

IMPACTOS METABÓLICOS NA NEFROTOXICIDADE POR LÍLIO.

Daianne Mello e Gabriela Félix

Professora Orientadora: Anna Elisa Amaro da Silveira

Sociedade Educacional de Santa Catarina – UNISUL

Biomedicina – Trabalho de Conclusão de Curso

Resumo:

O transtorno bipolar (TB) é uma doença crônica, caracterizada por episódios de depressão e elevação de humor, que afeta igualmente homens e mulheres. O tratamento de primeira escolha é a administração de lítio (Li), porém por se tratar de um elemento metálico, não faz ligação com as proteínas plasmáticas e dessa forma, acaba sendo excretado de forma inalterada pela urina. Devido à sua metabolização, o Li causa danos severos no sistema renal, iniciando com incapacidade de filtração e de concentração da urina que se não for monitorada e tratada pode levar a insuficiência renal crônica. Essa revisão tem como objetivo realizar uma atualização bibliográfica apontando os efeitos nefrotóxicos e metabólicos do uso crônico do Li.

Bipolar disorder (BD) is a mental disorder, characterized by periods of depression and periods of elevated mood, which equally affects men and women. First choice treatment is Lithium (Li) administration, but because it is a metallic element, does not connect with plasma proteins and because of that, it ends up being excreted by urine. Due to its metabolism, Li causes several damage to the renal system, beginning with the inability to filtrate and concentrate urine that if not monitored and treated can lead to a chronic kidney failure. This review has as goal, to fulfill a bibliographic update pointing out the nephrotoxic and metabolics effects on chronic usage of Li.

1 INTRODUÇÃO:

O transtorno bipolar (TB) é um tipo de transtorno psiquiátrico crônico, identificado com alternância entre episódios de depressão e elevação de humor, alternando com episódios assintomáticos e estão associados a sintomas cognitivos, físicos e comportamentais específicos (GOODWIN, 2020).

Os TBs geralmente consistem na ocorrência de ambos os episódios maníacos e depressivos que são separados por períodos de humor normal. Episódios maníacos envolvem humor elevado ou irritável, excesso de atividade, auto estima inflada e uma diminuição da necessidade de sono (WHO, 2015).

Devido à sua cronicidade, o TB exige terapia medicamentosa para que os objetivos do tratamento sejam alcançados. Enquanto o tratamento agudo visa minimizar os sintomas do episódio em curso e reduzir o risco que o paciente possa apresentar para si ou para outros, o tratamento de manutenção objetiva prevenir recaídas futuras e ajudar o paciente a recuperar o nível de funcionamento anterior à crise, além de melhorar a saúde física e reduzir o risco de suicídio em longo prazo (YATHAM *et al.*, 2013).

Dentre os fármacos disponíveis, o lítio (Li) é um agente estabilizador do humor amplamente utilizado para o tratamento de episódios agudos, bem como para a prevenção de recaída de longo prazo em pacientes com TB (COUSINS e GRUNZE, 2012; DINIZ *et al.*, 2013; MALHI *et al.*, 2013). No entanto, o uso crônico de Li é capaz de desenvolver efeitos colaterais no organismo, tais como danos às funções renais, distúrbios da tireoide e distúrbios gastrointestinais (PORTUGAL, 2014).

Os rins desempenham papel importante para a manutenção da homeostasia, pela filtração do plasma, remoção de resíduos metabólicos e reabsorção de algumas substâncias importantes para o organismo. As mensurações de biomarcadores renais, como creatinina e uréia são práticas de rotina laboratorial que auxiliam no diagnóstico de doenças (PRATES *et al.*, 2007).

Neste sentido, esta revisão tem como propósito avaliar as alterações da funcionalidade renal causadas pelo uso contínuo de Li, utilizando os marcadores ureia que é um indicador pouco específico e muito sensível, utilizado como marcador primário de nefropatia (RAMOS e MARINI, 2014) e creatinina a qual a concentração plasmática reflete a taxa de filtração glomerular e o seu aumento indica deficiência da funcionalidade renal (TEIXEIRA, 2013), relacionando possíveis alterações bioquímicas vinculadas ao metabolismo renal.

2 METODOLOGIA

A metodologia empregada neste trabalho foi uma revisão e análise de literatura. Para conduzir a pesquisa, foi elaborada a seguinte questão: quais as alterações renais causadas pelo uso crônico do medicamento carbonato de lítio? A pesquisa foi realizada nas plataformas US National Library of Medicine (PubMed), Google acadêmico e Scielo bem como nos livros Tratado de Fisiologia médica (Guyton & Hall) e Bases biológicas dos transtornos psiquiátricos (Fries, Kunz, Kapczinski).

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: 1) artigos produzidos em inglês, português, espanhol ou francês, com resumos disponíveis nessas bases de dados; 2) artigos publicados de 2004 em diante e

3) artigos científicos nos quais o conteúdo apresentado seja relacionado ao tema do trabalho.

Foram utilizadas, para a busca dos artigos, as palavras-chave e as suas combinações nas línguas portuguesa e inglesa: “lítio”, “nefrotoxicidade”, “toxicidade”, “ureia”, “creatinina”. A busca foi realizada por acesso on-line.

1- O Transtorno Bipolar:

Os transtornos do humor são, de forma geral, muito comuns. Segundo Alonso et al, (2011), o transtorno bipolar afeta mais de 1% da população mundial, sem distinção entre nacionalidade, origem étnica ou condição socioeconômica. Os transtornos bipolares afetam diversas culturas e grupos étnicos, com uma prevalência agregada ao longo da vida de 0,6% para transtorno bipolar I, 0,4% para transtorno bipolar II e 2,4% para o espectro do transtorno bipolar (MERIKANGAS et al. 2011). Com relação ao sexo, o transtorno bipolar I afeta igualmente homens e mulheres, enquanto o transtorno bipolar II é mais comum em mulheres (NIVOLI et al. 2011). Diversos estudos independentes têm sugerido que a neurobiologia dos transtornos do humor é complexa e envolve múltiplos sistemas. Os mecanismos implicados em sua fisiopatologia englobam tanto fatores genéticos, que conferem suscetibilidade, alterações neuroquímicas, disfunção em circuitos cerebrais, desregulação no processamento de informações e cognições negativas, como fontes ambientais de estressores precipitantes (KAPCZINSKI et al. 2011).

Um fator relevante no contexto do transtorno bipolar (TB) diz respeito ao risco de suicídio, o qual é concretizado em torno de 15% da clientela, com destaque entre homens jovens, com histórico de tentativas anteriores, uso concomitante de substâncias psicoativas e que tiveram alta hospitalar recente (SCUSSEL et al, 2016).

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM 5), o transtorno se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que a elevação do humor é grave e persiste (mania), e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda (hipomania) (SENA, 2014).

Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS, 2011), o TB atinge aproximadamente 30 milhões de pessoas em todo o mundo, com risco de desenvolvimento ao longo da vida de 1,2% na população em geral e curso inicial na segunda década de vida, por volta dos 25 anos. Há equivalência da patologia entre os gêneros masculino e feminino, sendo o TB tipo I mais prevalente entre homens e o TB tipo II, em mulheres.

O recente conceito de espectro bipolar compreende pessoas com depressão recorrente grave, tal como na depressão unipolar clássica, porém com histórico familiar de TB ou mania induzida por antidepressivos e uma série de outras características de bipolaridade relacionadas aos sintomas depressivos, incluindo o curso ou resposta a tratamentos, como: características mistas ou melancólicas, início precoce, múltiplos episódios, baixa tolerância ou pouca resposta a antidepressivos (BOSAIPO et al 2017).

Segundo Kapesinsky et al., a neurobiologia e a fisiopatologia dos transtornos de humor abrangem a suscetibilidade dos fatores genéticos, alterações neuroquímicas, disfunção em circuitos cerebrais, desregulação no processamento de informações e cognições negativas e fontes ambientais de estressores precipitantes.

Evidências sugerem que vias de sinalização intracelular representam papéis fundamentais na disfunção de múltiplos sistemas de neurotransmissores e processos fisiológicos nos transtornos do humor. Redes complexas de sinalização estão envolvidas na regulação de diversas funções, como o humor, o apetite e o estado de alerta e, além disso, diferentes vias são alvo dos mais eficazes tratamentos farmacológicos nos transtornos do humor (Townsend, 2014).

Considerando as inúmeras medicações adotadas no manejo do transtorno, muitas vezes os pacientes não cumprem adequadamente ou abandonam a terapêutica medicamentosa, ocasionando o aparecimento dos sintomas maníaco depressivos, refletindo nos episódios de crise e consequente aumento das internações e tentativas de suicídio, com ou sem consumação do ato. Todo esse contexto leva a um intenso desgaste físico e emocional não só para o paciente, mas também para os familiares (Bosaipo, Ferreira, & Juruena, 2017).

Sobre o tratamento farmacológico para o TB, foi publicado um conjunto de diretrizes elaboradas pela Rede Canadense para Tratamentos de Humor e Ansiedade (CANMAT), em parceria com a Sociedade para Transtorno Bipolar, baseado na revisão de evidências disponíveis na literatura

da área (meta-análises e ensaios clínicos randomizados). Desta forma, a farmacoterapia de primeira escolha para o manejo de episódios agudos de mania é o lítio, divalproato, e antipsicóticos atípicos como a olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, ziprasidona, asenapina e paliperidona (Yatham, et al., 2013).

O Lítio:

O Li é uma droga considerada de primeira linha para o tratamento de TB, sendo utilizado também na profilaxia de episódios agudos maníacos e depressivos. Devido a sua metabolização, o lítio tem uma faixa estreita de níveis séricos terapêuticos, podendo facilmente atingir níveis tóxicos (Cordioli, 2014).

Sendo assim, é necessário que se faça um monitoramento para manter as concentrações séricas de lítio em uma concentração segura e eficaz de 300mg/dia podendo chegar a dose máxima de 1.800mg/dia com ajuste de dose de acordo com a monitorização do nível sérico (Câmara et al 2019). Em idosos, a dose deve ser mais baixa devido ao decréscimo da excreção renal podendo aumentar a concentração plasmática de lítio, levando ao aumento dos efeitos adversos e toxicidade. Considerando a importância de realizar exames sobre a função renal a cada 3 ou 6 meses, testes metabólicos e endócrinos semestrais, e testes hematológicos anuais (Gitlin, 2016).

Farmacologia:

O mecanismo de ação do lítio não é totalmente elucidado, tendo diversas hipóteses para seu efeito terapêutico. Diferente dos outros agentes farmacológicos que apresentam receptores próprios, o lítio atua intracelularmente mudando a transdução de sinal por diversas vias de segundo-mensageiros e modificando a expressão de alguns genes (Rodrigues et al, 2017).

O mecanismo de ação deste fármaco está descrito na tabela 1, bem como os resultados sobre o processo de inibição ou ativação das enzimas alvo.

Quadro 1 - Mecanismo de ação do Lítio

Alvo	Mecanismo de ação do Li	Resultados
Proteínas G	Inibição	Inibição de adenil ciclase Inibição de PKA Diminuição da concentração de cAMP
PI3K	Ativação	Inibição de ativação de Akt-1 GSK3 β
IMP IPP	Inibição	Inibição de IP3 (levando à regulação de Ca ²⁺) Inibição de DAG (levando à inibição de PKC) Inibição de GSK3 β
Akt / PKB	Ativação	Inibição de GSK3 β Inibição de fatores pró-apoptóticos Diminuição da expressão das proteínas p53 e Bax
GSK3 β	Inibição	Ativação da glicogênio sintase Ativação do fator nuclear- κ B Inibição de fatores pró-apoptóticos
CREB	Inibição	Expressão aumentada de BDNF Expressão aumentada de dinorfinas

Legenda: Akt / PKB, RAC-alfa serina / treonina-proteína quinase; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta do cAMP; DAG, diacilglicerol; GSK3 β , glicogênio sintase quinase 3 beta; IMP, monofosfato de inosina; IP3, trifosfato de inositol; IPP, inositol poli fosfato 1-fosfatase; PI3K, fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinase; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C.

Fonte: Szklarska, D., Rzymiski, P.(2019)

O lítio causa inibição de uma série de enzimas que são mediadoras da transdução de sinal celular, como a Inositol Monofosfatase (IMPase), Fosfoglutcomutase (FGM) e a Glicogênio Sintase Quinase 3, e ainda, inibe a enzima Adenilato Ciclase (Rodrigues *et al*, 2017). Devido à permeabilidade do lítio ser semelhante ao sódio, ele penetra nas células através dos canais de sódio dependentes de voltagem de acordo com o gradiente de concentração. Uma vez ingerido, o lítio (catião Li⁺) é virtualmente todo absorvido (biodisponibilidade de praticamente 100%), a nível do intestino delgado, através dos canais de Na (sódio) (Szklarska, Rzymiski, 2019).

A regulação da taxa de depuração de Li da célula tem um impacto crucial sobre seus efeitos terapêuticos no curso do tratamento de várias alterações mentais, e o mecanismo de contra transporte de sódio-lítio (SLC) é mais provavelmente enfraquecido no caso de transtornos afetivos (Vosahlikova, Svoboda, 2017).

A síntese e liberação de neurotransmissores na membrana celular e todo o metabolismo celular podem, portanto, ser modificados pela ação do Li (Vosahlikova, Svoboda, 2017, Giotakos, et al., 2015).

O acúmulo intracelular de Li resulta na reposição de Na, que por sua vez reduz a concentração intracelular de Ca²⁺, inibe a liberação e facilita a captação dos principais transmissores: noradrenalina, serotonina e dopamina (WON e KIM, 2017). Como observado, Li modula a atividade de glutamato, dopamina, serotonina, ácido gama-aminobutírico, acetilcolina e glicina (Vosahlikova, Svoboda, 2017; Won, Kim, 2017).

A biodisponibilidade oral do Li é praticamente de 100% conforme descrito na tabela 2. O que significa que 100% da dose (massa de lítio) ingerida passa para a corrente sanguínea. A concentração plasmática atinge o valor máximo normalmente dentro de 2 a 3 horas após a ingestão do medicamento (INFARMED, 2014). Portanto, o Li não se liga às proteínas plasmáticas e distribui-se na água corporal total. Como elemento metálico que é, não sofre metabolização, sendo excretado da mesma forma (Li⁺), principalmente pela urina (no suor, saliva e fezes a eliminação é insignificante) (Almeida, 2020).

Quadro 2 - Mecanismo de farmacocinética do Lítio

Etapa	Observações
Absorção	Trato gastrointestinal superior Biodisponibilidade 80 a 100%
Distribuição	Volume de distribuição entre 0,7 e 1 L/kg. Não há ligação às proteínas plasmáticas. Atua no cérebro, passa a barreira hematoencefálica provavelmente através de transportadores de sódio.
Metabolização	Não há metabolização hepática.
Excreção	Renal Tempo de semivida aproximadamente 24h. (Função renal normal)

Fonte: Fernandes, J. M. S (2019)

Metabolismo renal:

O sistema renal reconhece quando há excesso de água ou eletrólitos específicos e reagem cessando a reabsorção ou secretando substâncias, regulando assim o balanço hídrico, eletrolítico e ácido base. Os rins também são encarregados pela produção e liberação de hormônios que regulam a pressão arterial, produção de eritropoietina e pela síntese da forma ativa da vitamina D (GUYTON, 2011).

O sangue chega nos rins pela arteríola aferente e dirige-se ao néfron, onde sucede a filtração. A filtração glomerular, ocorre na cápsula de Bowman, local para onde todas as substâncias que se encontram em demasia nos capilares glomerulares ingressam por diferença de concentração, da cápsula, sai o ultrafiltrado, rico em íons, glicose, sódio e potássio (TEIXEIRA, 2021). No túbulo contorcido proximal ocorrerá a reabsorção de sódio, glicose e aminoácidos, logo o ultrafiltrado seguirá para a Alça de Henle. No ramo descendente da Alça de Henle, localizam-se as aquaporinas, canais que farão a reabsorção apenas de água. No ramo ascendente existe um co-transportador que permite a passagem de sódio, potássio e cloreto, em seguida no túbulo contorcido distal ocorre reabsorção de sódio principalmente e também atuação dos hormônios e o equilíbrio ácido-base (MOURÃO et al.,2019). Então tudo aquilo que será excretado pela urina é mandado para o ducto coletor, dessa forma a urina formada será excretada. (MOTTA, 2009).

Marcadores bioquímicos renais:

As análises bioquímicas são de grande importância, pois são utilizados para avaliação do estado nutricional, podendo indicar alterações no metabolismo, sendo indispensável no diagnóstico de diferentes patologias (RAMOS e MARINI, 2014). Os biomarcadores são substâncias específicas que indicam a ocorrência de processo biológico (normal ou patológico) de um órgão ou tecido que são produzidas ou liberadas proporcionalmente à lesão ou doença (OYAMA e SISSON, 2004). Atualmente os biomarcadores mais estudados na medicina objetivam cada vez mais o diagnóstico precoce das enfermidades (SIROTA et al. 2011; SLOCUM et al. 2012).

A creatinina é um composto orgânico nitrogenado não-proteico que se forma a partir da desidratação da creatina, sua dosagem é realizada no sangue e na urina (MOURÃO et al 2019). A dosagem da creatinina ajuda a avaliar o ritmo da filtração glomerular, pois ocorre o aumento da

concentração no sangue se houver diminuição da filtração renal, assim, é possível verificar essa alteração no sangue permitindo a identificação das alterações. (RAMOS, MARINI, 2014).

A uréia é sintetizada no fígado a partir do dióxido de carbono e amônia, circula no sangue e é filtrada nos rins, devido a metabolização das proteínas, sendo excretado a maior parte pela urina, o restante da uréia é eliminado basicamente pelo trato gastrointestinal e pela pele (SODRÉ et al., 2007). Além de ser um dos indicadores de problemas renais, não é tão específico quanto a creatinina, mas por ser mais sensível a alterações primárias das condições renais é um crucial marcador dessas alterações que ocasionam patologias. (RAMOS, MARINI, 2014).

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES:

Le Roy et al (2008) em um estudo de revisão sobre o impacto na função renal em decorrência do uso do lítio, concluiu que a doença renal progressiva ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes em tratamento a longo termo com lítio, dentre os quais alguns desenvolvem insuficiência renal grave devido a administração de lítio, possivelmente em conjunto com outros fatores somáticos, na forma de nefrite intersticial. Com estes fatores associados, o número de pacientes necessitando de diálise após exposição de longo tempo ao lítio, tem aumentado.

Câmara et al (2020) concluíram que em indivíduos sob administração crônica de lítio, a função renal é reduzida em comparação a pacientes que não fazem uso da medicação, sendo possível, porém, o estacionamento dos danos renais e a prevenção da progressão de complicações mais graves se a administração do medicamento for cessada a tempo, logo após o início da identificação de alterações na função renal do paciente.

Conforme a PORTARIA Nº 315, de 30 de março de 2016 que Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, para a prevenção, antes do início do tratamento com carbonato de lítio, é preciso realizar avaliação de hormônio tireoestimulante (TSH), creatinina e ureia séricos. Em caso de alteração nos exames, o médico deve avaliar a causa e o grau da alteração considerando as características fisiológicas de cada paciente para prosseguir com a conduta terapêutica. “Todo medicamento deve ser administrado com cautela em mulheres com potencial de engravidar e, os potenciais riscos gestacionais de cada medicamento devem ser discutidos com a paciente.”

Segundo Grünfeld & Rossier (2009), as complicações renais incluem prejuízo à função tubular (destacando-se o desenvolvimento de diabetes insipidus nefrogênica e acidose tubular renal) e doença renal crônica progressiva (secundária à nefrite túbulo intersticial crônica induzida pelo lítio).

Alexander et al, (2008) realizou um estudo de caso em que o paciente desenvolveu Diabetes Insípido Nefrogênico (NDI) após terapia com lítio, que levou ao desenvolvimento de doença renal crônica progressiva. O tratamento com lítio foi cessado. De acordo com o estudo, a biópsia renal do paciente evidenciou a “presença de extensa nefrite intersticial crônica, estruturas microcísticas tubulares no córtex renal e glomeruloesclerose focal global e segmentar (GESF) que são características, mas não específicas para a toxicidade do lítio.” Nesse estudo, observou-se também que as formas crônicas de toxicidade do lítio incluem acidose tubular renal, nefrite tubulointersticial crônica e síndrome nefrótica.

Penteado (2017) em um estudo que avalia a ação da n-acetilcisteína como protetor renal constatou que houve propagação de estresse oxidativo decorrente do tratamento com lítio. Neste estudo, foram analisados também parâmetros bioquímicos os quais demonstraram alterações funcionais renais.

Segundo Bichet (2006) a NDI pode ser adquirida, sendo caracterizada por uma inaptidão de concentrar a urina apesar de níveis normais ou até mesmo elevados do hormônio antidiurético (ADH) no plasma. O sintoma característico da doença é a poliúria, acompanhada de hipostenúria e polidipsia. Sendo as principais causas de NDI adquirida, citam-se a hipercalcemia, hipocalemia, administração de lítio e doença renal crônica.

Ainda de acordo com Bichet (2006) apud Oliveira et al. 2010, concluíram que há duas formas de desenvolver nefrotoxicidade renal em decorrência do uso de lítio. Alterações precoces como diabetes insipidus nefrogênico e acidose metabólica; e lesões causadas pelo uso crônico, como hipercalcemia, nefropatia túbulo intersticial e doença renal crônica. Como prevenção, o acompanhamento médico e monitorização dos níveis séricos de creatinina dos pacientes tratados com lítio é essencial para diagnóstico precoce da diabetes insipidus e lesões renais.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido a cronicidade do TB, pacientes diagnosticados necessitam de um acompanhamento médico adequado, visto que o tratamento é crônico e tem como objetivo diminuir o risco de suicídio e reincidência de quadros maníacos.

O Li, apesar de ser um medicamento antigo e pouco entende-se da sua farmacocinética, ainda é uma das primeiras escolhas para tratar o TB, mas é um medicamento que merece uma atenção especial durante o seu uso.

De acordo com os autores citados nesta revisão, o uso crônico de Li pode desencadear alterações estruturais e funcionais em um dos sistemas mais importantes do corpo humano, o sistema renal.

No curso do tratamento do TB, é notório alterações metabólicas no organismo do paciente. Tais alterações podem ser observadas inicialmente como redução da função renal ocasionando Diabetes Insípido Nefrogênico (NDI), acidose tubular renal, nefrite túbulo intersticial; que posteriormente pode desenvolver doença renal crônica progressiva evoluindo para insuficiência renal grave necessitando cessar o uso do Li e realizar hemodiálise.

Antes de iniciar o tratamento com Li, é importante que o profissional médico avalie o quadro fisiológico do paciente através de exames bioquímicos, a fim de estimar a possibilidade de uso de Li e ajuste de dose. Durante o tratamento com Li é imprescindível o retorno para avaliar o efeito compensatório cognitivo e comportamental bem como avaliação da função renal.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER MP, Farag YMK, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK. *Lithium toxicity: a double-edged sword*. *Kidney Int.* 2008;73:233-7.

ALMEIDA, A.A., (2020). *O Lítio na bioquímica e terapêutica*. *Rev. Ciência Elem.*, V8 (3):036

ALONSO J, PETUKHOVA M, VILAGUT G, ET AL. Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*. 2011;16(12):1234-1246. doi:10.1038/mp.2010.101

Alterações Renais Relacionadas com Desequilíbrios dos Exames Bioquímicos. Disponível em: <<http://portal.unisepe.com/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/12/ALTERA%C3%87%C3%95ES-RENAIS-RELACIONADAS-COM-DESEQUI%C3%8DMICOS.pdf>> Acesso em: 27/11/2020.

BEDFORD JJ, WEGGERY S, ELLIS G, MCDONALD FJ, JOYCE PR, LEADER JP, ET AL. *Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride*. Clin J Am Soc Nephrol. 2008; 3:1324-31.

BICHET DG. *Nephrogenic diabetes insipidus*. 2006. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17081961>> Acesso em: 17/11/2020.

BOSAIPO NB, BORGES VF, JURUENA MF. *Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos*. Medicina. São Paulo, 02 de abril de 2017. Disponível em: <<http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/127541>>. Acesso em 26/10/2020.

Brasil. Ministério da Saúde. (2011). Portaria nº 3.088, de 23 de dezembro de 2011. *Institui a Rede de Atenção Psicossocial para pessoas com sofrimento ou transtorno mental e com necessidades decorrentes do uso de crack, álcool e outras drogas, no âmbito do Sistema Único de Saúde*. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, (247).

Brasil. Ministério da Saúde. (2016). Portaria Nº 315, de 30 de março de 2016. *Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I*. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>> Acesso em: 17/11/2020.

CAMARA M, ARAUJO C, BIANCHI M, MACHADO L. **Revisão sistemática de literatura: Lítio na falência renal crônica associada a diabetes insipidus**. Brazilian Journal of Health Review. 2019. Disponível em: <<https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/issue/view/78>> Acesso em: 17/11/2020.

CORDIOLI, ARISTIDES VOLPATO. Psicofármacos nos transtornos mentais. Reserch Gate, n. July, p. 36, 2014.

FERNANDES, J. M. S., (2019). *Relatórios de estágio e monografia intitulada "A redescoberta do lítio: atualizações na doença bipolar e futuras aplicações terapêuticas"*. Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, OWLPARMA - Consulting, Lda. e Farmácia Santa Clara. Pág 42. Disponível em <<https://estudogeral.sib.uc.pt/handle/10316/88385?locale=pt>>.

GALIZIA L, MARINO GI, KOTSIAS BA. *El litio y su relación con la acuaporina-2 y el canal de sodio ENaC [Lithium and its relation with the epithelial sodium channel and aquaporin-2]*. Medicina (B Aires). 2012;72(2):171-5. Spanish. PMID: 22522861. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22522861/>> Acesso em: 17/11/2020.

GIOTAKOS O, TSOUVELAS G, NISIANAKIS P, GIAKALOU V, LAVDAS A, TSIAMITAS C, PANAGIOTIS K, KONTAXAKIS V (2015). *Uma associação negativa entre lítio na água potável e a incidência de homicídios na Grécia*. Biol Trace Elem Res 164: 165-168

GIRARDI P, BRUGNOLI R, MANFREDI G, SANI G (2016). *Lítio no transtorno bipolar: Otimizando a terapia usando formulações de liberação prolongada*. Drugs RD 16, 293–302. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27770296/>> . Acesso em 15/09/2020

GITLIN M (2016). *Efeitos colaterais e toxicidade do lítio: Prevalência e estratégias de gerenciamento*. Int J Bipolar Disord 4, 27. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5164879/>> . Acesso em 20/10/2020.

GOODWIN GM. *Bipolar disorder*. Medicine. 2020. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.08.008>

GRÜNFELD JP, ROSSIER BC. *Lithium nephrotoxicity revisited*. Nat Rev Nephrol. 2009; 5:270-6.

GUYTON, ARTHUR C.; HALL, JOHN E. Tratado de Fisiologia Médica. 12. ed. Porto Alegre: Elsevier, 2011. 2. v

INFARMED. 2014. Resumo das Características do Medicamento Priadel® 400 mg comprimidos de liberação modificada. Disponível em: <<https://docplayer.com.br/21126557-Resumo-das-caracteristicas-do-medicamento-priadel-400-mg-comprimidos-de-libertacao-modificada.html>> Acesso em 30/11/2020

JIMENEZ-SANCHEZ, MARIA; LICITRA, FLORIANA; UNDERWOOD, BENJAMIN R.; RUBINSZTEIN, DAVID C. - *Huntington's disease: Mechanisms of pathogenesis and therapeutic strategies*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 7:7 (2017) 1–22.

KWON TH, FRØKLER J, NIELSEN S. *Regulation of aquaporin-2 in the kidney: A molecular mechanism of body-water homeostasis*. 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26877923>> Acesso em: 17/11/2020.

LE ROY V, DELMAS Y, VERDOUX H. *Complications rénales chroniques induites par le lithium: revue de la littérature [Chronic renal complications induced by lithium]*. Encephale. 2009 Dec;35(6):605-10. French. Doi: 10.1016/j.encep.2008.12.007. PMID: 20004292. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20004292/>> Acesso em: 17/11/2020.

MERIKANGAS KR, JIN R, HE JP, ET AL. *Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative*. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(3):241-251.doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.12

MORROW DA, LEMOS JA. 2007. *Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers*. Circulation. 115(8):949-952

MOTTA, V. T. *Bioquímica Clínica para o Laboratório-Princípios e Interpretações*. 5ª ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2009.

MOURÃO, BIANCA CAROLINE LACERDA; BASSAN, FABIANA APARECIDA PINTO; OLIVEIRA, LARA ALEIXO DE. *Alterações Renais Relacionadas com Desequilíbrios dos Exames Bioquímicos*. Revista Saúde em Foco – Edição nº 11 – Ano: 2019. Disponível em:

<<https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/12/ALTERA%C3%87%C3%95ES-RENAIS-RELACIONADAS-COM-DESEQUIL%C3%8DBRIOS-DOS-EXAMES-BIOQU%C3%8DMICOS.pdf>> Acesso em: 29/11/2020.

NIVOLI AM, PACCHIAROTTI I, ROSA AR, ET AL. *Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity.* *J Affect Disord.* 2011;133(3):443-449. doi:10.1016/j.jad.2011.04.055

OLIVEIRA J, JÚNIOR G, ABREU K, ROCHA N, FRANCO L, ARAÚJO S, DAHER E. *Nefrotoxicidade por lítio.* Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará. 2010.

OYAMA, M.A, Sisson DD. 2004. *Cardiac troponin-I concentration in dogs with cardiac disease.* *Journal of Veterinary Internal Medicine.* 18(6):831-839.

PORTUGAL, S., L. Revisão da literatura sobre os efeitos adversos endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores. 2014.

PRATES, P. B.; AMARAL, F. B.; VACARO, M. Z.; GROSS, L. J.; CAMARCO, L. J.; SILVEIRO, S. P. Avaliação da filtração glomerular através da medida da Cistatina C sérica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, São Paulo, vol. 29, p. 48-55, 2007.

RAMOS, G; MARINI, D., C. (2010). *Alterações Renais Relacionadas com Desequilíbrios dos Exames Bioquímicos.* Disponível em: <<http://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/12/ALTERA%C3%87%C3%95ES-RENAIS-RELACIONADAS-COM-DESEQUIL%C3%8DBRIOS-DOS-EXAMES-BIOQU%C3%8DMICOS.pdf>> Acesso em: 27/11/2020.

RAMOS, G; MARINI, D.C. *Exames Bioquímicos Relacionados a Alterações Renais.* FOCO - Ano 5 - Nº 6 - Janeiro/Junho 2014.

RODRIGUES E, SOUSA L, FELINTO N, SOUSA W, LOPES I, SILVA J. *Utilização do Lítio na Medicina: Histórico, Propriedades farmacológicas e Interações Medicamentosas.* *Rev. Multiprofissional em Saúde do Hospital São Marcos, Teresina.* 2017 2(1): 43-50.

SCUSSEL, F., SALVADOR, L. C., BRANDÃO, L. S., & FEIER, G. (2016). *Perfil clínico dos pacientes com transtorno bipolar atendidos em um ambulatório especializado na região sul catarinense.* *Arquivos Catarinenses de Medicina*, 45 (4), 3-10.

SENA, TITO. (2014). *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5, estatísticas e ciências humanas: inflexões sobre normalizações e normatizações.* *Revista Internacional Interdisciplinar INTERthesis.* 11. 96. 10.5007/1807-1384.2014v11n2p96.

SHULMAN, KENNETH I.; ALMEIDA, OSVALDO P.; HERRMANN, NATHAN; SCHAFFER, AYAL; STREJILEVICH, SERGIO A.; PATERNOSTER, CHRISTINA; AMODEO, SEAN; DOLS, ANNEMIEK; SAJATOVIC, MARTHA – DELPHI. *Survey of maintenance lithium treatment in*

older adults with bipolar disorder: An ISBD task force report. Bipolar Disorders. 21:2 (2019) 117–123.

SIROTA JC, KLAWITTER J, EDELSTEIN CL. 2011. *Biomarkers of acute kidney injury.* Journal of toxicology. [Epub ahead of print]

SLOCUM JL, HEUNG M, PENNATHUR S. 2012. *Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine?* Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine. 159(4):277-289

SODRÉ, F. L. et al. *Avaliação da função e da lesão renal: um desafio CORDIOLI, Aristides Volpato. Psicofármacos nos transtornos mentais. Reserch Gate, n. July, p. 36, 2014.laboratorial.* Evaluation of renal function and damage: a laboratorial challenge. p. 329–337, 2007.

SZKLARSKA, D., RZYMSKI, P. *Is Lithium a Micronutrient? Da atividade biológica e observação epidemiológica à fortificação de alimentos.* Biol Trace Elem Res 189, 18-27 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1455-2>

TEIXEIRA, DANIEL A. Fisiologia humana. Núcleo de Investigação Científica e Extensão. Minas Gerais, p 36 - 43, 2021.

TEIXEIRA, L. *INDICADORES BIOQUÍMICOS DA FUNÇÃO RENAL.* Fisiologia renal. p. 1–17, 2013.

TOWNSEND, M. C. (2014). *Enfermagem psiquiátrica: conceitos de cuidados na prática baseada em evidências.* In Enfermagem psiquiátrica: conceitos de cuidados na prática baseada em evidências 956-956.

VOSAHLIKOVA M, SVOBODA P (2017). *Lítio - ferramenta terapêutica dotada de múltiplos efeitos de beneficiário causados por múltiplos mecanismos.* Acta Neurobiol Exp 76: 1-19.

WHO, *Depression Let's Talk.* World Health Day 2017, 2017. Disponível em <<https://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/toolkit.pdf>>. Acesso em 26/10/2020.

WON E, KIM Y (2017). *Um antigo, mas bom: o lítio no tratamento do transtorno bipolar por meio de mecanismos neuroprotetores e neurotróficos.* Int J Mol Sci 18: 2679