

## ARTIGO DE REVISÃO

**OS EFEITOS ADVERSOS CAUSADOS PELO USO DO CARBONATO DE LÍTIUM EM PACIENTES COM TRANSTORNO BIPOLAR AFETIVO: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

## THE ADVERSE EFFECTS OF LITHIUM CARBONATE USE IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER: A REVIEW OF THE LITERATURE

Gabriella Gonçalves Pereira<sup>1</sup>, Geovana Christina Isidoro Bezerra<sup>1</sup>, Gleyssi Couto de Souza Gomes<sup>1</sup>, Leonardo Macedo Abreu<sup>1</sup>, Kairo Sairo Porto de Melo<sup>1</sup>, Saulo Rodrigues Lima Neuenschwander Penha<sup>1</sup>, Vinicius Lopes Santana<sup>2</sup>.

**RESUMO**

O transtorno bipolar afetivo se apresenta como fator de risco para o suicídio e ainda afeta não só o humor do indivíduo, mas suas relações interpessoais, repercutindo diretamente na sociedade. O carbonato de lítio é a droga de escolha para estes casos, todavia, ainda que o mesmo venha sendo utilizado há décadas, existe uma vasta gama de interações medicamentosas e efeitos colaterais devido ao uso do mesmo, principalmente devido ao baixo índice terapêutico desta droga. O presente artigo tem como objetivo, evidenciar os principais efeitos colaterais advindos do uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter transversal, onde buscou-se nos principais bancos de dados de literatura científica. A revisão sistemática dos dados, resultou em quatro artigos considerados elegíveis mediante o atendimento do propósito do presente estudo e fatores de inclusão. Dever-se-á considerar os casos onde o paciente apresenta mais de um transtorno de comportamento, como a depressão, quadro bastante associado ao transtorno afetivo bipolar. Nestes casos, é comum a associação entre medicamentos psicoativos, o que pode gerar interações medicamentosas graves e de alta potência em causar danos ao paciente, como sintomas extrapiramidais e síndromes clínicas potencialmente fatais.

**Palavras-chave:** Lítio. Interações Medicamentosas. Transtorno Bipolar.

**ABSTRACT**

Affective bipolar disorder presents as a risk factor for suicide and still affects not only the individual's mood, but their interpersonal relationships, directly affecting society. Lithium carbonate is the drug of choice for these cases; however, although it has been used for decades, there is a wide range of drug interactions and side effects due to the use of lithium carbonate, mainly due to the low therapeutic index of this drug. The present article aims to show the main side effects of the use of lithium carbonate in patients with affective bipolar disorder. It is a systematic review of the literature, of a transversal character, where it was searched in the main databases of scientific literature. The systematic review of the data, resulted in four articles considered eligible for the purpose of the present study and inclusion factors. Consideration should be given to cases in which the patient presents with more than one behavioral disorder, such as depression, which is strongly associated with bipolar affective disorder. In these cases, the association between psychoactive drugs is common, which can generate serious and high-potency drug interactions in causing harm to the patient, such as extrapyramidal symptoms and potentially fatal clinical syndromes.

**Keywords:** Lithium. Drug Interactions. Bipolar Disorder.

 **ACESSO LIVRE**

**Citação:** Pereira GG, Bezerra GCI, Gomes GCS, Abreu LM, Melo KSP, Penha SRLN, Santana VL (2019) Os efeitos adversos causados pelo uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo: uma revisão da literatura. Revista de Patologia do Tocantins, 6(2): 65-69.

**Instituição:** <sup>1</sup>Estudante de Medicina da Universidade de Gurupi. Gurupi, Tocantins, Brasil. <sup>2</sup>Professor do curso de Farmácia da Universidade de Gurupi. Gurupi, Tocantins, Brasil.

**Autor correspondente:** Saulo Rodrigues Lima Neuenschwander Penha; saulo\_rlnp@hotmail.com

**Editor:** Guedes V. R. Medicina, Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

**Publicado:** 09 de junho de 2019.

**Direitos Autorais:** © 2019 Pereira et al. Este é um artigo de acesso aberto que permite o uso, a distribuição e a reprodução sem restrições em qualquer meio, desde que o autor original e a fonte sejam creditados.

**Conflito de interesses:** os autores declararam que não existem conflitos de interesses.

## INTRODUÇÃO

O lítio é um elemento químico encontrado na natureza na forma de um metal de cor branca-prateada em rochas magmáticas. No cotidiano, este elemento natural apresenta diversas aplicações, sendo utilizado em componentes de lubrificantes, esmaltes para porcelanas, produção de baterias e em sistemas de refrigeração, 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<sup>1</sup>.

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<sup>2</sup>.

Neste período, nota-se uma mudança anormal e persistente no humor do indivíduo, o qual apresenta-se expansivo ou irritado, com alto nível de energia e atividade. Quando o paciente se encontra na fase clínica do transtorno, oscila entre a mania e/ou hipomania e a depressão, onde o mesmo tem seu humor deprimido, menor ou ausente nível de prazer e satisfação, sentimento constante de culpa e inutilidade, com tendências suicidas<sup>3</sup>.

O transtorno bipolar pode ser caracterizado como uma doença crônica, grave e recorrente, podendo ser considerado como um problema de saúde pública, haja vista que, os comportamentos de um paciente em episódios de crise são pouco aceitos pela sociedade, causando não só isolamento do paciente, mas diminuição em seu nível de qualidade de vida e capacidade de realizar suas atividades. Cerca de 1,5% da população mundial sofre com esse transtorno, tendo estudos comprovando um crescente aumento na incidência desta doença em crianças e adolescentes<sup>4</sup>.

Uma vez que o transtorno bipolar afetivo se apresenta como fator de risco para o suicídio e ainda afeta não só o humor do indivíduo, mas suas relações interpessoais, repercutindo diretamente na sociedade, é evidente a necessidade de instituir uma terapêutica adequada em menor tempo possível após o diagnóstico efetivo da doença. O carbonato de lítio é a droga de escolha para estes casos, todavia, ainda que o mesmo venha sendo utilizado há décadas, existe uma vasta gama

de interações medicamentosas e efeitos colaterais devido ao uso do mesmo, principalmente devido ao baixo índice terapêutico desta droga.

Destarte, é importante destacar os efeitos adversos causados pelo uso dessa droga nos pacientes em tratamento do transtorno bipolar afetivo, uma vez que, são pouco elucidados na literatura, urge a necessidade de maior aprofundamento no conhecimento destes, de modo a assegurar tanto os médicos, na instituição do tratamento, quanto aos pacientes, nos benefícios que a terapêutica o trará.

Neste sentido, o presente artigo tem como objetivo, evidenciar os principais efeitos colaterais advindos do uso do carbonato de lítio em pacientes com transtorno bipolar afetivo, assim como, demonstrar o mecanismo de ação da droga, elucidar quanto as principais interações medicamentosas entre o carbonato de lítio e outras drogas, demonstrar as doses da droga mais recomendadas na literatura.

## METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, de caráter transversal, onde buscou-se nos principais bancos de dados de literatura científica, como: PUBMED, MEDLINE, SciELO, Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), BIREME e LILACS. As literaturas encontradas (artigos, publicações em revistas, livros virtuais) foram avaliadas e selecionadas, sendo inclusas aquelas com data de publicação menor que dez anos (entre os anos de 2009 e 2019), que apresentaram os efeitos adversos do carbamato de lítio e as que demonstraram seu mecanismo de ação e interações com outras drogas. Destarte, foram excluídas do estudo, aquelas publicações que foram publicadas em período maior que dez anos, não abordaram os efeitos adversos do uso de carbamato de lítio ou não trataram do mecanismo de ação e/ou interações medicamentosas. Foram usados descritores cadastrados na lista da dos descritores em ciências e saúde, da BVS: ações farmacológicas; dosagem; interações medicamentosas.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A revisão sistemática dos dados, resultou em quatro artigos considerados elegíveis mediante o atendimento do propósito do presente estudo e fatores de inclusão. Os resultados foram organizados no quadro abaixo:

Autores, ano	Título	Amostra	Resultados
LEONARDI C et al., 2012 <sup>5</sup>	Interações medicamentosas potenciais em idosas institucionalizadas	62 idosas residentes na ala 3 no ano de 2010.	Do total de 57 interações medicamentosas, sete delas foram consideradas de importante gravidade,

			apresentando risco de toxicidade para o paciente.
PASQUALOTO A et al., 2018 <sup>6</sup>	Interações entre medicamentos sujeitos a controle especial dispensados na Farmácia Distrital Centro de Porto Alegre, RS, Brasil	Prescrições de medicamentos sujeitos a controle especial de pacientes em uso concomitante de dois ou mais. Dados em frequência absoluta.	75% do total das prescrições apresentavam algum tipo de interação. Das 291 associações analisadas, 44,4% apresentavam risco forte de interação, 23,9% risco moderado e 6,5% risco leve.
BURQUE et al., 2015 <sup>7</sup>	Interações medicamentosas verificadas em um grupo de pacientes com transtorno bipolar	33 pacientes atendidos no ambulatório PROTAHBI em 2012	A maior parte foi de gravidade moderada (31), porém 5 consideradas graves e destas, 3 desencadeiam cardiotoxicidade. Os pacientes utilizavam principalmente: estabilizadores de humor (32), antipsicóticos (26) e diuréticos (16).
RASDAL RR, JAIGOBIND AS, PAULA CS, 2017. <sup>8</sup>	Interações medicamentosas envolvendo carbonato de lítio em prescrições de pacientes de uma clínica de reabilitação de Curitiba – PR	5 prescrições onde havia associação do Carbonato de Lítio e outro psicofármaco.	Foram localizadas nas prescrições analisadas 19 interações medicamentosas envolvendo carbonato de lítio. Na maior parte dos casos a conduta clínica recomendada é o monitoramento do paciente com relação à intoxicação pelo lítio e ao aparecimento de reações adversas.

Tabela 1: Estudos selecionados para a análise sistemática.

Nos estudos analisados, a interação entre o Carbonato de Lítio e outro psicofármaco foi considerada grave ou importante em todos os casos onde ocorreu. Dentre estas associações, pode-se observar que, o haloperidol foi o psicotrópico mais vezes prescrito junto ao lítio (75%). O haloperidol é um antipsicótico típico (de primeira geração), cuja farmacodinâmica consiste no bloqueio de receptores dopaminérgicos do tipo D2. Ainda que seu uso em conjunto com o Carbonato de Lítio seja frequente, pouco se conhece quanto seus efeitos adversos<sup>5,9</sup>.

O efeito colateral mais relatado é denominado de “síndrome de intoxicação”, sendo um conjunto de sintomas como astenia, e sinais, como hipertermia, tremores, espasmos. Esta síndrome tem mal prognóstico, haja vista sua relação com desenvolvimento de sequelas cerebrais, além de um aumento na intensidade dos episódios de sintomas extrapiramidais<sup>10</sup>.

Cabe destacar quanto ao risco de alterações cardiovasculares devido ao uso de haloperidol. Este medicamento promove um prolongamento do intervalo QT em trono de 15 a 30ms dependendo da dose. A sua associação com o Carbonato de Lítio pode culminar em efeitos aditivos, tendo maior probabilidade de ocorrer arritmias ventriculares, fibrilações ventriculares e morte súbita. O intervalo QT é um dado eletrocardiográfico que

demonstra a duração da sístole, sua alteração devido ao uso de psicotrópicos ainda não é bem esclarecida, todavia, acredita-se que, em pacientes com fatores de risco para eventos cardíacos tem maior probabilidade de desenvolver essas alterações no eletrocardiograma<sup>11,12,13</sup>.

A clorpromazina foi o segundo fármaco de ação no sistema nervoso central mais prescrito (50%) nos casos onde o indivíduo analisado já fazia o uso de Carbonato de Lítio. A clorpromazina é um antipsicótico de primeira geração e, assim como lítio, apresenta baixo índice terapêutico. A associação entre as duas medicações é recomendada momento que a terapêutica convencional apenas com o segundo, não atinge os resultados esperados. Todavia, essa associação entre os antipsicóticos pode promover uma exacerbação dos efeitos colaterais na maior parcela dos casos, principalmente nos sinais extrapiramidais, o que inclui: rigidez, discinesia e estupor<sup>7</sup>.

Balen e colaboradores<sup>14</sup> destacam que o uso concomitante de antagonistas dopaminérgicos D2, tais como haloperidol, clorpromazina e risperidona, pode resultar em fraqueza, discinesias, aumento dos sintomas extrapiramidais, encefalopatia e danos cerebrais. Já a sua associação com amitriptilina ou fluoxetina pode levar a um aumento do risco de desenvolvimento de síndrome serotoninérgica a qual pode ser fatal<sup>14</sup>.

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS). Neste estudo, não houveram relatos do uso deste medicamento em associação com o Carbonato de Lítio, todavia, outros três fármacos da mesma classe foram descritos, sendo eles: citalopram (25%), escitalopram (25%) e sertralina (50%). Mota e Silva Jr<sup>15</sup> em seu estudo demonstraram um alto índice de uso de ISRS, fato este que pode ser justificado devido a alta prevalência de pacientes depressivos. O uso de fármacos desta classe pode estimular o desencadeamento de um quadro condizente ao excesso de serotonina no sistema nervoso central do paciente, provocando sintomas como: boca seca, oligúria, além de maior probabilidade de cardiotoxicidade<sup>16</sup>.

Cabe ressaltar o fato de que, a maior parcela dos ISRS tem metabolismo hepático e são considerados potentes inibidores do citocromo P450/2D6, responsável pela metabolização de substâncias exógenas nos hepatócitos. Destarte, estudos indicam que, uma vez associado a antipsicóticos, como o Carbonato de Lítio, poderá ser observado nestes pacientes um aumento significativo nos níveis séricos destas drogas, o que pode agravar os sintomas extrapiramidais advindos do uso destes psicofármacos<sup>5,17</sup>.

Pode-se observar ainda um outro fármaco em uso associado com o Carbonato de Lítio de bastante importância no que cerne a interações medicamentosas, a risperidona (25%). Este psicotrópico também é da classe dos antipsicóticos e atua como antagonista de receptores dopaminérgicos (D2) e serotoninérgicos (5-HT2). Esta coadministração pode culminar em síndrome encefalopática, caracterizada por astenia, letargia, hipertermia, alterações extrapiramidais, além de um efeito hepatotóxico, percebido por um aumento das enzimas hepáticas. Destarte, é fundamental uma rigorosa monitorização destes pacientes, haja vista a potencialidade elevada de desenvolvimento de efeitos colaterais. Deve-se considerar ajustes posológicos e até a descontinuação do uso e teste com medicações alternativas a eles<sup>17</sup>.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Carbonato de Lítio é o antipsicótico de escolha em casos onde há diagnóstico de transtorno afetivo bipolar. Todavia, mesmo que esta medicação apresente alta probabilidade de melhora do quadro do paciente, devido a sua grande eficácia, ainda há muito da farmacocinética e farmacodinâmica deste fármaco a ser conhecido. Sabe-se que, o baixo índice terapêutico do mesmo é um fator de relevância, tendo em vista as consequências que uma litemia pode trazer ao paciente.

Porém, dever-se-á considerar os casos onde o paciente apresenta mais de um transtorno de comportamento, como a depressão, quadro bastante associado ao transtorno afetivo bipolar. Nestes casos, é comum a associação entre medicamentos psicoativos, o que pode gerar interações medicamentosas graves e de

alta potência em causar danos ao paciente, como sintomas extrapiramidais e síndromes clínicas potencialmente fatais.

## REFERÊNCIAS

- ZUNG S, MICHELON L, CORDEIRO Q. O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2010; 55(1): 30-7.
- KENDALL T, MORRIS R, MAYO-WILSON E, MEYER TD, JONES SH, OUD M, BAKER MR. NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder. *Lancet Psychiatry*. 2016 Apr;3(4):317-20.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-5**: Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais. 1ª ed. Porto Alegre:Artmed; 2013.
- SOUZA CD, VEDANA KGG, MERCEDES BPDC, MIASSO AI. Transtorno bipolar e medicamentos: adesão, conhecimento dos pacientes e monitorização sérica do carbonato de lítio. *Rev Latino-am Enfermagem* 2013; 21(2): 624-631.
- LEONARDI, C; CARPES, AD; BACKES, DS; COSTERANO, RGS. Interações medicamentosas potenciais em idosos institucionalizadas. *Disciplinarum Scientia*. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 13, n. 2, p. 181-189, 2012.
- PASQUALOTTO, A; BITENCOURT, PER; NIETIEDT, NA; PAULA, LF; NOGUEIRA, RO; GOMEZ, R. Interações entre medicamentos sujeitos a controle especial dispensados na Farmácia Distrital Centro de Porto Alegre, RS, Brasil. *Infarma Cien. Farm. Original*10.14450/2318-9312.v30.e3.a2018.pp146-151
- BURQUE, RK; FRANCESCONI, LP; VICTORINO, AT; MASCARENHAS, MA; CERESER, KM. Interações medicamentosas verificadas em um grupo de pacientes com transtorno bipolar. *Rev. Eletr. Farmácia*. REF-ISSN1808-0804 Vol.XII (1),11-26, 2015.
- RASDAL, RR; JAIGOBIND, AS; PAULA, CS. Interações medicamentosas envolvendo carbonato de lítio em prescrições de pacientes de uma clínica de reabilitação de Curitiba – PR. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.18, n.2, Abr. - Jun./2017 - ISSN 1518-8361.
- ANDRADE KVF, BARRETO-NETA ZD. Perfil farmacoepidemiológico das interações medicamentosas potenciais em prescrições de psicofármacos. *Rev Eletrônica Farm.* 2014;11(4):72-85.
- DRUGDIGEST**, disponível em: <<http://www.drugdigest.org/wps/portal/!ut/p/c1/dY7bDkNAF EW>> Acesso em: 20 abr. 2019.
- NACHIMUTHU S, ASSAR MD, SCHUSSLER JM . Drug-induced QT prolongation: mechanisms and clinical management. *Ther Adv Drug Saf.* 2012;3(5):241-53.
- MARTINS, N; ARAÚJO, N; SOUZA, S; CORRÊA, D; SAATKAMP, C; MAESTRI, R. Acompanhamento farmacoterapêutico de usuários de carbonato de lítio cadastrados no programa de saúde mental. *Revista Portuguesa de Enfermagem de Saúde Mental*, Nº 17, JUN.,2017.
- ISBISTER, GK; PAGE, CB. Drug inducet QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;76(1):48-57.

14. BALEN, E; GIORDANI, F; CANO, MFF; ZONZINI, FHT; KLEIN, KA; VIEIRA, MH; MANTOVANI, PC. Interações medicamentosas potenciais entre medicamentos psicotrópicos dispensados. **J Bras Psiquiatr.** 2017;66(3):172-7.
15. MOTA, DM; SILVA-JR, GG. Evidências advindas do consumo de medicamentos moduladores do apetite no Brasil: um estudo farmacoeconômico. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2012;58(1):88-94. DOI: 10.1590/S010442302012000100020.
16. SEEMAN, MV; GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, A. Use of psychotropic medication in women with psychotic disorders at menopause and beyond. **Curr. Opin. Psychiatry.** 2018. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000410.C
17. Cordioli AV (organizador) et al. **Psicofármacos.** Consulta Rápida. 3 ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.695p.