

**FARMACOTERAPÊUTICA UTILIZANDO LÍTIO NO TRATAMENTO DO
TRANSTORNO BIPOLAR**

**PHARMACOTHERAPY FOR MANAGEMENT OF BIPOLAR DISORDER
USING LITHIUM**

Kelvin Henrique Rodrigues Moreira¹

Rafael Rodrigues Matos²

Universidade do Estado de Mato Grosso, Instituto de Tecnologia e Ciências
Naturais, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Cáceres.

Autor Correspondente #: 1

Kelvin Henrique Rodrigues Moreira

Av Santos Dumont S/N, Bairro Santos Dumont,

Cáceres-MT CEP 78200-000 Departamento de Medicina

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

E-mail: h_bassan@hotmail.com

Resumo

O transtorno bipolar é um dos diversos distúrbios de humor que merece enfoque devido a compreensão apenas parcial de sua fisiopatologia e de suas alterações morfológicas no encéfalo. O pouco que se conhece sobre os desequilíbrios que originam o transtorno bipolar parece ser suficiente para comprovar que o lítio, usado há mais de meio século como terapêutica desse agravo, tem eficácia como farmacoterapêutica. Seu mecanismo de ação apresenta uma difícil compreensão, contudo, a inibição do ciclo do fosfatidilinositol parece ser o principal mecanismo de ação no transtorno bipolar, juntamente com a inibição da enzima GSK-3B. A gama de efeitos adversos decorrentes de seu uso é um obstáculo à adesão ao tratamento, mas ajustando-se a dose é possível reduzir bastante estes efeitos e determinar uma terapêutica eficiente. A metodologia utilizada foi a busca nos sites de bancos de dados MEDLINE, PubMed e Bireme procurando pelos termos *bipolar disorder*, *glycogen synthase kinase*, *phosphatidylinositol* e *lithium*. Objetiva-se com este apresentar os principais pontos da literatura mundial disponíveis sobre o transtorno bipolar e sua farmacoterapêutica com lítio.

Palavras-chave

Transtorno bipolar, Farmacoterapêutica, Lítio, Fosfatidilinositol, Glicogênio Sintase Quinase 3.

Abstract

Among several mood disorders there is the bipolar disorder that deserves focus due to not fully understanding its pathophysiology and morphological alterations on the encephalon. What little is known about the origins of bipolar disorder seems to be enough to prove that lithium, used for

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

over half a century as treatment to the disorder, is effective as pharmacotherapy. Although it's difficult to comprehend the mechanism of action of lithium, the inhibition of phosphatidylinositol cycle alongside the inhibition of GSK-3B seems to be the key for bipolar disorder treatment. The range of adverse effects is a factor of less adherence to the treatment, however adjust the dose may decrease greatly the side effects and increase the success of lithium's pharmacotherapy. The methodology used was the research performed on MEDLINE, PubMed and Bireme using the keys *bipolar disorder*, *glycogen synthase kinase*, *phosphatidylinositol* and *lithium*. The purpose of this paper is to present the solid evidences of literature about bipolar disorder and its pharmacotherapy using lithium.

Key words

Bipolar Disorder, Pharmacotherapeutics, Lithium, Phosphatidylinositol, Glycogen Synthase Kinase 3.

Introdução

O transtorno bipolar, a princípio, foi percebido como episódios alternantes de euforia e depressão e era entendido como duas enfermidades distintas.¹ Falret (1851) e Baillarger (1856)² foram os primeiros médicos da Contemporaneidade, ainda no século XIX, a relatarem, em estudos independentes, essa oscilação do humor – o que o primeiro chamou de “loucura circular” e o segundo de “loucura de forma dupla”. Foi com Kraepelin (1919)³ que os dois extremos foram unificados em uma patologia só, caracterizada por ele como “estado maníaco-depressivo”.⁴

Muitas contribuições foram necessárias para se chegar ao que hoje é denominado de transtorno bipolar. Dunner (1976)⁵ diferenciou os tipos de depressão existentes na doença. Leonhard (1979)⁶ postulou que há indivíduos

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

que expressam características “mistas” nas fases do transtorno: mesmo na melancolia há sinais de euforia e vice-versa. Goodwin & Jamison (1990)¹ diferenciaram a depressão unipolar da bipolar. Akiskal (1994)⁷, na mesma linha de pesquisa de Leonhard, definiu três tipos básicos de estados mistos.

No cenário mais abrangente do transtorno existem duas fases básicas. A mania é aquela na qual há aumento da energia, inquietação, comportamento expansivo, euforia, fluxo acelerado de ideias e elevada auto-estima. O outro pólo é a fase depressiva, marcada pelo retardo psicomotor, dificuldade de concentração, anedonia, isolamento, sensação de culpa e auto-decepção.⁴

O sofrimento psicossocial dos bipolares e de todos aqueles que fazem parte do seu círculo de convivência foi motivação para a produção deste artigo. O objetivo geral é compreender os aspectos fisiopatológicos e farmacoterapêuticos do transtorno bipolar, e o objetivo específico é chegar a alguma conclusão sobre a eficácia do tratamento desse agravo com lítio. As pesquisas foram feitas nos bancos de dados MEDLINE, PubMed e Bireme utilizando os termos *bipolar disorder*, *lithium*, *glycogen synthase kinase 3* e *phosphatidylinositol*.

Fisiopatologia do transtorno bipolar

Muitos estudos^{8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} foram desenvolvidos ao longo dos últimos anos com as metodologias mais recentes a fim de entender as causas, os mecanismos bioquímicos e anatômicos do transtorno bipolar para que o diagnóstico da enfermidade tenha algum fundamento concreto e tratamento eficiente. E embora tenham sido bem-sucedidas as descobertas da neuropsiquiatria, por exemplo, em relação à Doença de Parkinson, a depressão unipolar e o Alzheimer, os resultados ainda não são conclusivos para a doença bipolar.^{8,16} Evidencia-se que, sendo uma enfermidade com características de outros dois grandes acometimentos isolados, os achados tornam-se dependentes da fase do transtorno na qual o paciente se encontra quando

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

feitos os testes; residindo aí a dificuldade de identificar alguma alteração bioquímica e/ou anatômica específica do transtorno bipolar.^{17,18}

Ainda assim, com estudos de neuroimagem – PET (tomografia por emissão de pósitrons) e SPECT (tomografia por emissão de fóton único) – e estruturais – TC (tomografia computadorizada) e MRI (imagem por ressonância magnética) – quando combinados tendem a apontar para tímidos achados particulares em pacientes com transtorno bipolar.¹⁵

No que se refere às amígdalas cerebrais – centro do medo, agressividade e externalização do humor – nota-se um aumento da amígdala esquerda dos acometidos por transtorno bipolar em comparação a um grupo de indivíduos saudáveis (Brambilla et al., 2003).¹⁰ Foi encontrada também uma maior expansão do terceiro ventrículo^{14,9}. Em 2001, Sassi et al.¹⁴ constataram em estudo com 34 indivíduos sadios, 13 pacientes com depressão unipolar e 23 bipolares que neste último grupo os pacientes tinham hipófixe com volume muito menor que os outros grupos. O hipometabolismo no córtex pré-frontal anterolateral esquerdo foi identificado por George, Ketter e Post em 1993.¹¹ Alterações no caudado de pacientes bipolares foram notadas, todas apresentando maior volume que os grupos-controle sob análise.⁸

Por fim, os resultados mais consistentes das alterações identificadas por portadores do transtorno bipolar foram encontrados em 2002 por Rajkowska.¹² Nesse estudo, é perceptível a diminuição da densidade e do número de oligodendrócitos, componentes da glia, responsável por regular a homeostase da glicose do SNC. Ainda: células da glia também têm fundamental importância para o sucesso das conexões sinápticas envolvendo os neurotransmissores acetilcolina, serotonina e noradrenalina.

O lítio tem vários mecanismos de ação, o principal deles, explicado neste artigo, inibindo o ciclo do fosfatidilinositol¹⁹. Contudo, recentes descobertas mostram que o papel estabilizante do humor do lítio está também relacionado à maior síntese e liberação de serotonina e inibição da síntese de NE e DA²⁰. Tendo em vista estes últimos achados, percebe-se que o transtorno bipolar está ligado a alteração da atividade funcional dos complexos de

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

receptores de neurotransmissores variáveis de acordo com a fase da doença.^{19,21,22}

Farmacoterapêutica com lítio

O primeiro relato do uso de lítio como medicamento remonta ao século XIX, mais especificamente em 1859, quando Garrot observou que cálculos de urato dissolviam-se em soluções salinas de lítio, iniciando-se, então, seu uso como anti-hiperuricêmico.²³

O lítio, usado como fármaco na forma de carbonato de lítio, é utilizado há mais de 50 anos para o tratamento de fases agudas de transtorno de humor bipolar, assim como para a estabilização da doença.²⁴

Esta sua aplicação em psiquiatria teve início após a publicação dos resultados do trabalho de Mogens Schou em 1950, quando este demonstrou ser o lítio eficaz no tratamento de mania, além da profilaxia da doença maniaco-depressiva.²⁴

No decorrer de seis décadas, o carbonato de lítio alcançou um patamar extremamente elevado de comercialização – estima-se, na conjuntura atual, que 0,1% da população faça uso deste fármaco.²⁵ Em 2011, o número de habitantes da terra chegou a 7 bilhões, portanto, aproximadamente 7 milhões de pessoas fazem uso do referido medicamento.²⁶

O carbonato de lítio encontra-se comercialmente disponível, para uso terapêutico, na forma de comprimidos e cápsulas. Este sal tem vantagem em relação a outros, como brometo de lítio, por exemplo, por ser menos higroscópico e poder ser formulado com excipientes que lhe confirmam a capacidade de liberação imediata ou liberação controlada. Essa adequabilidade da liberação do fármaco, melhorando suas propriedades farmacocinéticas, possibilita a facilitação da terapêutica ao paciente, pois pode ser administrado

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

em apenas uma tomada ao dia, corroborando para uma maior adesão à terapêutica.²⁷

Acerca da farmacodinâmica são propostos vários pontos de atuação do lítio, contudo, o mais claro e bem determinado é sua atuação no ciclo do fosfatidilinositol.²⁸

Entende-se por ciclo do fosfatidilinositol uma sequência de reações de fosforilação e desfosforilação ativadas pelo estímulo de um agonista a um receptor acoplado à proteína G.²⁵ A fração α da proteína G ativa a fosfolipase C que degrada fosfolípidios de membrana (4,5 fosfatidil inositol bifosfato – PIP2) em trifosfato de inositol (IP3) e diacilglicerol (DAG). Dai em diante o IP3 promove a liberação de cálcio do retículo endoplasmático e o DAG permanece próximo a membrana, onde estimula a proteína quinase C (PKC).²⁹ Com o tempo o DAG é metabolizado a ácido fosfatídico, que processado por uma transferase formará a citidina-difosfo-diacil-glicerol (CDP-DAG). Ao cabo, outra transferase promoverá a união de um inositol a CDP-DAG, liberando a citidina monofosfato e tendo como produto o fosfatidil inositol (PI). O PI ao passar por duas fosforilações formará o PIP2 novamente. Assim, há o *turnover* do PIP2 a cada ciclo.³⁰

Contudo, este mecanismo não é suficiente para fornecer a quantidade de PIP2 necessária à continuação permanente do processo, necessitando de PIP2 externo ao do ciclo.²⁵

O lítio bloqueia a enzima mio-inositol-1-fosfatase, que participa do processo de recuperação do inositol a partir das vias d-mio-1-fosfato e 1-mio-inositol-fosfato. Sob o bloqueio do lítio há um aumento de mio-inositol-1-fosfato e depleção de inositol, culminando com sua escassez para a transdução de sinal.³¹

O ciclo do fosfatidilinositol é responsável pelas vias de transmissão adrenérgicas, serotoninérgicas e colinérgicas. Faz-se importante ressaltar que

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

a ação do lítio é específica quando do estímulo excessivo de neurotransmissores nos receptores celulares do córtex cerebral, hipocampo e núcleo estriado³², além do hipotálamo e núcleo caudado.³³ Inibir o ciclo do fosfatidilinositol nessas regiões de hiperatividade dos receptores resulta, portanto, em melhor modulação das vias de transmissão, o que significa maior equilíbrio dos efeitos dos neurotransmissores envolvidos.¹⁹

Outro alvo de ação para o lítio é a enzima Glicogênio Sintase Quinase 3 β (GSK-3 β).³⁴ Expressa em abundância no sistema nervoso central, ela promove a fosforilação de substratos que garantem a homeostase de vários processos biológicos.^{35,36} Contudo, por bastante tempo acreditou-se que a GSK-3 β tivesse papel apenas na regulação da atividade de outra enzima, a Glicogênio Sintase (GS), contribuindo para o metabolismo do glicogênio intracelular.³⁷ A descoberta recente de que outras proteínas (proteína Tau, β -catenina, CREB) podem ser substratos da GSK-3 β , e de que, além da insulina, existem outras vias de sinalização (via da Akt, via canônica da Wnt) que convergem sobre ela^{38,39}, provou que a ativação da GSK-3 β regula também a neuroplasticidade, transcrição de genes, polarização de membrana, morte neuronal e vias de neurotransmissores como serotonina, dopamina e glutamato.⁴⁰ Dessa forma, a ativação excessiva da GSK-3 β prejudica o neurônio no controle desses eventos – todos ligados a transtornos afetivos (não só o bipolar, mas também a depressão maior) e neurodegenerativos como o Alzheimer.^{41,42}

O lítio, por conter raio iônico similar ao do magnésio – 0,076nm e 0,072 nm, respectivamente – compete diretamente com este pelo papel de co-fator de enzimas específicas, incluindo a GSK-3 β ; e quando da substituição do magnésio pelo lítio, há a inativação dessa enzima, diminuindo, portanto, os efeitos prejudiciais de sua atividade excessiva, seja na fase da mania ou depressão no transtorno bipolar.⁴³ Ademais, o lítio também promove esse mesmo efeito de forma indireta ao ativar a via Akt de sinalização, que leva à fosforilação da GSK-3 β , resultando em sua inativação.⁴⁴ Em roedores, a

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

ativação da Akt pelo lítio se dá sobretudo no hipocampo, no córtex frontal e no corpo estriado, áreas reconhecidamente importantes para a regulação do humor.⁴⁵

Independentemente do mecanismo de ação do lítio, ele é única medicação que, ao mesmo tempo que estabiliza o humor, demonstrou, em estudos clínicos, reduzir o risco de suicídio em pacientes com transtorno bipolar.²⁵

Outras drogas usadas no tratamento do transtorno bipolar

Além do lítio, outras drogas podem ser usadas na terapêutica do transtorno bipolar. Entre elas destacam-se a lamotrigina, gabapentina, carbamazepina e o divalproato.

A lamotrigina tem como indicação principal seu efeito anticonvulsivante, contudo, baseado, sobremaneira, em dois estudos duplo-cegos, foi indicada como terapia no quadro de transtorno bipolar.²³ Seu mecanismo de ação consiste no bloqueio dos canais de cálcio e de sódio voltagem-sensíveis.⁴⁶

A gabapentina tem ação predominantemente gabaérgica, potencializando a síntese e concentração do ácido gama-aminobutírico. Por conseguinte há o bloqueio dos canais de cálcio voltagem dependentes.⁴⁷ Alguns estudos abertos de pequeno porte sugerem uma ação modesta da gabapentina no transtorno bipolar.⁴⁸

A carbamazepina tem sua ação bloqueando os canais de sódio voltagem-dependentes. Seu uso no transtorno bipolar é considerado de terceira linha, pois ainda não há nenhum estudo controlado com placebo divulgado.⁴⁹

O divalproato é uma droga, assim como o lítio, de primeira escolha para o tratamento de transtorno bipolar. Seu mecanismo de ação é objeto de intensa discussão, entretanto as principais hipóteses aventadas relacionam-se com a

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

potencialização do efeito do ácido gama-aminobutírico, aumento dos níveis de dopamina na região pré-frontal pela estimulação dos receptores 5HT1A, além da diminuição da liberação do aspartato e da ação do NMDA.⁵⁰

Essa gama de medicamentos pode ser usada para o tratamento do transtorno bipolar, oferecendo ao clínico uma série de virtuais combinações de mecanismos de ação que possam melhorar a terapêutica da patologia.

Efeitos adversos da terapêutica com lítio

Sempre que se adiciona uma substância exógena a um sistema orgânico conta-se com o resultado para que esta foi inserida, assim como observa-se os potenciais efeitos adversos deste composto. Por vezes, a gravidade dos efeitos adversos desaconselha o uso do medicamento, visto que os riscos são maiores que os benefícios.

O lítio, como não poderia deixar de ser, cumpre seu papel para o qual foi selecionado, assim como faz interações fisiofarmacológicas que não contribuem com o objetivo terapêutico, podendo essas serem uma grande dificuldade de adesão ao tratamento.

Dentre os principais efeitos adversos do lítio observa-se a potencialidade de desenvolvimento de diabetes insípido, visto que o lítio inibe também a adenilil-ciclase, diminuindo o efeito da vasopressina. Também pode interferir na repolarização dos cardiomiócitos, distorcendo assim os padrões do eletrocardiograma.⁵¹

Devido a sua pequena janela terapêutica, uma discreta elevação na concentração plasmática de lítio pode induzir uma intoxicação aguda, apresentando-se com disfunção neuromuscular, tremor, ataxia, náusea, vômito, cursando até a necessidade de diálise.⁵²

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

O lítio ainda tem a potencialidade de gerar lesões fisiológicas e histológicas em células tubulares renais.⁵³

Conclusão

Fato é que tanto o transtorno bipolar quanto a terapêutica com lítio ainda são um campo fértil a estudar. O tratamento do transtorno bipolar realizado hoje, principalmente com lítio, proporciona uma melhor qualidade de vida aos pacientes e inibe os impulsos suicidas. Contudo, através de mais estudos será possível aumentar a segurança do tratamento, pela melhor compreensão da fisiopatologia do transtorno e ampliar a janela terapêutica, além de buscar ferramentas de tecnologia farmacêutica para melhor direcionar o fármaco qualquer que seja o mecanismo de ação.

Referencias bibliográficas

- 1- Jamison K. Pathophysiology. In: Goodwin F, Jamison K. - Manic Depressive Illness. New York/Oxford, Oxford University Press, 1990. p. 411-458.
- 2- Sedler M. Falret's Discovery: the Origin of the Concept of Bipolar Affective Illness. American Journ Psychiatry 140: 1983 p.1127-1133.
- 3- Kraepelin E. Dementia Praecox and Manic-Depressive Insanity. The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library, New York, 1989.
- 4- Del-Porto JA, Del-Porto KO. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. Rev. Psiq. Clín. 32, supl 1; 2005. P.7-14.
- 5- Dunner DL, Fliess JL, Fieve RR. The Course of Development of Mania in Patients with Recurrent Depression. Am J Psychiatry 133: 1976. P.905-908.

- 6- Leonhard K. The Classification of Endogenous Psychoses. Translated by Berman, R. John Wiley and Sons, Inc., New York, N.Y. Irvington Publishers, 1979.
- 7- Akiskal H.S. The Temperamental Borders of Affective Disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 89 (Suppl379): 1994. P.32-37.
- 8- Aylward EH, Roberts-Twillie J V, Barta PE, Kumar AJ, et al. Basal ganglia volumes and white matter hyperintensities in patients with bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, v. 151, n. 5, 1994. p. 687-693.
- 9- Beyer JL, Krishnan K R. Volumetric brain imaging findings in mood disorders. *Bipolar Disord*, v. 4, n. 2, 2002. p. 89-104.
- 10-Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, Sassi RB, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *American Journal of Psychiatry*, v. 37, n. 4, 2003. p. 287-295.
- 11-George MS, Ketter TA, Post RM. Spect and pet imaging in mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, v. 54, suppl. 1, 1993. p. 6-13.
- 12-Rajkowska G. - Cell Pathology in Bipolar Disorder. *Bipolar Disord*. 2002. 4: 105-116.
- 13-Sassi R B, Nicoletti M, Brambilla P. Et al. Decreased pituitary volume in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, v. 50, n. 4, 2001. p.271-280.
- 14-Soares JC, Mann JJ. The anatomy of mood disorders – review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, v. 41, 1997. p. 86-106.
- 15-Vismari L. Neuroanatomia dos transtornos de humor. *ConScientiae Saúde*, v. 3, São Paulo. 2004. p. 95-102.
- 16-Dupont RM, Jernigan TL, Heindel W, Butters N, Shafer K, Wilson T, et al. Magnetic resonance imaging and mood disorders. Localization of white matter and other subcortical abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52:747-55

- 17-Stoll AL, Renshaw PF, Yurgelun-Todd DA, et al. - Neuroimaging in Bipolar Disorder: What Have We Learned? *Biol Psychiatry*. 2000. 48: 505-517.
- 18-Machado-Vieira R, Bressan RA, Frey B, Soares JC. As bases neurobiológicas do transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clin*. 2005. 32, supl 1;28-33.
- 19-Ruggiero GM, Rosa MA, Mello MF. Mecanismo de ação do lítio: o papel do fosfatidilinositol. *Rev. Neuropsiq. da Infância e adolescência*. 1994 2(3): 34-41.
- 20-Nadal-Vicens M, Chyung JH, Turner TJ. Farmacologia da neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica central. 2005. In Golan DE; Tashjian AH; Armstrong EJ, Armstrong AW. *Princípios de Farmacologia: A base fisiopatológica da farmacoterapia*, 2ª edição, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.
- 21-Stahl SM, Palazidou L. the Pharmacology of depression: Studies of neurotransmitter receptors lead the search for biochemical lesions and new drug therapies. *Trends Pharmacol. Cct*. 7 1986. 349-354.
- 22-Lipinski JF, Et al. Adrenoreceptors and the pharmacology of effective illness: A unifying theory. *Life Sci*. 1987. 40. 1947-1963.
- 23-Kapczinski F, Gazalle FK, Frey B, et al. Tratamento farmacológico do transtorno bipolar: as evidências de ensaios clínicos randomizados. *Rev. Psiq. Clin*. 2005. 32, supl 1;34-38.
- 24-Dourado JCV. Efeitos colaterais dermatológicos e renais. Carbonato de lítio: revisão de literatura. [Monografia], Universidade Federal da Bahia, 2012.
- 25-Prado-Lima PAS. Tratamento farmacológico da impulsividade e do comportamento agressivo. *Rev. Bras. Psiq*. 2009. 31; supl II: 58-65.
- 26-Organização das Nações Unidas. Comunicado Oficial. 2011
- 27-Leal ACM. Lítio e a sua aplicação na psicose maníaco-depressiva. [Dissertação] Faculdade de Ciências farmacêuticas – Universidade de Lisboa, Portugal. 2002.

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

- 28-Hanemann FDM. Carbonato de lítio. [Dissertação] Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. 2006.
- 29-Ross EM, Kenakin TP. Mecanismos de ação dos fármacos e relação entre sua concentração e seu efeito. In: Gilman AG. As bases farmacológicas da terapêutica. Rio de Janeiro. McGraw-Hill, 10ª Ed. 2005. 25-34.
- 30-Balista PA. Inibidores de fosfatidilinositol-2-cinase (PI3K) e neuroproteção mediada pela cascata de sinalização da AKT na fase aguda do modelo de pilocarpina. [Dissertação] Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. 2010
- 31-Oliveira JL, Júnior GBS, Abreu KLS, et al. Nefrotoxicidade por lítio. Rev. Assoc. Med. Bras. 2010 56(5):600-6.
- 32-Casebolt TL, Jope RS. Long-term lithium treatment selectively reduces receptor-coupled inositol phospholipid hidrolisis in rat brain. *Boil. Psychiatry*, 25. 1991, 329-340.
- 33-Allison JH, Blisner ME. Inhibition of the effects of lithium on brain inositol by atropine an scopolamoine. *Biochemical and Biophysical research Communications*. 1976, 1332-1338.
- 34-Brown KM, Tracy DK. Lithium: the pharmacodynamic actions of the amazing ion. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013; 3(3): 163–176.
- 35-Diniz, BSO. A atividade da enzima Glicogênio Sintase Quinase 3 Beta (GSK-3B) em pacientes idosos portadores de transtorno depressivo maior: associação com aspectos clínicos, psicopatológicos e cognitivos. [Tese] Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. 2011.
- 36-Kaidanovich-Beilin O, Milman A, Weizman A, Pick C, Eldar-Finkelman H. Rapid antidepressive-like activity of specific glycogen synthase kinase-3 inhibitor and its effect on beta-catenin in mouse hippocampus. *Biol Psychiatry* 55. 2004, 781-784.
- 37-Rylatt DB, Aitken A, Bilham T, Condon GD, Embi N, Cohen P. Glycogen synthase from rabbit skeletal muscle. Amino acid sequence at the sites phosphorylated by glycogen synthase kinase-3, and extension of the N-

1 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

2 - Acadêmico do Curso de Bacharelado em Medicina da Universidade do Estado de Mato Grosso.

- terminal sequence containing the site phosphorylated by phosphorylase kinase. *Eur J Biochem.* 1980, 107(2): 529-37.
- 38- Meltzer H. Agentes antipsicóticos e lítio. Pág 501-520 In: B. G. Katzung. *Farmacologia Básica e Clínica.* 12 ed., Lange, São Paulo, 2014.
- 39-Beaulieu JM, Sotnikova TD, Yao WD, Et al. Lithium antagonizes dopamine-dependent behaviors mediated by an AKT/glycogen synthase kinase 3 signaling cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004. 101, 5099–5104.
- 40-Kaidanovich-Beilin O, Woodgett JR. GSK-3: functional Insights from Cell Biology and Animal Models. *Front. Mol. Neurosci.* 2011. 4:40.
- 41-Jope RS, Roh MS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in psychiatric diseases and therapeutic interventions. *Curr Drug Targets.* 2006; 7:1421-34.
- 42-Li X, Liu M, Cai Z, Wang Z. Regulation of glycogen synthase kinase-3 during bipolar mania treatment. *Bipolar Disord.* 2012(7):741-52.
- 43-Laure F, Jean-Martin B. Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Front. Mol. Neurosci.* 2012(5):110-123.
- 44-De Sarno P, Li X, Jope RS. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology* 2002(43), 1158-1164.
- 45-Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr. The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord.* 2009; 11(Suppl 2):92-109.
- 46-Souza FGM. Tratamento de manutenção no transtorno bipolar. *Rev. Debates em Psiquiatria.* Set./Out 2011. 24-31
- 47-Souza FGM. Tratamento do transtorno bipolar – Eutimia. *Rev. Psiq. Clin.* 32, supl 1; 2005. 63-70

- 48-Cole JO. Fármacos antipsicóticos. In: Schatzberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual de psicofarmacologia. Porto Alegre. ArtMed. 2009. 385-439.
- 49-Yatham LN, Kennedy SH, O'Donovan C, Et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) guidelines for the management of patients with bipolar disorder: consensus and controversies. Bipolar disord. 2005; Suppl 3: 5-69
- 50-Tung TC, Moreno RA. O papel do divalproato de sódio no tratamento dos transtornos do humor: eficácia, tolerabilidade e segurança. 2005. 32 (Supl. 1). 39-48.
- 51-Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. O rim. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. Rio de Janeiro. Elsevier, 6ª Ed. 2007. 402-418
- 52- Bauer M, Whybrow PC, Angst j. et al. World Federation os Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: accute and continuation treatment of major depressive disorder. World J Biol Psychiatry. 2002;3(1):5-43.
- 53-Schneider K. Clinical Psychopathology. Translated by Hamilton MW & Anderson EW. The Classics of Psychiatry and Behavioural Sciences Library, New York, 1993.