


Toxicidade Multissistêmica por Lítio: A Propósito de Um Caso Clínico

Multisystemic Toxicity by Lithium: A Case Report

Juliana Nunes*, Diana Brigadeiro*, Nádia Potlog**, Paula Neves**, Joana Vedes**, António Pissarra da Costa*

RESUMO

Introdução: O carbonato de lítio é utilizado como medicamento de escolha no tratamento da doença bipolar mas, dado o seu estreito intervalo terapêutico, necessita de monitorização regular da litemia e do aparecimento de eventuais sintomas e sinais de toxicidade.

Objectivos: Ilustrar a complexidade do diagnóstico e abordagem da toxicidade causada por tratamento prolongado com Lítio.

Métodos: Apresentação de um caso clínico e revisão da literatura.

Resultados: Os autores apresentam o caso de uma mulher, de 53 anos de idade, portadora de doença bipolar, medicada desde há 28 anos com carbonato de lítio na dose 600 mg/dia, que abandonou o seguimento clínico 8 anos antes, mantendo a toma da medicação, sem qualquer tipo de monitorização. Recorre ao serviço de urgência por um quadro de desorientação, discurso incoerente, ataxia e tremores. Dos exames complementares realizados salienta-se uma litemia de

4,07mmol/L, configurando uma emergência médica.

Conclusão: O tratamento com lítio, sem a monitorização clínica e laboratorial, pode conduzir a toxicidade multissistêmica grave, eventualmente fatal.

Palavras-Chave: Lítio; Efeitos Adversos; Doença Bipolar; Toxicidade por Lítio.

ABSTRACT

Background: *Lithium carbonate is used as a first line treatment of bipolar disorder, however given its narrow therapeutic range, it needs regular monitoring of lithium serum levels and occurrence of any symptoms and signs of toxicity.*

Aims: *To illustrate diagnosis complexity and approach to prolonged lithium treatment associated toxicity*

Methods: *Report of a clinical case and review of the literature.*

Results: *The authors present the case of a 53-year-old woman diagnosed with bipolar disorder that had been medicated with lith-*

* Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental da ULS da Guarda EPE; ✉ juliananunes.pq@gmail.com

** Serviço de Medicina Interna, ULS da Guarda EPE.

 <https://orcid.org/0000-0003-3911-8412>

Baseado num trabalho apresentado em forma de póster no "IX Congresso Nacional de Psiquiatria.", realizado em Lisboa nos dias 31 de outubro e 1 e 2 de novembro de 2013.

Recebido / Received: 07/05/2018 • Aceite / Accepted: 11/10/2018

ium carbonate at a dose of 600 mg / day for 28 years. Nevertheless, this person abandoned clinical follow-up 8 years before, maintaining unmonitored medication. The patient was admitted to the emergency department due to disorientation, incoherent speech, ataxia and tremors. From complementary exams, it can be highlighted the existence of lithium serum levels of 4.07 mmol/L, constituting a medical emergency.

Conclusion: *Treatment with lithium, without clinical and laboratory monitoring, may lead to severe multisystemic toxicity, and eventually be fatal.*

Key-Words: Lithium; Adverse Effects; Bipolar Affective Disorder; Lithium Toxicity.

INTRODUÇÃO

A doença bipolar é uma perturbação primária do humor que segundo a Organização Mundial de Saúde afeta aproximadamente 60 milhões de pessoas em todo o mundo¹.

Trata-se de uma doença potencialmente incapacitante, que pode prejudicar gravemente a qualidade de vida das pessoas afetadas e daqueles que as rodeiam. Cursa de forma crônica e cíclica, com episódios de depressão e de mania/hipomania, separados por períodos de humor normal¹⁻³.

Os principais objetivos do tratamento da doença bipolar são a diminuição da frequência dos episódios e o controle das alterações do humor e das alterações comportamentais associadas³.

O carbonato de lítio é um fármaco mundialmente utilizado. Está indicado no tratamento de primeira linha dos episódios maníacos

moderados a grave, na prevenção de episódios depressivos, na terapêutica de manutenção da doença bipolar e na prevenção de suicídio e comportamentos suicidários³⁻⁵.

O lítio foi uma das primeiras substâncias a ser utilizada em tratamentos psiquiátricos. No século XIX, Garrod e Hammond defendiam a utilização de sais de lítio para o tratamento de distúrbios metabólicos e da gota. Nessa altura, as teorias prevalentes estabeleciam uma ligação entre níveis elevados de ácido úrico e uma suposta deposição de ácido úrico no sistema nervoso central (SNC), que levaria à desregulação do humor⁶⁻⁸.

Em 1949, John Frederick Joseph Cade, testa os efeitos calmantes do lítio em 10 doentes com mania, tendo obtido a estabilidade clínica em todos eles⁹.

No entanto, nesse mesmo ano, são relatados vários casos de morte associados à intoxicação pelo lítio, tendo o fármaco sido retirado do mercado americano.

Só em 1970, após se ter tornado possível a monitorização sérica dos níveis do fármaco, é que a FDA o aprovou para o tratamento das perturbações do humor^{7,8}.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, de 53 anos de idade, reformada, a viver com o marido. Seguida em Consulta de Psiquiatria desde 1978, com o diagnóstico de doença bipolar e medicada há mais de 30 anos com carbonato de lítio 600 mg/dia e lorazepam 2,5mg/dia. Sem história de outros antecedentes médicos. Nos antecedentes familiares, é relevante a presença de perturbação bipolar na mãe e o suicídio da mesma.

A doente abandonou o seguimento em psiquiatria no ano de 2005, tendo mantido a toma de lítio, na mesma dosagem, ao longo dos anos, obtendo a medicação através do médico de trabalho do marido, sem monitorização da litémia.

A doente foi trazida ao Serviço de Urgência por quadro de desorientação, discurso incoerente, mioclonias e ataxia com evolução de 2 semanas. Não havia história de intoxicação voluntária por lítio.

No exame objetivo apresentava letargia, desorientação auto e alopsíquica, discurso incoerente, pele e mucosas secas, mioclonias e ataxia. Encontrava-se apirética, com tensão arterial de 99/70 mmHg, ligeira bradicardia sinusal (54 batimentos por minuto) e diurese de 200cc/h.

Dos exames complementares, salientava-se a existência de insuficiência renal (IR), com ureia de 59 mg/dl e creatinina de 2,12 mg/dl, hipercaliemia ligeira (5,9 mmol/L), hipernatremia ligeira (146 mmol/L), hipercalcemia (cálcio ionizado de 2,65 mmol/L), hipoosmolaridade urinária, hiperosmolaridade sérica, paratormona (PTH) elevada (167 mmol/L) e função tiroidea normal (N), com rins de diâmetro normal e com marcada diminuição da diferenciação pielocalicial na ecografia. A tomografia crânio-encefálica não revelou alterações. A litémia era de 4,07 mmol/L (tóxica a partir de 1,2).

A doente foi submetida a terapêutica hemodialítica de urgência, necessitando de atropina por agravamento da bradicardia e de suporte vasopressor com dopamina, por queda da tensão arterial. Após a primeira sessão de hemodiálise (HD), conseguiu-se a estabilida-

de hemodinâmica, com melhoria da função renal (creatinina de 1,28 mmol/L, ureia normal e *clearance* da creatinina de 44 ml/min), resolução do desequilíbrio hidroelectrolítico e diminuição da litémia para 1,2 mmol/L, mantendo-se a agitação e as mioclonias. No dia seguinte, por *rebound* expetável da litémia, foi submetida a nova sessão de HD e, subsequentemente, internada no Serviço de Nefrologia para estabilização, estadiamento e estudo da sua IR.

Durante o internamento, realizou um estudo complementar mais extenso, com constatação da presença de hipodensidade urinária (1004) e hipocalciúria. O doseamento das imunoglobulinas, a electroforese das proteínas, o estudo de autoimunidade, as serologias virais e o doseamento da hormona antidiurética não revelaram alterações.

Após resolução do quadro orgânico, foi transferida para o Departamento de Psiquiatria, tendo iniciado outro estabilizador do humor, valproato de sódio, na dose de 500 mg *2id*.

Manteve uma evolução clínico-psiquiátrica favorável e, à data da alta, foi orientada para as consultas de psiquiatria, medicina interna e nefrologia com os diagnósticos de:

- Doença Bipolar (atualmente estabilizada);
- Doença renal crónica, com função renal estabilizada, por nefrite túbulo-intersticial crónica induzida pelo lítio, com diabetes insípida nefrogénica;
- Hiperparatoidismo secundário, sem hiperfosfatemia e com hipercalcemia (atualmente corrigida), induzido pelo lítio.

DISCUSSÃO

Esta doente encontrava-se medicada com lítio há mais de 30 anos, sem seguimento e monitorização clínica e laboratorial, com consequente intoxicação grave, resultante da acumulação a longo prazo do fármaco, atingindo níveis de litemia de 4,07 mmol/L, com toxicidade multissistêmica e necessidade de hemodiálise.

O lítio é rapidamente absorvido pelo sistema digestivo após ingestão oral, atinge o pico plasmático após 2 horas, apresenta uma semivida de 12 horas, não sendo metabolizado e sendo excretado, inalterado, por via renal^{6,7}. Está associado a vários efeitos adversos, sendo o seu uso limitado pelo seu estreito intervalo terapêutico, com níveis séricos recomendados entre 0,8 – 1,2 mEq/L (0,8 – 1,2 mmol/L)¹⁰. Os doentes tratados com lítio podem experimentar, ao longo do tratamento, efeitos tóxicos agudos ou crónicos, mesmo quando os níveis séricos de lítio estão dentro do intervalo terapêutico^{5,6,10}.

A intoxicação por lítio pode ocorrer de forma aguda, devido a uma intoxicação accidental ou por ingestão voluntária deliberada de quantidades excessivas de lítio, no caso de tentativa de suicídio, ou de forma crónica como consequência da acumulação insidiosa e progressiva de lítio durante o tratamento crónico. A intoxicação crónica ocorre principalmente, em situações que levem a depleção de volume, com diminuição da excreção renal de lítio e consequente elevação dos seus níveis séricos^{7,11}.

Entre os fatores que podem aumentar os níveis séricos de lítio encontram-se, pois, para além dos erros de prescrição ou de compreensão

da mesma pelo doente, todas as doenças intercorrentes que provoquem desidratação ou comprometam a função renal, assim como a ingestão baixa de sódio e certos fármacos (diuréticos tiazídicos, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, anti-inflamatórios não esteroides e os antibióticos tetraciclina e metronidazol)^{7,10,11}.

Como observado na nossa doente, o uso prolongado de lítio está associado a efeitos adversos, podendo levar a toxicidade multissistêmica. Os principais órgãos afetados são a tiroide (pode ocorrer bócio, hipotiroidismo, tiroidite crónica autoimune e hipertiroidismo), a paratiroide (hiperparatiroidismo, levando a hipercalemia), o interstício renal (com possível desenvolvimento de diabetes insípida nefrogénica), o coração (causando arritmias) e o sistema nervoso central^{6,7,10}.

Os sintomas de toxicidade correlacionam-se, geralmente, com a duração da exposição, bem como com as concentrações plasmáticas de lítio 5,7. Sintomas leves de toxicidade, tais como náuseas, vômitos, tremor, hiperreflexia, agitação, ataxia e fadiga muscular podem ocorrer com níveis séricos de lítio entre 1,5 a 2,5 mmol/L. Sinais moderados de toxicidade, como hipotensão, letargia, estupor, rigidez e mioclonias, surgem quando o nível sérico de lítio se encontra entre 2,5 a 3,5 mmol/L. A intoxicação grave acontece com níveis séricos acima de 3,5 mmol/L, cursa clinicamente com alteração do nível de consciência, convulsões, mioclonias e síncope e é considerada uma emergência médica, podendo ser fatal^{5,7,10}.

A doente reunia critérios de diagnóstico de toxicidade grave por lítio (litemia de 4,07 mmol/L). Nesses casos, o objetivo do trata-

mento é a estabilização hemodinâmica e a retirada do fármaco do organismo, sendo a hemodiálise um dos métodos usados^{6,11}.

Antes de iniciar a terapêutica com lítio, o médico deve realizar uma história clínica completa para esclarecimento de eventuais comorbidades, avaliar o índice de massa corporal, solicitar exames laboratoriais básicos incluindo o exame sumário da urina, a função renal (com azoto ureico/ureia, creatinina e clearance de creatinina), a função tiroideia e os anticorpos antitiroideus, o cálcio sérico, um teste de gravidez em doentes em idade fértil e um eletrocardiograma. O nível sérico do lítio deve ser determinado pelo menos 2 vezes por semana até que seja atingida a estabilidade do intervalo terapêutico. Após essa fase e ao longo do tratamento, os níveis séricos de lítio, a função tiroideia e a função renal devem ser avaliadas aos 3 meses e, depois, a cada 6 a 12 meses. O nível sérico de cálcio deve ser verificado aos 6 meses e, depois, anualmente e, se estiver aumentado, deve-se dosear a PTH. O eletrocardiograma deve ser realizado anualmente. Ao longo do tratamento, o doente deve ser questionado quanto à presença de sintomas sugestivos de toxicidade, tais como poliúria e polidipsia, alterações da motricidade e do estado de consciência^{10,12}.

CONCLUSÃO

O caso demonstra que embora o lítio seja valioso no tratamento e manutenção da doença bipolar, o seu uso sem a monitorização adequada, pode levar a toxicidade severa e disfunção multissistémica, que podem ou não estar associadas a litémias elevadas podendo ser fatais se não diagnosticadas atempadamente.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento/ *Funding:*

Não existiram fontes externas de financiamento para realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

Bibliografia / *References*

1. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva: World Health Organization; 2004 [consultado em 15 de maio de 2017]. Disponível em: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf.
2. American Psychiatry Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders - DSM-5. 5th.ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
3. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Bipolar Disorder: the assessment and management of bipolar disorder in adults, children and young people in primary care. NICE clinical guideline 185; 2014; [consultado em 2017 maio 16]. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg185.
4. Yatham L, Kennedy S, Parikh S, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disorders*. 2012; 15:1-44.

5. El Balkhi, S. Mégarbane B.. Lithium Toxicity: Clinical Presentations and Management. In: The Science and Practice of Lithium Therapy. Springer, Cham, 2017. p. 277-292.
6. Oruch R, Elderbi M, Khattab H, Pryme I, Lund A. Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *European Journal of Pharmacology*. 2014; 740:464-473.
7. Perrone J. Lithium Poisoning. UpToDate; 2018 [consultado em 2020 janeiro 15]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
8. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Molecular Psychiatry*. 2015;20(6):661-670.
9. Cade J. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med. J. Aust.* 1949;2:349-352.
10. Janicak PG. Bipolar disorder in adults and lithium: pharmacology, administration, and side effects. UpToDate; 2019 [consultado em 2020 janeiro 15]. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>.
11. Baird-Gunning J, Lea-Henry T, Hoegberg L, Gosselin S, Roberts D. Lithium Poisoning. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2016;32(4):249-263.
12. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. *Journal of Psychopharmacology*. 2006;20(3):347-355.