

BENEFÍCIOS DO LÍTIO NO TRANSTORNO BIPOLAR E NA PREVENÇÃO AO SUICÍDIO

Comentado por:

Profª. Drª. Alexandrina Maria Augusto da Silva Meleiro

Psiquiatra – CRM-SP: 36.139

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

Introdução

Há 13 anos (em 2005), as diretrizes de tratamento para transtorno bipolar (TB), publicadas pela força-tarefa canadense de Tratamento do Humor e Ansiedade (CANMAT), já enfatizavam o lítio como opção de primeira linha¹. As duas últimas atualizações foram publicadas em colaboração com a *International Society for Bipolar Disorders* (ISBD)¹. As diretrizes de tratamento para o transtorno bipolar de 2018 (CANMAT e ISBD)¹ representam um avanço significativo no campo desde a última edição completa, incluindo atualizações para diagnóstico e gestão, bem como novas pesquisas e tratamentos psicológicos¹. Esses avanços foram traduzidos em claras recomendações, fáceis de serem aplicadas, para tratamentos de primeira, segunda e terceira linhas¹. Foi dada ênfase nos níveis de evidência e de eficácia, no apoio clínico baseado na experiência, e nas classificações consensuais de segurança, tolerabilidade e tratamento emergente¹. A intenção é criar condições para que os clínicos atinjam melhores resultados junto a seus pacientes¹. O que há de recente nessas diretrizes é que foram criados *rankings* hierárquicos para primeira e segunda linhas de tratamentos recomendados para mania aguda, depressão aguda e tratamento de manutenção do transtorno bipolar¹. E o lítio aparece como primeira linha em todas as fases do tratamento do transtorno bipolar conforme a figura 1¹.

Alexandrina Meleiro

Figura 1:

TRATAMENTO DE PRIMEIRA LINHA POR TODAS DIRETRIZES EM TODAS AS FASES DA DOENÇA



Aspectos favoráveis da ação do carbonato de lítio

Recentemente, no estudo de revisão de Malhi e col., foi salientado que a ação do carbonato de lítio ocorre em diferentes níveis²:

- 1. Humor:** indicado na mania, depressão, estabilização do humor, profilaxia em longo prazo e do comportamento suicida;
- 2. Cognição:** altera cognição funcional;
- 3. Estrutura:** aumenta a neuroproteção, expande o volumes globais da substância cinza, amígdala, hipocampo e regiões córtex pré-frontal;
- 4. Neurotransmissão:** diminui ação excitatória do glutamato e da dopamina, aumenta inibição de neurotransmissores GABA;
- 5. Níveis celular e intracelular:** por meio da modulação dos neurotransmissores, do segundo mensageiro, do sistema modulação, do sistema AC, da depleção de inositol, da PKC e da MARCKS, aumenta tanto o antioxidante (diminui GSK) quanto o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e favorece o neuroprotetor;
- 6. Previne apoptose:** modula vias enzimas pró-apoptóticas;
- 7. Promove longevidade celular:** aumenta a disponibilidade de fatores neuroprotetores, protege contra o estresse oxidativo que ocorre durante a crise de mania no TB e aumenta BDNF em cinco dias;
- 8. Participa da neuroplasticidade,** da sinaptogênese, aumenta a resiliência e previne apoptose (que está alterada no TB).

Portanto, o carbonato de lítio apresenta diversos efeitos terapêuticos: controle de episódios agudos de mania e depressão, prevenção de novos episódios, potencializador na depressão unipolar refratária, reduções do risco de suicídio e do comportamento suicida, propriedades neuroprotetoras e neurotróficas^{2,3}.

Malhi e col. ainda apontaram para o importante o efeito neuroprotetor do carbonato de lítio, que favorece os aumentos da proliferação, da diferenciação, do crescimento e da regeneração neuronal². Ainda como neuroprotetor, o lítio favorece a interrupção ou a diminuição na progressão de atrofia ou morte neuronal provocada pelos processos psicopatológicos tanto na depressão como na mania². Há o aumento do volume de substância cin-

zenta durante tratamento com lítio, bem como relação desse achado com melhora clínica². Segundo Lyoo e col., o carbonato de lítio **aumenta o volume da substância cinzenta**, enquanto o ácido valproico não alterou o volume; entretanto, na melhora clínica, não houve diferença entre os dois fármacos⁴. Há redução de fatores neurotróficos derivados do cérebro (*brain-derived neurotrophic factor* – BDNF) em hipocampo de pacientes deprimidos⁵. O estresse crônico reduz a expressão de BDNF no hipocampo⁵. Alterações no tamanho do hipocampo ocorrem pela redução de BDNF e, como consequência, há uma cascata de reações⁵. A neurogênese parece ser a via final comum dos tratamentos já existentes e inclusive dos do futuro³.

Carbonato de lítio e a associação a outros tratamentos do transtorno bipolar

Grande parte das medicações tradicionais usadas como estabilizadores do humor são mais eficazes na prevenção da mania do que na da depressão bipolar¹. O estudo BALANCE (*Bipolar Affective disorder: Lithium/Anticonvulsant Evaluation*, 2010), de longo prazo (24 meses), randomizou 330 pacientes com mais de 15 anos com TB tipo I para receberem o lítio em monoterapia, um combinado de lítio mais divalproato e divalproato em monoterapia, por dois anos⁶. A taxa de recaída de novo episódio foi de 59% para o lítio isolado; de 54% com o lítio associado ao valproato de sódio, e de 69% para valproato de sódio isolado⁶. Considerando a recaída de episódio depressivo, obtiveram 32% para lítio isolado, 35% com as duas medicações, e 45% para o valproato de sódio isolado⁶. A combinação mostrou-se superior ao divalproato em monoterapia, o que não aconteceu com o lítio em monoterapia. Portanto, o carbonato de lítio é uma terapia recomendada⁶.

Os primeiros estudos com lítio, no período entre 1960 e 1970s, mostravam que ele era superior ao placebo¹. Recentemente, foi realizado um estudo sobre episódios depressivos no tratamento do bipolar - conhecido como EMBOLDEM I -, no qual os autores estudaram pacientes com depressão bipolar a fim de verificar a eficácia no tratamento da depressão bipolar e preconizar a monoterapia⁷. Compararam a quetiapina, o lítio e o placebo⁷. A quetiapina foi utilizada na dose de 300mg e 600mg⁷. Não houve diferença significativa entre essas duas doses de quetiapina; ambas se mostraram superiores ao placebo e ao lítio⁷. Entretanto, o grupo de pacientes tratados com lítio mostrou-se igual ao dos que receberam o placebo⁷. Vale lembrar que, nesse estudo, a litemia média foi de 0,6 mEq/L, o que pode ter sido um desfecho não planejado adequadamente, pois é possível dizer que o

carbonato de lítio não foi ministrado na faixa de dose terapêutica (0,8 a 1,2 mEq/L)¹. É, assim, uma evidência controversa nesse estudo sobre a eficácia do lítio em monoterapia em dose mínima eficaz (litemia de 0,6 mEq/L)⁷. Mais estudos serão necessários para a confirmação desses dados. Na prática clínica, observamos eficácia do lítio em monoterapia, conforme evidência comprovada do estudo BALANCE⁶. Nesse aspecto, um estudo interessante foi o LiTMUS (*Lithium Treatment Moderate dose Use Study*), que verificou a eficácia do lítio⁸. Foram envolvidos 283 pacientes com TB tipos I e II que não estavam tomando lítio, entretanto estavam suficientemente sintomáticos para justificar uma alteração no tratamento (> 85% moderadamente enfermos)⁸. Para um grupo, aleatoriamente, foram introduzidas 600mg/dia de carbonato de lítio e foi mantida a medicação anterior⁸. No outro grupo, foi

apenas mantida a medicação anterior (antipsicóticos atípicos e anticonvulsivantes, conforme evidências das diretrizes do Texas)⁸. Os dois grupos apresentaram resultados semelhantes com relação aos sintomas, à remissão sustentada, à ideação suicida e aos eventos adversos psiquiátricos graves⁸. Entretanto, os integrantes do grupo do lítio apresentaram probabilidade 23% menor de tomarem antipsicóticos atípicos⁸. Os baixos níveis usuais de lítio (média 0,4 mEq/L) - menor que o nível terapêutico, de 0,8 a 1,2 mEq/L -, impediram, provavelmente, que os pacientes alcançassem os benefícios potenciais em doses mais altas⁸. Os autores concluíram que dosagens mais refinadas e a otimização podem conduzir a resultados melhores em futuros estudos, bem como na prática clínica diária conforme conclusão CANMAT, 2008¹.

O lítio é recomendado como agente de primeira linha para a depressão bipolar pelo grupo canadense¹

No único ensaio duplo-cego controlado por placebo realizado até hoje, o lítio não foi mais eficaz do que o placebo no tratamento da depressão bipolar¹⁷. Então, como justificar a recomendação do lítio como agente de primeira linha? A média dos níveis séricos de lítio nesse estudo foi de apenas 0,61 mEq/L e isso pode ser responsável pela falta de eficácia¹⁷. Como um estudo anterior demonstrou, a monoterapia com lítio foi tão eficaz quanto a associação entre o lítio e a paroxetina naqueles com níveis séricos de lítio de 0,8 mEq/L¹⁹. Além disso, vários pequenos ensaios cruzados demonstraram taxas de resposta significativamente mais altas ao lítio do que ao placebo em pacientes com doença depressão bipolar na fase aguda¹.

O lítio também demonstrou claramente sua eficácia na prevenção de episódios de humor e no tratamento da mania aguda, conforme sugere a abordagem hierárquica do CANMAT¹. Essa classificação justifica, assim, o lítio como um importante agente de primeira linha para a depressão bipolar, e com base na avaliação geral dos estudos disponíveis¹. Um nível sérico de lítio de 0,8-1,2 mEq/L é necessário para a eficácia clínica¹.

Lítio e prevenção contra o suicídio

Há evidências de que essa propriedade é independente de seu efeito estabilizador do humor. Numa metanálise com 31 estudos, realizados com 85.229 indivíduos, o risco de suicídio e de tentativas de suicídio foi cinco vezes menor nos pacientes que tomavam lítio comparados aos que não o tomavam¹⁰. Estudos com classificações de qualidade superior, incluindo ensaios controlados e aleatórios, envolvendo exposições mais curtas, mostraram ser um pouco menos evidente a superioridade do lítio¹⁰. Com outros métodos de metanálise, revelaram que, tanto para o suicídio como para a tentativa de suicídio, em pacientes bipolares ou mesmo em pacientes com transtorno de humor, os resultados encontrados foram semelhantes¹⁰. Isso indicou a redução de letalidade de atos suicidas¹⁰. Não havia nenhuma indicação de viés para apresentar os resultados positivos, nem tais resultados foram significativamente influenciados pelo ano de publicação ou pelo tamanho do estudo¹⁰. Essa metanálise concluiu que os riscos de suicídio consumado e de tentativa foram consistentemente mais baixos, em cer-

ca de 80%, durante o tratamento de bipolares e de outros pacientes com transtorno afetivo utilizando o carbonato de lítio, por um período médio de 18 meses¹⁰. Esses benefícios foram mantidos em estudos randomizados, bem como nos ensaios clínicos abertos¹⁰.

O tratamento com lítio diminui o risco de tentativas de suicídio e de morte por suicídio quando comparado a outros tratamentos com base em estabilizadores de humor, incluindo divalproato de sódio^{11,12}. O risco de atos suicidas aumenta mais de quatro vezes em pacientes que não são tratados com lítio, sendo necessário tratar em torno de 23 pacientes bipolares para evitar um ato suicida grave ou uma morte por suicídio¹³. Um estudo de metanálise demonstrou que o lítio tem potencial de prevenir tentativas de suicídios e os próprios suicídios dos pacientes com transtorno depressivo recorrente semelhante aos bipolares¹⁴. No Texas, um estudo enfatizou que um maior nível de lítio na água resultaria em menor taxa de suicídio, sugerindo a letalidade menor dos atos suicidas em tais condições¹⁵.

Conclusão

O estabilizador de humor ideal é aquela medicação que pode ser usada em todas as fases do transtorno do humor, que não leve o paciente a transitar de uma fase para outra, e que também possa ser utilizado em fase de manutenção. O carbonato de lítio é eficaz em todas as fases de mania e de depressão, mostrando-se superior a todos na redução de suicídios. Não é sedativo, depressor ou euforizante, e essa característica o diferencia dos outros psicotrópicos.

Referências Bibliográficas:

1. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018. Guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018;11-74.
2. Malhi GS, Tanius M, Das P et al. Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *Current understanding*. *CNS Drugs*. 2013; 27(2):135-53.
3. Won E, Kim YK. An Oldie but Goodie: Lithium in the Treatment of Bipolar Disorder through Neuroprotective and Neurotrophic Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18(12), 2679.
4. Lyoo IK, Dager SD, Kim JE et al. Lithium-induced gray matter volume increase as a neural correlate of treatment response in bipolar disorder: A Longitudinal Brain Imaging Study. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35(8):1743-50.
5. Li Z1, Zhang C, Fan J et al. Brain-derived neurotrophic factor levels and bipolar disorder in patients in their first depressive episode: 3-year prospective longitudinal study. *Br J Psychiatry*. 2014;205(1):29-35.
6. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, et al; Balance investigators and collaborators. Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomized open label trial. *Lancet*. 2010;375:385-95.
7. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Phillips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*. 2010 Feb;71(2):150-62.
8. Nierenberg AA, Friedman ES, Bowden CL et al. Lithium Treatment Moderate-Dose Use Study (LiTMUS) for bipolar disorder: a randomized comparative effectiveness trial of optimized personalized treatment with and without lithium. *Am J Psychiatry*. 2013;170(1):102-10.
9. Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L et al. Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(6):906-12.
10. Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders*. 2006;8:625-39.
11. Goodwin FK, Fireman B, Simon GE et al. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA*. 2003;290(11):1467-73.
12. Cipriani A, Pretty H, Hawton K et al. Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1805-19.
13. Baldessarini RJ, Tondo L. Lithium and suicidal risk. *Bipolar Disorders*. 2008;10:114-5.
14. Guzzetta F, Tondo I, Centouro F et al. Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatr*. 2007;68:380-3.
15. Blüml V, Regier MD, Hlavin G et al. Lithium in the public water supply and suicide mortality in Texas. *J Psychiatr Res*. 2013;47(3):407-11.