

## LÍTIO: UM INIMIGO (IN)VISÍVEL?

Patrícia Jorge,<sup>1</sup> Jorge Carneiro<sup>2</sup>

### RESUMO

Doente do sexo feminino, 57 anos, com seguimento psiquiátrico há 36 anos por doença afetiva bipolar tipo I. A doente estava compensada com carbonato de lítio 400 mg id, valproato de sódio 250 mg 2id e lorazepam 2,5 mg id. Admitida em serviço de urgência por um quadro de prostração e lentificação psicomotora com 5 dias de evolução. Esteve internada cerca de 3 meses, tendo os diagnósticos de síndrome desmielinizante osmolar, com tetraparésia flácida por lesões ponticas laterais com etiologia por desequilíbrio hidroeletrólítico por toma crónica de lítio; diabetes insípida nefrogénica secundária a doença renal crónica secundária a tubulopatia por toma crónica de lítio; pancreatite aguda com edema e líquido peripancreático de provável etiologia secundária à toma crónica de lítio e desidratação/hipernatremia e hiperparatiroidismo secundário a toma crónica de lítio. A prescrição de um medicamento envolve desafios, pois muitas vezes representa mais riscos do que a própria doença.

**Palavras-chave:** Lítio; Doença Bipolar; Terapêutica; Hiponatremia

### LITHIUM: A(N) (IN)VISIBLE ENEMY?

### ABSTRACT

57-year-old woman with a history of bipolar disorder type I. She was stable with lithium carbonate 400 mg id, sodium valproate 250 mg 2id and lorazepam 2.5 mg id. She was admitted to the emergency department after being found with prostration and psychomotor slowing with 5 days of evolution. She was hospitalized for 3 months, with diagnoses of osmolar demyelinating syndrome, with flaccid tetraparesis due to lateral pontic lesions; nephrogenic insipid diabetes secondary to chronic kidney disease (secondary to chronic lithium tubulopathy); acute pancreatitis secondary to chronic lithium intake and dehydration/hyponatremia and hyperparathyroidism secondary to chronic lithium intake. Prescribing a drug involves challenges and it can take more risks than the disease itself.

**Keywords:** Lithium; Bipolar Disorders; Therapeutics; Hyponatremia.

### INTRODUÇÃO

O lítio é um catião monovalente que atravessa a membrana celular, não é metabolizado no organismo e tem uma rápida absorção por via oral, a mais utilizada na clínica [1]. Existem relatos do uso terapêutico do lítio desde há mais de 150 anos. Na década de 20 foi usado como anticonvulsivante e hipnótico. Já nos anos 50 passou a ser usado para tratamento de episódios maníacos, principalmente nos países europeus, sendo que só em 1970 a Food and Drug Administration (FDA) autorizou o seu uso nos Estados Unidos para tratamento da mania [2].

Embora existam benefícios comprovados na terapêutica com este fármaco, o seu uso pode acarretar efeitos adversos associados a vários aparelhos [3].

---

<sup>1</sup> Enfermeira Especialista. Grupo José de Mello Saúde Escola Superior de Saúde da Cruz Vermelha Portuguesa. Emai: anapjorge1@gmail.com

<sup>2</sup> Psiquiatra no Centro Hospitalar do Médio Tejo, Tomar, Portugal. E-mail: anabalhau1@gmail.com

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 57 anos, caucasiana, casada, com seguimento psiquiátrico há 36 anos por doença afetiva bipolar tipo I, quadro de debilidade mental moderada e traços histriónicos de personalidade. Antecedentes de vários internamentos hospitalares. Apresenta também dislipidemia mista. Sem registo de alergias medicamentosas.

A doente estava compensada do ponto de vista psicopatológico e institucionalizada há alguns meses (por motivos de índole social) num lar de apoio psiquiátrico. A sua medicação habitual era carbonato de lítio 400 mg id (ao jantar), valproato de sódio 250 mg 2id, lorazepam 2,5 mg id (ao jantar) e um anti-dislipidémico (pravastatina e fenofibrato id, ao jantar). Cumpria tratamento com lítio desde há 2 anos, com níveis séricos sempre em valores terapêuticos.

A doente foi enviada ao serviço de urgência hospitalar em novembro de 2019 por um quadro de prostração e lentificação psicomotora com 5 dias de evolução, acompanhado de febre desde há 2 dias. A referir um quadro recente de infeção urinária, para o qual tinha cumprido antibioterapia com fosfomicina 3000 mg 2 carteiras, exatamente há 6 dias. Até então, a doente era independente para as atividades de vida diária.

À admissão a doente encontrava-se apirética, hemodinamicamente estável, consciente e vigil. Respondia com monossílabos às questões colocadas, apresentando-se com alguns períodos de agitação. Pele e mucosas desidratadas, sem outras alterações de relevo ao exame objetivo.

Realizou exames complementares de diagnóstico que revelaram: Gasimetria: hipernatremia hiperosmolar (Na 167 mmol/L e Osmol de 341.9 mmosmol/Kg) e hiperclorémia de 135 mmol/L; Analiticamente: lesão renal (creatinina de 3.43 mg/dL), com hipernatremia hiperosmolar e CK 838 U/l; Valores de valproato em níveis inferiores aos de referência e lítémia de 1.1 mmol/L; Densidade urinária=1.013.

A doente foi algaliada e foi ajustada fluidoterapia, perante inalteração de valores de sódio e creatinina após as primeiras medidas de hidratação.

Segundo processo clínico, a última creatinina registada, datada de 2018, e já sob terapêutica com lítio era de 1.56 mg/dL. Anteriormente era normal.

Realizou radiografia do tórax sem alterações bem como uma tomografia cranioencefálica no SU, que não detetou lesões de natureza expansiva ou vascular aguda, mas identificou alargamento marcado dos espaços extra-axiais de circulação de LCR a nível da alta convexidade e supravermiano, interpretado como fenómenos atróficos, desadequados

para o grupo etário, recomendando-se integração com hábitos farmacológicos/abusos. Apuraram-se também discretas hipodensidades periventriculares relacionadas com lesões de microangiopatia circulatória.

Durante a permanência em SU, a doente apresentou múltiplos picos febris, foi colhido rastreio séptico e iniciada antibioterapia de modo empírico com ceftriaxone. O estado de consciência da doente melhorou progressivamente apesar alguns períodos de agitação psicomotora, com necessidade de recurso a terapêutica farmacológica. Apresentava função renal a melhorar progressivamente, mas manteve hipernatremia grave, apesar da fluidoterapia instituída, pelo que foi colocada sonda nasogástrica para hidratação contínua e a doente foi internada no serviço de medicina interna (após 3 dias de permanência no SU).

Foi assim internada no serviço de medicina interna, com os diagnósticos de hipernatremia hiperosmolar e lesão renal crónica agudizada, com valores de sódio máximos de 182mmol/L (gasimetria)/179 mmol/L (avaliação analítica) e osmolaridade 350 mosmo/Kg, que foram sendo corrigidos lentamente (nunca superior a 10 mmol/L em 24h) com recurso a fluidoterapia muito agressiva, assim como água por sonda nasogástrica.

No internamento foi também diagnosticada diabetes insípida nefrogénica, devido a nefrite túbulo-intersticial secundária a lítio e agudizada no contexto de desidratação severa e rabdomiólise (CK de 1308 U/L à entrada do SU). Foi efetuada prova terapêutica com desmopressina nasal, associada a hidroclorotiazida e cloridrato de amiloride, e implementada dieta pobre em sal e em proteínas, com resposta favorável dos desequilíbrios iónicos.

As análises também revelaram aumento de PTH (507 pg/mL) e deficiência severa de 25-hidroxivitamina- D interpretados como hiperparatiroidismo secundário a insuficiência renal, tendo sido iniciada terapêutica de reposição vitamínica.

Ao 15º dia foi objetivada alteração ao exame neurológico: a doente foi encontrada obnubilada, com tempo de latência da resposta verbal muito aumentado, face aparentemente simétrica, tetraplegia flácida; reflexos osteotendinosos vivos e simétricos; reflexos cutâneo-plantares indiferentes. Realizou RMN-CE em que se observaram lesões protuberanciais bilaterais, nas vertentes lateral direita e lateral esquerda da protuberância, com extensão crânio-caudal ao longo dos planos da protuberância; no plano inferior da protuberância admite-se alteração de sinal mais difusa.

Admitida síndrome desmelinizante osmolar secundária a correção de hipernatremia. A paciente foi avaliada pela Neurologia neste contexto e foi cumprido ciclo de corticoterapia de acordo com a literatura com melhoria progressiva dos défices neurológicos.

Apresentou também quadro de pancreatite aguda secundária à toma crônica de lítio detetada em ecografia abdominal. Valores iniciais de amilase de 336 U/L e lipase 891 U/L.

Realizou provas tiroideias com TSH 1.2 mIU/L e T4 de 0.6 mIU/L.

No 49º dia de internamento apresentou convulsão tônico-clônica generalizada, tendo sido introduzido levetiracetam 1000 mg 2id, sem novas crises.

Ao 54º dia repetiu RM-CE que se apresentava sobreponível.

Foi entretanto transferida para o seu hospital da área de residência, após 55 dias de internamento, 32 dias de terapêutica com dexametasona id, 30 de desmopressina nasal 10 mcg 8/8h e 27 de amloride 2.5 mg + hidroclorotiazida 25 mg. Cumpriu 8 dias de antibioterapia com ceftriaxone.

À data de transferência hospitalar, os exames complementares não apresentavam alterações na função renal (creatinina 0.83 mg/dL e ácido úrico de 17.7 mg/dL), sem alterações hidroeletrólíticas (Na<sup>+</sup> 137 mmol/L e osmol. 276 mosmol/Kg). PTH sem alterações. Sumária de urina e urocultura normais. Apresentava-se consciente e cooperante; respondendo adequadamente a questões simples. Tinha uma limitação da excursão do movimento ocular conjugado para a esquerda, sem outros défices nos movimentos oculares e sem defeito de campo visual bem como tetraparésia de graus: 4 proximal e distal MSD/ 3 proximal e 2 distal MSE e 3 proximal MID/ 2 proximal MIE. Encontrava-se totalmente dependente para as atividades de vida diária, como sonda nasogástrica e sonda vesical.

Durante o internamento nesta segunda instituição iniciou programa de reabilitação de déficits motores com melhoria neurológica progressiva. Foi observada pela Psiquiatria que reajustou terapêutica psiquiátrica. A evolução clínica foi favorável com recuperação neurológica e sob marcha com apoio. Esteve internada 47 dias.

Os diagnósticos de saída foram:

- Síndrome desmielinizante osmolar, com tetraparésia flácida por lesões pônticas laterais com etiologia por desequilíbrio hidroeletrólítico por toma crônica de lítio;
- Diabetes insípida nefrogénica secundária a doença renal crônica secundária a tubulopatia por toma crônica de lítio;
- Pancreatite aguda com edema e líquido peripancreático de provável etiologia secundária à toma crônica de lítio e desidratação/hipernatremia (corrigido);
- Hiperparatiroidismo secundário a toma crônica de lítio (corrigido);
- Défice severo de vitamina D (corrigido);
- Hipercalcémia corrigida com reposição de vitamina D;

- Nódulo tireoideu de 13 mm no terço médio, vertente posterior do lobo direito;
- Rabdomiólise (corrigida);
- Anemia macrocítica (sem défices vitamínicos) (corrigida).

Teve alta para uma Unidade da Rede Nacional de Cuidados Continuados, com indicação para tratamento de fisioterapia, e medicada com valproato semisódico 250 mg 3 id, pantoprazol 40 mg id (jejum), ácido acetilsalicílico 100 mg id (almoço), hidroclorotiazida 50 mg + amloride 5 mg 1/2 cp (9h), olanzapina 10 mg ceia, olanzapina 2.5 mg 2id, lorazepam 2.5 mg ceia, lorazepam 1 mg 2 id.

## DISCUSSÃO

O caso clínico relatado permite identificar alguns dos efeitos secundários mais frequentes com a toma do lítio.

Os efeitos renais a longo prazo do tratamento com lítio são preocupantes. A capacidade dos rins de concentrar a urina diminui durante o tratamento e pelo menos 60% dos pacientes desenvolve alguma forma de poliúria e polidipsia compensatória [4]. A vasopressina (ADH) desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio hídrico corpóreo. O seu mecanismo de sinalização mediado pela proteína G está diretamente relacionado ao AMPc. A ligação de ADH ao recetor V2 estimula a expressão de aquaporinas nos rins, que serão responsáveis pela retenção de água e diminuição no volume urinário. O lítio inibe a expressão de aquaporinas, especialmente a aquaporina 2 (AQP2), por mecanismos ainda não esclarecidos. Alguns estudos referem a inibição da adenilato ciclase, enquanto outros tentam provar que o lítio induz infrarregulação independente de adenil-ciclase, relacionando-se com inibição da síntese de AQP2 [4]. O lítio entra no ducto coletor provocando aumento na excreção de sódio [4].

Diversos estudos têm demonstrado complicações renais associadas ao lítio, como acidose tubular renal, nefrite tubulointersticial e síndrome nefrótica [5]. Parece haver uma relação direta entre a progressão da nefropatia induzida por lítio e o tempo de uso do mesmo [6], o que pode se agravar com o uso simultâneo de outros fármacos potencialmente nefrotóxicos. Além disso, idade avançada, episódios prévios de intoxicação por lítio e presença de comorbilidades, como hipertensão, diabetes mellitus, hiperparatireoidismo e hiperuricémia potencializam o risco [7]. O comprometimento renal é evidenciado principalmente por disfunção tubular capaz de causar diabetes insípida nefrogénica (DIN), que se estima atingir cerca de 25–50% de todos os casos tratados com este fármaco [8] e 10%

dos pacientes com mais de 15 anos de uso [9]. A DIN pode-se manifestar desde dois a quatro meses depois de iniciar-se a terapêutica com lítio e caracteriza-se por uma incapacidade para concentrar a urina apesar de níveis de hormona antidiurética normais ou elevados [10]. O mecanismo pelo qual o lítio induz o aparecimento de DIN tem sido amplamente discutido e existem várias propostas fisiopatológicas: 1) o lítio causa uma regulação negativa (até 95%) da aquaporina 2 e até os restantes 5% não é transportado adequadamente para a membrana do ducto coletor. Como consequência, a resposta ao ADH diminui e há uma intensa perda de água, 2) uma diminuição na densidade dos recetores de ADH e 3) uma diminuição na atividade da adenilato ciclase [10]. Dada a sua sintomatologia (polidipsia e poliúria), esta doença frequentemente passa despercebida [10]. No caso clínico descrito, e verificando os antecedentes de vindas ao serviço de urgência da doente (24 admissões em 2019), existem algumas referências ao que poderiam ser já manifestações da afeção do sistema renal pelo lítio e que foram desvalorizadas: “queixas de poliúria (maio de 2019)”, “incontinência urinária noturna há mais de 1 mês (julho de 2019)” e “refere que está a urinar demasiado (agosto de 2019)”.

A presença de diabetes insípida nefrogénica nos doentes tratados com lítio geralmente é reversível com a suspensão do tratamento. No entanto, há já evidência de que o uso prolongado pode provocar nefropatia crónica intersticial e dano renal irreversível [10].

Quadros de hiperparatiroidismo (como encontrado no caso clínico), ocorrem em 5 a 10% dos casos de doentes tratados com lítio, e parecem ser secundários a redução da sensibilidade desta glândula aos níveis de cálcio [8]. As glândulas paratiróideas são responsáveis pela secreção da hormona paratiróide, que é o principal regulador da fisiologia do cálcio. O hiperparatiroidismo é caracterizado por uma produção excessiva de hormona paratiróide, que é uma causa frequente de hipercalcémia. Em 1989, foi demonstrada a relação causal entre o tratamento crónico de lítio e essa alteração, que foi reproduzida em vários trabalhos subsequentes. O lítio está associado a hipercalcémia leve, mas em alguns casos o hiperparatiroidismo é gerado por mecanismos não totalmente claros. Foi proposto que esses fenómenos também poderiam estar etiologicamente relacionados à diminuição da função renal em indivíduos tratados cronicamente com lítio [14].

Este caso reveste-se de especial interesse ao permitir refletir sobre o uso do lítio na prática clínica. O carbonato de lítio tem um papel importante no tratamento de transtornos do humor e um efeito terapêutico indiscutível. Infelizmente, está associado a uma série de efeitos adversos que colocam o clínico no dilema de prescrevê-lo ou não, principalmente havendo

outras boas opções terapêuticas. Apesar da abundante informação na literatura sobre eventos adversos do uso de carbonato de lítio, especificamente aqueles que se referem a distúrbios endócrinos, ainda há mais perguntas do que respostas sobre os mecanismos subjacentes a essas alterações clínicas. Essas condições andam de mãos dadas com outro fato: o mecanismo de ação deste fármaco ainda é incerto.

A prescrição de um medicamento envolve desafios, pois muitas vezes representa mais riscos do que a própria doença. Este caso é um exemplo disso, sabendo-se também que mesmo com a descontinuação do medicamento muitos dos danos são irreversíveis [11].

## REFERÊNCIAS

1. Çakır , M.e.a., Case Report: Lithium Intoxication in Type 2 Diabetic Patient After Concurrent Use of Lisinopril and Lithium. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*, 2002. 1:37-39.
2. Price LH, H.G., Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine*, 1994. 331:591-8.
3. Di Salvo DN, P.J., Laing FC., Lithium nephropathy: unique sonographic findings. *J Ultrasound Med*, 2012. 31:637-44.
4. L., P., Revisão da literatura sobre os efeitos adversos endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores. Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2014.
5. D., P.-S.R.E.-T., Nefropatia induzida por lítio: relato de caso. *Radiol Bras*, 2014 47(1):57-59.
6. Presne C, F.F., Noël LH, et al., Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int.* , 2003. 64:585-92.
7. Tuazon J, C.D., Syed E, et al., Lithium-associated kidney microcysts. *Scientific World Journal*, 2008. 8:828-9.
8. Oliveira JL, J.G., Abreu KLS., Nefrotoxicidade por lítio. *Revista Associação Médica Brasileira*, 2010. 56(5):600-606.
9. Bendz H, A.M., Drug-induced diabetes insipidus: incidence, prevention and management. *Drug Saf*, 1999. 21:449-56.
10. A., T., Severe hypernatraemia associated with lithium treatment. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*, 2012. Vol. 5. Núm. 4: p. 254-255.
11. R., G.-M.G.C.-G., Endocrinological Disorders Related to the Medical Use of Lithium. A Narrative Review. *Revista Colombiana de Psiquiatria*, 2019. 48(1): p. 35-43.