

Dificuldade em Estabilizar a Litemia numa Doente Hipertensa

Carlos Vieira*, Berta Ferreira**, Carlota Tomé**

Resumo:

A propósito do caso clínico de uma doente internada na Unidade de Internamento de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca por descompensação de doença bipolar, a quem foi diagnosticado durante este período, hipertensão arterial, os autores fazem uma revisão acerca das interações entre a terapêutica estabilizadora do humor com lítio e a terapêutica antihipertensora (dando ênfase aos inibidores da enzima de conversão da angiotensina - IECA - e diuréticos), ambas necessárias para a estabilização clínica desta doente.

Palavras-Chave: Doença Bipolar; Lítio; Litemia; Hipertensão Arterial; Interações Medicamentosas.

Difficulties Encountered in Stabilization of Lithium Serum Levels in a High Blood Pressure Patient

Abstract:

Based on the clinical case of a female inpatient of the Psychiatric Department of the Fernando Fonseca Hospital, who was admitted due to bipolar disorder relapse and to whom arterial hypertension was diagnosed during her stay in the ward, the authors review the interactions between

mood stabilizer therapy with lithium and anti-hypertensive therapy (emphasizing on angiotensin-converting enzyme – ACE – inhibitors and diuretics), both necessary to her clinical stabilization.

Keywords: Bipolar Disorder; Lithium; Lithium Blood Level; Arterial Hypertension; Drug Interactions.

INTRODUÇÃO

Algumas das interações entre a terapêutica com lítio e alguns dos fármacos utilizados no tratamento farmacológico da hipertensão arterial não estão descritas na literatura de forma concordante, nomeadamente o efeito da espironolactona na litemia. Apresentando um caso clínico em que essas interações ocorreram, procuramos rever as opções terapêuticas no tratamento de doentes bipolares que beneficiam do tratamento com lítio e que apresentam concomitantemente hipertensão arterial.

O lítio é o estabilizador do humor clássico^{1,2}. Apesar de ser já previamente utilizado no tratamento da hiperuricémia, empregou-se pela primeira vez no tratamento da mania durante os últimos 30 anos do século XIX. O seu uso foi entretanto aparentemente esquecido até 1949, data em que John Cade, psiquiatra australiano, “redescobre” as suas

propriedades anti-maníacas, sendo a sua utilização terapêutica aprovada pela FDA (Food and Drugs Administration) americana em 1970³.

O lítio (Li^+) é um cátion monovalente, que se comporta biologicamente de forma semelhante a outros iões positivos, nomeadamente ao sódio (Na^+)¹⁰. O lítio atravessa a membrana celular, não se metaboliza no organismo e tem uma rápida absorção por via oral, a mais utilizada na clínica.

Em circulação não se liga às proteínas, havendo uma tendência ao equilíbrio entre a sua concentração no soro e nos tecidos (mais rápido no rim, fígado e pele, e mais lento nos ossos, músculos e cérebro)⁴. O atraso no equilíbrio entre os níveis de lítio no plasma, em relação ao tecido cerebral, justifica a disparidade temporal, em caso de intoxicação por lítio, entre valores de litémia normais e sinais de neurotoxicidade: os níveis plasmáticos de lítio atingem rapidamente valores terapêuticos, ou até abaixo do intervalo de referência, enquanto a *clearance* de lítio do sistema nervoso central é lenta⁵.

A excreção do lítio é essencialmente renal (apenas 1% é excretado nas fezes), sendo a sua *clearance* cerca de 15-30 mL/min (aproximadamente 20% da de creatinina). A excreção renal de lítio é relativamente constante para cada indivíduo, no entanto,

pode variar com a idade e peso corporal⁴.

Quanto à sua concentração sérica, ou litémia, a janela terapêutica do lítio é estreita (entre 0,6 a 1,2 mmol/L), requerendo monitorização periódica dos seus níveis plasmáticos.

Segundo alguns autores⁴, as causas mais frequentes de intoxicação por lítio são: a diminuição da capacidade renal para excretar lítio (que pode ocorrer por infecção urinária, doença renal, deficiência de água ou sal na dieta), a sobredosagem, deficiência de sal e líquidos (por febre, alterações na dieta, sudorese profusa ou algumas doenças físicas) e interações medicamentosas.

Alguns fármacos de prescrição comum interagem com o lítio e aumentam os seus níveis séricos, nomeadamente os anti-inflamatórios-não-esteróides (AINE) e alguns antibióticos (metronidazol e tetraciclina)⁶. Do grupo de medicamentos antihipertensores, os diuréticos tiazídicos e os IECA são os mais referidos na literatura. Uma categoria mais recente de fármacos anti-hipertensores, a dos antagonistas dos receptores da angiotensina II (ARAI), tem um perfil de acção e indicações muito semelhantes aos IECA. É previsível que estes interajam com o lítio de modo idêntico aos IECA, havendo já alguns casos descritos na literatura⁵ de intoxicação por lítio em doentes medicados com ARAII (candesartan, losartan e valsartan). A excreção renal de lítio aumenta por diurese osmótica (soluções de

ureia e manitol por exemplo), por uma maior excreção de bicarbonato (soro bicarbonatado, lactato de sódio, acetazolamida) e com aminofilina, o que é importante tomar em conta em caso de toxicidade⁴.

Estão descritos inúmeros efeitos secundários da terapêutica com lítio, nomeadamente gastrointestinais (dispepsia, náuseas, vômitos e diarreia), aumento ponderal, alopecia, acne, tremor, sedação, diminuição do desempenho cognitivo e descoordenação motora. O lítio tem ainda efeitos adversos a longo prazo sobretudo sobre o rim e a tiróide.¹

Antes de se iniciar a terapêutica com lítio é necessário avaliar cuidadosamente o doente, através da história clínica e exames complementares de diagnóstico, verificando se não existe alguma contra-indicação absoluta ou relativa ao tratamento (nomeadamente insuficiência renal, doença tubular renal, enfarte agudo do miocárdio, miastenia gravis, gravidez ou outra situação que exija atenção psiquiátrica permanente e/ou monitorização médica e laboratorial mais frequentes)⁴.

Caso Clínico

A. V., doente do sexo feminino, 83 anos de idade, caucasiana, natural de Benfica, residente em Queluz (com a irmã de 85 anos), solteira, reformada de regente escolar. A doente deu entrada na Unidade de

Internamento de Psiquiatria do Hospital Fernando Fonseca através do Serviço de Urgência (SU), trazida pela irmã, que referiu que a doente sofria de “psicose”, não tendo sido possível apurar mais dados da anamnese junto da irmã, que entretanto se ausentou do SU antes da entrevista psiquiátrica.

À admissão, a doente apresentava ideação delirante de conteúdo grandioso e persecutório, com alucinações auditivo-verbais e somáticas superficiais, verborreia, desinibição e ausência de crítica para a sua situação.

Foi iniciada terapêutica com olanzapina 10 mg *per os* (p.o.) ao deitar.

Através dos dados anamnésicos colhidos junto da doente e familiar e da observação da doente estabeleceu-se o diagnóstico de doença bipolar tipo I, com início há cerca de 60 anos, tendo tido quatro internamentos prévios em hospital psiquiátrico, por aparentes episódios maníacos, registando-se também um episódio depressivo moderado no período pós-parto.

Durante os primeiros dias do internamento registaram-se por várias vezes valores tensionais na ordem de 200/100 mmHg (tensão arterial sistólica/diastólica), tendo a irmã confirmado, mais tarde, história conhecida de hipertensão arterial, para a qual, no entanto, a doente não cumpria tratamento.

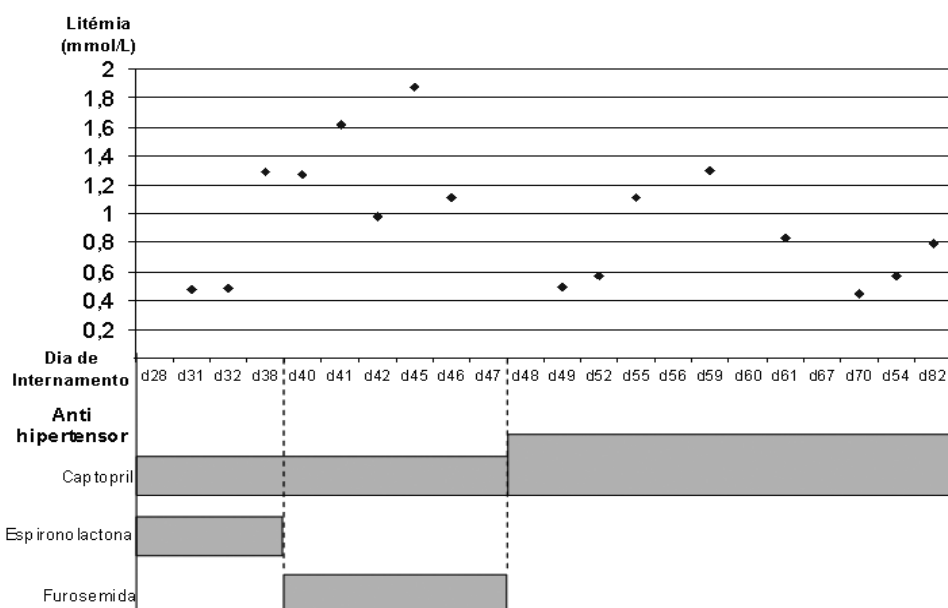


Fig. 1 – O gráfico representa a evolução da lítémia ao longo dos dias de internamento, relacionando esta evolução com a terapêutica antibipertensora instituída. O eixo das abcissas inicia-se no 28º dia de internamento que correspondeu ao início da terapêutica com carbonato de lítio. Neste eixo estão assinalados apenas os dias em que houve dados a registar (avaliação de lítémia ou introdução/suspensão de terapêutica). No gráfico de barras, ao 48º dia de internamento (d48), o aumento da espessura da barra que representa a terapêutica com captopril está relacionado com a subida da dose desse fármaco, mas não é graficamente proporcional a este aumento.

Introduziu-se terapêutica com captopril 25 mg de 8 em 8 horas, p.o., tendo havido uma discreta melhoria dos valores tensionais, mantendo-se ainda acima dos valores de referência para a normalidade. Por este motivo, ao fim de uma semana, associou-se terapêutica com indapamida 2,5 mg/dia p.o., que resultou no controlo

dos valores de tensão arterial. Por não haver melhoria do quadro psiquiátrico após quatro semanas de monoterapia com olanzapina (inicialmente na dose de 10 mg/dia e duas semanas depois 15 mg/dia), manteve-se o antipsicótico e instituiu-se terapêutica estabilizadora do humor com carbonato de lítio 400 mg/dia p.o..

Simultaneamente, optou-se pela substituição da indapamida 2,5 mg/dia p.o. (que a doente cumpriu durante 17 dias) por espironolactona 25 mg/dia p.o..

A doente manteve-se normotensa com esta terapêutica. Contudo, houve um aumento progressivo e instabilidade dos níveis séricos de lítio (que atingiram 1,29 mmol/L), apesar da dose de carbonato de lítio ter sido continuamente ajustada de acordo com a litémia (entre 0 e 800 mg de carbonato de lítio por dia). Ao 12º dia de terapêutica com espironolactona optou-se pela sua suspensão e introduziu-se furosemida 40 mg/dia p.o..

Os doseamentos séricos de lítio mantiveram-se instáveis (com valores elevados que atingiram 1,88 mmol/L). Na tentativa de os estabilizar, ao 8º dia de terapêutica com furosemida, consultou-se o Serviço de Cardiologia, que aconselhou avaliar o controlo dos níveis tensionais apenas em monoterapia, suspendendo o diurético e aumentando a dose de captopril de 75 para 100 mg/dia, divididos em 3 tomas.

Com esta terapêutica conseguiu alcançar-se litémias terapêuticas estáveis (aproximadamente 0,80 mmol/L) e manter o controlo tensional (tensões arteriais na ordem de 120-130/60-70 mmHg), com uma dose diária de 600 mg de carbonato de lítio e captopril 100 mg/dia, que a doente mantém actualmente. Durante todo o

internamento não houve alterações relevantes do ionograma.

Discussão

Muitos doentes, sobretudo idosos, têm mais do que uma patologia e são, por isso, polimedicados. Esta doente é um desses casos, tendo como diagnósticos principais doença bipolar I e hipertensão arterial. Por vezes não é possível controlar cada uma das patologias em monoterapia, sendo necessário que o clínico esteja atento às possíveis interacções medicamentosas entre as várias terapêuticas instituídas.

Quando a doente foi admitida na Unidade de Internamento de Psiquiatria iniciou-se terapêutica antipsicótica com olanzapina (dado o facto de no seu quadro clínico serem evidentes os sintomas psicóticos) tratando-se de uma doente idosa, cuja história clínica e diagnóstico era necessário esclarecer. A olanzapina foi mantida (e duas semanas depois de iniciada, a sua dose foi aumentada) na tentativa de remissão da sintomatologia produtiva exuberante e tendo em conta a acção deste fármaco como estabilizador do humor^{7,8}.

Perante o diagnóstico de hipertensão arterial de grau 2º, não tratada e não controlada, e após tentativa de controlo dos valores tensionais em monoterapia com captopril (IECA), houve necessidade de o associar

com um anti-hipertensor de outro grupo farmacológico. Optou-se por introduzir a indapamida, um diurético com perfil de acção análogo ao das tiazidas, que resultou na estabilização da tensão arterial em valores dentro da normalidade.

Tratando-se de uma doente em que a sintomatologia psiquiátrica não havia remetido ao fim de um mês de terapêutica com olanzapina, foi necessário introduzir terapêutica estabilizadora do humor com carbonato de lítio.

Uma vez que na literatura está descrito sobretudo o risco de intoxicação por lítio devido à interacção entre terapêutica concomitante de lítio com diuréticos tiazídicos (que podem aumentar os níveis de lítio em 25-40%)^{10,11}, mas não com a espironolactona¹¹, optou-se pela substituição da indapamida (que a doente cumpriu durante 17 dias) por espironolactona.

No entanto, nesta doente verificou-se que, com esta terapêutica, houve grande dificuldade em estabilizar a litémia, com valores de tendência ascendente. Ao fim de 12 dias, substituiu-se a espironolactona por outro diurético, a furosemida – um diurético da ansa. Esta escolha teve em conta o facto de alguns estudos sugerirem que este diurético exerce pouca influência nos níveis séricos de lítio^{11,12}. No entanto, a litémia manteve-se instável e com valores elevados.

Após consultarmos o Serviço de Cardiologia, suspendeu-se o diurético e aumentou-se a dose do IECA, o que resultou na estabilização da litémia em valores terapêuticos (com uma dose de carbonato de lítio de 600 mg/dia) e na manutenção do controlo tensional.

Neste caso clínico parece haver uma relação temporal entre a terapêutica com espironolactona e furosemida e a dificuldade em estabilizar os níveis séricos de lítio. Nalguma literatura esta relação parece não estar bem estabelecida^{3,5,12}, ainda que outras fontes recomendem prudência na terapêutica concomitante destes fármacos com o lítio^{6,13}.

De referir, que na pesquisa efectuada, foi encontrada ainda referência a estudos mais antigos, que reportavam o sinergismo entre a espironolactona e o lítio no tratamento da mania e sugeriam até que a espironolactona poderia ser um potencial estabilizador do humor¹⁴.

Apesar de ter havido o cuidado de suspender a terapêutica com indapamida antes de introduzir o carbonato de lítio, não se pode excluir a hipótese de que a indapamida tenha exercido ainda algum efeito a nível renal, com repercussão ao nível da excreção de lítio, contribuindo para os aumentos verificados na litémia, uma vez que, de acordo com a farmacocinética deste fármaco, ao fim de uma semana após suspensão do mesmo, este ainda não foi totalmente eliminado do organismo¹⁵.

Na doente cujo caso clínico aqui foi apresentado, a estabilização dos níveis séricos de lítio deu-se quando se controlou farmacologicamente a hipertensão arterial apenas com captopril.

No entanto, analisando o gráfico da Figura 1 verifica-se que, numa fase inicial após a suspensão dos diuréticos e aumento da dose do IECA, houve uma subida da litémia. Este aumento do nível de lítio pode estar relacionado ainda com a influência da terapêutica diurética, possivelmente ainda não completamente excretada pelo organismo. Pode ter ainda contribuído para esta instabilidade inicial, o facto da dose de captopril ter sido aumentada, uma vez que os IECA diminuem a *clearance* de lítio.

Num estudo, em que se utilizou terapêutica concomitante com IECA e lítio, os níveis de lítio aumentaram 36,1% e a excreção de lítio diminuiu cerca de 25,5%¹⁰. Os IECA aumentam a reabsorção tubular de lítio a nível renal⁵ (consequentemente diminuindo a excreção renal de lítio) e causam disfunção renal, especialmente em doentes medicados com lítio a longo prazo¹⁰. Descrevemos o efeito dos IECA sobre a excreção de lítio, conhecendo-se também o efeito de alguns diuréticos sobre esta, no entanto, o efeito da associação IECA + diurético sobre a *clearance* de lítio não é ainda conhecido.

Dos fármacos habitualmente utilizados no tratamento da hipertensão arterial, os que são menos referidos como tendo interacção im-

portante com o lítio são os antagonistas-beta-adrenérgicos e os antagonistas dos canais de cálcio, que deverão ser usados com precaução, mas que poderão ser alternativas terapêuticas.

CONCLUSÕES

Este caso clínico demonstra a dificuldade e desafio que representa o doente polimedicado. A terapêutica com lítio, pelo risco de toxicidade, obriga a uma cuidadosa e frequente avaliação clínica e laboratorial do doente, que se torna especialmente importante no doente polimedicado, pelo risco de interacções medicamentosas.

No caso clínico apresentado, não se pode isolar um fármaco como o responsável pela dificuldade na estabilização da litémia. No entanto pode afirmar-se que esta dificuldade ocorreu enquanto a doente esteve medicada simultaneamente com lítio, IECA e espironolactona ou furosemida, e que a litémia estabilizou após a suspensão destes diuréticos.

Bibliografia

1. Stahl, Stephen M.; Essential Psychopharmacology – Neuroscientific Basis and Practical Applications; 2nd edition; Cambridge; Cambridge University Press; Chapter 7, 266-267; 2000.
2. Carney SM; Goodwin GM; Lithium – a continuing story in the treatment of bipolar disorder; Acta Psychiatr Scand; 2005; 111 (Suppl. 426):7-12.

3. Price L. H.; Heninger G. R.; Drug Therapy: Lithium in the Treatment of Mood Disorders; N Engl J Med; 09/1994; 331:591-598.
4. Moreno, A. Chinchilla; Tratamientos Psicofarmacológicos en Psiquiatria; 2ª Edición; Barcelona; Sanofi Winthrop (Portugal); 233-258; 1993.
5. Spinewine, Anne; Dive, Alain; Drug-Induced Lithium Intoxication: A Case Report; J Am Geriatr Soc; 02/2005; 53(2):360-361.
6. Rosenbaum, J.F.; et al; Handbook of Psychiatric Drug Therapy; 5th edition; Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins; 134-149; 2005.
7. Tohen, Mauricio; et al.; Olanzapine Versus Divalproex Sodium for the Treatment of Acute Mania and Maintenance of Remission: A 47-Week Study; Am J Psychiatry; 07/2003; 160:1263-1271.
8. Bourin, Michel; Lambert, Olivier; Guitton, Bernard; Treatment of acute mania – from clinical trials to recommendations for clinical practice; Hum Psychopharmacol Clin Exp; 2005; 20:15-26.
9. Do site da American College of Physicians – Internal Medicine – Focus on Hypertension: <http://www.acponline.org/journals/news/dec05/special.pdf>.
10. Çakır , Mehtap; et al.; Case Report: Lithium Intoxication in Type 2 Diabetic Patient After Concurrent Use of Lisinopril and Lithium; Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism; 2002; 1:37-39;
11. Finley PR; Warner MD; Peabody CA; Clinical relevance of drug interactions with lithium; Clin Pharmacokinet; 09/1995; 29(3):172-191.
12. Crabtree, BL; Mack, JE; Johnson, CD; Amyx, BC; Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition; Am J Psychiatry; 1991; 148:1060-1063.
13. Thomsen, K.; Schou, M.; Avoidance of lithium intoxication: advice based on knowledge about the renal lithium clearance under various circumstances; Pharmacopsychiatry; 05/1999; 32(3):83-6.
14. Gillman, MA; Lichtigfeld, FJ; Synergism of spironolactone and lithium in mania; Br Med J (Clin Res Ed); 03/1986; 292(6521): 661–662.
15. Klunk, LJ; Ringel, S; Neiss, ES; The disposition of 14C-indapamide in man; J. Clin. Pharmacol.; 08-09/1983; 23(8-9):377-84.