

Fundação Oswaldo Cruz
Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio

Letícia Sales Guariento

A IMPORTÂNCIA DO LÍTIO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Orientador: Prof. Daniel Souza

Co-orientadora: Prof^a Virginia Finete

Rio de Janeiro

2016

Leticia Sales Guariento

A IMPORTÂNCIA DO LÍTIO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Trabalho de Curso apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Daniel Santos Souza

Co-orientador(a): Virginia Finete

Rio de Janeiro

2016

Leticia Sales Guariento

A IMPORTÂNCIA DO LÍTIO NO TRANSTORNO BIPOLAR

Trabalho de Curso apresentada à Escola Politécnica de Saúde Joaquim Venâncio como requisito parcial para aprovação no curso técnico de nível médio em saúde com habilitação em Análises Clínicas.

Orientador: Daniel Santos Souza

Co-orientador(a): Virginia Finete

Aprovado em ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

(Nome do componente – Instituição a que pertence)

(Nome do componente – Instituição a que pertence)

(Nome do componente – Instituição a que pertence)

Rio de Janeiro

2016

*Dedico este trabalho
aos meus pais, Rita e Francisco;
aos meus avôs Rafael, Maria do Carmo,
Francisco e Elza.*

AGRADECIMENTOS

Agradecer significa retribuir, compensar de maneira equivalente, recompensar a uma gentileza, e também expressar gratidão. Porém, infelizmente, não sei como retribuir tamanha gentileza, só me resta escrever expressando reconhecimento.

Desse modo minha manifestação de gratidão, primeiramente, é para Deus que em meio a tantas desconfianças, da fé que um dia foi abalada, sempre me protegeu.

A segunda é para meus pais, Rita Sales e Francisco Guariento, que sempre me apoiaram em todas as minhas decisões, principalmente com os estudos. E mesmo com muitos conflitos internos e problemas pessoais nunca me abandonaram e sempre me deram forças para não desistir.

A terceira é para meu avô, Rafael Sales, que lutou para ser alguém na vida, saindo do campo e vindo à cidade, sempre com muita dignidade, honestidade e afim de dar uma vida digna a seus filhos, se tornando assim um exemplo para mim.

A quarta é para minha avó, Maria do Carmo-in memoria, que é um exemplo de força e persistência (o que eu precisava ter na EPSJV), uma verdadeira guerreira.

Gostaria de agradecer a todos os familiares e amigos que sempre me apoiaram nas minhas escolhas, em especial a FIOCRUZ.

Gostaria de agradecer também ao LATEC por sempre me acolher, em especial a Virginia Finete e ao Daniel Souza que perderam e dedicaram um pouco do tempo deles a fim de me orientar nesse trabalho árduo, mas que tem uma importância enorme na minha vida – meu primeiro trabalho de pesquisa científico.

E por fim gostaria de agradecer a EPSJV pelas oportunidades e contribuições, pelas amizades, pelas dificuldades, pelos aprendizados, por conhecer pessoas tão maravilhosas, dentre essas amigos e profissionais e pelas transformações tanto no âmbito pessoal, quanto no pessoal.

“Agradeço todas as dificuldades que enfrentei; não fosse por elas, eu não teria saído do lugar. As facilidades nos impedem de caminhar. Mesmo as críticas nos auxiliam muito.”

Chico Xavier

*“Que os vossos esforços desafiem as
impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes
coisas do homem foram conquistadas do que
parecia impossível.”*

Charles Chaplin

RESUMO

O transtorno bipolar é um transtorno mental que envolve alternância de humor, caracterizado por momentos maníacos, hipomaníacos e depressivos. Essa doença acomete pessoas de todo o mundo sem distinção de raças, idades e gêneros. O tratamento farmacológico que visa controlar os episódios agudos e prevenir o acometimento de novos, iniciou-se com o lítio no qual é utilizado como forma de tratamento há mais de cinco décadas. Investigações e evidências humanas confirmam a sua atuação como fármaco terapêutico nesse transtorno. Esse projeto tem por objetivo compreender a atuação neurofarmacológica do lítio no transtorno bipolar.

Palavras-chave: lítio, transtorno bipolar, psicoterapia, estabilizadores do humor.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 Esquema de neuromoduladores e neurotransmissores precursores das aminas cerebrais (BITTENCOURT, 2005) 12
- Figura 2 Localização do elemento lítio na classificação periódica dos elementos (IUPAC,2011) 14
- Figura 3 Esquema representativo do processo ácido de obtenção do carbonato de lítio (Adaptado de: CETEM, 2008) 16
- Figura 4 Esquema representativo do processo alcalino de obtenção do hidróxido de lítio. (Adaptado de: CETEM, 2008). 17
- Figura 5 Esquema de cortes transversais mostrando o tubo neural e das cristas neurais (De MOORE, KL; PERSAUD, TVN e TOCHIA, MG FM. Embriologia clínica. 9ª ed. Rio de janeiro (RJ): Elsevier, 2012.) 24
- Figura 6 Estrutura do sistema nervoso central disponível em <http://jornadacontraocancer.blogspot.com.br/2009/11/cerebro-e-sistema-nervoso-central.html> 25
- Figura 7 Imagem histológica de um neurônio disponível em http://loja.bioaulas.com.br/images/neuronios_sinapse01.jpg 28
- Figura 8 Representação da rede neuronal com células glias, axônios e dentritos e passando um vaso sanguíneo (JEY,2012). 29
- Figura 9 Transmissão do impulso nervoso através de uma sinapse química disponível em <http://www.culturamix.com/cultura/sinapse-artificial>. 32

LISTA DE SIGLAS

TSH	Hormônio estimulante da tireoide
ECG	Eletrocardiograma
mEq/L	Miliequivalente por litro
mmol/L	Milimol por litro
FDA	Food and Drug Administration
mg/dia	Miligrama por dia

SUMÁRIO

I. INTRODUÇÃO	11
1.1 OBJETIVOS.....	13
1.1.1 Objetivo Geral	13
1.1.2 Objetivos Específicos	13
1.2 JUSTIFICATIVA.....	13
1.3 METODOLOGIA.....	13
II. LÍTIO	14
2.1 Histórico	18
2.2 Cinética Fisiológica do Lítio	20
III. FISIOLOGIA	24
3.1 Sistema Nervoso	24
3.2 Neurônio	27
3.3 Impulso Nervoso	30
3.4 Sinapses	31
IV. TRANSTORNO BIPOLAR	34
4.1 Epidemiologia.....	34
4.2 Panorama Clínico e Psicológico	35
4.3 Tratamento Clínico	36
V. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

I. INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar é um distúrbio mental que envolve alternância de humor, caracterizado por momentos maníacos, hipomaníacos e depressivos. Compreende-se que esta doença está ligada a uma alteração no funcionamento do sistema nervoso, sendo considerada um transtorno psiquiátrico que apresenta quadros maníacos que podem estar associados a doenças metabólicas, endócrinas e neurológicas (SOUZA, 2005).

Os momentos maníacos caracterizam-se por um período de humor elevado, pensamento rápido, autoestima elevada, agressividade e mania de grandiosidade. Os hipomaníacos se caracterizam por semelhança com os episódios maníacos, entretanto os pacientes possuem certo controle sobre suas atitudes. Já os episódios de depressão são descritos por períodos de humor triste, ou irritado, onde o paciente se sente inseguro, incapaz, com medo, baixa autoestima e isolamento (SANTOS *et al.*, 2007).

O tratamento farmacológico que visa controlar os episódios agudos e prevenir o aparecimento de novos episódios iniciou-se com o lítio. O lítio é um elemento químico, de símbolo Li, que pertence ao grupo dos metais alcalinos, e é encontrado, principalmente, nas rochas magmáticas¹(SOUZA, 2005).

Desde a antiguidade eram utilizadas águas alcalinas para tratamentos terapêuticos de algumas doenças, entre essas os quadros maníacos. Dois mil anos depois descobriu que essas águas eram ricas em sais de lítio. Na década de 40, John Frederick Joseph Cade, um psiquiatra australiano, testou o efeito dos sais de lítio em animais de laboratório, onde percebeu um efeito controlador da excitabilidade (ZUNG *et al.*, 2010).

O lítio tem atuação no sistema nervoso possuindo atividade diretamente com a serotonina, que possui algumas funções como a liberação de alguns hormônios, regulação da temperatura corporal, regulação do sono, atividade motora, estabilização do humor e funções cognitivas. E a noradrenalina (NA) – neurotransmissor relacionado com a excitação físico e mental, além de ser conhecido por estimular o bom humor (FEIOJO *et al.*, 2011; BITTENCOURT, 2005).

¹ Rochas magmáticas, também conhecidas como ígneas, são aquelas originadas no interior da Terra, produto de solidificação do magma pastoso.

No quadro maníaco observa-se um excesso de serotonina nas sinapses, sendo o lítio o medicamento responsável pela estabilização dos níveis dos neurotransmissores, aumentando ou diminuindo a sua recaptação e estabilizando os níveis deste neurotransmissor (LEAL; FERNANDES, 2002).

Outra teoria acerca da atuação do lítio é o aumento das atividades metabólicas sintetizadoras de aminas cerebrais, representadas na figura 1, as quais são precursores da adrenalina e da noradrenalina, e conseqüentemente, a recaptação da noradrenalina (NA) para as terminações nervosas, diminuindo sua liberação o que reduz a presença do mesmo nas sinapses nervosas - o que explicaria a ação antimaníaca do lítio. (LEAL; FERNANDES, 2002).

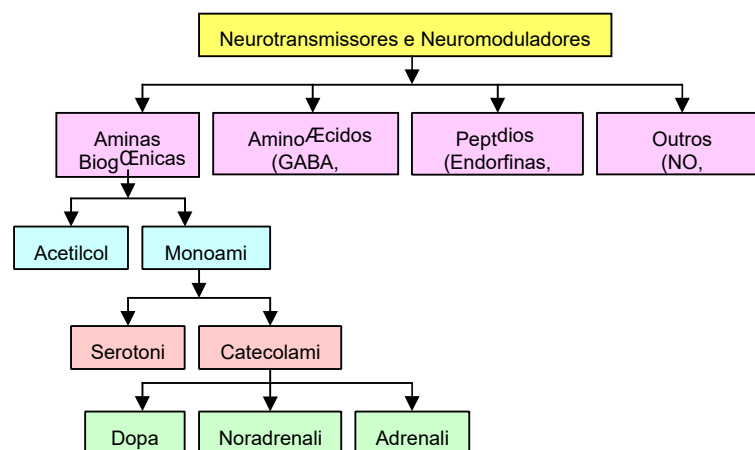


Figura 1: Esquema neuromoduladores e neurotransmissores precursores das aminas cerebrais. Adaptado de: BITTENCOURT, 2005.

Esse fármaco é utilizado como tratamento farmacológico há mais de cinco décadas. Investigações e evidências humanas confirmam a sua atuação como o principal fármaco terapêutico nesse transtorno. O lítio apresenta também um efeito neuroprotetor que diminui a morte neuronal e aumenta a capacidade de conexões neuronais. (ZUNG *et al.*, 2010)

Essa doença acomete cerca de 1% da população brasileira e de 2 a 3 % da população mundial ocasionando impactos tanto na vida do portador quanto no convívio social, demonstrando um sério problema de saúde pública. Observa-se assim que o transtorno bipolar requer uma atenção maior por parte dos profissionais e órgãos da saúde, além de ser necessário uma educação da população afim de ajudar tanto no tratamento, como no reconhecimento da doença (SANTIN, 2005; RIBEIRO *et al.*, 2005).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

Compreender a atuação neurofarmacológica do lítio no transtorno bipolar.

1.1.2 Objetivos Específicos

- a) Estudar o elemento químico lítio;
- b) Estudar as interações bioquímicas do lítio com o sistema nervoso;
- c) Caracterizar e compreender a utilização do lítio em tratamentos psiquiátricos relacionados ao transtorno bipolar.

1.2 JUSTIFICATIVA

“O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica, recorrente, presente em 1,5% da população, estando associada a altas taxas de mortalidade e prejuízos socioeconômicos.”

(SANTIN et al.,2005)

Esse projeto tem por justificativa um interesse pessoal em se aprofundar nesse assunto que acomete pessoas de todo o mundo, de todas as raças, de todas as idades e todos os gêneros devido ao longo convívio com um familiar portador de tal doença, buscando compreender a atuação neurofarmacológica do lítio na mesma.

1.3 METODOLOGIA

Para a realização do projeto o método utilizado será revisão bibliográfica de livros, artigos e periódicos científicos, bem como monografias, dissertações e teses a partir de buscas feitas em bases de dados como Scielo, BVS e PubMed.

II. LÍCIO

O lítio é um metal alcalino de número atômico 3 e coloração branca-prateada, sendo o mais leve dos metais e tendo como peso específico $0,534 \text{ g/cm}^3$; é o metal mais eletronegativo, possuindo a massa atômica de, aproximadamente, 7 daltons². Está localizado na família 1A e no segundo período da classificação periódica, como ilustrado na figura 2 (BRAGA; SAMPAIO, 2008; OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Tabela periódica dos elementos - IUPAC

1 H 1,0	2 He 4,0																
3 Li 6,9	4 Be 9,0											5 B 10,8	6 C 12,0	7 N 14,0	8 O 16,0	9 F 19,0	10 Ne 20,2
11 Na 23,0	12 Mg 24,3	13 Al 27,0	14 Si 28,1	15 P 31,0	16 S 32,1	17 Cl 35,5	18 Ar 39,9										
19 K 39,1	20 Ca 40,1	21 Sc 45,0	22 Ti 47,9	23 V 50,9	24 Cr 52,0	25 Mn 54,9	26 Fe 55,8	27 Co 58,9	28 Ni 58,7	29 Cu 63,5	30 Zn 65,4	31 Ga 69,7	32 Ge 72,6	33 As 74,9	34 Se 79,0	35 Br 79,9	36 Kr 83,8
37 Rb 85,5	38 Sr 87,6	39 Y 88,9	40 Zr 91,2	41 Nb 92,9	42 Mo 95,9	43 Tc 98,9	44 Ru 101,1	45 Rh 102,9	46 Pd 106,4	47 Ag 107,9	48 Cd 112,4	49 In 114,8	50 Sn 118,7	51 Sb 121,8	52 Te 127,6	53 I 126,9	54 Xe 131,3
55 Cs 132,9	56 Ba 137,3	57-71 Lanthanides	72 Hf 178,5	73 Ta 180,9	74 W 183,8	75 Re 186,2	76 Os 190,2	77 Ir 192,2	78 Pt 195,1	79 Au 197,0	80 Hg 200,6	81 Tl 204,4	82 Pb 207,2	83 Bi 209,0	84 Po [209]	85 At [210]	86 Rn [222]
87 Fr [123]	88 Ra [226]	89-103 Actinides	104 Rf [261]	105 Db [262]	106 Sg [266]	107 Bh [264]	108 Hs [277]	109 Mt [268]	110 Ds [271]	111 Rg [272]	112 Cn [277]						

Número atômico	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71
Símbolo	La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
Nome	Lantânio	Cério	Praseodímio	Neodímio	Promécio	Samário	Európio	Gadolínio	Térbio	Disprósio	Hólmio	Érbio	Túlio	Íterbio	Lutécio
Massa atômica	138,8	140,1	140,9	144,2	[145]	150,4	152,0	157,3	158,9	162,5	164,9	167,3	168,9	173,0	175,0
	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100	101	102	103
	Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr
	Actínio	Tório	Protactínio	Urânio	Netúnio	Plutônio	Americio	Cúrio	Berquílio	Califórnia	Einsténio	Férmio	Mendelévio	Nobelio	Lauréncio
	[227]	232,0	231,0	238,0	[237]	[244]	[243]	[247]	[247]	[251]	[252]	[257]	[258]	[259]	[262]

Figura 2 Localização do elemento lítio na classificação periódica dos elementos (IUPAC,2011).

A sua posição na classificação periódica faz com que o lítio tenha semelhança com outros elementos de sua família, principalmente com o sódio e o potássio, como, por exemplo, ser quimicamente ativo, ou seja, possui facilidade em reagir com outros elementos e não ser encontrado puro na natureza (BRAGA; SAMPAIO,2008). As características físico-químicas principais do lítio podem ser observadas na tabela 1.

² Dalton é a unidade para medida de massa atômica.

Tabela 1 Características físico-químicas do lítio (Adaptado de LEAL; FERNANDES, 2002).

Nome	Lítio	Origem	Natural
Número atômico	3	Estado Físico	Sólido
Símbolo Químico	Li	Densidade	0,534 g/cm ³
Massa atômica	6,941	Rede Cristalina	Cúbica de corpo centrado
Ion Comum	Li ⁺	Ponto de Fusão	454 K
Substância Elementar	Li	Ponto de Ebulição	1620 K
Classe	Metal	Raio iônico	78pm

Esse metal é encontrado na forma de sal estável ou mineral, nas rochas magmáticas, nas salmouras³ e fontes geotermiais. Entretanto, os compostos de lítio utilizados como fontes comerciais são as lepidolita, espodumênio, petalita e amblygonita, que são aluminossilicatos⁴ (BRAGA; SAMPAIO,2008).

Atualmente, no Brasil, a obtenção de compostos de lítio ocorre diretamente do mineral espodumênio, com concentração de 1,0 a 1,5% de Li₂O (óxido de lítio). E essa obtenção pode ser realizada de duas maneiras diferentes: uma é o processo ácido de obtenção do carbonato de lítio, apresentado na figura 3 (BRAGA; SAMPAIO,2008).

³ Salmouras são soluções de de água saturada de sal.

⁴ Aluminossilicato é um composto de alumínio, oxigênio e silício.

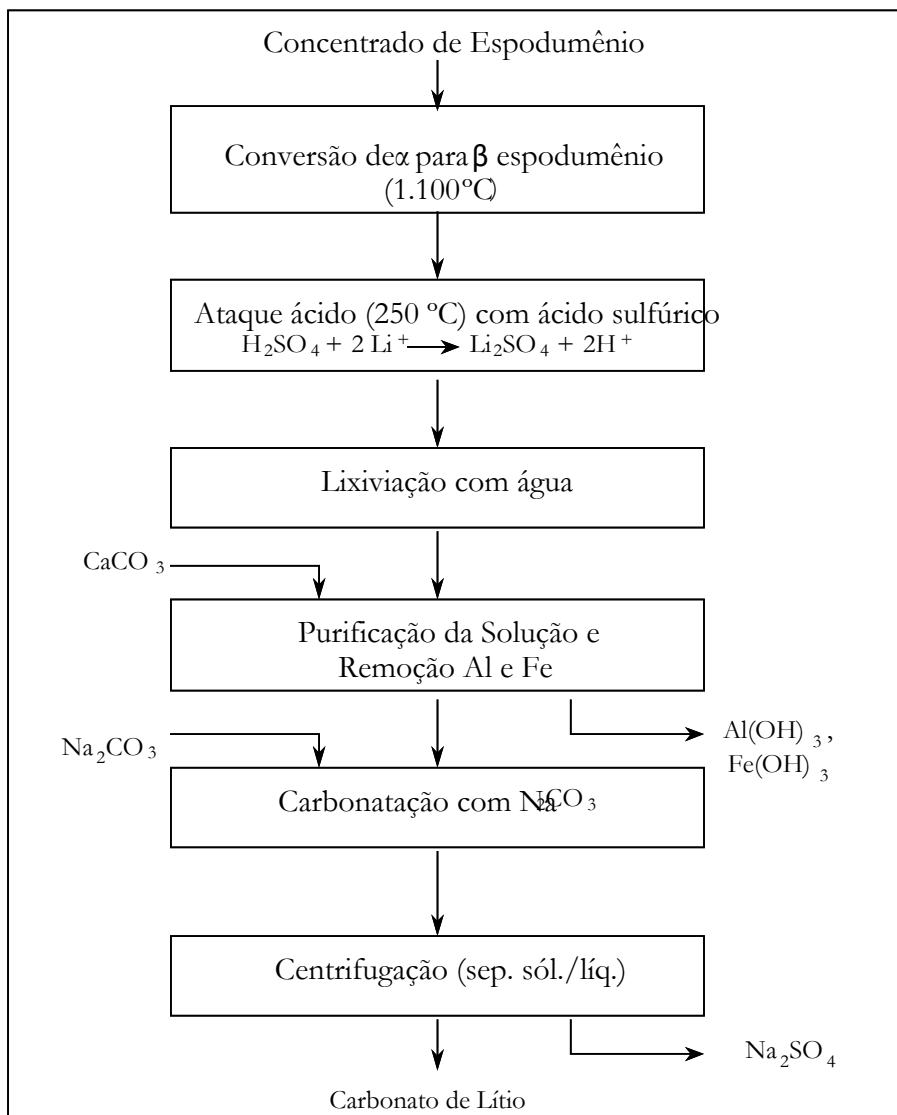


Figura 3 Esquema representativo do processo ácido de obtenção do carbonato de lítio (Adaptado de: CETEM, 2008)

O outro processo, representado na figura 4, é o de digestão alcalina, no qual é misturado ao concentrado de espodumênio uma suspensão de Cal hidratada (Ca(OH)_2), e que se diferencia do outro processo por ter como produto final, o hidróxido de lítio monohidratado (BRAGA;SAMPAIO,2008).

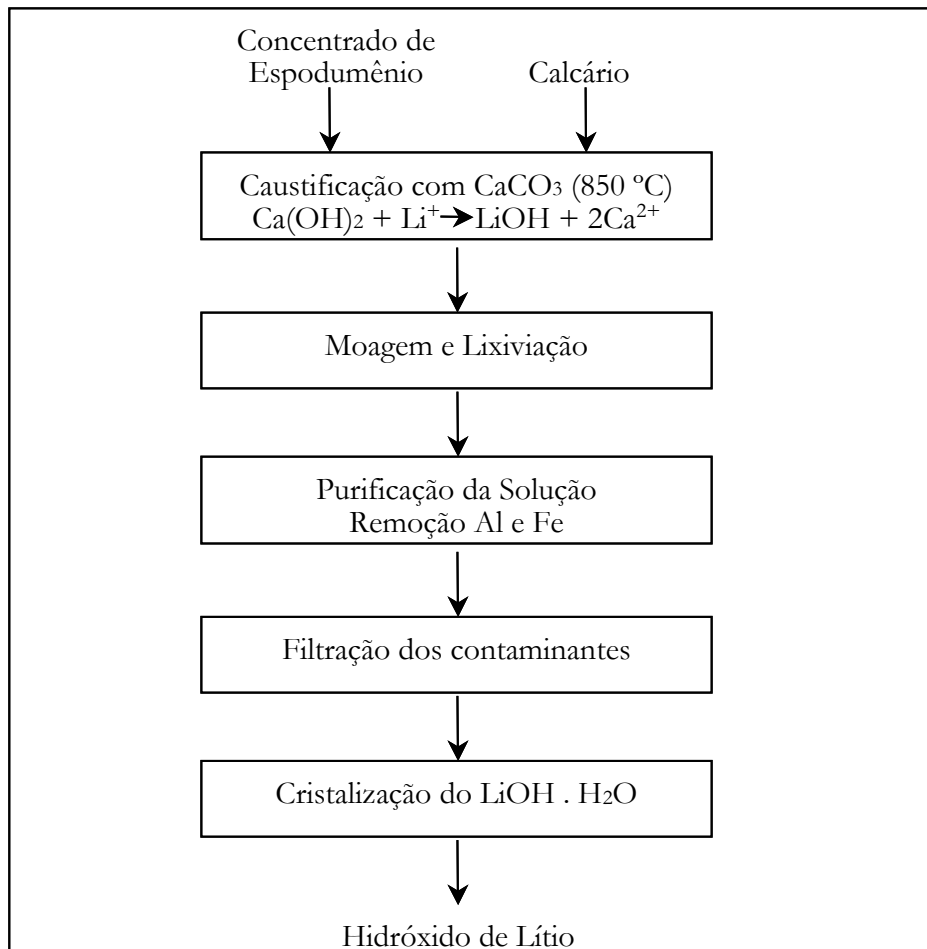


Figura 4 Esquema representativo do processo alcalino de obtenção do hidróxido de lítio. (Adaptado de: CETEM, 2008).

O hidróxido de lítio monohidratado é o principal produto inicial obtido dos concentrados minerais, e de maior uso. O Carbonato de lítio é o segundo, mas é considerado o composto mais significativo produzido corretamente, sendo utilizado na indústria de cerâmicas, além de ser o mais comercializado (BRAGA; SAMPAIO, 2008).

Os principais usos do lítio são nas indústrias de cerâmicas e vidros reduzindo o ponto de fusão e viscosidade dos materiais, produção de baterias, graxas lubrificadas que são engrossadas por um sabão que é produto do aquecimento do lítio com uma gordura, utilização em sistemas de ar condicionado e produção de fármacos, o qual é muito utilizado atualmente no tratamento do transtorno afetivo bipolar (BRAGA; SAMPAIO, 2008).

2.1 Histórico

O lítio (do grego *lithos*, pedra) foi descoberto por Johan August Arfwedson, um químico sueco, a partir de um mineral, a petalita ($\text{LiAlSi}_4\text{O}_{10}$) em 1817; entretanto só foi isolado em 1821 por William Thomas Brande e Humphry Davy, químicos britânicos, através da eletrólise do óxido de lítio, representada pela seguinte equação: $2 \text{Li}_2\text{O} \rightarrow 4 \text{Li} + \text{O}_2$ (BRAGA;SAMPAIO,2008)

Seu uso na medicina não é recente, iniciou-se no século XIX com o tratamento de gota⁵ e cálculo renal⁶. 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 um psiquiatra australiano, John Frederick Joseph Cade, administrou brometo de lítio a cobaias em um experimento e observou um efeito calmante. Em 1949, o mesmo utilizou lítio em pacientes psiquiátricos que apresentavam mania, esquizofrenia e melancolia tendo como resultado melhora nos pacientes com mania e nenhuma mudança nos outros pacientes. Contudo nesse mesmo ano, essa droga foi retirada do mercado pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA) em virtude de mortes por intoxicação com o lítio (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Em 1954, o psiquiatra dinamarquês Mogens 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. E apenas em 1970, a FDA aprovou a utilização do lítio, sendo o primeiro fármaco aprovado para o tratamento de mania aguda e manutenção do transtorno bipolar (ROSA *et al.*,2006).

O lítio também é utilizado em pacientes que apresentam a doença de Alzheimer, pois existem evidências de que esse fármaco apresenta um efeito neurotrófico e neuroprotetor (NUNES *et al.*, 2015).

Atualmente a principal doença tratada, no Brasil, com o lítio, é o transtorno afetivo bipolar. Foi o único medicamento com propriedades estabilizadoras de humor comprovadas e também capaz de omitir os sintomas de desordens maníacas. Há dois momentos do tratamento

⁵ Gota é uma doença metabólica e reumatológica que ocorre quando há acúmulo de ácido úrico no sangue, causando inflamação nas articulações.

⁶ Cálculo renal é uma massa sólida formada por pequenos cristais no trato urinário.

com o lítio: a primeira busca controlar o estado maníaco agudo e na segunda pretende-se manter o comportamento inalterável (LEAL *et al.*, 2002; ROSA *et al.*, 2006).

No Brasil, as preparações de carbonato de lítio disponíveis no mercado são o Carbolitium, Carbolim, Carbonato de lítio, Litocar e o Carbolitium CR.(ROSA *et al.*, 2006), representados na tabela 2.

Tabela 2 Principais formas de apresentação de medicamentos contendo lítio no Brasil (Adaptado de ROSA *et al.*, 2006).

Nome do Medicamento	Apresentação
Carbolitium	Comprimidos de 300 mg
Carbolim	Comprimidos de 300 mg
Carbonato de lítio	Comprimidos de 300 mg
Litocar	Comprimidos de 300 mg
Carbolitium CR	Comprimidos de 450 mg - liberação lenta

Entretanto esses medicamentos não são indicados para doentes cardíacos, com disfunções renais, gestantes com um período gestacional menor que três meses e qualquer condição física que possa limitar a tolerância do doente aos íons de lítio (LEAL *et al.*, 2002).

Antes de se iniciar o tratamento com esses medicamentos, ocorre a anamnese, uma entrevista com o paciente buscando relatos que possam ajudar no diagnóstico. É importante também a realização de exames clínicos com atenção em doenças cardíacas, tiroidianas, renais e ao uso de outros medicamentos, bem como a realização de um hemograma completo, TSH, glicemia, ECG, creatinina, eletrólitos (fosforo, potássio, sódio, cálcio) e teste de gravidez para mulheres em idade fértil (ZUNG, 2010; SILVA *et al.*, 2013).

A dose inicial varia de 600 a 900 mg/dia, dividida em duas ou três vezes por dia, dependendo do peso, idade e medicamento em uso. A dose ideal no organismo de um paciente que faz tratamento com esse medicamento para manter um nível sérico terapêutico é de 0,5 a 1,2 mEq/L e geralmente demora um período de cinco a dez dias desde o início do tratamento até que se manifestem os primeiros efeitos antimaniacos (SILVA *et al.*, 2013).

Há alguns métodos para ponderar o ajuste de dose adequada no início do tratamento, tendo como base a concentração sérica do lítio. Normalmente, faz-se a primeira dosagem 5-7 dias após o início do tratamento e calcula-se e os ajustes de dose a partir da concentração sérica mensurada de lítio em relação à dose administrada, conforme a fórmula abaixo (ROSA *et al.*, 2006):

Concentração mesurada = Dose administrada

Concentração desejada = Nova dose

Tendo como base a concentração sérica terapêutica (0,5 a 1,2 mEq/L) pode-se, então, aumentar ou diminuir a dose de lítio por dia (ROSA *et al.*, 2006).

2.2 Cinética Fisiológica do Lítio

O carbonato de lítio é bem absorvido quando administrado oralmente. Possui como auge da sua concentração plasmática de 2 a 4 horas após a ingestão e a absorção é completa, geralmente, ao final de 8 horas. Esse se distribui pelos fluidos corporais, intra e extracelulares e apresenta uma ligação com as proteínas plasmáticas inferior a 10%, sendo transferido diretamente do sangue para os tecidos, dentre eles o tecido nervoso (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

Os medicamentos de liberação lenta geram níveis séricos de lítio com picos mais baixos e mais regulares, não causam irritação na mucosa gástrica, e são melhor aceitas pelo organismo. Este tipo de lítio causa menos efeitos colaterais, porque gera uma menor concentração nos túbulos renais, ocasionando uma menor poliúria e polidipsia⁷. Como o lítio causa irritação gástrica, deve ser ingerido após as refeições, ou acompanhado de alimentos ou leites (LEAL *et al.*, 2002).

O lítio age através de mecanismos neuroquímicos complexos que envolvem as interações iônicas, nas quais estão presentes os eletrólitos que são essenciais nas funções neuronais por apresentarem cargas elétricas e porque controlam a manutenção dos níveis de neurotransmissores e a sua liberação. Essa substância pode substituir o sódio parcialmente no transporte de cargas devido a fazerem parte do mesmo grupo da tabela periódica. Essa substituição não é completa pois o lítio não é expulso por transporte ativo pelas bombas de Na⁺/ K⁺. Dessa forma há uma alteração de excitabilidade da membrana que explica uma ação antimaniaca (LEAL *et al.*, 2002).

O lítio compete também com o cálcio pelo mesmo motivo do sódio, entretanto nesse caso esse pode agir nas ações dependentes deste íon como a liberação de neurotransmissores e a produção da AMPc (LEAL *et al.*, 2002).

⁷ Polidipsia é o termo medico utilizado para indicar uma sensação de sede em demasia.

O lítio possui ação nos neurotransmissores. Nas fases maníacas, observa-se um excesso de serotonina nas sinapses (enquanto na depressão a absorção de serotonina está diminuída) no qual exerce um efeito iônico na modificação de receptores entre estado de alta e baixa afinidade para a serotonina, aumentando ou diminuindo a recaptação e equilibrando os níveis deste neurotransmissor. O lítio atua na quebra enzimática e no aumento de afinidade para a captação de triptofano (aminoácido precursor da serotonina) (LEAL *et al.*, 2002).

Outra teoria sobre a ação terapêutica do lítio é que este age aumentando a atividade metabólica das aminas cerebrais e a absorção da noradrenalina para as terminações nervosas, ocasionando a diminuição da liberação de noradrenalina. Essa diminuição de noradrenalina nas sinapses também explica a ação antimaníaca desse fármaco (LEAL *et al.*, 2002).

O lítio é excretado apenas pelos rins, tendo que 80% do lítio filtrado é reabsorvido, sendo o clearance⁸ do lítio cerca de 20% da creatinina⁹; e o mesmo possui uma meia-vida plasmática variável. Em indivíduos que possuem taxa de filtração glomerular normal, verifica-se variação de 12 a 27 horas após uma dose, enquanto em indivíduos mais velhos e pacientes de uso crônico essa meia-vida se prolonga podendo alcançar 60 horas (OLIVEIRA *et al.*, 2010).

A excreção de lítio é semelhante à do sódio. Dado que o lítio não se une as proteínas plasmáticas, é filtrado livremente pelo glomérulo sendo em seguida reabsorvido a nível do túbulo contornado proximal. Em condições em que um doente esteja mais vulnerável à desidratação (febre, vômitos, clima quente, falta de apetite), há maior facilidade para uma intoxicação por lítio. Em caso de desidratação, a resposta do tubo proximal à reabsorção de sódio, e lítio, é a redução do clearance. Um aumento na reabsorção de lítio gera um aumento na sua concentração sanguínea (LEAL *et al.*, 2002).

Em situações normais a taxa de excreção é independente do fluxo de urina e da ingestão de sódio. Entretanto, em situações de carência de sódio, o lítio é reabsorvido pelos túbulos renais ocasionando a retenção de excessivas quantidades de lítio, elevando as chances de uma reação tóxica (LEAL *et al.*, 2002).

⁸ Clearance, ou depuração renal é um fenômeno em que a fração filtrada do plasma é transformada em filtrado glomerular e depois em urina. Sendo assim, em relação à concentração plasmática, substâncias eliminadas pelo rim apresentam um clearance maior do que as não eliminadas.

⁹ Creatinina é um resíduo produzido pela quebra da proteína creatina fosfato. esse resíduo é filtrado pelos rins e excretado pela urina. Quando há comprometimento no funcionamento dos rins, a filtragem da creatinina é comprometida. Dessa forma a clearance da creatinina avalia a quantidade de substância no sangue visando investigar possíveis doenças renais.

É importante ressaltar que o lítio, por ser uma substância que em altos níveis pode causar a intoxicação do paciente, há uma necessidade de um monitoramento da dosagem administrada e um acompanhamento clínico do paciente (ROSA *et al.*,2006).

A concentração de lítio no plasma, soro, urina e outros fluidos corporais pode ser determinada por métodos analíticos instrumentais tais como fotometria de emissão de chama, por meio de um eletrodo seletivo para este íon ou espectrofotometria de absorção atômica, entretanto esses métodos analíticos não são comumente utilizados como controle de concentração. É possível também medir os níveis de lítio pela saliva, sendo que esta contém níveis mais elevados e ainda há poucos estudos sobre a monitorização salivar (ROSA *et al.*, 2006).

Os principais efeitos colaterais do lítio no organismo são apresentados na tabela 3.

Tabela 3 Principais efeitos colaterais do Lítio no organismo (adaptado de ZUNG, 2010).

Efeito	Descrição
Aumento de peso	Podem acontecer a médio prazo, mas tende a estabilizar.
Distúrbio Gastrointestinais	Diarreia, náuseas, vômitos, anorexia e desconforto gastrointestinal. Podem ser sinais de níveis tóxicos.
Sonolência	Geralmente pouco intenso e melhora com o tempo. Pode ser sinal de nível tóxico.
Alteração da função tireoidiana	Induz o hipotireoidismo com o uso prolongado.
Alteração da função renal	Há relatos de ocorrência de fibrose intersticial, esclerose glomerular, disfunção da reabsorção de água e aumento da creatinina com o uso prolongado de anos.
Alteração da função sexual	Redução do desejo sexual e raramente anorgasmia.
Polidipsia e Poliúria¹⁰	Ocorre uma redução da resposta renal ao hormônio antidiurético. Pode ocorrer Diabetes Insipidus Nefrogênica.
Fadiga/ Fraqueza muscular	Podem melhorar com o tempo. Podem ser sinais de nível tóxico.
Tonturas	Melhoram com o tempo.
Tremores	Geralmente são de extremidades e finos. Podem ser sinais de

¹⁰ Poliúria: Corresponde a eliminação de grande volume de urina num dado período

	níveis tóxicos.
Alterações cognitivas	Perda de memória pode ocorrer.
Alterações cardiovasculares	Ocorrem com níveis plasmáticos muito elevados.
Problemas dermatológicos	Precipitação ou exacerbação de acne e psoríase.

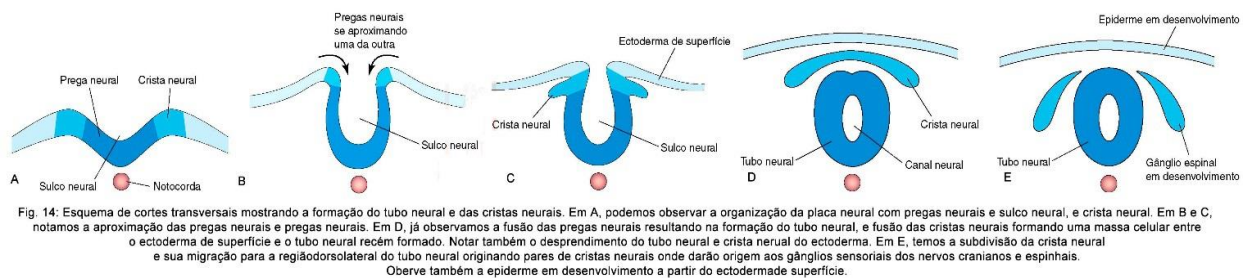
Após doze horas de ingestão do lítio, concentrações séricas acima de 1,5 mmol/L representam risco de intoxicação. Os primeiros sinais de intoxicação são: apatia, vômito, diarreia, pernas fracas, falta de energia, sonolência, letargia, tremores irregulares, fraqueza muscular, dificuldades em falar e irregularidade da coordenação motora. Nestes casos deve-se suspender o medicamento e ingerir grandes quantidades de água (LEAL *et al.*, 2002).

Em níveis próximos ou acima de 2,5 mmol/L, a intoxicação se caracteriza pela hiperatividade nos reflexos dos tendões, ataques epiléticos e rigidez muscular. Nestes casos deve-se fazer lavagem gástrica, diurese ou até mesmo a hemodiálise (LEAL *et al.*, 2002).

III. FISILOGIA

3.1 Sistema Nervoso

O primeiro indício de formação do sistema nervoso ocorre na etapa conhecida como neurulação do desenvolvimento embrionário, a qual observamos na figura 5. Consiste em um espessamento do ectoderma, folheto embrionário mais externo, formando a chamada placa neural (LENT, 2001).



Fonte: Moore KL, Persaud TVN, Torchia, MG. Embriologia clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier; 2012.

Figura 5: Esquema de cortes transversais mostrando o tubo neural e das cristas neurais (De MOORE, KL; PERSAUD, TVN e TOCHIA, MG FM. Embriologia clínica. 9ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2012.)

Esse sistema é responsável pela maioria das funções de controle do organismo, organizando e coordenando as funções corporais. Pode-se dizer que possui função motora (contração de músculos voluntários ou involuntários), sensorial (captação de estímulos externos e internos), integradora (coordenação de funções de vários órgãos), função adaptativa (adaptação do animal ao meio ambiente) etc. Divide-se em dois tipos: Central e Periférico (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

O Sistema Nervoso Central (SNC), composto pela medula espinhal e o encéfalo, é responsável pelas funções de controle do organismo regulando as atividades corporais. É nele que chegam as informações sensitivas e saem ordens destinadas aos órgãos (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

A medula espinhal, localizada no interior da coluna vertebral, é revestida pelas meninges¹¹ composta por trinta e um nervos espinhais. Podemos dizer que este é o maior centro de reflexo, ou seja, os reflexos espinhais são mediados pela sua ação, o que significa que uma das suas funções é o controle motor do corpo através do estímulo dos meios interno

¹¹ Meninges são membranas conjuntivas que envolvem o sistema nervoso que são classificadas em dura-máter, aracnóide e pia-máter

e externo. Assim sendo, podemos aferir que a medula espinhal é muito importante para os reflexos involuntários, uma vez que faz parte do sistema nervoso central responsável por esta função do nosso organismo ((KAHLE; FROTSCHER, 2008; SCHUTZE, 2015).

O encéfalo é parte do SNC contido na caixa craniana responsável por muitas funções corporais. É constituído pelo tronco cerebral, diencéfalo, cérebro, corpo caloso e cerebello, os quais podemos observar na figura 6 (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

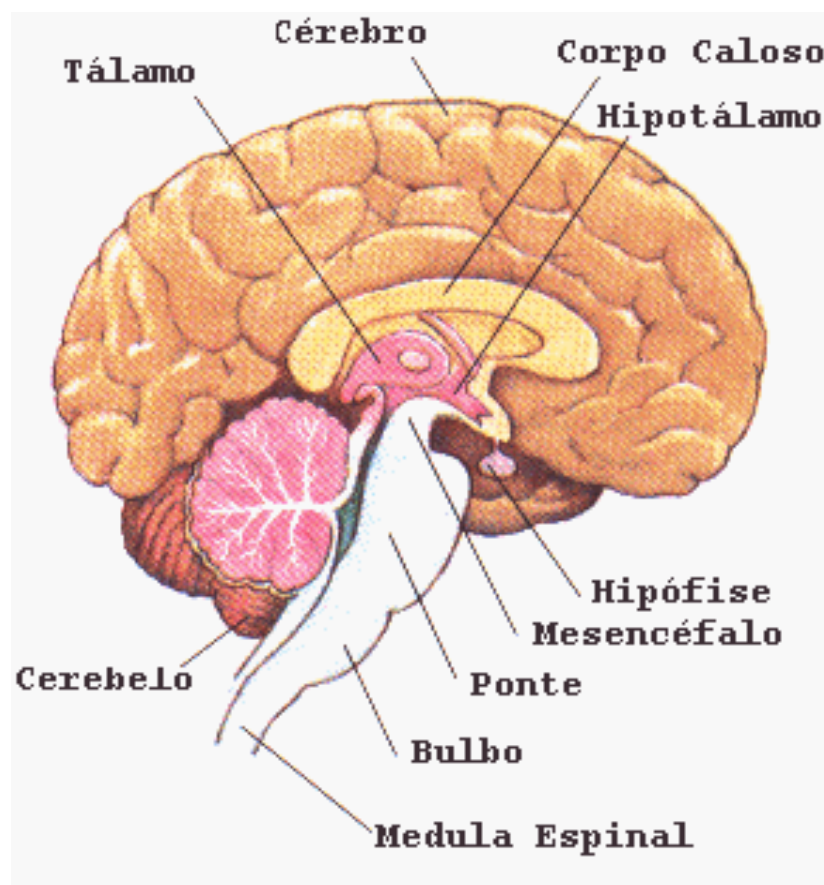


Figura 6: Estrutura do sistema nervoso central disponível em <http://jornadacontraocancer.blogspot.com.br/2009/11/cerebro-e-sistema-nervoso-central.html>

O tronco cerebral é constituído pelo bulbo raquidiano, a ponte ou protuberância e o mesencéfalo. Esse liga a medula espinhal com o resto do encéfalo e é responsável por muitas funções essenciais (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

O bulbo está na continuidade da medula espinhal e tem função relacionada ao movimento voluntário, atua no equilíbrio, coordenação e modulação do som vindo do ouvido interno, regula o coração, os vasos sanguíneos, a respiração, deglutição, espirro, vômito e a tosse. Já a ponte fica acima do bulbo e tem por função a regulação da respiração e do sono,

além de transmitir as informações da medula e do bulbo para o córtex cerebral. O Mesencéfalo localiza-se acima da ponte e é a menor parte do tronco cerebral, sendo responsável por algumas funções como a visão, a audição, movimento dos olhos e movimento do corpo (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

O diencefalo é a parte do encéfalo entre o tronco cerebral e o cérebro hemisférico. É constituído pelo tálamo, subtálamo, hipotálamo e o epitálamo (SCHUTZE, 2015).

O tálamo é um importante centro nervoso responsável pela transmissão de impulsos sensitivos, originários de medula espinhal, do cerebelo, do tronco encefálico e de outras regiões do cérebro até o córtex cerebral. Possui também função das atividades autônomas e na cognição. Enquanto o subtálamo é uma pequena área imediatamente inferior ao tálamo e está envolvida no controle da função motora, o epitálamo localiza-se por cima e por detrás do tálamo, estando relacionado às emoções através dos sentidos e possui grânulos chamados de pineal que poderá desempenhar um papel na puberdade, atuando no desenvolvimento sexual e no metabolismo (SCHUTZE, 2015).

O hipotálamo está na porção mais inferior do diencefalo e é responsável por muitas funções endócrinas (reprodução, metabolismo, produção de urina etc.) e também regula a temperatura corporal, fome, sede, emoções, deglutição e saciedade (SCHUTZE, 2015).

O cérebro está relacionado com a maioria das funções como a motora voluntária, motivação, agressão, sentido do olfato, humor, é um centro de recepção de informação sensorial, atua na recepção e integração de estímulos visuais e desempenha um papel importante na memória. O cérebro encontra-se protegido pelas meninges já citadas (SCHUTZE, 2015).

O corpo caloso tem por função ligar os dois hemisférios do cérebro facilitando o processo de comunicação entre eles (SCHUTZE, 2015).

O cerebelo liga-se ao tronco cerebral, posteriormente a protuberância e é responsável pelos movimentos voluntários, nos reflexos, age no sistema muscular sendo responsável pelos tônus musculares (tensão nos músculos em estado de repouso). Pode-se dizer de maneira geral que o cerebelo é a região do cérebro que capta os impulsos sensitivos das articulações, tendões além de receptores do equilíbrio e visuais (SCHUTZE, 2015).

O Sistema Nervoso Periférico (SNP) é composto pelos nervos do crânio e suas ramificações fora do sistema nervoso central e controla a entrada e saída de estímulos nervosos em nossos órgãos e sistemas. Subdivide-se em sistema nervoso **somático** e sistema **autônomo** (KAHLE; FROTSCHER, 2008; SCHUTZE, 2015)

O sistema nervoso somático (ou voluntário) é o responsável pelo envio das informações de nossos sentidos (audição, visão, paladar e olfato) ao SNC e, também, por levar os impulsos nervosos do SNC aos músculos esqueléticos (KAHLE; FROTSCHER, 2008).

O sistema nervoso autônomo conduz informações de órgãos viscerais, tais como, pulmão, coração e estômago, ao SNC. Envia também impulsos nervosos do SNC ao músculo liso, músculo cardíaco e glândulas. Sua ação é involuntária, pois não depende da própria vontade (SCHUTZE, 2015).

Entretanto tanto o sistema nervoso central, quanto o periférico dependem de uma célula que a unidade funcional deste sistema: o neurônio (LENT, 2001).

3.2 Neurônios

O neurônio é a unidade morfofuncional do sistema nervoso, ou seja, a célula do sistema nervoso que é responsável pela condução do impulso nervoso. Possui a tendência de responder a estímulos do meio através da variação de potencial elétrico existente entre as superfícies interna e externa de sua membrana plasmática, se propagando ao longo da célula e de seus prolongamentos (LENT, 2001).

Sendo unidades funcionais de informação, os neurônios atuam em grandes grupos, e não separadamente. Esses grupos de neurônios associados formam as redes neurais ou circuitos (LENT, 2001).

Assim como toda célula, o neurônio possui uma membrana plasmática que envolve um citoplasma, o qual possui diferentes organelas que desempenham funções diferentes. O que diferencia os neurônios das demais células é a sua morfologia, apresentada na figura 7, que é adaptada para o processamento de informações, dividindo-se em corpo neuronal, dendritos e axônio (LENT, 2001).

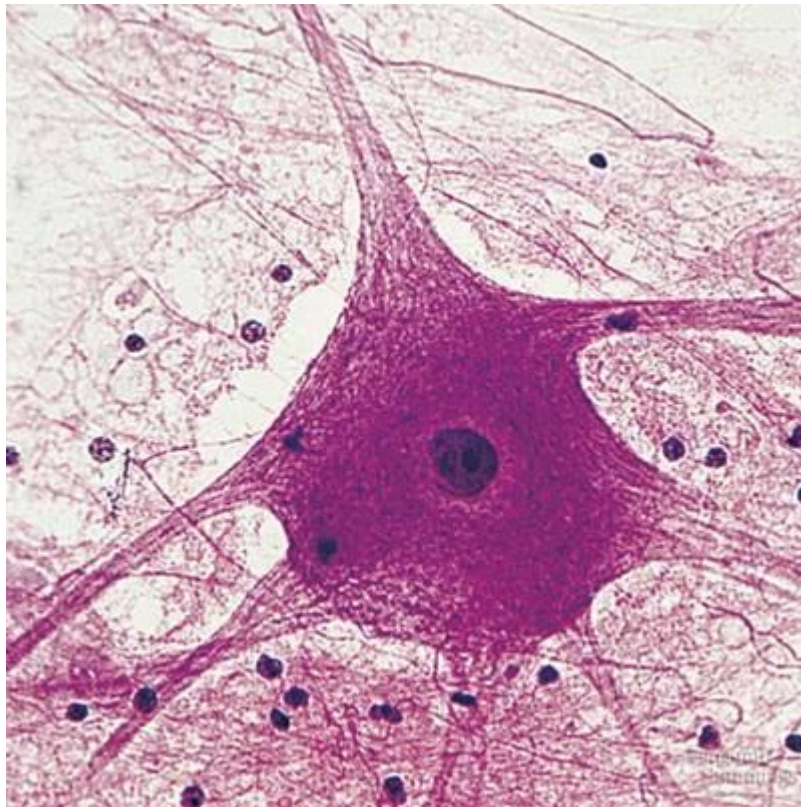


Figura 7: Imagem histológica de um neurônio disponível em http://loja.bioaulas.com.br/images/neuronios_sinapse01.jpg

O corpo neuronal, também conhecido como soma e pericário, é onde está localizado núcleo e as organelas citoplasmática. Já os dendritos são prolongamentos ramificados do corpo neuronal e é através deles que cada neurônio recebe as informações provindo dos demais neurônios a que se associa, sendo útil à célula nervosa por permitir aumentar a área acessível para receber as informações; e os axônios que são longos prolongamentos do corpo neuronal mais grossos que os dendritos. Cada neurônio tem apenas um axônio e é por ele que saem as informações dirigidas às outras células de uma rede neural. Esse se ramifica profusamente na sua porção terminal, formando o telodendro com muitos botões de contato com os dendritos das células seguintes (LENT, 2001).

Essas estruturas são importantes cabos de comunicação entre neurônios de diferentes regiões neuronais, sendo essencial conduzir sinais com a maior velocidade possível. Por isso, fibras nervosas se ligam a certas células formando uma camada espessa de isolante elétrico chamada de bainha de mielina que permite a condução ultrarrápida dos sinais elétricos produzidos pelos neurônios e impede a perda do impulso nervoso. Entre essas bainhas encontramos os nódulos de Ranvier (região de descontinuidade entre as bainhas de mielina) que também acelera a transmissão do impulso (LENT, 2001).

Além dos neurônios, o sistema nervoso também é constituído pelas neuroglias ou células glia. A função dessas células é dar sustentação aos neurônios e auxiliar o seu funcionamento. As células da glia constituem cerca da metade do volume do nosso encéfalo (LENT,2001).

Há diversos tipos de células glia. Os astrócitos presentes ao longo dos capilares sanguíneos do encéfalo, controlam a passagem de substâncias no sangue para as células do sistema nervoso, esses formam a barreira hematoencefálica que são estruturas altamente seletivas que protegem o SNC, contribuindo para a manutenção da homeostase¹². Os oligodendrócitos se enrolam sobre os axônios de certos neurônios, formando envoltórios isolantes, a bainha de mielina apresentadas na figura 8. E as células de Schwann que desempenham a mesma função dos oligodendrócitos, mas no SNP. Outra célula glia é a micróglia que atua na defesa do sistema nervoso agindo como células dendríticas¹³apresentadoras de antígeno, secretando citocinas e removendo restos celulares (MORTANARI, 2006).

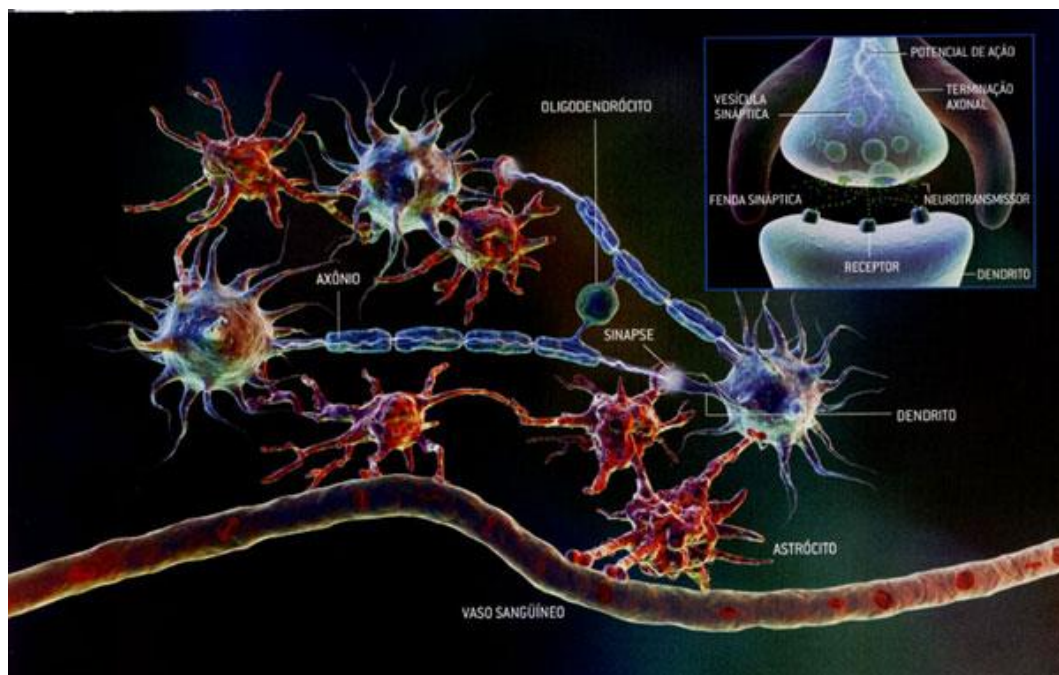


Figura 8: Representação da rede neuronal com células glia, axônios e dendritos e passando um vaso sanguíneo (JEY,2012).

¹² Homeostase é a condição de auto-regulação da qual o organismo necessita para realizar suas funções adequadamente para o equilíbrio do corpo.

¹³ Células dendríticas são células com longas extensões membranosas que são capazes de fagocitar no estado imaturo e também de apresentar antígenos processados aos linfócitos T. Estes, quando ativados, são essenciais numa resposta de combate a organismos invasores.

3.3 Impulso Nervoso

Em seu estado "normal" o neurônio se encontra polarizado, ou seja, existe uma diferença de cargas que definem um potencial de membrana conhecido como potencial de repouso, no qual a membrana possui uma pequena carga de -75milivolts entre o lado interno e externo. Do lado de fora ele se encontra carregado positivamente e do lado de dentro negativamente. Essas cargas são mantidas às custas do transporte ativo, que consome o ATP para forçar os íons sódio (Na^+) para fora e o potássio (K^+) para dentro (CARDOSO, 2015).

É devido a essa pequena carga de diferenciação que ocorre os fenômenos da bioeletricidade, ou seja, a geração e uso de energia elétrica por células excitáveis. Dessa forma, quando por estímulos os neurônios atingem o ponto de excitabilidade da célula, o qual observamos no gráfico 1, esse potencial muda e ocorre o que chamamos de potencial de ação (CARDOSO, 2015).

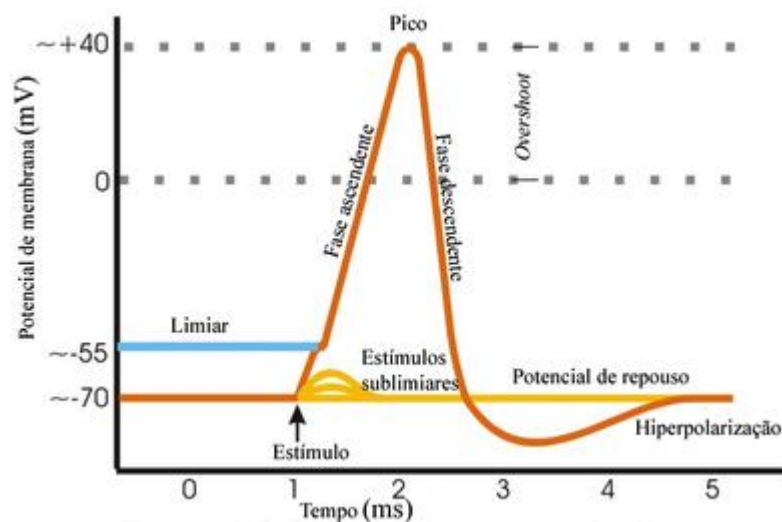


Gráfico 1 Gráfico de Potencial de membrana (MAGALHAES,2014).

Nesse fenômeno os canais de sódio abrem-se imediatamente após o estímulo, permitindo a entrada de cargas positivas (Na^+) na célula e a despolarização da membrana, e fecham-se em seguida. Os canais de potássio abrem-se mais lentamente do que os canais de sódio, permitindo a saída de cargas positivas (K^+) do citosol da célula e a repolarização da membrana, e fecham-se em seguida (CARDOSO, 2015).

Na medida que o potencial de ação avança pelo axônio, as partes percorridas vão voltando ao normal. E para que ocorra a reestabilização das concentrações iônicas de N e K, entra o transporte ativo utilizando assim ATP. Isso nos leva a óbvia conclusão que pensar

gasta energia, e é por isso que nosso cérebro gasta tanto oxigênio, porque para produzir o ATP, as mitocôndrias precisam receber oxigênio (LENT,2001; LINDEN,2008).

No caso dos neurônios onde há bainhas de mielina, o potencial pula de um nódulo de Ranvier para o outro. Isso acelera a velocidade da transmissão e o impulso sempre vai correr em uma direção, do corpo celular do neurônio às pontas do axônio (CARDOSO, 2015).

3.4 Sinapses

A zona de comunicação entre uma célula nervosa e a célula seguinte em uma cadeia funcional chama-se sinapse. São reconhecidos dois tipos básicos de sinapses: elétricas e químicas (LINDEN, 2008).

Nas sinapses elétricas a comunicação ocorre pela passagem direta de corrente elétrica de uma célula para outra. Essas são regiões de aposição da membrana celular de duas células ligadas, em regiões especializadas denominadas junções comunicantes. A transmissão de informação por essas junções ocorre por propagação direta de correntes iônicas (LINDEN, 2008).

As sinapses elétricas são particularmente úteis na sincronização da atuação de grupamentos celulares e nas respostas rápidas de natureza protetora. Ademais, a comunicação através dos canais permite a passagem de moléculas como AMPcíclico (AMPc) e trifosfato de inositol que são importantes por serem mensageiros envolvidos em muitos mecanismos de regulação celular (LINDEN, 2008).

Já nas sinapses químicas, a transmissão da informação depende da liberação de um mediador químico que age sobre a outra célula. Ao contrário das junções comunicantes das sinapses elétricas, a estrutura das sinapses químicas é caracterizada pela preservação da individualidade das células (LINDEN, 2008).

As estruturas pré e pós-sinápticas possuem, entre si, um espaço de 20-40nm. A terminação pré-sináptica apresenta muitos perfis mitocondriais indicando intensa atividade metabólica, e vesículas que possuem mediadores químicos, os neurotransmissores (ou neurormônios), responsáveis pela transmissão da informação para a célula pós-sináptica (LINDEN, 2008).

A sequência básica de eventos na passagem sináptica química se inicia com a despolarização da terminação pré-sináptica causada pela atividade neuronal. Esta

despolarização gera a liberação de neurotransmissores na fenda sináptica. Os receptores pós-sinápticos contêm a propriedade de reconhecer um neurotransmissor e produzir uma resposta eletroquímica ou metabólica específica na outra célula (LINDEN, 2008).

Apesar da necessidade de abertura de canais iônicos pré-sináptico, as reações químicas envolvidas na liberação de neurotransmissores, sua dispersão pela fenda sináptica e as reações químicas pós-sináptica gerarem um retardo na passagem de informação, a natureza dos mecanismos de transmissão sináptica química implica benefícios em relação às sinapses elétricas, como: 1) a liberação de grande número de moléculas de neurotransmissores, gerando a abertura de vários canais iônicos na membrana pós-sináptica, como retratado na figura 9, e a cascata metabólica pela ação de outros mensageiros intracelulares produzem o aumento dos sinais transmitidos ao longo da cadeia neural; 2) o processo não é prejudicado por diferença nos tamanhos dos elementos pré-sináptico e pós-sináptico; e 3) a transmissão química apresenta vários estágios passíveis de regulação (LINDEN, 2008).

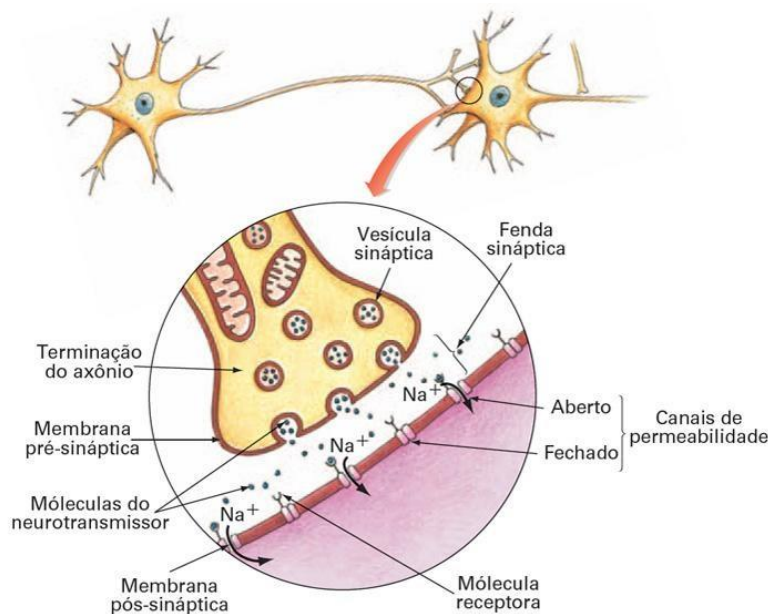


Figura 9: Transmissão do impulso nervoso através de uma sinapse química disponível em <http://www.culturamix.com/cultura/sinapse-artificial>.

Os neurotransmissores são moléculas derivados de precursores proteicos e amínicos, geralmente encontrados em vesículas pré-sinápticas neuronais. Esses são liberados na fenda sináptica e captados por receptores nos terminais pós-sinápticos quando há passagem do impulso nervoso de uma célula para outra (BITTENCOURT, 2005).

Existem vários neurotransmissores, dentre eles estão a Acetilcolina, dopamina, noradrenalina e a serotonina (BITTENCOURT, 2005).

A acetilcolina está envolvida na transmissão de impulso nervoso de músculos cardíacos à algumas glândulas, neurônios e de células motoras para os músculos esqueléticos. Essa auxilia no controle da tensão muscular, no aprendizado e nas emoções (ANDRADE *et al*,2003).

A dopamina é um inibidor e apresenta diferentes funções. É essencial para execução de movimentos controlados. Essa regula as informações que vem de outras partes do cérebro, por isso comprometer as quantidades desse neurotransmissor pode levar a pensamentos incoerentes, como ocorre na esquizofrenia. Também é responsável pelo sentimento de euforia (ANDRADE *et al*,2003).

A noradrenalina, ou norepinefrina, é o neurotransmissor que aumenta a pressão sanguínea através da vasoconstrição periférica sanguínea (contração do vaso sanguíneo), pelo estado de alerta e pela manutenção da memória (ANDRADE *et al*,2003).

E a serotonina é um neurotransmissor responsável principalmente pela aceleração do funcionamento dos órgãos e constrição de vasos sanguíneos. Está relacionada com o estímulo do batimento cardíaco, o início do sono e a luta contra a depressão. Fármacos depressão buscam, de forma geral, elevar a taxa de serotonina no cérebro (ANDRADE *et al*,2003).

IV. TRANSTORNO BIPOLAR

4.1 Epidemiologia

O Transtorno de Humor Bipolar (THB) é um transtorno mental que está dentro das classificações psiquiátricas como um transtorno de humor crônico e complexo caracterizado por casos de depressão, mania ou hipomania de forma isolada ou mista. Conforme a 4ª edição do Manual Diagnóstico e Estatístico dos transtornos mentais editado pela associação Psiquiátrica Americana (DSM-IV), os transtornos de humor estão divididos em dois grandes subtipos: Transtorno Depressivo (unipolar) e Transtorno Bipolar (SANTOS *et al.*, 2007; SOUZA, 2005).

O THB é uma condição psiquiátrica relativamente frequente, atingindo cerca de 2 a 3 % da população mundial e gerar incapacitação e sofrimento para os portadores e suas famílias tornando-se um problema de saúde pública (ROMEIRO *et al.*, 2002; SANTIN *et al.*, 2005).

Dados da Organização Mundial de Saúde, ainda na década de 1990, evidenciaram que a THB foi a sexta maior causa de incapacitação do mundo. Há estimativas que sugerem que um portador que apresenta a doença aos 20 anos de idade, perde 9 anos de vida e 14 anos de vida profissional se não for tratado corretamente (FILLUS, 2016).

A mortalidade dos portadores de TB é elevada, e o suicídio é a causa mais frequente de morte, principalmente entre os jovens. Estima-se que 25% dos portadores tentam o suicídio ao menos uma vez em suas vidas, e destes 11% cometem (ROMEIRO *et al.*, 2002; SANTIN *et al.*, 2005).

Também doenças clínicas como obesidade, diabetes, e problemas cardiovasculares são mais frequentes entre portadores de THB do que na população geral. A associação com a dependência de álcool e drogas não apenas é comum como agrava o curso e o prognóstico do TB, piora a adesão ao tratamento e aumenta em duas vezes o risco de suicídio (RIBEIRO *et al.*, 2005).

Uma análise demográfica do THB revela que as mulheres são mais suscetíveis que o homem em uma proporção de 2:1 numa média etária de 20 anos, 40 e após os 65 anos. Outra foi feita quanto ao estado civil onde mulheres casadas apresentam maior risco que solteiras,

ao contrário dos homens solteiros apresentam maior risco que os casados (DIAS *et al.*, 2006; ROMEIRA *et al.*, 2002).

4.2 Panorama Clínico e Psicológico

O THB se caracteriza por apresentar períodos frequentes de mania (euforia), de hipomania ou depressão. Os períodos maníacos se caracterizam pelo humor elevado por mais de uma semana, os sintomas mais comuns são a autoestima excessiva, irritações, pensamento rápido, grandiosidade, agressividade, falar além do habitual e/ou grandiosidade. Os episódios de hipomania são parecidos com o da mania, entretanto os pacientes possuem um relativo controle sobre suas ações. E os episódios depressivos que se definem por um período de humor triste, irritado tendo como sintomas a tristeza, sensação de vazio, falta de esperança, aumento de peso, pessimismo e perda de força de vontade. Outra ocorrência do THB são os episódios mistos que é caracterizada por uma mistura de sintomas da depressão e da euforia, o paciente se encontra em um estado de humor conflitante (SANTOS *et al.*, 2007).

Há dois tipos de THB. O tipo I que se caracteriza pelo predomínio da fase maníaca com depressão mais leve (distímia), o tipo II é caracterizado pelo predomínio da fase depressiva com aparecimento de episódios maníacos de grau leve (hipomania). Entretanto, atualmente, há a introdução do conceito de espectro bipolar, devido a grandes estudos que demonstram que as estimativas de prevalência de TAB são baixas para o TB I e II (BALLONE, 2005; SILVA *et al.*, 2005).

O TB tipo I ocorre em cerca de 1% da população geral. Considerando-se os quadros mais brandos em vista dos atuais que se denomina “espectro bipolar”, como o Transtorno Bipolar tipo II, a prevalência pode chegar a até 8% da população. Assim, estima-se que cerca de 1,8 a 15 milhões de brasileiros sejam portadores do TB, nas suas diferentes formas de apresentação (SILVA *et al.*, 2005).

Alguns fatores neurobiológicos estão envolvidos na fisiopatologia do THB como alterações no sistema de neurotransmissão, segundo-mensageiros, vias de transcrição de sinal e a regulação na expressão gênica. Além de haver estudos que demonstram alterações na

regulação dos sistemas noradrenérgico, serotoninérgico e dopaminérgico (SANTOS *et al.*, 2007).

Apesar da possibilidade da doença ser transmitida geneticamente e ainda não haver respostas completas para como ocorre essa transmissão genica, existem estudos que sugerem que além de existir uma natureza genética para tal doença, pode existir também um espectro fenotípico, ou seja, essas condições podem ser manifestações diversas de uma mesma predisposição genética (SANTOS *et al.*, 2007; ALDA, 1999).

4.3 Tratamento clínico

O tratamento desse transtorno baseia-se na utilização de estabilizadores de humor, caracterizados por atuarem na regulação das fases agudas maníacas como nas fases depressivas. Atualmente, são reconhecidas internacionalmente três substâncias capazes de desempenhar esse papel, o Ácido Valpróico, a Carbamazepina e o Lítio (SANTOS *et al.*, 2007).

O tratamento é dividido em três fases. A fase aguda que tem por objetivo tratar a mania sem causar a depressão, ou tratar a depressão sem causar mania; A fase continuação que tem como objetivo estabilizar os benefícios, reduzir os efeitos colaterais e reduzir a possibilidade de recaída. E por fim a fase manutenção, na qual que possui como finalidade a prevenir mania e/ou depressão e maximizar recuperação funcional (SOUZA,2005).

É importante ressaltar a necessidade de conciliar o tratamento farmacológico com a psicoterapia pois nem todos os pacientes respondem de forma esperada aos estabilizadores de humor (SANTOS *et al.*, 2007).

V. CONCLUSÃO

Este trabalho tinha como finalidade compreender a atuação do fármaco lítio no tratamento do transtorno de humor bipolar. Atualmente, o mesmo se tornou um problema de saúde pública afetando seu portador e gerando vastas consequências, atingindo diretamente as pessoas que estão no círculo social do mesmo.

A partir de levantamentos bibliográficos foi possível observar que o THB é um problema não apenas psicológico, mas também biológico que se relaciona com o sistema nervoso central, mais precisamente com os neurotransmissores serotonina, dopamina e noradrenalina.

Dessa forma o lítio atua na regulação dos níveis desses neurotransmissores no organismo, sendo a principal substância química usada no tratamento do THB. Esse opera controlando o estado maníaco-depressivo e mantendo estável o comportamento do paciente. É importante ressaltar que o lítio também é eficaz quando associado a antidepressivos.

Conclui-se assim que o Lítio é uma droga necessária para os portadores dessa doença, sendo importante ter um acompanhamento médico afim de não gerar outros problemas na saúde do paciente, além de ser necessário um acompanhamento psicoterapêutico afim de ajudar o paciente a lidar com as situações que o THB acarreta, devido à baixa adesão dos medicamentos por uma quantidade significativa dos pacientes que os administram.

REFERÊNCIAS

1. ALDA, Martin. **Transtorno bipolar**. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 1999, vol.21, suppl.2, pp. 14-17.
2. ANDRADE, R.V et al. **Atuação dos Neurotransmissores na Depressão**, 2003.
3. BALLONE, GJ - **Transtorno Afetivo Bipolar**, in. PsiqWeb, internet, disponível em <www.psiqweb.med.br>, 2005. Acesso em 6 de janeiro de 2016
4. BITTENCOURT, Simone. **Neuromoduladores e neurotransmissores, noção geral**. Laboratório de Neurofisiologia. UNIFESP. 2005 Disponível em: <http://www.neurofisiologia.unifesp.br/neuromoduladores_nocaogeral_simonebittencourt.pdf> Acesso em: 22 dez 2015.
5. BRAGA, Paulo F.A.; SAMPAIO, João Alves. **Rochas e minerais industriais-CETEM**, cap.26, 2008.
6. CARDOSO, Silvia Helena; MELLO, Luciana Christante de; SABBATINI, Renato M.E. **Como Funcionam as Células Nervosas. Parte II**. Disponível em: <<http://www.cerebromente.org.br/n10/fundamentos/pot2.htm>> Acesso em: 19 de dezembro de 2015
7. DIAS, Rodrigo da Silva; KERR-CORREA, Florence; TORRESAN, Ricardo Cezar and SANTOS, Carlos Henrique R. dos. **Transtorno bipolar do humor e gênero**. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2006, vol.33, n.2, pp. 80-91.
8. **DICIONÁRIO PORTUGUÊS**. *Aluminossilicato* [on-line]. Edição 1.3 (out 2015). Disponível em: <<http://dicionarioportugues.org/pt/aluminossilicato>> Acesso em 05 de janeiro de 2016

9. DOS SANTOS, B. P., REIS, D. M., YOSCHITAKI, F. M., SILVA, H. A., & MAINARDES, S. C. (2007). **O tratamento farmacológico e psicoterapêutico no transtorno de humor bipolar.**
10. **Equilíbrio iônico e Potencial de ação.** Disponível em: <<http://www.uff.br/WebQuest/pdf/ionico.htm>> Acesso em: 19 de dezembro de 2015
11. **Fisiologia renal.** 2008. Disponível em: <<http://www.portaleducacao.com.br/farmacia/artigos/6323/fisiologia-renal>> Acesso em 05 de janeiro de 2016
12. FEIJO, Fernanda de Matos; BERTOLUCI, Marcello Casaccia and REIS, Cíntia. **Serotonina e controle hipotalâmico da fome: uma revisão.** *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2011, vol.57, n.1, pp. 74-77. ISSN 0104-4230. Acesso em 6 de janeiro de 2016
13. FILLUS, Micheli. **O que é transtorno bipolar.** Disponível em: <<http://psicoterapiacuritiba.bksites.net/transtorno-bipolar-sintomas-tratamento>> acesso em 6 de janeiro de 2016.
14. KAHLE, Werner; FRONTSCHER, Michael. *Anatomia: Texto e atlas- Sistema nervoso e órgão dos sentidos.* Vol. 3- Rio de Janeiro: Artmed, 2008.
15. **Homeostase.** Disponível em: <<http://www.biomania.com.br/bio/conteudo.asp?cod=2811>> Acesso em 05 de janeiro de 2016
16. International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) **Tabela periódica**, versão 21 de janeiro de 2011. Disponível em: <<http://www.iupac.org/highlights/periodic-table-of-the-elements.html>> Acesso em: 16 de janeiro de 2015
17. IRONSIDE, Wallace. '**Cade, John Frederick Joseph (1912–1980)**', 1993. Australian Dictionary of Biography, National Centre of Biography, *Australian National University*. Disponível em < <http://adb.anu.edu.au/biography/cade-john-frederick-joseph-9657/text17037>> Acesso em: 19 de dezembro de 2015

18. JEY, Ari Jon. **Neurona: funcion, estructura y organizacion**. 2012 Disponível em: <<http://murahe-morfo.blogspot.com.br/2012/01/neurona-funcion-estructura-y.html>> Acesso em 7 de janeiro de 2016.
19. LEAL, A. M., & FERNANDES, A. G. (2002). **Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva**.
20. LENT, Roberto. **Cem bilhões de neurônios- conceitos fundamentais de neurociência**. 2001, cap. 2, 3 e 4 pp. 40-125
21. LIMA, Maurício Silva de; TASSI, Juliana; NOVO, Ingrid Parra and MARI, Jair de Jesus. **Epidemiologia do transtorno bipolar**. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2005, vol.32, suppl.1, pp. 15-20.
22. LINDEN, Rafael. *Fisiologia - Margarida de Mello Aires 3ª ed.* 2008, cap.14 pp.222-233.
23. MACHADO-VIEIRA, Rodrigo; BRESSAN, Rodrigo A.; FREY, Benício and SOARES, Jair C.. **As bases neurobiológicas do transtorno bipolar**. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2005, vol.32, suppl.1, pp. 28-33. Acesso em 13 de fevereiro de 2015
24. MAGALHAES, Fabio Dias. **Biofísica de membranas e pontencial de ação (impulso nervoso)**. 2014 Disponível em: <<http://salabioquimica.blogspot.com.br/2014/04/o-que-e-o-impulso-nervoso-potencial-de.html>> Acesso em 19 de dezembro de 2015.
25. MELO et al. **Sistema internacional de unidades e outras unidades conceitos, símbolos, valores e relações**. 2009
26. **Meninges e líquido**. Disponível em: <<http://www.auladeanatomia.com/neurologia/liquor.htm>> Acesso em 05 de janeiro de 2016
27. MOHAMMAD JAFFERANY, MD **Lithium and skin: dermatologic manifestations of lithium therapy**. *International Journal of Dermatology*. 2008.
28. **Nefrologia e Diálise**. Disponível em: <<https://www.hospitalsiriolibanes.org.br/hospital/especialidades/nefrologia-dialise/Paginas/calculo-renal.aspx>> Acesso em 05 de janeiro de 2016

29. NUNES, et al. **Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria.** *Rev Psiquiatria Clínica* vol.34 n.6, Disponível em: <<http://www.hcnet.usp.br/ipq/revista/vol34/n6/294.html>> Acesso em: 2 de fevereiro de 2015.
30. OLIVEIRA, et al. **Nefrotoxicidade por lítio.** 2010
31. ORTEGA, L. Domínguez; ORTIZI, O. Medina; **GARCÍA, S. Cabrera. Armenter, intoxicación con lítio,** *An med interna (madrid)* 2006; 23: 441-445
32. RIBEIRO, Marcelo; LARANJEIRA, Ronaldo and CIVIDANES, Giuliana. **Transtorno bipolar do humor e uso indevido de substâncias psicoativas.** *Rev. Psiquiatr. Clin.*[online]. 2005, vol. 32, suppl.1, pp.78-88.
33. **Salmoura** disponível em :< <http://www.dicio.com.br/salmoura/>> Acesso em 7 de janeiro de 2016
34. SANTIN, Aida; CERESER, Keila e ROSA, Adriane. **Adesão ao tratamento no transtorno bipolar.** *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2005, vol.32, suppl.1, pp. 105-109. Acesso em 6 de janeiro de 2016.
35. SCHUTZE, Manuel. **O sistema nervoso.** Disponível em: <http://www.ocorpohumano.com.br/index1.html?http://www.ocorpohumano.com.br/s_nervoso.htm> Acesso em: 15 de dezembro de 2015
36. SERPEJANTE, Carolina. **Creatinina:** exame de sangue avalia função dos rins. Disponível em: <<http://www.minhavidacom.br/saude/tudo-sobre/18277-creatinina-exame-de-sangue-avalia-funcao-dos-rins>> Acesso em 05 de janeiro de 2016
37. SILVA, André Astete da; MENDES, Franciele Marchi. **Tratamento com carbonato de lítio.** *Rev Bras Med.* Set. 2013,vol.7, n.4, pp. 15-21. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5658> Acesso em: 19 de dezembro de 2015.
38. SILVA, De Lima M, Tassi JL, Novo IP e Mari JJ - **Revista de Psiquiatria Clínica,** Vol. 32, Jan. 2005

39. SILVA, Maria Isabella Luiz da. **Neurulação e Formação dos Somitos**. 2014. Disponível em: . . . <<http://www.dacelulaaosistema.uff.br/?p=500>> Acesso em 05 de janeiro de 2016
40. SOUZA, Fábio Gomes de Matos e. **Tratamento do transtorno bipolar: eutimia**. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2005, vol.32, suppl.1, pp. 63-70. ISSN 1806-938X. Acesso em 13 de fevereiro de 2015
41. **Transtorno bipolar: a vida na montanha russa**. Nov. 2008. Disponível em: <<http://www.einstein.br/EINSTEIN-SAUDE/EM-DIA-COM-A-SAUDE/PAGINAS/TRANSTORNO-BIPOLAR-A-VIDA-NA-MONTANHA-RUSSA.ASPX>>. Acesso em 17 de novembro 2015.
42. VILELA, Ana Luisa. **O sistema nervoso**. Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/nervoso/nervoso3.asp>> Acesso em: 15 de dezembro de 2015
43. ZUNG, S., MICHELON, L., CORDEIRO, Q. (2010). **O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar..** .