



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Efeitos colaterais dermatológicos e renais carbonato de lítio: revisão de literatura

Jônatas Costa Vilela Dourado

Salvador (Bahia), 2012



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



Monografia

Efeitos colaterais dermatológicos e renais carbonato de lítio: revisão de literatura

Jônatas Costa Vilela Dourado

Professor-orientador: **Ângela Marisa de Aquino Scippa**

Monografia de conclusão do componente curricular MED-B60, do currículo médico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA
UNIVERSITÁRIA DE SAÚDE, SIBI – UFBA**

D739 Dourado, Jônatas Costa Vilela

Efeitos colaterais dermatológicos e renais do carbonato de lítio:
revisão de literatura / Jônatas Costa Vilela Dourado. – Salvador,
2012.

24f.

Orientador: Profa. Ângela Marisa de Aquino Scippa

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade
Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2012.

1. Psiquiatria. 2. Dermatologia. 3. Lítio. I. Dourado, Jônatas
Costa Vilela. II. Universidade Federal da Bahia. III. Título.

CDU 616.89

Monografia: Efeitos colaterais dermatológicos e renais do carbonato de
lítio: revisão de literatura. **Jônatas Costa Vilela Dourado**
Professor-orientador: **Ângela Marisa de Aquino Scippa**

COMISSÃO REVISORA

MEMBROS TITULARES

- Célia Nunes Silva (Presidente), Professora da FMB-UFBA;
- Eduardo Pondé de Sena, Professor da FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia aprovada pela Comissão, e julgada apta à apresentação pública no III Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do registro final do conceito (apto), pela coordenação do Núcleo de Formação Científica. Chefia do Departamento de Medicina da FMB-UFBA.

Salvador (Bahia), 2012

"Mil poderão cair ao seu lado, dez mil à sua direita, mas nada o atingirá."

Bíblia Sagrada, Salmo 91:7

AGRADECIMENTOS

- Sou grato a Deus, em primeiro lugar, por permitir minha existência. Grato a minha família que tem me amado desde sempre. Grato a minha orientadora Ângela Scippa por toda a paciência e carinho. Grato a todos os professores dessa faculdade, sobretudo aos de psiquiatria, por todo apoio.

ÍNDICE

| | |
|-------------------------|-----------|
| I. RESUMO | 2 |
| II. INTRODUÇÃO | 3 |
| III. OBJETIVOS | 8 |
| IV. METODOLOGIA | 9 |
| V. RESULTADOS | 10 |
| VI. CONCLUSÃO | 17 |
| VII. REFERÊNCIAS | 19 |

I. RESUMO

O lítio, um cátion monovalente, é a droga de escolha na terapia do transtorno bipolar (TB). Seu uso na Medicina começou no século XIX e desde então, seus benefícios terapêuticos têm sido descritos. Entretanto, apesar da sua eficácia reconhecida, sabe-se que ele é um elemento capaz de causar uma série de eventos adversos em vários sistemas, o que contribui para a descontinuação do tratamento. Dentre os diversos efeitos colaterais que ele pode provocar, estão as alterações renais e dermatológicas. Sua toxicidade renal inclui distúrbio na capacidade de concentração urinária e natriurese, acidose tubular renal, nefrite túbulo-intersticial, evoluindo para doença renal crônica, hipercalcemia e diabetes *insipidus* nefrogênico, este o mais freqüente deles. A nefropatia crônica correlaciona-se com a duração do uso de lítio. Deve-se ter como padrão o hábito de se pedir exames laboratoriais no acompanhamento do paciente para se investigar problemas renais, antes e durante a terapia com o lítio.

Apesar dos efeitos colaterais dermatológicos ocorrerem com freqüência, existem poucos estudos controlados, investigando a prevalência e a fisiopatologia desses efeitos relacionados com a litioterapia. Da mesma forma, os mecanismos pelos quais o lítio induz mudanças na pele ainda não foram estabelecidos, sendo que duas dermatoses mais prevalentes relacionadas com ele são a acne e a psoríase. No presente trabalho, abordaremos a patogênese, a apresentação clínica, os aspectos histopatológicos e o tratamento da nefrotoxicidade e das alterações dermatológicas induzidas pelo lítio.

Palavras-chave: lítio, transtorno bipolar, nefrotoxicidade, efeitos dermatológicos lítio, revisão.

II. INTRODUÇÃO

Histórico

O lítio (do grego *litheos*, pedra) foi descoberto por Arfwedson em 1817 e só foi isolado em 1855 por Bunsen e Mattiessen. Seu uso na Medicina não é recente e em 1859, sua eficácia e segurança eram preconizadas no tratamento da gota. Até o início do século XX não se conhecia a toxicidade desse elemento, sendo usado largamente, inclusive para substituição do sódio em dietas hipossódicas, no tratamento de hipertensão arterial (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O seu uso na Psiquiatria teve início quando John Cade administrou lítio a cobaias em um experimento e observou que os animais desenvolviam letargia profunda, embora permanecessem vigies. Em 1949, Cade utilizou lítio em pacientes psiquiátricos que apresentavam mania, esquizofrenia e melancolia. Os pacientes com mania melhoraram e não houve resultados nos outros pacientes. Não houve controle dos níveis plasmáticos, sendo o ajuste das doses feito por observação clínica.

Em 1954, o psiquiatra Moergen Schou iniciou o uso de dosagens plasmáticas no controle do tratamento com lítio, possibilitando sua prescrição segura em Psiquiatria, principalmente no tratamento de transtornos de humor. (MÁRMOL, 2005). Em 1970, a Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) aprovou a utilização do lítio no tratamento de mania aguda e em 1974, para a terapia de manutenção e profilaxia de pacientes com TB (JAFFERANY, 2008).

Farmacocinética

O lítio é um cátion monovalente que substitui prontamente o sódio, o potássio, o magnésio e o cálcio. Seu número atômico é 3 e seu peso atômico é de 6,939. É administrado sob a forma de carbonato de lítio, embora esteja disponível como

sulfato, acetato, cloreto, urotato e citrato. Embora exista no corpo humano, sua função é ainda desconhecida (ORTEGA, 2006).

O lítio é absorvido completamente em aproximadamente oito horas e sua concentração sanguínea máxima é observada duas a quatro horas após ingestão. Não se liga a proteínas plasmáticas, apresentando-se livre no sangue. Sua passagem pela barreira hematoencefálica é lenta e a concentração no líquido raquidiano é 40% a 50% da concentração do plasma (FORESTER, 2008).

O lítio é excretado quase exclusivamente pelos rins (95%). Oitenta por cento é reabsorvido nos túbulos contorcidos proximais (através da bomba de sódio) e na alça de Henle. Como não há reabsorção nos túbulos contorcidos proximais, diuréticos que agem nesse local, como os tiazídicos, não facilitam sua excreção. Sua meia-vida de eliminação é de 24 a 48 horas (variando para mais em pacientes idosos). (LIMA, 2005).

Farmacodinâmica

O lítio reduz a disponibilidade do precursor bifosfato de fosfatidilinositol (PIP_2), inibindo dessa forma a produção dos segundos mensageiros trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). Dessa forma, em concentrações terapêuticas, o lítio altera o funcionamento de vários sistemas neurotransmissores, como o noradrenérgico e o serotoninérgico. Ele também torna maior a disponibilidade do substrato triptofano para a síntese de serotonina (5-HT). (MÁRMOL, 2008).

Os primeiros estudos documentaram os efeitos do lítio sobre muitos sistemas neuromoduladores e neurotransmissores, incluindo os monoaminérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos e gabaérgicos. Evidências indicam que o lítio tem efeito direto sobre a transmissão neural glutamatérgica também. Algumas linhas de evidência sugerem que o lítio altera a excitabilidade neural do hipocampo. Esses efeitos sobre a transmissão sináptica do hipocampo são de particular relevância para

o tratamento do TB, visto que o hipocampo é um componente-chave do sistema límbico e está implicado na regulação emocional, na cognição e na memória. Assim, uma sinalização disfuncional no hipocampo pode contribuir para alguns transtornos comportamentais presentes no TB (SCHLOESSER *et al.*, 2012).

Estudos sugerem que o lítio exerce efeitos neurotróficos e neuroprotetores, além de ativar relevantes cascatas de sinalização intracelular. Alguns estudos mostram que o lítio tem a capacidade de reverter a atrofia dendrítica hipocampal, aumentando o volume do hipocampo, o qual tem a tendência de atrofiar em pacientes com TB (SCHLOESSER *et al.*, 2012).

Indicações

Antes do início do tratamento, faz-se uma avaliação no paciente, clínica e laboratorial, com o intuito de se identificar possíveis situações de risco. Algumas indicações do carbonato do lítio são empregadas no tratamento do TB, como na mania aguda e na fase de manutenção (profilática), para prevenir ou diminuir a intensidade dos episódios subsequentes. Outras indicações o incluem como potencializador de antidepressivos (ADs), além do uso em casos de transtornos de agressividade, transtorno do estresse pós-traumático e transtorno de conduta em crianças. (FLINDLING, 2010).

O lítio é usado como monoterapia ou associado a outras drogas, como medicamento no manejo de episódios agudos de mania e depressão no TB I e II. Além de seu uso nos episódios agudos, também é utilizado na manutenção da terapia do TB tipo I e II. Na mania aguda, utilizado como terapia de primeira linha, de um modo geral o lítio é tão eficaz quanto os antipsicóticos atípicos, apesar de na prática clínica não ser usado isoladamente em quadros graves de mania. Nesse sentido, pesquisas revelam que a olanzapina, um antipsicótico atípico, foi significativamente mais eficaz que o lítio no tratamento agudo de mania. (YATHAM *et al.*, 2009).

Em episódios agudos de depressão bipolar, pode ser utilizado como terapia de primeira linha, em combinação com ADs como bupropiona ou paroxetina. Não obstante, drogas como o lítio, lamotrigina, divalproex e olanzapina, são eleitas como de primeira linha na manutenção da terapia do TB. Um estudo de dois anos comparou dois grupos de pacientes que continuaram ou descontinuaram o uso do lítio após um extenso período de estabilidade clínica em monoterapia. A continuação do lítio foi associada a um risco de quase cinco vezes mais baixo de recorrência. Os autores concluíram que a descontinuação do lítio no TB depois de uma monoterapia bem-sucedida não é aconselhável (YATHAM *et al.*, 2009).

O foco da terapia em longo prazo para pacientes com TB II é a prevenção de episódios depressivos. A prática clínica em termos de monitorização poderia ser melhorada. Em uma pesquisa de dois anos, apenas 40% dos pacientes receberam requisição para dosagem de lítio sérico e 39% para teste de função da tireóide. Essa avaliação deveria se estender ao quadro geral dos pacientes. De fato, um estudo transversal, comparando pacientes com TB e controles, descobriu que níveis séricos de glicose, VLDL e triglicerídeos foram superiores e que os níveis de HDL foram menores em pacientes com TB (YATHAM *et al.*, 2009).

Contra-indicações

Pacientes com história de insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, doença do nódulo sinoatrial, e hipersensibilidade ao lítio não devem fazer seu uso. Evitar também uso concomitante com sibutramina, ADs tricíclicos, antipsicóticos e moduladores da serotonina, para evitar síndrome serotoninérgica (COHEN *et al.*, 1994).

Efeitos colaterais

Existe uma dificuldade no uso terapêutico do lítio, pois doses consideradas eficazes são próximas das doses tóxicas. Oitenta por cento dos pacientes tratados com lítio

apresentam algum tipo de efeito adverso. Esses efeitos indesejáveis acometem alguns sistemas como o Sistema Nervoso Central (distúrbios cognitivos, neurológicos, extrapiramidais, letargia, alteração do nível de consciência, síndrome neurotóxica irreversível - SILENT, entre outros); Trato Gastrointestinal (anorexia, náuseas, vômitos), Aparelho Cardiovascular (alterações do ECG, arritmias cardíacas, BAV total e morte súbita), Sistemas Endócrino e Metabólico (diminuição dos hormônios tireoidianos, bócio, aumento dos níveis de TSH, hipertireoidismo, hipercalcemia), Sistema Hematopoiético (leucocitose, com neutrofilia) e Pele (acne, psoríase, *rash* maculopapular, foliculite, alopecia), Aparelho Urinário (poliúria, polidipsia, síndrome nefrótica e *diabetis insipidus* (PABLO, 2008; GELEMBERG *et al.*, 1989; SAKARCAN *et al.*, 2008).

Entretanto, devido a escassez de dados sobre aspectos específicos desses efeitos adversos, daremos ênfase, neste trabalho, aqueles referentes a Dermatologia e Nefrologia.

III. OBJETIVOS

Confeccionar uma revisão clássica sobre o lítio com ênfase nos seus efeitos colaterais renais e dermatológicos.

IV. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão clássica de literatura em que foram selecionados artigos que indicam que existe causalidade entre o uso de carbonato de lítio e efeitos nefrotóxicos e dermatológicos, de maneira aguda e crônica. Tópicos como prevalência, histologia, fisiopatologia, fatores de risco e tratamento foram descritos nesse trabalho.

O trabalho consistiu em uma extensa pesquisa sobre temas relacionados ao carbonato de lítio nos bancos de dados *CAPES*, *PUBMED* e *SCIELO*, além da consulta de livros.

Foram usadas as seguintes palavras-chave na busca de artigos: “lítio”, “lithium”, “lithium nephrotoxicity”, “lithium dermatologic”, “lithium toxicity”, “lithium carbonate”, “lithium intoxication”, “lithium bipolar disorder”, “lithium pharmacodynamics”, “lithium pharmacokinetics”, “lithium contraindications”, “lithium adverse effects”, “canmat”, “lithium hypercalcemia”, “lithium psoriasis”.

Apenas os artigos disponíveis em inglês, espanhol e português publicados até agosto de 2012 foram usados para esta revisão. Não foram usados outros critérios de inclusão ou exclusão.

V. RESULTADOS

4.1 Efeitos colaterais renais

No que diz respeito a efeitos colaterais que acometem os rins, dentre eles estão o prejuízo à função tubular (destacando-se o desenvolvimento do diabetes *insipidus* nefrogênico (DIN) e acidose tubular renal), nefropatia e hipercalcemia induzida pelo lítio (GRUNFELD *et al.*, 2009). A forma de lesão renal mais prevalente induzida pelo lítio, que leva ao DIN, consiste na incapacidade de concentração de urina, sendo de caráter recuperável quando no começo e com a interrupção do tratamento, se tornando irreversível com a utilização contínua. O paciente pode cursar com poliúria e polidipsia, acometendo 20% a 40% dos casos, caracterizando o quadro clínico do DIN (CHMIELNICKA e NASIADEK, 2003; GRUNFELD *et al.*, 2009). Em termos de metabolismo mineral, o lítio compete com os íons de sódio, magnésio, potássio, deslocando-os de seus sítios intracelulares. (WINCHESTER, 1983).

Os mecanismos moleculares não estão bem estabelecidos sobre a diurese hídrica e natriurese induzidas pelo lítio. Um estudo feito com pacientes hígidos que fizeram uso de carbonato de lítio por quatro semanas demonstrou redução significativa na expressão de canais de água, aquaporinas 2 (AQP2), nas membranas apicais do ducto coletor e na capacidade de concentração urinária estimulada pela arginina-vasopressina (AVP). Como resultado, o lítio acaba se concentrando no meio intracelular, tornando a célula menos responsiva aos hormônios aldosterona e AVP.

Outra hipótese para explicar a patogênese do DIN é que o lítio pode induzir a expressão da enzima ciclo oxigenase 2 (COX-2) na medula renal. Tanto a COX-1 como a COX-2 são expressas nos rins e as prostaglandinas sintetizadas por elas podem desempenhar um importante papel na poliúria induzida pelo lítio. O

tratamento é feito com a Amilorida, pois esse fármaco impede que o lítio entre na célula principal do ducto coletor (MCKNIGHT *et al.*, 2012).

A acidose tubular renal decorrente é resultante do uso prolongado do lítio, (acidose metabólica hiperclorêmica). É provável que tal condição resulte da diminuição da excreção de prótons pelo ducto coletor (OKTEM *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A característica histopatológica da nefrite túbulo-intersticial induzida por lítio é de fibrose intersticial cortical e medular e atrofia tubular. Podem ocorrer, de maneira menos frequente, acometimento glomerular, proteinúria e síndrome nefrótica. Por outro lado, pacientes que fazem uso prolongado de lítio cursam com glomerulosclerose focal e segmentar, além de glomerulosclerose global com uma surpreendente prevalência. Foi observado que pacientes que tiveram lesão mínima se recuperavam com a retirada do lítio, evidenciando tal relação etiológica (OKTEM *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Dentre os fatores de risco para nefropatia induzida por lítio, o principal é a duração da administração da droga. Outros fatores de risco são uso concomitante com outras drogas nefrotóxicas, idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, DM e hiperparatireodismo. Os mecanismos da patogênese da nefropatia por lítio não são muito bem compreendidos. O que se sabe é que o lítio tem um papel modulador na via do inositolmonofosfato, com respectiva redução dos níveis de inositol e inibição do ciclo celular. Desse modo, o lítio acaba se acumulando nas células do néfron distal, sendo assim possivelmente responsável pela lesão túbulo-intersticial crônica (GRUNFELD *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Sabe-se hoje que, existe uma relação entre nefropatia por lítio e doença renal crônica, sendo evidenciada de maneira lentificada, no curso de 10 a 20 anos de uso. No curso do tratamento é primordial que a função renal seja seguida. Com isso, se chega a um

dilema caso haja alteração da função renal em pacientes com transtorno de humor em uso de lítio, porque é reconhecidamente sabido que o lítio reduz o risco de suicídios. Logo, deve haver uma avaliação cuidadosa com o paciente e a possibilidade de se mudar o estabilizador de humor, deve ser medida de forma bastante criteriosa, se assim for necessário, o psiquiatra, o nefrologista, o paciente, e sua família podem avaliar juntos (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Há uma hipercalcemia comprovadamente induzida pelo lítio. Descrita pela primeira vez em 1973, a hipercalcemia difere daquela atribuída ao hiperparatireoidismo, cujos valores séricos de paratormônio (PTH) estão elevados. Alterações variáveis são encontradas nos níveis séricos do íon cálcio. Em pacientes com insuficiência renal, observou-se que esse aumento é mais pronunciado do que naqueles cuja função renal está preservada. Foi descrito também que o hiperparatireoidismo é mais frequente em pacientes que fazem uso crônico de lítio em relação à população geral (LEHMANN *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

O mecanismo fisiopatológico pelo qual o lítio induz o hiperparatireoidismo também não é bem compreendido. Uma das teorias é que o lítio interfere na transdução de sinal transmembrana que ocorre na interação do íon de cálcio com seu receptor, o que leva a uma indução da redução no ponto de ajuste para a secreção de PTH. Há uma droga chamada cloridrato de cinacalcet, que é uma substância calcimimética, um ativador alostérico do receptor sensível do canal de cálcio. Ela reduz modestamente os níveis séricos do PTH e diminui ou normaliza os níveis dos íons de cálcio. A interação entre o cinacalcet, lítio e o receptor do cálcio ainda não está totalmente esclarecida, tornando necessários estudos para se esclarecer os mecanismos envolvidos. Seu uso por ser feito em pacientes com doença multiglandular (LEHMANN *et al.*, 2012; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Existe uma grande semelhança entre hipercalcemia induzida pelo lítio e a hipercalcemia familiar hipocalciúrica. A curto prazo, quando se descontinua o lítio, não se observa redução dos níveis séricos do cálcio, o que não é surpreendente, pois ocorrem lesões anatômicas nas glândulas paratireóideas, levando ao hiperparatireoidismo. Em dois terços dos casos, ocorrem adenomas individuais e no outro terço, hiperplasia multiglandular. Como tratamento, a ablação de adenoma individual geralmente leva à normocalcemia, mesmo nos pacientes que continuam com o uso do lítio. Em pacientes com doença multiglandular, a cirurgia não está indicada por ser tecnicamente perigosa e o risco não justificar o possível benefício (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

4.2 Efeitos colaterais dermatológicos do lítio

Apesar de seu uso generalizado resultar em efeitos colaterais dermatológicos, surpreendentemente, pouquíssimos estudos controlados tem abordado a prevalência de efeitos colaterais cutâneos relacionados com a terapia de lítio, havendo uma necessidade de revisões sistemáticas sobre esse assunto. Em contraste com os efeitos secundários a toxicidade aguda de lítio, a maioria dos efeitos adversos cutâneos ocorre em níveis séricos terapêuticos (JAFFERANY, 2008).

Efeitos colaterais cutâneos foram primeiramente descritos em 1968, por Callaway *et al.* que relataram cinco casos de erupção cutânea induzida pelo lítio. Pápulas acneiformes, foram descritas por Kusumi, em 1971. Um ano depois, Carter documentou psoríase como outro efeito colateral cutâneo do lítio em três pacientes, (CARTER, 1972). Desde então, uma grande variedade de efeitos colaterais cutâneos têm sido relatados, desde erupções acneiformes, dermatite esfoliativa, pitiríase versicolor, doenças pruriginosas, erupção eritematosa maculopapular, psoríase e outros.

A taxa de prevalência relatada de tais efeitos adversos varia de 3% a 34%. Em 1983, Sarantidis e Waters (SARANTIDIS E WATERS, 1983) realizaram o primeiro estudo controlado para examinar o efeito cutâneo do lítio. Eles descobriram que os pacientes tratados com lítio eram mais propensos a desenvolver afecções cutâneas secundárias que os controles (Chan *et al.*, 2000). Em 2000, Chan *et al.*, fizeram um novo estudo controlado e houve uma prevalência maior (45%) de reações cutâneas nos pacientes em terapia com o lítio, do que naqueles do estudo de Sarantidis e Waters (34%). Em ambos os estudos, a prevalência no sexo masculino é maior que no feminino. Erupção acneiforme foi mais comum em pacientes entre 20 e 30 anos, e psoríase, em seus 50 anos (YEUNG E CHAN, 2004).

A maioria dos efeitos adversos cutâneos do lítio ocorre em níveis séricos terapêuticos, em contraste com o que acontece com os efeitos que acometem o sistema nervoso. O lítio pode desenvolver dermatoses, induzir, precipitar ou agravar as doenças pré-existentes na pele. Além disso, o lítio pode tornar as condições existentes na pele, resistentes à terapia atual. No geral, as duas dermatoses mais prevalentes relacionadas com o lítio são a acne e a psoríase (YEUNG E CHAN, 2004).

Acne com erupção acneiforme estão entre os efeitos secundários mais comuns observados em pacientes em tratamento com lítio. Tem sido relatado que o lítio predispõe a exarcebação da acne ou piora a já pré-existente. As mulheres são mais afetadas que os homens. Pacientes com história passada ou familiar de acne são mais predispostos ao desenvolvimento de uma erupção. Fisiopatologicamente, isso se dá pela capacidade do lítio de aumentar a circulação de neutrófilos. O tratamento de lesões acneiformes inclui o uso tópico de ácido salicílico ou tretinoína (JAFFERANY, 2008).

Os mecanismos em que o lítio induz mudanças na pele ainda não foram estabelecidos. A psoríase tem sido associada a um possível defeito na cascata do AMPc. Com isso, percebeu-se que a pele psoriática tem uma concentração menor de AMPc. Essa redução leva a proliferação de queratinócitos, atividade fagocítica de neutrófilos. No entanto, não houve prova objetiva desses dados nas últimas décadas. O lítio também age inibindo a síntese de prostaglandina e modifica o perfil de citocinas como o interferon-gama e a interleucina-2 na psoríase. Além disso, o lítio eleva os níveis séricos de neutrófilos e promove a liberação lisossomal de leucócitos. De fato, erupção acneiforme, foliculite e psoríase pustulosa são achados patológicos de infiltração neutrofílica na epiderme. As mesmas mudanças podem também contribuir para dermatite herpetiforme e pênfigo relatados em pacientes predispostos a receber lítio (BRAUCHLI ET *et al.*, 2009).

Mecanismos sugeridos incluem o papel do lítio na regulação do sistema de segundo mensageiro e na alteração de proteínas G e sua capacidade de transdução de sinais no interior da célula. O papel do lítio na inibição da adenil ciclase e no inositol monofosfatase leva à redução dos níveis de monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) e de inositol que, juntamente com o efeito inibitório do lítio em uma proteína quinase, a GSK-3, leva a neutrofilia. A redução de AMPc também tem sido proposta para conduzir a proliferação de queratinócitos, aumento de quimiotaxia, e a atividade fagocitária, fatores normalmente envolvidos na patogênese de erupções acneiformes, erupção psoriasiforme, psoríase pustulosa, e outras condições caracterizadas por infiltração neutrofílica (JAFFERANY, 2008).

Outros acometimentos incluem os transtornos capilares. A perda de cabelo é uma condição comum observada, sobretudo em mulheres, em pacientes em uso do lítio. Outra associação feita com o uso do lítio é a Doença de Darier ou ceratose folicular que é uma genodermatose autossômica dominante caracterizada por erupções simétricas de pápulas ceratóticas marrom-avermelhadas em áreas de seborréia pelo

corpo, mais comuns no tórax, pregas nasolabiais e couro cabeludo. Foram relatadas alterações das unhas como onicomadese, que é uma condição caracterizada por espontânea separação da unha com o leito ungueal, além do envolvimento psoriático ungueal. Erupção maculopapilar, foliculite, hidradenite supurativa, lesões de mucosas, dermatoses papuloescamosas, infecção cutânea viral, dermatite seborreica, dentre outras. Entretanto, os dados relatados são escassos e não revelam a real prevalência desses efeitos (CHAN *et al.*, 2000).

VI. CONCLUSÃO

O lítio é uma droga de primeira linha no tratamento do TB I e II e embora seja uma droga usada de maneira extremamente frequente na Psiquiatria, muitas questões quanto ao seu mecanismo de ação, efeitos adversos e toxicidade ainda não foram totalmente elucidadas. Seu uso deve ser feito com relativo cuidado, em pacientes com problemas renais, naqueles que fazem uso freqüente de antiinflamatórios não hormonais e nos portadores de dermatoses, dentre outros.

No que diz respeito ao acometimento renal, sabemos que o uso crônico do lítio pode trazer o desenvolvimento de DIN, acidose tubular renal, nefropatia, hipercalcemia, e IRC. De maneira semelhante, embora os efeitos colaterais causados à pele do paciente em uso crônico do lítio sejam frequentes, não existem muitos estudos controlados abordando sua prevalência. Nesses casos, geralmente esses efeitos adversos se dão em níveis séricos terapêuticos. As duas dermatoses mais prevalentes relacionadas com ele são a acne e a psoríase. Outros achados estão relatados na literatura, tais como perda de cabelo, Doença de Darier (ceratose folicular), onicomadese, erupção maculopapilar, foliculite, hidradenite supurativa, lesões de mucosas, dermatoses papuloescamosas, infecção cutânea viral, dermatite seborreica, dentre outras.

Esse estudo tentou compilar achados na pouca literatura que existe sobre efeitos colaterais renais e cutâneos em pacientes que fazem uso do lítio. Dessa forma, fica ainda mais clara a necessidade de mais estudos sobre o uso do lítio na Psiquiatria e seus efeitos colaterais a curto, médio e longo prazo nos diversos sistemas.

Ressaltamos que, os dados aqui pesquisados sobre alterações renais e dermatológicas induzidas pelo uso do lítio, fazem parte de um projeto global desenvolvido no CETHA-UFBA sobre os efeitos do lítio nos diversos sistemas. Dados semelhantes já

foram coletados sobre os efeitos colaterais do lítio com os sistemas endócrino e o sistema nervoso central e periférico.

Espera-se que no futuro, a melhor compreensão dos mecanismos de ação do lítio e a realização de estudos de farmacogenética possam ajudar na triagem de pacientes que se beneficiem do uso do lítio, com menor risco de efeitos colaterais nos diversos aparelhos e sistemas.

VII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NERY-FERNANDES, F ; QUARANTINI, L. ; Galvão de Almeida , A ; Rocha MV ; Kapczinski, F ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. .Lower rates of comorbidities in euthymic bipolar patients. The World Journal of Biological Psychiatry **JCR**, v. 28, p. 1-6, 2009.
2. Hector J. Duenas, ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. .Effectiveness of antidepressants in the treatment of major depressive disorder in latinamerica. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice **JCR**, v. 11, p. 129-139, 2007.
3. Araújo, Leandro Carvalho ; NERY-FERNANDES, F ; QUARANTINI, Lucas ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. .Neurotoxicidade persistente secundária ao uso do lítio: relato de caso.. Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo) **JCR**, v. 28, p. 163, 2006.
4. NERY-FERNANDES, F ; SILVEIRA, V. P. ; QUARANTINI, L. ; COUTINHO, D. ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. .Agranulocitose reversível induzida por clozapina. Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo) **JCR**, v. 22, p. 162, 2006.
5. MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. . Bases Biológicas dos Transtornos Psiquiátricos (Resenha de Livro). Revista Brasileira de Psiquiatria: 2000, 22 (3) 149-150.. Revista Brasileira de Psiquiatria (São Paulo) **JCR**, v. 22, n. 3, p. 149-150, 2000.

6. Amanda Galvão de Almeida ; Fernando KratzGazalle ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. ; Flávio Kapczinsk . Tratamento do Transtorno Bipolar: Fase de Manutenção. In: Eduardo Pondé de Sena, Angela M.A Miranda-Scippa, Lucas de Castro Quarantini, Irismar Reis de oliveira. (Org.). Irismar Psicofarmacologia Clínica. 3 ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2010, v. 1, p. 323-337.
7. MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. ; QUARANTINI, Lucas . Tratamento de Manutenção do Transtorno Bipolar. In: Grimberg, Luis Paulo; Delporto Katia Odone; DelportoJose Alberto. (Org.). Transtorno Bipolar. Farmacologia Clínica e Tterapêutica. São Paulo: Atheneu, 2009, v. 1, p. -.
8. MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. ; OLIVEIRA, I. R. . Antidepressivos. In: Penildon Silva. (Org.). Farmacologia. 6 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2002, v. , p. -.
9. MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. ; TANAJURA, D. ; ANDRADE, M. Q. ; SAMPAIO, A. S. ; ALMEIDA, A. G. ; JESUS, R. S. ; NEVES, S. C. . Distúrbios Metabólicos Associados ao uso de Antipsicóticos. In: XIII Congresso Brasileiro de Medicina Psicossomática, 2002, Salvador Bahia, 2002.
- 10.de SENA, E. P. ; MIRANDA-SCIPPA, Â. M. A. ; QUARANTINI, Lucas ; de OLIVEIRA, Irismar Reis . Manual de Psicofarmacologia Clínica. Rio de Janeiro: Med Books, 2010 (Livro).

11. Lee S. Cohen, MD; J. M. Friedman, MD, PhD; James W. Jefferson, MD; E. Marshall Johnson, PhD; Myra L. Weiner. A Reevaluation of Risk of In Utero Exposure to Lithium. *PhD JAMA*. 1994;271(2):146-150.
12. A.J. Gelemborg, J.A. Carroll, M.G. Baudhuin, J.W. Jefferson, J.H. Greist The meaning of serum lithium levels in maintenance therapy of mood disorders. A review of literature *J. Cl. Psychiat.*, 50 (1989), pp. 17–22 (suppl)
13. Abdullah Sakarcan, David B. Thomas, Kevin P. O'Reilly and Robert W. Richards, Lithium-induced nephrotic syndrome in a young pediatric patient, 8 Medical Park, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Nephrology, Columbia, SC 29203, USA
14. Mohammad Jafferany, MD Lithium and skin: dermatologic manifestations of lithium therapy, *International Journal of Dermatology* 2008
15. Brent P Forester^{a,b}, Chelsea T Finnc, Yosef A Berlowa^b, Megan Wardrop^c, Perry F Renshaw^{b,c} and Constance M Moore^{b,c}, Brain lithium, N-acetyl aspartate and myo-inositol levels in older adults with bipolar disorder treated with lithium: a lithium-7 and proton magnetic resonance spectroscopy study, *Bipolar Disorders* 2008: 10: 691–700
16. Muralidharan Suganthia, Gopalakrishnan Sangeethaa, Chellakan Selvanesan Benson^a, Somasundaram Dinesh Babua, Anandhan Sathyavathya, Sivakumar Ramados^b, Bhaskaran Ravi Sankara, In vitro mechanisms involved in the regulation of cell survival by lithium chloride and IGF-1 in human hormone-dependent breast cancer cells (MCF-7), *Toxicology Letters* 214 (2012) 182– 191

- 17.L. Domínguez Ortega, o. Medina ortiz¹, s. Cabrera García-Armenter, Intoxicación con litio, *An Med Interna (Madrid)* 2006; 23: 441-445
- 18.Susan W.Lehmann a,n, JanetLee b, Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: What do we know?, *Journal of Affective Disorders*
- 19.Yolanda B. Brauchli, PhD, MSc,* Susan S. Jick, DSc, Fran0ois Curtin, MD,p and Christoph R. Meier, PhD, MSc, Lithium, Antipsychotics, and Risk of Psoriasis, *Journal of Clinical Psychopharmacology & Volume* 29, Number 2, April 2009
- 20.Frederic Mármol, Litio: 55 años de historia en el tratamiento del trastorno bipolar, *Med Clin (Barc)*. 2006;127(5):189-95
- 21.Robert J. Schloesser¹, Keri Martinowich² and Hussein K. Manji, Mood-stabilizing drugs: mechanisms of action, *Trends in Neurosciences* January 2012, Vol. 35, No. 1
- 22.Carl E. Petersen, D.O., LCDR, MC, USN,¹ Sandra Amaral, M.D., MHS,² and Emily Frosch, M.D.³, Lithium-Induced Nephrotic Syndrome in a Prepubertal Boy, *Journal Of Child And Adolescent Psychopharmacology* Volume 18, Number 2, 2008
- 23.Yatham LN, Kennedy SH, Schaffer A, Parikh SV, Beaulieu S, O_Donovan C, MacQueen G, McIntyre RS, Sharma V, Ravindran A, Young LT, Young AH, Alda M, Milev R, Vieta E, Calabrese JR, Berk M, Ha K, Kapczinski F. Canadian Network for Mood and Anxiety

- Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2009. *Bipolar Disord* 2009; 11: 225–255. a 2009
24. Jobson Lopes de Oliveira, Geraldo Bezerra da Silva Júnior, Krasnalhia Livia Soares de Abreu, Natália de Albuquerque Rocha, Luiz Fernando Leonavicius G. Franco, Sônia Maria Holanda Almeida Araújo, Elizabeth de Francesco Daher, Nefrotoxicidade por lítio, *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56(5): 600-6
25. Rebecca F McKnight, Marc Adida, Katie Budge, Sarah Stockton, Guy M Goodwin, John R Geddes, Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis, *Lancet* 2012; 379: 721–28
26. Henry H.L. Chana ,*, Yun-kwok Wingb, Robin Sua, Charlotte Van Krevela, Sing Leeb, A control study of the cutaneous side effects of chronic lithium therapy, *Journal of Affective Disorders* 57 (2000) 107–113
27. G. Campisi, A. M. Florena, V. Franco², E. Coccia, L. Lo Muzio, Oral lichenoid drug reaction by lithium in a patient with bipolar disorder, *J Oral Pathol Med* (2005) 34: 124–6
28. Mohammad Jafferany, MD, Lithium and Psoriasis: What primary care and family physicians should know, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10 (6)

29. Glen s. Markowitz et al, Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 11: 1439–1448, 2000
30. Jean-Pierre Grünfeld and Bernard C. Rossier, Lithium nephrotoxicity revisited, Grünfeld, J.-P. & rossier, B. C. *Nat. Rev. Nephrol.* 5, 270–276 (2009)
31. Jadwiga Chmielnicka* and Marzenna Nasiadek, The trace elements in response to lithium intoxication in renal failure, *Ecotoxicology and Environmental Safety* 55 (2003) 178–183