



Transtorno bipolar tipo II: a relação entre nefrite intersticial e o uso do lítio

Bipolar II disorder: the relationship between interstitial nephritis and lithium use

Trastorno bipolar II: la relación entre la nefritis intersticial y el uso de lítio

Amanda Fernandes Borges de Araújo¹, Leandro Soares Macedo Silva¹, Lylian Machado Palmiere Ribeiro¹, Thalyta dos Santos Alencar¹, Walter José Bernardes Filho¹, George Martins Ney da Silva Junior¹.

RESUMO

Objetivo: Relatar o caso de uma paciente diagnosticada com nefrite intersticial aguda, secundária ao uso do Lítio no tratamento de Transtorno Bipolar (TB), revisando cientificamente a correlação entre o medicamento e as nefropatias. **Detalhamento de caso:** Paciente do sexo feminino, 24 anos, atendida em consultório particular relatando ideias suicidas, com diagnóstico de síndrome disfórica grave. Foram iniciadas sessões de psicoterapia cognitivo-comportamental, bem como seu tratamento medicamentoso, seguido por diversas crises e tentativas frustradas de introdução de Lítio como uma opção viável. Entretanto, após uma década de tratamento, a paciente concordou em iniciar seu uso. Oito anos depois, foi diagnosticada nefrite intersticial aguda, secundária ao uso do Lítio, substituindo-o por Carbamazepina. A paciente continuou seu tratamento por mais quatro anos, até que foi encaminhada para outro profissional, em uma localidade distinta. **Considerações finais:** O TB é um distúrbio psiquiátrico complexo, com alterações drásticas de humor e comportamentais, sendo o Lítio o seu tratamento de primeira linha. Entretanto, essa medicação é responsável por desenvolver doença renal progressiva em uma porcentagem significativa dos pacientes, sendo que alguns deles desenvolvem quadros graves, como nefrite intersticial.

Palavras-chave: Transtorno Bipolar, Lítio, Nefrite Intersticial, Carbamazepina.

ABSTRACT

Objective: To report the case of a patient diagnosed with acute interstitial nephritis, secondary to the use of lithium in the treatment of Bipolar Disorder (TB), scientifically reviewing the correlation between the drug and nephropathies. **Case detail:** Female patient, 24 years old, attended in private practice reporting suicidal ideas, with a diagnosis of severe dysphoric syndrome. Sessions of cognitive-behavioral psychotherapy were initiated, as well as its drug treatment, followed by several crises and unsuccessful attempts to introduce lithium as a viable option. However, after a decade of treatment, the patient agreed to start its use. Eight years later, acute interstitial nephritis was diagnosed, secondary to the use of lithium, replacing it with carbamazepine. The patient continued her treatment for another four years, until she was referred to another professional in a different location. **Final considerations:** TB is a complex psychiatric disorder, with drastic mood and behavioral changes, with lithium being its first-line treatment. However, this medication is responsible for developing progressive kidney disease in a significant percentage of patients, and some of them develop severe conditions, such as interstitial nephritis.

Keywords: Bipolar Disorder, Lithium, Nephritis, Interstitial, Carbamazepine.

¹ Universidade Evangélica de Goiás (UniEVANGÉLICA), Anápolis – GO.

RESUMEN

Objetivo: Relatar el caso de un paciente diagnosticado de nefritis intersticial aguda, secundaria al uso de litio en el tratamiento del Trastorno Bipolar (TB), revisando científicamente la correlación entre el fármaco y las nefropatías. **Detalle del caso:** Paciente de sexo femenino, 24 años, atendida en práctica privada reportando ideas suicidas, con diagnóstico de síndrome disfórico severo. Se iniciaron sesiones de psicoterapia cognitivo-conductual, así como su tratamiento farmacológico, seguido de varias crisis e intentos infructuosos de introducir el litio como una opción viable. Sin embargo, después de una década de tratamiento, el paciente aceptó comenzar su uso. Ocho años más tarde, se diagnosticó nefritis intersticial aguda, secundaria al uso de litio, sustituyéndolo por carbamazepina. La paciente continuó su tratamiento durante otros cuatro años, hasta que fue derivada a otro profesional en un lugar diferente. **Consideraciones finales:** La TB es un trastorno psiquiátrico complejo, con cambios drásticos en el estado de ánimo y el comportamiento, siendo el litio su tratamiento de primera línea. Sin embargo, este medicamento es responsable de desarrollar enfermedad renal progresiva en un porcentaje significativo de pacientes, y algunos de ellos desarrollan afecciones graves, como nefritis intersticial.

Palabras clave: Trastorno Bipolar, Litio, Nefritis Intersticial, Carbamazepina.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é uma doença altamente recorrente, com fator hereditário, caracterizada por graves alterações de humor, danos cognitivos e comportamentais e altas taxas de suicídio. É classificado em TB I ou doença maníaco-depressiva, definida por pelo menos um episódio maníaco ou misto ao longo da vida ou TB II, caracterizado por pelo menos um episódio hipomaníaco ao longo da vida, juntamente com no mínimo um episódio de depressão maior (BOSAIPO NB, et al., 2017; CUNHA LCDA, et al., 2021; MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006).

A hipomania apresenta os mesmos sintomas da mania, como irritabilidade, mas dura por intervalos mais curtos (quatro ou mais dias) e, embora perceptível para outros, não está associada ao comprometimento funcional significativo. Os episódios de depressão maior são definidos por duas ou mais semanas de tristeza intensa ou perda de interesses, acompanhados de sintomas como fadiga, insônia, agitação ou retardo psicomotor, ganho ou perda de peso, disfunção cognitiva, sentimentos de inutilidade e ideação/tentativas suicidas (MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006; MORENO RA, et al., 2005).

Nesse ínterim, mulheres e homens são igualmente propensos a desenvolver TB I, embora as mulheres relatem mais episódios de depressão e também são mais propensas a preencher os critérios para TB II. A idade média de início é de 25 a 27 anos e aproximadamente 25% dos pacientes tiveram início aos 17 anos. A idade de início precoce está associada a uma variedade de desfechos ruins, incluindo ciclos rápidos (quatro ou mais episódios de doença por ano) na idade adulta (MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006; MISSIO G, et al., 2009).

Para o tratamento do TB, a primeira escolha é o Lítio, um estabilizador de humor, útil na mania e hipomania, prevenindo a recorrência e o suicídio. É administrado na forma de Carbonato de Lítio, por via oral, sendo ineficiente à monoterapia. Ademais, o tratamento com Lítio requer um monitoramento rigoroso e constante, pelo alto risco de intoxicação, interações medicamentosas e efeitos adversos que acometem o sistema renal. (AUGUSTA DOS REIS J, et al., 2015).

Sendo assim, a nefrotoxicidade é o efeito adverso mais comum no tratamento com Lítio. Podem surgir lesões funcionais e histológicas nas células tubulares renais, que são reversíveis, na maioria das vezes. É comum o aparecimento de sintomas como poliúria, natriurese e sede excessiva. Foi relatado também que as principais complicações renais são o prejuízo à função renal, marcado essencialmente pela diabetes insipidus nefrogênica (DIN) e acidose tubular renal, e a doença renal crônica progressiva. (AUGUSTA DOS REIS J, et al., 2015; MELLO DR, et al., 2021). Dessa maneira, considerando a gravidade do transtorno supracitado, a maior prevalência do tipo II em mulheres, as altas taxas de suicídio e os prejuízos funcionais e emocionais (MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006; MISSIO G, et al., 2009), é relevante respaldar o tratamento para o

TB, com o intuito de preservar a qualidade de vida, diminuir as taxas de suicídio e prevenir a intensidade de eventuais crises subjacentes. Diante disso, o presente estudo objetivou relatar a ocorrência de nefrite intersticial, causada pelo uso do Lítio no tratamento do TB tipo II.

DETALHAMENTO DO CASO

O presente relato foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UniEVANGÉLICA, seguindo a carta circular 166/2018. Foi apreciado e aprovado sob o parecer 6.070.666, CAAE: 68566122.0.0000.5076, juntamente com a solicitação de dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Apresenta-se como risco a quebra de sigilo e a possibilidade de exposição aos dados do paciente, que foram minimizados por meio da obtenção dos dados em sala reservada, sem a exposição da identificação da paciente. Como benefício da pesquisa, destaca-se o benefício indireto para a comunidade científica acerca da nefrite intersticial causada por Lítio em pacientes com TB do tipo II, pois não houve contato com a paciente.

Paciente do sexo feminino, 24 anos, advogada, natural de São Paulo, cor branca, casada, residente em Anápolis-GO, foi admitida em consultório particular, com queixa de ideações suicidas. Iniciou o tratamento durante uma crise depressiva disfórica grave, com risco de suicídio. Um ano antes de ser internada com crise depressiva, apresentou hipomania, sem tratamento, com remissão espontânea depois de 2 meses. Ficou internada voluntariamente durante 15 dias e foi liberada após melhora parcial dos sintomas e em uso de Moclobemida 450 mg/dia, Levomepromazina 4 mg/dia e Flunitrazepam 30 mg ao deitar e nesse mesmo ano iniciou psicoterapia cognitivo-comportamental. Com 29 anos apresentou nova crise de depressão disfórica, sem necessidade de internação.

Aos 32 anos, a paciente intensificou as queixas de cefaleia e após investigação houve o diagnóstico de um meningioma frontal à direita de aproximadamente 5 cm, tratado com neurocirurgia bem-sucedida. Seis meses após a cirurgia apresentou uma crise de depressão com disforia, desencadeada por abandono da medicação, sem necessidade de internação, com melhora à reintrodução da psicofarmacoterapia.

Aos 34 anos apresentou uma quarta crise com ideações suicidas, sem necessidade de internação e com melhora após retorno da medicação. Nesse momento iniciou o uso de Lítio, após sucessivas tentativas infrutíferas de implementá-lo como uma das opções de tratamento devido ao preconceito com a medicação.

Aos 40 anos descobriu uma gestação, a qual ocorreu sem intercorrências, acompanhada por equipe multidisciplinar. Diante da interrupção do medicamento, contraindicado na gravidez, foi recomendado o tratamento com eletroconvulsoterapia (ECT) e sessões de psicoeducação para melhorar a adesão da paciente ao tratamento alternativo, caso fosse necessário. Aos 42 anos foi diagnosticada com nefrite intersticial aguda associada ao uso de Lítio, o qual foi substituído por Carbamazepina 600 mg/dia. Durante a transição medicamentosa, apresentou uma crise de hipomania leve.

Permaneceu 4 anos em remissão, porém manifestou sintomas residuais de depressão, fazendo-se necessário a associação de Carbamazepina 600 mg/dia e Bupropiona 75 mg/dia, além da terapia cognitivo-comportamental sob demanda, por ocasião da última consulta. No inventário sintomatológico não houve fatores relevantes que influenciaram o curso do transtorno.

Nos antecedentes patológicos, fez uso de maconha até os 20 anos e uso abusivo de álcool contínuo durante o acompanhamento e tratamento. Desenvolvimento neuropsicomotor sem alterações, escolarizada (nível superior completo) e independente financeiramente. Nos antecedentes familiares possui uma irmã com transtorno depressivo maior em acompanhamento médico.

Aos 48 anos a paciente foi encaminhada para acompanhamento em outra localidade, com novo profissional. Na ocasião do encaminhamento, ela se encontrava assintomática havia 8 anos. A partir desse momento, não foi possível identificar melhora ou piora de seu quadro clínico, bem como se foi necessário o uso de outras opções de terapia medicamentosa.

DISCUSSÃO

De acordo com Mello DR, et al. (2021), a doença renal progressiva ao tratamento do Lítio ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes, sendo que alguns desenvolvem quadros graves, na forma de nefrite intersticial. Com isso, o número de pacientes que necessitam de diálise tem aumentado significativamente. As complicações renais incluem a doença crônica renal progressiva e depleção da função tubular (levando à DIN e acidose tubular renal). No caso de desenvolvimento de DIN, ela manifesta-se principalmente pela incapacidade de concentrar a urina e poliúria. Como prevenção de nefropatias ao uso de Lítio, faz-se necessário rigoroso acompanhamento médico, monitorando os níveis séricos de creatinina constantemente.

De acordo com Augusta Dos Reis J, et al. (2015) e Missio G, et al. (2019), o Lítio, um estabilizador de humor, é o tratamento de primeira escolha para o TB, o qual é administrado na forma de Carbonato de Lítio, sendo utilizado principalmente junto a outros medicamentos, como antipsicóticos, anticonvulsivantes (Carbamazepina (CBZ) e Ácido Valproico (VPA)), quando for ineficiente a monoterapia.

Augusta Dos Reis J, et al. (2015) constataram que o uso de Lítio diminui em cinco vezes o risco de suicídio e em dez vezes o risco de tentativas de suicídio. Entretanto, muitos pacientes interrompem o tratamento por medo de intoxicação ou efeitos colaterais. Vale pontuar que o Lítio não sofre metabolização hepática e pode se acumular por semanas no organismo. Dentre as principais reações adversas ao uso do Lítio, estão os distúrbios gastrointestinais, lesões funcionais e histológicas das células tubulares renais, redução da secreção de hormônios tireoidianos, ganho de peso, ataxia e dermatoses.

Em contrapartida, de acordo com Missio G, et al. (2019), é válido a associação de Lítio com Carbamazepina (LICBZ) ou Lítio com Ácido Valproico (LIVPA) para melhores respostas clínicas. O estudo avaliou uma maior redução dos sintomas depressivos em pacientes que associaram LICBZ em comparação aos que utilizaram LIVPA, ao contrário dos sintomas maníacos, que apresentaram melhora no grupo que utilizou LIVPA em relação ao outro. Porém os parâmetros não foram todos positivos, LIVPA apresentou como efeito colateral ganho de peso, fadiga e diminuição da libido, enquanto LICBZ apresentou melhora no perfil lipídico. Sendo assim, é de grande valia associar os dois medicamentos para desfrutar dos efeitos positivos e possivelmente reduzir o efeito colateral do Lítio em uso exclusivo.

O TB é caracterizado pelos altos níveis de recorrência, visto que aproximadamente 20% dos pacientes demonstraram quatro ou mais episódios, com sintomas leves a moderados, em tratamento ambulatorial, no período de um ano (MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006). Como observado no quadro clínico da paciente, ela apresentou quatro episódios de recorrência durante aproximadamente 20 anos.

Dentre os transtornos psiquiátricos, o TB é o que mais se associa com altas taxas de suicídio. Essa intercorrência clínica pode ser desencadeada por fatores de risco como abuso de drogas lícitas ou ilícitas, transtornos de dependência, ser jovem e do sexo masculino, início recente da doença, ansiedade significativa, impulsividade, história familiar de suicídio, isolamento social e estresse de vida recentes. Além disso, outros riscos estão associados ao TB, como o fator genético (com características hereditárias) e a esquizofrenia, eventos de vida negativos, baixo apoio social e baixa autoestima. A paciente em questão apresentava como fatores de risco o uso de drogas, o transtorno de dependência e o fato de ser jovem. (ABREU LN, et al., 2009; MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006; MIRANDA-SCIPPA A, 2020).

A literatura demonstra que o TB está fortemente associado com disfunção ocupacional e social, como consequência dos sintomas depressivos que acompanham as crises. Embora se mostre relevante as facetas geradas pelo prejuízo social, a paciente em questão não apresentou nenhuma intercorrência acarretada por tais aspectos. Apesar da existência do prejuízo social, os acometidos por TB apresentam uma elevada taxa de criatividade e produtividade, fato exemplificado por diversos músicos, artistas e políticos (MIKLOWITZ DJ e JOHNSON SL, 2006), o que pode explicar o bom desempenho psicossocial da paciente.

A psicoterapia cognitivo-comportamental demonstrou ser a melhor alternativa para intervenção psicossocial para o TB, com o intuito de diminuir os sintomas em curso, promover adesão aos medicamentos e diminuir o impacto dos fatores de risco. Conforme retratado no caso descrito, a paciente utilizou esse método

durante 11 anos, além de sessões específicas durante sua gravidez, a fim de conscientizar a respeito da importância da ECT. Meningiomas são tumores intracranianos primários mais comuns entre as malignidades do sistema nervoso central (SNC), originados das células aracnoides na superfície interna da dura-máter. Seu diagnóstico precoce pode ser feito por ressonância magnética (RM) e, na maioria das vezes, é diagnosticado acidentalmente, na busca por esclarecimento de sintomas inespecíficos e neurológicos. É um tumor de crescimento lento, prevalente no lobo frontal e em mulheres, cujas lesões podem alterar a personalidade, emotividade e sensações. O seu curso sintomático, com alto padrão de crescimento pressupõe a necessidade de ressecção total (MAGGIO I, et al., 2021; ZANATELLI MM, et al., 2009).

Sob esse enfoque, convém analisar que no relato descrito, houve descoberta acidental de um meningioma frontal, por RM, para investigar cefaleia, corroborando com os dados expressos na literatura. Entretanto, apesar desse tumor estar associado a dores de cabeça por aumento da pressão intracraniana (PIC) e às alterações de comportamento e humor (MAGGIO I, et al., 2021), não é possível afirmar ou descartar uma provável associação entre o meningioma e o fator causal do TB e da cefaleia encontrados no caso descrito, uma vez que não houve reversão das alterações e da sintomatologia, que persistiram mesmo após o tratamento cirúrgico para retirada do tumor.

Segundo Arias F, et al. (2017), a maioria dos pacientes com TB apresentaram diagnóstico duplo por sua associação com transtorno por uso de substâncias (TUS), pois pacientes bipolares apresentam taxas mais altas de dependência de álcool, cocaína e maconha. O uso dessas substâncias por pacientes bipolares pode ser explicado pelos seus efeitos de regulação a curto prazo de estados emocionais negativos e de alterações no humor, vivenciadas como desprazerosas e frequentemente encontradas no TB.

Outras explicações para essa associação é o fator genético comum à dependência do álcool e à TB e a exaltação e desinibição, característicos dos episódios maníacos. Contudo, a longo prazo o TUS provoca prejuízos, já que pacientes bipolares com diagnóstico duplo apresentaram comorbidades mais altas de personalidade e transtorno de ansiedade e maior risco de suicídio, explicitando a maior gravidade clínica desse subgrupo com diagnóstico duplo. Sendo assim, pode-se associar a potencialização do quadro depressivo e a ocorrência de ideações suicidas à dependência de álcool e maconha relatada pela paciente, revelando a gravidade do caso e as dificuldades que podem ser acrescidas à abordagem terapêutica, agravando o comprometimento funcional.

A paciente em questão tinha o desejo de engravidar, porém, de acordo com Stahl SM (2019) as evidências mostram risco aumentado de anomalias cardíacas, hipotonia do bebê e desidratação das gestantes que fazem uso do Lítio durante a gravidez. Por conta disso, foi recomendado a descontinuação gradual do tratamento com Lítio para que a paciente tivesse possibilidade de engravidar sem fatores de risco associados ao TB.

Em relação à amamentação, Stahl SM (2019) ressalta que é possível encontrar resquícios do Carbonato de Lítio no leite materno, o que leva a um risco elevado da passagem do medicamento para o bebê. Ademais, é necessária associação de Terapia Cognitivo Comportamental a livre demanda nos períodos pré e pós-parto, como foi realizado com a paciente. A ECT não é considerada como primeira opção no tratamento de TB. Entretanto, em casos como gravidez, passa a ser incluída como uma opção preferencial, em substituição à terapia medicamentosa clássica. Porém, a falta de educação sobre o procedimento da ECT resultante de preconceitos midiáticos dificulta a sua adesão e limita sua aplicação clínica (RAY-GRIFFITH SL, et al., 2016).

Dessa forma, a paciente quando relatou sua gravidez foi orientada acerca da importância da ECT como terapia adicional às sessões de psicoterapia cognitivo-comportamentais, e autorizou seu uso em caso de necessidade, depois de algumas sessões de psicoeducação, reforçando a aplicabilidade dessa estratégia de tratamento para melhorar a compreensão do transtorno e a adesão às medidas psicofarmacológicas (FIGUEIREDO AL, et al., 2009). O presente relato de caso, possibilitou a discussão acerca do uso de Lítio como primeira opção de tratamento do TB, bem como a ocorrência de nefrite intersticial aguda devido a sua metabolização e excreção renal. Com isso, confirma-se a necessidade de rigoroso acompanhamento médico para verificação da função renal de todos os pacientes em uso de Lítio, por conta do risco de complicações.

Ademais, foram abordados outros aspectos, como comorbidade por meningioma, preconceito contra ECT e o benefício da psicoeducação, como forma de melhorar a adesão do paciente.

REFERÊNCIAS

1. ABREU LN, et al. Suicidal ideation and suicide attempts in bipolar disorder type I: an update for the clinician, 2009; 31(3): 271-280.
2. ARIAS F, et al. Bipolar disorder and substance use disorders. Madrid study on the prevalence of dual disorders/pathology. *Adicciones*, 2017; 29(3): 186-194.
3. AUGUSTA DOS REIS J, et al. Lítio: tratamento de primeira escolha no transtorno bipolar. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, 2015; 6(1):27-37.
4. BOSAIPO NB, et al. Transtorno bipolar: uma revisão dos aspectos conceituais e clínicos. *Medicina*, 2017; 50(1): 72-84.
5. CUNHA LCD, et al. Carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide therapeutic drug monitoring and biochemical and hematological evaluation in bipolar disorder outpatients. *Research, Society and Development*, 2021; 10(11): 1-15.
6. FIGUEIREDO AL, et al. O uso da psicoeducação no tratamento do transtorno bipolar, 2009: 11 (1): 12-24.
7. MELLO DR, et al. Impactos metabólicos na nefrotoxicidade por lítio. *Revista de extensão e iniciação científica da UniSociosc*, 2021; 8(2): 1-15.
8. MAGGIO I, et al. Meningioma: not always a benign tumor. A review of advances in the treatment of meningiomas. *CNS Oncology*, 2021; 10(2): 1-16.
9. MIKLOWITZ DJ, JOHNSON SL. The Psychopathology and Treatment of Bipolar Disorder. *Annual Review of Clinical Psychology*, 2006; 2(1):199–235.
10. MIRANDA-SCIPPA A. Transtorno bipolar e suicídio, 2020; 36 (1) S6-S8.
11. MISSIO G. et al. Um estudo controlado randomizado comparando lítio mais ácido valproico versus lítio mais carbamazepina em pacientes jovens com transtorno bipolar tipo 1: o estudo LICAVAL. *Trials for BMC Medicine*, 2009; 20(608): 1-9.
12. MORENO RA, et al. Diagnóstico, tratamento e prevenção da mania e da hipomania no transtorno bipolar. *Rev. Psiq. Clín.*, 2005; 32 (1): 39-48.
13. RAY-GRIFFITH SL, et al. Pregnancy and Electroconvulsive Therapy: A Multidisciplinary Approach. *The Journal of ECT*, 2016; 32(2): 104–112.
14. STAHL SM. Lítio. In: *Fundamentos de Psicofarmacologia de Sthal*. 6 ed. São Paulo: Artmed LTDA, 2019; 409-414p.
15. ZANATELLI MM, et al. Meningioma gigante como causa de alterações psiquiátricas. *Arq Bras Neurocir*, 2009; 28(4): 170-173.