

NEUROTOXICIDADE POR USO DE CARBONATO DE LÍTIO: RELATO DE CASO

Antônio Souza Andrade Filho Professor Titular de Neurologia Clínica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Professor associado nível III de Neuropsiquiatria da Universidade Federal da Bahia.

Milena Lopes de Miranda Médica estagiária em neurologia da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia.

Rafael Neto de Oliveira Cunha Graduando em medicina –Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Endereço para correspondência: andradeneuro2@gmail.com

Resumo

A neurotoxicidade pelo uso do lítio tem sido frequentemente descrita na literatura médica. O presente relato descreve homem de 52 anos de idade, portador de transtorno bipolar, em tratamento há 20 anos usando lítio, que apresentou quadro com sintomas que incluíam, dentre outros, incoordenação motora e disartria. A dosagem da litemia evidenciou níveis elevados e os exames de imagem mostraram atrofia cerebelar. Após o diagnóstico, a terapêutica específica com suspensão do lítio levou à melhora do quadro. O paciente evoluiu tendo como seqüela neurológica ataxia. Foi realizada revisão sobre outros casos publicados na literatura, objetivando-se neste trabalho relatar o caso, descrever a apresentação clínica e patogênese da neurotoxicidade por lítio.

Palavras-chaves: Intoxicação por lítio; Disartria; Incoordenação motora; Atrofia cerebelar; Neurotoxicidade.

Abstract

Neurotoxicity by use of lithium has frequently been described in the medical literature. The present report describes a 52-year old man with bipolar disorder in treatment using lithium for 20 years, who presented with symptoms that included, among others, incoordination and dysarthria. The dosage of litemia showed high levels and imaging showed cerebellar atrophy. After diagnosis, specific therapy with suspension of lithium led to improvement. The patient presented with ataxia and neurological sequelae. This review was performed on other cases published in the literature, aiming in this work report the case describe the clinical presentation and pathogenesis of lithium neurotoxicity.

Keywords: Lithium toxicity; Dysarthria; Incoordination; Cerebellar atrophy; Neurotoxicity.

1 INTRODUÇÃO

Existem relatos do uso terapêutico do lítio há mais de 150 anos. Na década de 20 foi usado como anticonvulsivante e hipnótico, nos anos 50 passou a ser usado para as desordens maníacas e rapidamente aceito nos países europeus, entretanto só em 1970 a Food and Drug Administration (FDA) liberou nos Estados Unidos o lítio para tratamento da mania¹. A partir de então, pode-se verificar a eficiência da droga no controle do Transtorno Afetivo Bipolar, tornando-se droga de primeira escolha para tratamento desta doença.

As complicações pelo uso do lítio conhecidas na literatura médica incluem principalmente nefrotoxicidade (destacando-se o desenvolvimento de diabetes *insipidus* nefrogênico), alterações endócrinas (hipotireidismo) e neurotoxicidade. Esta manifesta-se, geralmente, com um quadro de disartria, ataxia e tremores, associado a quadro de confusão mental e sonolência. Estes quadros podem progredir para convulsões, coma e morte².

Alguns efeitos neurológicos decorrentes do uso do lítio podem ser permanentes, incluindo-se prejuízo à memória, atenção e ataxia. Os efeitos neurotóxicos do lítio geralmente ocorrem em concentrações séricas altas (litemia > 2,5 mEq/L) ou em pacientes que apresentam fatores de risco³. Os principais fatores que predisõem a maiores efeitos colaterais e risco de toxicidade são pacientes que apresentam diminuição da função renal, idade avançada, uso de diuréticos, demência, gravidez, baixa ingestão de sódio e doença física com vômitos e/ou diarreia⁴. Nos exames de diagnósticos por imagem, em alguns pacientes, pode-se evidenciar atrofia cerebelar ou o exame apresentar-se normal.

Apresentamos a seguir o relato de um paciente portador de transtorno bipolar, que vinha apresentando sintomas de intoxicação por lítio, que piorou quando o paciente apresentou um quadro de infecção do trato urinário.

A presente revisão tem como objetivos relatar o caso, discutindo o quadro clínico comumente apresentado na neurotoxicidade por lítio e sua patogênese.

2 RELATO DO CASO

Paciente P.T.B, 52 anos, sexo masculino, com terceiro grau incompleto, servidor público aposentado, casado, natural de Ilhéus e procedente de Salvador. Em setembro de 2013, procurou serviço de emergência devido a quadro de febre e disúria, sendo diagnosticado com quadro de infecção do trato urinário (ITU). Ao exame físico inicial, apresentava-se com quadro de confusão mental, febre, taquicardia e extremidades frias. Devido ao quadro de sepse, foi encaminhado à UTI onde permaneceu por 04 dias, sendo tratado com antibioticoterapia, recebendo alta após melhora clínica do quadro infeccioso.

Na história progressiva chamava atenção o quadro, iniciado há 04 meses, de sonolência, confusão mental, perda de apetite, incoordenação motora, disartria e tremor, quadro este que permaneceu presente depois de tratada a ITU.

Como antecedentes médicos era portador de Esclerose Múltipla (EM) diagnosticada há 20 anos e Transtorno Bipolar do Humor (TBH), ambos sem tratamento regular. Fazia uso de

Carbonato de Lítio 900mg/dia há 20 anos. Os antecedentes familiares não apresentavam patologias relevantes.

O paciente foi avaliado pelo serviço de Neurologia já depois de cessado quadro infeccioso que observou episódios de confusão mental e diminuição do nível de consciência. Ao exame havia comprometimento muscular, principalmente em membros inferiores, com atrofia muscular em pernas e coxas e paresia que incapacitava a marcha do paciente há 02 anos, quadro este atribuído à evolução da doença de base do (EM). Não apresentou movimentos involuntários, apresentou síndrome piramidal bilateral. Apresentou-se disártrico, com diadocinesia e movimentos ponto a ponto comprometidos (teste índice-nariz e índice-índice), associados a tremor, sem nistagmo. Não apresentou sinais meningorradiculares, fundo de olho sem edema de papila. Os exames laboratoriais iniciais não mostraram alterações significantes, chamava atenção a dosagem de sódio que se mostrava sempre acima do limite de normalidade com média de 160mmol/L (VR: 137-145) ,que associado ao quadro de poliúria observado sugeriu o diagnóstico de Diabetes *Insipidus*. As dosagens dos hormônios tireoidianos, repetidos, mostraram TSH elevado com T3 e T4 normais (hipotireoidismo subclínico) e hiperparatireoidismo (paratormônio de 136,9 pq/mL - VR: 15,0 a 65,0 pq/mL).

A Ressonância Magnética (RM) evidenciou imagens hiperintensas em T2 e FLAIR na substância branca dos hemisférios cerebrais compatível com a doença desmielinizante presente (EM) além de observar atrofia cerebelar. (Figura 1)

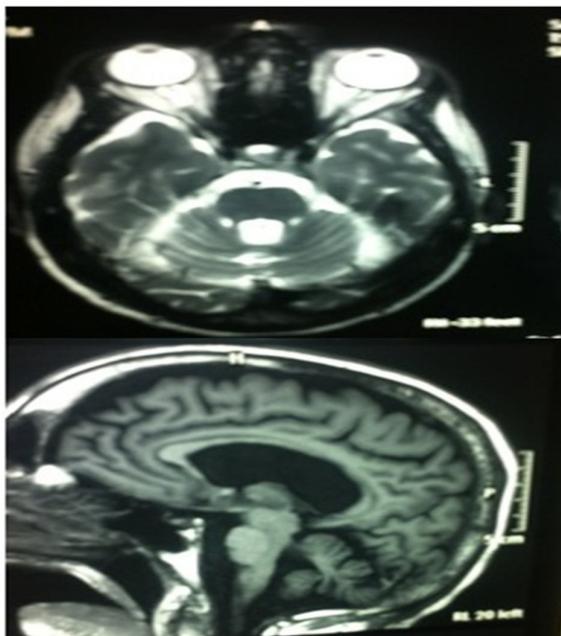


Figura 1 - Ressonância Magnética do cérebro, em cortes axial (T2) e sagital (T1), mostrando atrofia cerebelar em um paciente que fazia uso de lítio

A partir da anamnese e achados laboratoriais suspeitou-se de intoxicação por lítio, capaz de causar as alterações neurológicas, renais e endócrinas apresentadas. Foi solicitada litemia que mostrou nível sérico de 3,54 mEq/L (VR: 0,60 a 1,20 mEq/L), considerado muito alto e potencialmente capaz de causar intoxicação.

Como conduta foi suspenso uso do carbonato de lítio com melhora progressiva do quadro neurológico do paciente ao longo dos primeiros dias. Quatro dias depois a litemia apresentada foi de 1,34 mEq/L, atingindo os níveis normais nos dias seguintes. Após duas semanas o paciente evoluiu com ataxia leve, permanente, secundária ao comprometimento cerebelar, sem os sintomas anteriores que estavam associados.

Como conduta terapêutica para o transtorno afetivo bipolar observou-se que o paciente apresentou boa resposta ao uso da quetiapina sendo medicado então com 75mg/dia na alta hospitalar.

3 DISCUSSÃO

As complicações neurológicas causadas pelo uso do lítio são conhecidas na prática clínica. Elas incluem sintomas de agudos até quadros clínicos crônicos, sendo a ataxia cerebelar um dos efeitos adversos mais comuns e incapacitantes.

Neste sentido, os sinais e sintomas mais observados na intoxicação por lítio no sistema nervoso central são: tremor, disartria, nistagmo, *delirium*, sonolência, fasciculação, mioclonia e hiperreflexia. A intoxicação aguda pode vir acompanhada de vômitos e diarreia.

Acredita-se que o lítio tenha afinidade especial pelo cerebelo e o uso crônico pode levar à ataxia cerebelar permanente mesmo com os níveis de litemia dentro da faixa normal. Acredita-se que o mecanismo de lesão cerebelar induzido por lítio seja mediado pela entrada de cálcio nas células deste órgão. Em biópsias *post mortem* notou-se lesões das células de Purkinje cerebelares, gliose no núcleo denteado e desmielinização axonal⁵.

O comprometimento renal é evidenciado principalmente por disfunção tubular capaz de causar Diabetes Insipidus. Acredita-se que a patogênese tenha relação com a capacidade do lítio de dessensibilizar a expressão das aquaporinas do TIPO 2 responsáveis pela reabsorção do filtrado glomerular. O hipotireoidismo causado tem relação com mecanismos auto-ímmunes, que podem ser desencadeados pelo uso do lítio e o hiperparatireoidismo parece ser secundário a redução da sensibilidade desta glândula aos níveis de cálcio⁶.

4 CONCLUSÕES

Os efeitos colaterais do lítio, embora sejam de difícil manejo, não tiram sua posição como tratamento de escolha para os transtornos bipolares em todas as faixas etárias⁷.

O comprometimento cerebelar é evidenciado em muitos pacientes, e a ataxia cerebelar pode ser uma seqüela permanente.

A concentração plasmática de lítio deve ser dosada periodicamente, a fim de ajustar a dose e evitar toxicidade. Na presença de fatores de risco para intoxicação, como uso de diuréticos e idade avançada, esse controle deve ser feito de forma mais rigorosa e frequente.

REFERÊNCIAS

1. Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *New England Journal of Medicine*, 1994;331:591-8.
2. Micheli F, Cersosimo G, Scorticati MC, Ledesma D, Molinos J. Blepharospasm and apraxia of eyelidopening in lithium intoxication. *Clinical Neuropharmacol* 1999; 22(3):176-179.

3. Moncrief J. Lithium: evidence reconsidered. *British Journal of Psychiatry* 1997;171:113-119.
4. Lenox RH, Manji HK. Lithium. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology*. American Psychiatric Press 1998:379-430.
5. Naramoto A, Koizumi N, Itoh N, Shigematsu H. An autopsy case of cerebellar degeneration following lithium intoxication with neuroleptic malignant syndrome. *Acta Pathologica Japonica* 1993;43-55.
6. Oliveira JL, Júnior GBS, Abreu KLS. Nefrotoxicidade por lítio. *Revista Associação Médica Brasileira*, 2010;56(5):600-606.
7. Azevedo Y, Marques CA, Iazoponi E. Ataxia prolongada associada à intoxicação por lítio. *Casos Clínicos Psiquiatria*, 2000;2(1):18-20.
8. Cerqueira ACR, Reis MC, Novis FD, Bezerra JMF, Magalhães GC. Cerebellar Degeneration Secondary to Acute Lithium Carbonate Intoxication. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 2008;66(3-A):578-580.
9. Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines 10 Th Edition*. Informa Healthcare; 2009.