciente submetido ao tratamento com carbonato de lítio e ao manejo adequado em cada circunstância⁹. O ajuste de dose dentro da faixa terapêutica geralmente é eficaz no controle de efeitos adversos⁵.

Tabela 2 (Adaptada): Manejo dos efeitos adversos do carbonato de lítio^{5,9}

Efeitos Adversos	Manejo
Aumento de peso (79,2%)	• Orientar dieta, exercício e hidratação
Tremor (67,9%)	• Betabloqueador de baixa dose • Evitar estimulante (café, coca, chá preto)
Fadiga (66%) Lentidão movimento (57,5%) Fraqueza muscular (42,5%)	• Melhoram com o tempo
Problemas dermatológicos (62,3%)	• Acne e psoríase pioram com lítio • Entretanto, não é contraindicado
Polidipsia (53,8%) Poliúria (77,4%)	• Controlar volume ingerido • Mais de 5 litros, cogitar Diabetes Insipidus • Ajuste de dose
Sonolência (52,8%)	• Mudança do horário de ingestão da medicação
Diarreia (45,3%)	• Melhora com o tempo • Dieta obstipante • Pensar em intoxicação
Tonturas (38,7%)	• Melhora com o tempo • Usar dimenidrato
Problemas sexuais (37,7%)	• Suspender outras medicações • Usar bupropiona ou mirtazapina
Náuseas (41,5%) Vômitos (20,8%)	• Melhoram com o tempo • Ingerir medicação junto de alimentação
Problema tireoide (19,8%)	• Controle TSH e T4 livre no início do tratamento • Depois, a cada 6 a 12 meses • Anticorpos e ultrassonografia de tireoide

Adaptado de: Meleiro; 2016/Rosa AR, et al; 2006

É recomendado para pacientes tratados com carbonato de lítio que o exame seja feito quando já foi atingido o estado de equilíbrio, pelo menos cinco dias após o início do tratamento⁵. A amostra de sangue deve ser coletada após 12 horas da última dose (pela manhã, em jejum), ou antes da próxima dose. O resultado da dosagem é utilizado para ajuste individualizado da mesma, nas fases de manutenção do tratamento. O ideal é manter entre 0,8 a 1,2 mEq/L⁵. Se a concentração estiver menor que a desejada, considerar: não adesão ao tratamento,

erros da dose ou do esquema de tratamento, uso de produto farmacêutico incorreto, baixa biodisponibilidade da preparação farmacêutica, eliminação rápida do medicamento, não atingiu o equilíbrio e coleta de sangue feita em momento inadequado⁵. Em posição contrária, se a concentração estiver maior que a preconizada pensar em: erros da dose, do regime terapêutico ou uso de produto farmacêutico incorreto, grande biodisponibilidade da preparação farmacêutica, eliminação menor do medicamento, momento inadequado de coleta de sangue⁵.

CONCLUSÃO

O carbonato de lítio, em monoterapia ou associado a outros fármacos no tratamento do transtorno bipolar em todas as fases, traz benefícios para o paciente, sua família e para o próprio médico, além do sistema de saúde. É um potente estabilizador de humor, neuroprotetor e pode reduzir os riscos de suicídio.

Referências Bibliográficas:

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018. Guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Original article. *Bipolar Disorders*. 2018;1–74.
2. Wingo AP, Wingo TS, Harvey PD, Baldessarini RJ. Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2009;11(2):113-25.
3. Cookson J. Lithium balancing risks and benefits. *Br J Psychiatry*. 1997;171:120-4.
4. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, et al. Balance investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open label trial. *Lancet*. 2010;375:385-95.
5. Da Silva Meleiro AMA. O que há de novo no carbonato de lítio? *Revista Brasileira de Medicina* 2016; 73(H1):3-12.
6. Equipe Abrata. Como melhorar a aderência ao tratamento do transtorno bipolar. São Paulo: Associação Brasileira de Familiares, Amigos e Portadores de Transtornos Afetivos (Abrata); 2012.
7. Goodwin FK, Jamison KR. Fundamentals of treatment. In: Goodwin Fk, Jamison KR. *Manic depressive illness bipolar disorders and recurrent depression*. New York Oxford University Press. 2nd Ed. 2007:699-720.
8. McLaren KD, Marangell LB. Special considerations in the treatment of patients with bipolar disorder and medical co-morbidities. *Ann Gen Hosp Psychiatry*. 2004;3(1):7.
9. Rosa AR, Marco M, Fachel JMG, Kapczinski F, Stein A, Barros HMT. Monitoring the compliance to lithium treatment. [Internet]. *Rev Psychiatr Clin*. 2006;33(5).