

A UTILIZAÇÃO DO LÍTIO NO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR E SEUS EFEITOS ADVERSOS, EVIDENCIANDO A ATAXIA CEREBELAR

*Rejane Conceição Santana**
*Loane Viana Marques Neves***
*Robson Paixão Souza****

* Professora do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia. E-mail: rejbio@hotmail.com

** Graduanda do curso de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

*** Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal da Bahia.

Resumo: O transtorno afetivo bipolar trata-se de uma condição psiquiátrica que envolve episódios de alteração de humor (depressão ou mania). A etiologia da doença ainda não é conhecida, mas muitos estudos apontam para a existência de disfunções complexas, incluindo alterações nos receptores e nos pós-receptores de neurotransmissores. Como tratamento dessa patologia, existem várias classes de medicamentos que são utilizados pela área médica, no entanto, o lítio ainda é o mais utilizado, apesar de seus efeitos colaterais serem frequentemente relatados na literatura, podendo trazer consequências graves ao paciente portador de Transtorno afetivo bipolar. O artigo trata-se de uma revisão de literatura com base nos sites Pubmed, Medline, Lilacs e Scielo, incluindo artigos compreendidos entre o período de 1998 a 2009. O objetivo do artigo é esclarecer sobre um dos efeitos adversos mais comuns observados na utilização do lítio durante o tratamento do distúrbio bipolar: a ataxia cerebelar.

Palavras-chave: Distúrbio Bipolar; Mania; carbonato de lítio; ataxia; neurotoxicidade.

Abstract: The bipolar affective disorder is a psychiatric condition that involves episodes of change in mood (depression or mania). The etiology of the disease is not properly known, but many studies point to the existence of complex disorders, including changes in receptor and post-receptors of neurotransmitters. As treatment of this pathology, there are several classes of medicines that have been used as therapeutic strategies to address major problems that the patient is exposed to. Within the area of drug therapy, lithium is still used the most, although side effects are often observed in the literature, they may bring serious consequences to the patient of Bipolar affective disorders. The present article is a literature review based on sites Pubmed, Medline, Lilacs and Scielo, including articles between the period from 1998 to 2009. The aim is to clarify one of the most common adverse effects in the use of lithium in the treatment of bipolar disorder: the cerebellar ataxia.

Keywords: Bipolar disorder; Mania; lithium carbonate; ataxia; neurotoxicity.

1 Introdução

A ataxia cerebelar pode ser considerada um dos efeitos adversos mais comuns na utilização do lítio durante o tratamento do distúrbio bipolar. As doenças que acometem o sistema nervoso central, como a depressão, em especial o distúrbio bipolar, são, na maioria das vezes, pouco compreendidas. Os efeitos adversos de drogas utilizadas são muito freqüentes, porém não bem esclarecidos. A bibliografia encontra-se bastante dispersa na rede em forma de artigos e textos científicos e a necessidade da produção deste artigo surge como literatura facilitadora para o acesso a este conhecimento.

O presente artigo tem como objetivo geral, a partir do levantamento bibliográfico em banco de dados eletrônicos, produzir um trabalho que mostre que a utilização de lítio em pacientes com distúrbio bipolar causa alguns efeitos adversos, destacando a ataxia cerebelar. Os objetivos específicos do artigo são: realizar levantamento

bibliográfico sobre o assunto ou trabalhos correlacionados de maior relevância; descrever de forma pormenorizada os principais efeitos adversos causados por drogas utilizadas para o distúrbio bipolar, além de relacionar a ataxia cerebelar como um dos efeitos adversos graves causados pela utilização do lítio no tratamento do distúrbio bipolar.

Como metodologia para a realização do artigo foi feita uma revisão da literatura, pesquisando-se nos *sites* do Pubmed, Medline, Lilacs e Scielo. As palavras-chave utilizadas foram: *Bipolar disorder*, *Mania*, *Bipolar*, *lithium carbonate*, *ataxia*, *neurotoxicity*. A intenção da pesquisa era focar nos artigos que relatassem casos, estudos controlados ou revisões que apresentassem como tema principal a ataxia como efeito adverso causado pelo lítio durante tratamento do transtorno bipolar. Estes artigos foram compreendidos entre o período de 1998 a 2009.

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica relativamente freqüente, com prevalência na população entre 1% e 2%. É caracterizado por episódios de alteração do humor de difícil controle – depressão ou mania (bipolar I) ou depressão e hipomania (bipolar II), os quais variam em intensidade, duração e freqüência. Os sintomas podem aparecer em qualquer idade, sendo o surgimento mais comum entre o início da segunda e meio da terceira década de vida. A etiologia da doença ainda não é conhecida, porém muitos estudos apontam para a existência de disfunções complexas, incluindo alterações nos receptores e nos pós-receptores de neurotransmissores (ALDA, 1999; SANCHES; ROBERTO, 2004).

Além dos episódios clássicos de mania, hipomania e depressão, há ainda aqueles mistos, ou seja, episódios nos quais ocorrem sintomas tanto característicos das fases de mania/hipomania como da depressão. A ocorrência de sintomas psicóticos tende a ser um indicador da gravidade do episódio nas diferentes fases da doença, bem como a alta freqüência destes episódios tende a marcar a cronicidade da mesma (ROCCA; LAFER, 2006).

Do ponto de vista fisiopatológico, postula-se que o Transtorno Afetivo Bipolar (TAB) está relacionado a disfunções nos circuitos cerebrais relacionados à regulação das emoções. Considerando-se que há diferenças importantes na maneira como as emoções são vivenciadas e expressas em diferentes culturas, é natural inferir que o diagnóstico

de TAB e seu manejo se encontram sob influência de fatores culturais (SANCHES; ROBERTO, 2004).

Ultimamente houve significativo aumento do número de estudos publicados sobre o tratamento do Transtorno Bipolar. A maior parte dos estudos explana a profilaxia e enfatiza as fases de mania, não focando, da maneira que deveriam, no tratamento dos episódios depressivos. Uma das possíveis explicações para o pequeno número de ensaios com antidepressivos em pacientes bipolares é o risco de indução de episódio de mania associado ao uso dessas drogas, denominada mania induzida (TAMADA; LAFER, 2003).

Relatos de caso e estudos prospectivos sugerem que os antidepressivos podem induzir mania nos pacientes bipolares em 0 a 94,5% dos casos, dependendo do critério utilizado, da história prévia do paciente, do uso concomitante de estabilizadores do humor e do antidepressivo utilizado. Da mesma forma, há relatos na literatura de que o uso de antidepressivo pode aumentar a frequência dos episódios, podendo acarretar a ciclagem rápida. Assim, para se escolher o tratamento adequado para o paciente com depressão bipolar é necessário, além do conhecimento sobre a eficácia dos tratamentos existentes, a análise dos riscos associados. Deste modo, a escolha do antidepressivo deve ser feita com cautela pelo médico responsável para que não haja ocorrência de novo episódio de mania ou indução de ciclagem rápida, que poderiam levar a uma evolução mais maligna da doença nesses pacientes (TAMADA; LAFER, 2003).

O lítio, por ser a mais antiga medicação aprovada e a mais amplamente estudada para o tratamento do transtorno bipolar, seja na fase aguda ou na de manutenção, precisa ter sua eficácia bem esclarecida. Porém, observa-se que não há resposta para essa medicação em um número substancial de pacientes, e também há pacientes que não toleram seus efeitos adversos (LACERDA et al., 2002).

Por outro lado, anticonvulsivantes como valproato e carbamazepina, em alguns subgrupos específicos, parecem apresentar maior eficácia quando comparados ao lítio. Essa eficácia melhor pode ser encontrada em estados mistos, pacientes com achados neurológicos associados, história familiar negativa, presença de disforia e de ansiedade intensas e ciclagem rápida. Além disso, confrontos entre tais medicações e o lítio foram

descritos na literatura, comprovando que são realmente comparáveis ao lítio em quadros típicos de mania aguda (LACERDA et al., 2002).

Como alternativa para pacientes que não toleram o lítio ou não mostram eficácia no tratamento do distúrbio bipolar com a sua utilização, alguns autores avaliaram a eficácia de benzodiazepínicos, como o clonazepam e o lorazepam. Embora com achados pouco consistentes, os estudos disponíveis sugerem que esses medicamentos podem ser úteis como coadjuvantes no tratamento da mania aguda. Entretanto, ressaltam riscos de seu uso (indução ou agravamento de agitação psicomotora em alguns pacientes, risco de abuso do uso dessas substâncias ou recaída quando há abuso no uso de outras substâncias, comorbidade comum no transtorno bipolar) (LACERDA et al., 2002).

Outro fator relevante que tem sido pouco avaliado em estudos sistematizados é o tempo médio para o início de ação das diversas medicações. Alguns estudos sugerem que o lítio seja comparável ou, até mesmo, superior aos antipsicóticos no tratamento em curto prazo da mania aguda, por exemplo, durante um período de três a seis semanas de tratamento. Sugerem também que os antipsicóticos podem ter início de ação mais rápida na mania. Assim, podem ter uma efetividade inicial mais acentuada, como, por exemplo, na primeira semana de tratamento, especialmente em pacientes gravemente doentes, agitados ou com sintomas psicóticos proeminentes (LACERDA et al., 2002).

Desse modo, a busca por novas estratégias farmacológicas para o tratamento de pacientes bipolares é de suma importância, quer seja pela grande parcela de pacientes que não responde adequadamente à medicação de referência, ou com o intuito de buscar um perfil de efeitos colaterais e de segurança mais favorável. É necessário também que haja uma preocupação em se buscar um início de ação mais rápido do medicamento, o que é fundamental no tratamento dos transtornos psiquiátricos, em geral. Deve-se dar uma atenção especial aos casos de mania aguda, pela freqüente necessidade de associar uma medicação que potencialize uma melhora parcial com a monoterapia (LACERDA et al., 2002).

Desde a sua introdução como terapia para a mania em 1949, o lítio manteve-se como fundamental para o tratamento de transtorno afetivo bipolar, não obstante o advento de alternativas tais como o ácido valpróico ou carbamazepina. Contudo, a

toxicidade do lítio não é incomum, e manifestações que afetam o sistema nervoso, tanto aguda como cronicamente, podem ocorrer. Encefalopatia pode ser desenvolvida em qualquer período durante o tratamento, caracterizada por alterações mentais, disartria, ataxia e nistagmo. Efeitos neuromusculares podem ocorrer, como fraqueza muscular proximal, rabdomiólise, miastenia grave e neuropatia axonal. Toxicidade cerebelar também foi reconhecida como um sintoma incomum, mas potencialmente irreversível, sendo uma consequência da terapia utilizando o lítio (NIETHAMMER; FORD, 2007).

2 Tratamento mais comum para o distúrbio afetivo bipolar

Antigamente, a utilização do lítio não era tão generalizada como se encontra nos dias atuais. Os antipsicóticos se encontravam entre as raras medicações disponíveis para o tratamento da mania aguda e para o tratamento de manutenção dos pacientes bipolares. Embora ainda sejam utilizados de forma marcante na prática clínica, especialmente no tratamento da mania aguda, poucos têm sido os estudos dirigidos à avaliação de sua eficácia. Muitos estudos, na verdade, focam principalmente na avaliação de possíveis efeitos colaterais, apontando, portanto, para uma relação custo-benefício desfavorável (LACERDA et al., 2002).

Entretanto, tratando-se dos antipsicóticos clássicos, os riscos de efeitos colaterais graves, sejam agudos ou crônicos, estão longe de ser desprezíveis. Pacientes bipolares apresentam um risco mais elevado para desenvolver discinesia tardia, um dos efeitos colaterais mais graves e debilitantes desse grupo de medicações, o que leva a uma necessidade de acompanhamento contínuo desses pacientes. Além disso, diversos estudos reconhecem a eficácia dos antipsicóticos clássicos no tratamento dos sintomas maníacos, porém sugerem que o tratamento de manutenção com essas medicações pode aumentar a frequência de episódios depressivos e, até mesmo, os sintomas maníacos (TAMADA; LAFER, 2003).

Estudos controlados utilizando antipsicóticos atípicos no tratamento dos transtornos afetivos ainda são pouco elucidados. A olanzapina é o antipsicótico atípico mais bem estudado no tratamento do transtorno bipolar, tendo sido, inclusive, aprovada

recentemente pelo *Food and Drug Administration* (FDA), assim como pelo Ministério da Saúde, no Brasil, para o tratamento da mania aguda (TAMADA; LAFER, 2003).

Anticonvulsivantes como a Lamotrigina, a qual teve seu efeito evidenciado por estudos abertos e controlados, são os que mais apresentam evidências de eficácia antidepressiva, inclusive no tratamento em monoterapia de episódios depressivos em bipolares tipo I. O Topiramato, através de estudos abertos, apresentou um possível benefício em casos de má resposta aos tratamentos. Quanto à Gabapentina, a eficácia antidepressiva foi considerada comparável à do placebo, não apresentando efeitos antidepressivos robustos (LAFER; SOARES, 2005).

A resposta ao lítio, que é considerado como medicamento de referência utilizado no tratamento do transtorno bipolar, tem se mostrado bastante variável nos diversos estudos clínicos, envolvendo desde uma excelente resposta, com uma remissão pronta e completa, até uma completa resistência ao tratamento, quando não se percebe nenhuma mudança na frequência, na gravidade ou na duração dos episódios (SOARES; GERSHON, 1998).

O tratamento com o lítio parece ter uma melhor eficácia nos pacientes que apresentam um quadro clássico de transtorno bipolar, havendo história familiar positiva, sintomas do tipo grandiosidade, euforia e um rápido início do quadro maníaco, seguido de um quadro depressivo retardado. Os quadros atípicos caracterizados por sintomas psicóticos incongruentes, depressões graves, ciclagem rápida ou episódios mistos podem também ocorrer. Fatores, como curso contínuo, história familiar positiva para esquizofrenia, abuso de álcool ou drogas, predominância de episódios maníacos e gravidade dos episódios também parecem estar associadas a um pior prognóstico (YAZICI, 1999).

Dados disponíveis indicam que, entre estabilizadores do humor clássicos, o lítio apresenta a maior eficácia antidepressiva e é a primeira opção para o tratamento de episódios depressivos leves e moderados em portadores de Transtorno Bipolar. A carbamazepina e o valproato não apresentam efeitos antidepressivos robustos, de acordo com os resultados até agora relatados (GOODWIN, 2003; AZEVEDO et al., 2000).

Os efeitos colaterais mais relatados entre os pacientes que utilizam o lítio como medicamento para o tratamento do TAB, são sede e poliúria, problemas de memória, tremores, ganho de peso, sonolência/cansaço e diarreia. No início do tratamento, são comuns: azia, náuseas, fezes amolecidas, assim como a sensação de peso nas pernas e cansaço, desaparecendo com o tempo. Diarreia e tremores grosseiros, aparecendo tardiamente no curso do tratamento, podem indicar intoxicação e requerem imediata avaliação (LANG; DAVIS, 2002; FROSCH et al., 2005).

Dentre os efeitos colaterais tardios do lítio, os que atingem a tireóide merecem particular atenção; o desenvolvimento de um hipotireoidismo clinicamente significativo ocorre em até 5% dos pacientes (em alguns casos, chegando ao bócio), enquanto elevações do hormônio estimulador da tireóide chegam a 30% dos casos. Muitas vezes, a complementação com hormônios da tireóide (mais comumente T4) torna desnecessária a interrupção do uso do lítio, mas, eventualmente, o médico precisará mudar para outro estabilizador do humor (FROSCH et al., 2005).

3 Ataxia: efeito adverso severo associado à intoxicação por Lítio

A ataxia reflete uma condição de falta de coordenação dos movimentos, podendo afetar a força muscular e o equilíbrio de uma pessoa. É normalmente associada a uma degeneração ou bloqueio de áreas específicas do cérebro e cerebelo. Ataxia significa a perda de coordenação dos movimentos musculares voluntários, acometendo uma grande variedade de desordens neurológicas e, portanto, podendo fazer parte do quadro clínico de numerosas doenças do sistema nervoso. Algumas formas de ataxia são mais comuns que outras e têm até nomes específicos, como, por exemplo, a ataxia de Friedreich, a mais comum entre as ataxias. Algumas ataxias são causadas por uma anormalidade genética e, freqüentemente, os primeiros sintomas aparecem na infância. Outras formas podem aparecer até a metade da vida e são, então, conhecidas como de iniciação tardia. Geralmente, todo esse grupo de desordens neurológicas é conhecido como ataxia degenerativa porque os sintomas se agravam ao longo do tempo (FROSCH et al., 2005).

A perda da função do cerebelo pode significar uma das causas possíveis para o desenvolvimento da ataxia, já que é a parte do cérebro que serve como centro de coordenação, localizado na parte inferior e de trás da cabeça, na base do cérebro. O lado direito do cerebelo controla a coordenação do lado direito do corpo e o lado esquerdo controla a coordenação do lado esquerdo. A parte central do cerebelo é responsável pela coordenação dos complexos movimentos de andar. Outras partes do cerebelo ajudam a coordenar o movimento dos olhos, da fala e da deglutição (FROSCH et al., 2005).

A toxicidade associada ao lítio não é incomum e suas manifestações que atingem o sistema nervoso podem ter aspecto tanto agudo como crônico. Dentre os diversos sistemas susceptíveis aos efeitos colaterais, o sistema nervoso, justamente aquele onde se dá a ação terapêutica do lítio, é que é particularmente predisposto. A encefalopatia pode se desenvolver em qualquer momento durante o tratamento, caracterizando-se por disartria, ataxia e nistagmo. Efeitos neuromusculares incluem fraqueza muscular proximal, rabdomiólise, *miastenia gravis*, como uma doença, e neuropatia axonal (NIETHAMMER; FORD, 2007; AZEVEDO et al., 2000).

Segundo relatos de casos de três pacientes, descritos em um mesmo artigo (NIETHAMMER; FORD; 2007), a utilização prolongada do lítio no tratamento depressivo (bipolar e não bipolar) acometeu esses pacientes de efeitos adversos graves, sendo comum entre eles a presença da disartria e ataxia. De acordo com exames feitos pelos pacientes, o lítio também pode ter conduzido a uma atrofia cerebral.

Os efeitos neurotóxicos do lítio geralmente ocorrem em concentrações séricas altas ou em pacientes que apresentam alguns fatores de risco. Dentre estes, os que mais predisõem a efeitos colaterais e toxicidade são: diminuição da função renal, *delirium*, demência, uso de diuréticos, baixa ingestão de sódio e gravidez (AZEVEDO et al., 2000).

Segundo relatos, o lítio parece ter afinidade especial pelo cerebelo e a ataxia é uma das seqüelas neurológicas mais frequentemente relatada na literatura. A ataxia pode ter início súbito e pode vir acompanhada de quadro confusional e tremores. Ilustrando esta informação pode-se relatar o caso de uma paciente que apresentava sintomas de mania psicótica e fazia uso de carbonato de lítio. Dois meses após a utilização do

medicamento, a paciente apresentou diminuição do nível de consciência, nistagmo, ataxia e fracasso da coordenação muscular dos membros inferiores (marcha atáxica), levando a uma hipótese de diagnóstico de *delirium* (intoxicação grave por lítio) (AZEVEDO et al., 2000).

De acordo com Lang e Davis (2002), foi reportado outro caso de intoxicação por lítio durante o tratamento do distúrbio bipolar, no qual o paciente já fazia uso há dezoito anos. Apresentou efeitos adversos como disartria, aumento da marcha atáxica e fraqueza do membro inferior, resultando em dificuldade para subir escadas, além de uma série de quedas (LANG; DAVIS, 2002).

Vários relatos de casos de pacientes que fizeram uso do carbonato de lítio durante o tratamento de distúrbios bipolares e outros tipos de depressão mostram que os efeitos adversos mais comuns com a intoxicação por lítio são a ataxia, o nistagmo e a marcha atáxica. Pôde-se observar que, em ambos os casos, com a retirada do medicamento, os pacientes apresentaram melhoras significativas, reduzindo os efeitos adversos mais marcantes desenvolvidos pelo medicamento em questão (NIETHAMMER; FORD, 2007; AZEVEDO et al., 2000; LANG; DAVIS, 2002).

4 Conclusão

Conflitos familiares, problemas de saúde e afins podem conduzir a distúrbios neurológicos graves como a depressão, sendo que a depressão bipolar tem sido frequentemente encontrada na população mundial e, muitas vezes, acomete suas atividades corriqueiras.

Para o tratamento, os médicos utilizam diversas classes de medicamentos distintas a depender do caso do paciente e sua história de saúde. Como estratégias terapêuticas podem ser utilizados antidepressivos atípicos ou típicos, ou estabilizadores de humor, como o valproato de sódio e, em especial, o carbonato de lítio.

Os efeitos colaterais do lítio, embora sejam de difícil manejo, não tiram sua posição como tratamento de escolha para os transtornos bipolares em todas as faixas etárias. Como a maioria desses efeitos é dependente da dose, deve-se averiguar periodicamente sua concentração plasmática e se servir dela para ajustar as dosagens.

5 Referências

- ALDA, M. Transtorno bipolar. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 21, suppl.2, p. 14-17, 1999.
- AZEVEDO, Y; MARQUES, C. A; IACOPONI, E. Ataxia prolongada associada à intoxicação por lítio. **Casos clínicos Psiquiatria**, v. 2, n. 1, p. 18-20, 2000.
- FROSCH, M. P; ANTHONY, D. C; de GIROLAMI, U. O sistema nervoso central. In: ROBBINS, S. L; COTRAN, R. S. **Patologia**: bases patológicas das doenças. Tradução: Maria da Conceição Zacarias et al. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. cap. 28.
- GOODWIN, G. M. Consensus Group of the British Association of Psychopharmacology. Evidence - Based Guidelines for Treating Bipolar Disorder: Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. **J Psychopharmacol.**, v. 17, p. 149-173, 2003.
- LACERDA, A. L. T; SOARES, J. C; TOHEN, M. O papel dos antipsicóticos atípicos no tratamento do transtorno bipolar: revisão da literatura. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 24, n. 1, p. 34-43, 2002.
- LAFER, B; SOARES, M. B. M. Tratamento da depressão bipolar. **Rev. Psiq. Clín.**, v. 32, supl 1, p. 49-55, 2005.
- LANG, E. J; DAVIS, S. M. Lithium neurotoxicity: the development of irreversible neurological impairment despite standard monitoring of serum lithium levels. **Journal of Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 3, p. 308-309, 2002.
- NIETHAMMER, M; FORD, B. Permanent lithium-induced cerebellar toxicity: three cases and review of literature. **Movement Disorders**, v. 22, n. 4, p. 570-573, 2007.
- ROCCA, C. C. A; LAFER, B. Alterações neuropsicológicas no transtorno bipolar. **Rev Bras Psiquiatr.**, v. 28, n. 3, p. 226-237, 2006.
- SANCHES, M; ROBERTO, J. M. Transtorno afetivo bipolar: um enfoque transcultural. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 26, suppl 1.3, p. 54-56, 2004.
- SOARES, J. C; GERSHON, S. The lithium ion: a foundation for psychopharmacological specificity. **Neuropsychopharmacology**, v. 19, p. 167-182, 1998.
- TAMADA, R. S; LAFER, B. Indução de mania durante o tratamento com antidepressivos no transtorno bipolar. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 25, n. 3, p.171-176, 2003.
- YAZICI, O. et al. Predictors of lithium prophylaxis in bipolar patients. **J Affect Disord.**, v. 55, p. 133-142, 1999.