

NEFROTOXICIDADE POR LÍTIO

JOBSON LOPES DE OLIVEIRA¹, GERALDO BEZERRA DA SILVA JÚNIOR², KRASNALHIA LÍVIA SOARES DE ABREU¹, NATÁLIA DE ALBUQUERQUE ROCHA¹, LUIZ FERNANDO LEONAVICIUS G. FRANCO¹, SÔNIA MARIA HOLANDA ALMEIDA ARAÚJO³, ELIZABETH DE FRANCESCO DAHER^{4*}

Trabalho realizado no Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Ceará

RESUMO

O lítio é amplamente empregado na terapia do transtorno bipolar. Sua toxicidade renal inclui distúrbio na capacidade de concentração urinária e natriurese, acidose tubular renal, nefrite túbulo-intersticial evoluindo para doença renal crônica e hipercalcemia. O efeito adverso mais comum é o diabetes insipidus nefrogênico, que acomete de 20%-40% dos pacientes semanas após o início do tratamento. A nefropatia crônica correlaciona-se com a duração do uso de lítio. A detecção precoce de disfunção renal deve ser feita através de monitoração rigorosa dos pacientes e colaboração entre o psiquiatra e o nefrologista. Recentes trabalhos experimentais e clínicos começam a esclarecer os mecanismos pelos quais o lítio induz alteração da função renal. No presente trabalho, objetivamos revisar a patogênese, a apresentação clínica, os aspectos histopatológicos e o tratamento da nefrotoxicidade induzida pelo lítio.

UNITERMOS: Lítio. Toxicidade. Insuficiência renal. Nefrite intersticial.

*Correspondência:

Rua Vicente Linhares,
1198
Fortaleza - CE
CEP: 60135-270
Tel: (85) 3224-9725
ef.daher@uol.com.br

INTRODUÇÃO

O uso terapêutico do lítio iniciou-se há quase 150 anos. No século XIX, Garrod e Hammond defendiam a utilização de sais de lítio para o tratamento de gota e litíase renal por ácido úrico. Quase um século depois, Cade, após observar o efeito calmante do lítio em cobaias, relatou resultados extremamente bem-sucedidos em 10 pacientes maníacos que receberam a droga em 1949¹. No entanto, neste mesmo ano, o *Food and Drug Administration* (FDA) retirou a droga do mercado americano devido à morte de vários pacientes por intoxicação por lítio. Esses pacientes, portadores de insuficiência cardíaca ou hipertensão, receberam sais de cloreto de lítio como substituto do sal de cozinha. Por conseguinte, as pesquisas dos efeitos do lítio na estabilização do humor progrediram vagarosamente e apenas em 1970 o FDA liberou sua utilização no tratamento da mania¹.

Atualmente, o lítio é o tratamento de primeira escolha para o transtorno bipolar, prevenindo recorrências e tentativas de suicídio. Sua utilização é bem-sucedida em reduzir drasticamente os sintomas depressivos e maníacos em 70% a 80% dos pacientes². Entretanto, a despeito de tamanho êxito, o lítio apresenta um estreito índice terapêutico, com níveis séricos terapêuticos entre 0,6 e 1,5 mEq/L^{3,4}. Na fase inicial do tratamento, sede excessiva, náuseas, diarreia, dor epigástrica, fraqueza muscular e fadiga são sintomas que trazem grande desconforto ao paciente, não raramente levando à baixa aderência ao medicamento³. O sintoma neurológico mais comum são tremores,

acometendo 25% a 50% dos usuários. O lítio também pode frequentemente causar achatamento ou inversão de onda T no eletrocardiograma, mas efeitos cardiovasculares clinicamente importantes são raros, exceto em casos de intoxicação¹. Os sintomas de toxicidade geralmente se correlacionam com as concentrações plasmáticas do lítio nas intoxicações agudas, mas podem variar em pacientes em uso crônico⁵, podendo, em níveis graves, acarretar a necessidade de hemodiálise¹. Os fatores de risco para desenvolvimento de intoxicação por lítio incluem idade avançada, overdose, insuficiência renal, drogas que afetam a função renal (anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs), inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA), diuréticos tiazídicos), diminuição do volume sanguíneo circulante (cirrose, insuficiência cardíaca congestiva, síndrome nefrótica), diminuição da ingestão de sódio, diabetes *mellitus* e diabetes insipidus induzido pela terapia crônica por lítio⁴.

A nefrotoxicidade induzida pelo lítio é uma complicação conhecida desde o advento de sua utilização no tratamento dos transtornos de humor⁶⁻⁸. As complicações renais incluem prejuízo à função tubular (destacando-se o desenvolvimento de diabetes insipidus nefrogênico e acidose tubular renal) e doença renal crônica progressiva (secundária à nefrite túbulo intersticial crônica induzida pelo lítio)⁷. Hiperparatireoidismo e hipercalcemia também são efeitos adversos do tratamento crônico com lítio. A presente revisão objetiva discutir as alterações clínicas e laboratoriais, a fisiopatologia e o tratamento da nefrotoxicidade por lítio.

1. Graduação em Medicina - Alunos da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

2. Graduação em Medicina - Especialista em nefrologia. Mestrando em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

3. Mestrado em Clínica Médica - Doutoranda em Ciências Médicas pela Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

4. Doutorado em Nefrologia - Professora da Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE

Aspectos farmacológicos do lítio

O lítio é um cátion monovalente, de peso molecular de 7 daltons, da família dos metais alcalinos, a mesma do sódio e do potássio. Normalmente, sua concentração nos fluidos corporais não é significativa (< 0.2 mEq/L). Administrado por via oral formando um sal com citrato (líquido) ou carbonato (cápsula), o lítio é completamente absorvido no trato gastrointestinal alto em cerca de oito horas. O tempo para atingir um pico plasmático varia de uma a duas horas para as preparações padrão, cerca de quatro horas em preparações de liberação lenta, podendo continuar aumentando por três a quatro dias em caso de envenenamento agudo^{4,5}.

A ligação do lítio às proteínas plasmáticas é inferior a 10%, distribuindo-se no total de água do organismo em um volume de distribuição de 0.7 a 0.9 L/kg. Há uma distribuição preferencial do lítio para alguns tecidos. Verifica-se, por exemplo, um significativo atraso para atingir as concentrações do estado de equilíbrio no cérebro, em comparação com as concentrações no plasma.

A meia-vida plasmática do lítio varia consideravelmente entre pacientes. Em indivíduos com taxa de filtração glomerular (TFG) normal, observa-se variação entre 12 a 27 horas após uma única dose. Em idosos e pacientes em uso crônico de lítio, a meia-vida plasmática prolonga-se consideravelmente, podendo atingir aproximadamente 60 horas⁹.

O lítio é eliminado exclusivamente pelos rins, sendo livremente filtrado pelos glomérulos. A fração de excreção do lítio é de 20%, sendo 60% do lítio filtrado reabsorvido pelo túbulo proximal e 20% pela alça de Henle e ducto coletor⁹. A reabsorção de lítio no túbulo proximal é semelhante à do sódio, o que faz com que estados nos quais a avidéz por sódio é aumentada (como poliúria, diarreia, insuficiência cardíaca congestiva, cirrose e uso de AINEs) leve a um aumento da fração reabsorvida de lítio, ocasionando níveis sérios elevados desse cátion⁴. Mesmo em níveis terapêuticos, o próprio lítio pode predispor a retenção da droga por induzir poliúria e depleção de volume⁵. De maneira recíproca, qualquer insulto que reduz a reabsorção proximal de sódio, como inibidores da anidrase carbônica, aminofilina e diuréticos osmóticos, estimulará a excreção renal de lítio, levando a redução de sua concentração plasmática⁴.

Várias proteínas transportadoras de sódio no néfron também podem carrear o lítio, como o cotransportador de sódio-hidrogênio

no túbulo proximal (NHE3), o cotransportador de Na-K-2Cl do ramo ascendente espesso da alça de Henle e o canal de sódio epitelial (ENaC) do túbulo coletor cortical. O ENaC tem uma permeabilidade 1,5 a 2 vezes maior ao lítio do que ao sódio⁷. Em contraste, a afinidade do lítio na bomba Na/K-ATPase basolateral consiste em pelo menos uma ordem de magnitude inferior ao do sódio ou potássio⁴. A Tabela 1 resume os principais aspectos farmacológicos do lítio.

Disfunção tubular induzida pelo lítio

A forma de lesão renal mais prevalente induzida pelo lítio consiste no defeito da capacidade de concentração da urina¹⁰, o qual pode ser detectado após cerca de oito semanas do início do tratamento¹¹. Em um estudo envolvendo 1172 pacientes submetidos à terapia crônica com lítio, Boton et al.¹¹ verificaram que a redução da capacidade de concentração urinária estava presente em pelo menos 54% de 1105 indivíduos não selecionados. Inicialmente recuperável com a interrupção do tratamento, a disfunção tubular se expressa como franca e irreversível poliúria e polidipsia com a utilização contínua, acometendo entre 20% a 40% dos pacientes¹². Esse é o quadro clínico característico de diabetes insipidus nefrogênico, que é resistente à ação da argina-vasopressina (AVP)¹⁰.

Fisiologia do mecanismo de concentração urinária

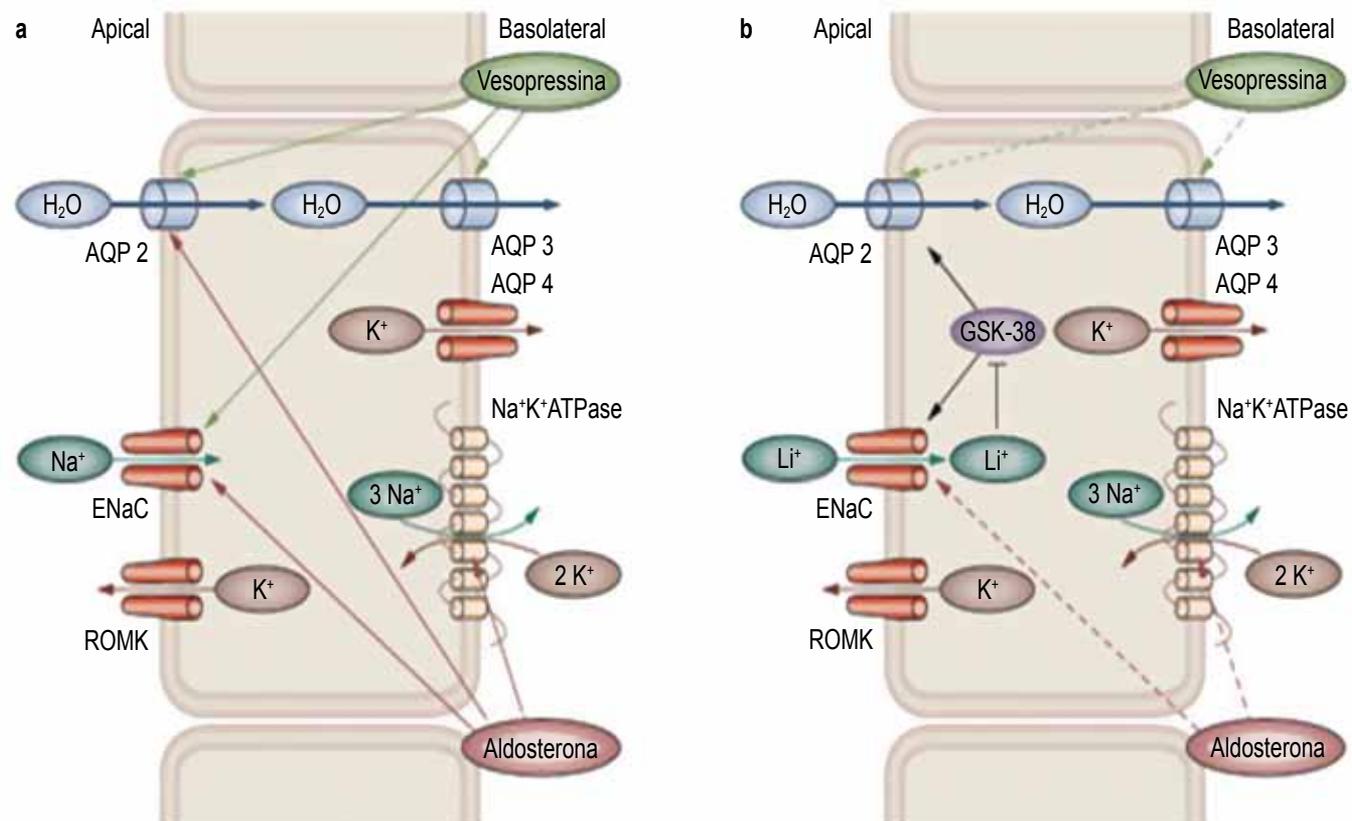
Dois processos essenciais constituem a base da capacidade de concentração urinária pelo rim nos mamíferos. O primeiro deles é a geração de um interstício medular hipertônico, e o segundo fator é a inserção de canais de água, as aquaporinas, nas membranas apical (AQP2) e basolateral (AQP3 e AQP4) do ducto coletor, permitindo a reabsorção de água do filtrado tubular através de um gradiente de concentração entre a luz do ducto coletor e o interstício medular hiperosmótico^{10,13,14}. Em resposta ao aumento da osmolaridade sérica, o AVP é liberado da neuro-hipófise, liga-se a receptores V2 na membrana basolateral das células do ducto coletor e, por meio da ativação da adenililciclase, desencadeia uma série de eventos intracelulares que culminam na inserção de moléculas de AQP2 na membrana apical, a qual é voltada para a luz tubular. Esse processo resulta em aumento da permeabilidade à água nesse segmento do néfron, conferindo um efeito antidiurético¹³.

Tabela 1 - Aspectos da farmacologia do Lítio

Peso Molecular	7 daltons
Níveis plasmáticos terapêuticos	0.6 - 1.5 mEq/L
Tempo para atingir pico plasmático	0.5 - 2 horas; acima de 72 horas em caso de overdose
Volume de distribuição	0.7 - 0.9 L/kg
Biodisponibilidade	95%
Ligação às proteínas plasmáticas	10%
Meia-vida de eliminação	24 h; acima de 60 horas durante tratamento crônico com lítio

Fonte: Timmer, R., Sands, J. *Lithium Intoxication. J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 666-674

Figura 1 - Transporte de água, sódio e potássio na célula principal do ducto coletor em condições fisiológicas (a) e na presença de lítio (b).
 Para mais explicações, ver texto. Fonte: Grünfeld, J.-P. & Rossier, B. C. Lithium nephrotoxicity revisited. Nat Rev Nephrol 2009; 5: 270-276



Além de regular a concentração final de urina, o ducto coletor também é importante na regulação do equilíbrio hidroeletrólítico. Cerca de 5% do sódio filtrado é reabsorvido nesse segmento do néfron. Nas células principais do ducto coletor, o sódio adentra passivamente pela membrana apical através do canal de sódio epitelial sensível à amilorida (ENaC), ao longo de um gradiente eletroquímico mantido pela bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ da membrana basolateral. Além disso, essas células também secretam potássio por um canal de K^+ da membrana apical. Todo o processo é controlado pela aldosterona, um hormônio mineralocorticoide que, media a transcrição gênica dos ENaC, da bomba $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ basolateral e do canal de K^+ apical¹⁴ (Figura 1).

Patogênese da diabetes insipidus nefrogênico induzido pelo lítio

Não estão bem estabelecidos quais os mecanismos moleculares subjacentes à diurese hídrica e natriurese induzidas pelo lítio⁷. Entre os mecanismos postulados, incluem-se a inibição da adenilciclase, redução da densidade de receptores para AVP, e diminuição da expressão de aquaporina 2⁶. Entretanto, Li et al.¹⁵ mostraram que o desenvolvimento de diabetes insipidus nefrogênico induzida por lítio é dissociado da atividade da adenilciclase.

Um estudo feito com voluntários sadios que receberam carbonato de lítio durante quatro semanas demonstrou uma redução significativa na excreção de AQP2 urinária e na capacidade de concentração urinária estimulada pelo dDAVP¹⁶. Em ratos submetidos à administração de lítio por 25 dias, observou-se uma redução na expressão de AQP2 na medula renal¹⁷.

O lítio filtrado entra na célula do ducto coletor através do ENaC, o qual apresenta uma permeabilidade 1,5 a 2 vezes maior a esse cátion do que ao sódio. No entanto, ao contrário do sódio, o lítio não é exportado para fora da célula pela $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$, o que leva ao seu acúmulo intracelularmente. O lítio promove a inibição da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3), uma enzima que controla o transporte de água e sódio via AQP2 e ENaC, respectivamente. Como resultado dos efeitos do lítio, a célula se torna menos responsiva aos efeitos da aldosterona e da AVP⁷ (Figura 1).

Outra hipótese para explicar o desenvolvimento da diabetes insipidus nefrogênica surgiu com a observação de que o lítio pode induzir a expressão de ciclo oxigenase 2 (COX-2) na medula renal via inibição da glicogênio sintase quinase 3 (GSK-3). Tanto a COX1 quanto a COX 2 são expressas pelos rins, as prostaglandinas sintetizadas por elas podem desempenhar um importante papel na poliúria induzida pelo lítio¹⁸.

Tratamento do diabetes insipidus nefrogênico induzido pelo lítio

O tratamento de escolha do diabetes insipidus nefrogênico induzido pelo lítio é feito com amilorida. Este fármaco originalmente bloqueia a entrada de sódio pelo ENaC, mas também inibe a entrada de lítio na célula principal do ducto coletor. A amilorida parcialmente restaura a capacidade de concentração urinária, e isto está associado com o aumento da excreção urinária de AQP2¹⁰.

Acidose tubular renal decorrente do uso do lítio

Outra disfunção tubular resultante do tratamento prolongado com lítio é a acidose e metabólica hiperclorêmica. Sugere-se que essa condição resulte da diminuição da excreção de prótons pelo ducto coletor e/ou excessiva retrodifusão de equivalentes ácidos⁷.

Nefropatia induzida pelo lítio

A nefrite túbulo-intersticial induzida por lítio caracteriza-se pela presença de fibrose intersticial cortical e medular e atrofia tubular¹⁹. Em 1977, Hestbech et al.²⁰ documentaram pela primeira vez essas alterações em biópsias renais de um pequeno grupo de pacientes tratados com lítio por um período entre 2-15 anos. No mesmo estudo, cistos tubulares corticais e medulares ocorreram em 62,5% dos espécimes, e dilatação tubular, em 33%¹⁹ (Figura 2). Estudos de imagem por ressonância magnética, embora não sejam necessários para o diagnóstico, também podem revelar a presença de microcistos renais em muitos pacientes²¹(Figura 3).

Há poucos dados na literatura a respeito do acometimento glomerular na nefrotoxicidade por lítio¹⁹. Proteinúria não é uma manifestação comumente encontrada, sendo em geral de pouca gravidade (<1g/dia)²². A ocorrência de síndrome nefrótica é rara, com apenas 26 casos descritos na literatura^{19,22}. Markowitz et al.¹⁹, em estudo analisando tecido renal biopsiado de 24 pacientes que recebiam tratamento prolongado com lítio, observaram uma surpreendente prevalência de glomerulosclerose focal e segmentar (50%) e glomerulosclerose global (100%), algumas vezes de severidade análoga ao da lesão túbulo intersticial crônica¹⁹. O mecanismo de lesão glomerular pode ser secundário à toxicidade celular direta do lítio, resultando em doença de lesão mínima ou glomerulosclerose focal e segmentar secundária⁶. Na doença por lesão mínima, alguns pacientes se recuperam após a retirada do lítio, o que sugere uma forte relação etiológica²³.

Fatores de risco para nefropatia por lítio

O principal fator de risco para progressão da nefropatia induzida pelo lítio é a duração da administração da droga²⁴. O regime de administração da droga uma vez por dia parece ser menos deletério do que esquemas múltiplos diários, talvez pelo fato da possibilidade de regeneração tubular renal naqueles que recebem o esquema único. Por outro lado, em pacientes que trocaram de um esquema para outro, não foi observada mudança significativa da função tubular, exceto naqueles cuja troca ocorreu

em menos do que cinco anos de tratamento²⁵. Outros fatores de risco para progressão de lesão renal incluem terapia atual com lítio, uso concomitante de drogas nefrotóxicas, idade avançada, episódios de intoxicação por lítio e presença de comorbidades como hipertensão, diabetes *mellitus*, hiperparatireoidismo e hiperuricemia^{8,26-28}.

Figura 2 - À esquerda: Nefropatia tubulointersticial em grau elevado, com o achado adicional de cistos tubulares focais em meio à intensa fibrose intersticial e atrofia tubular. Coloração pelo PAS, 40x. À direita: Visão aumentada 100x, mostrando cistos tubulares (c) revestidos por epitélio cuboide simples, juntamente a túbulos adjacentes com dilatação (d). Fonte: Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N et al. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1439-1448

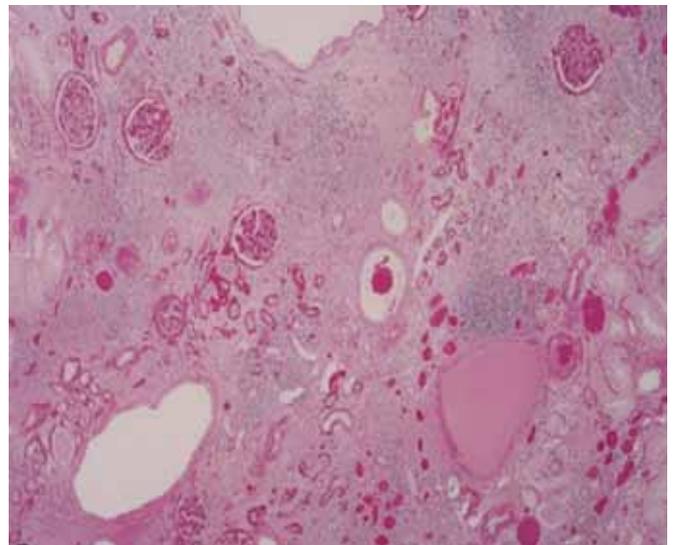
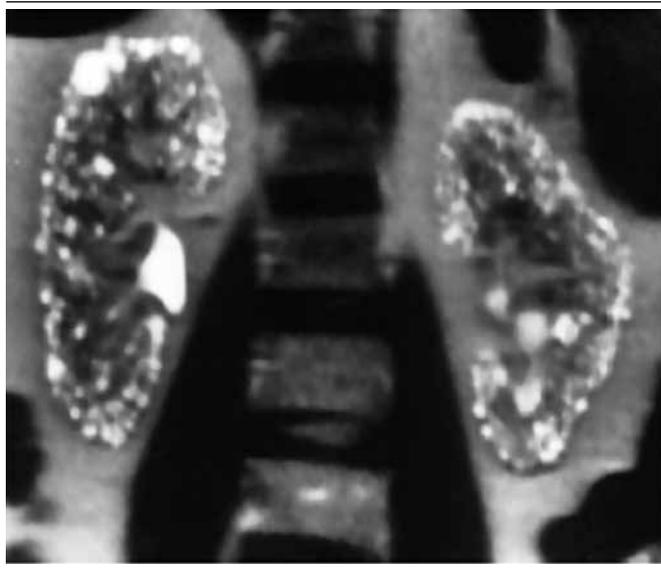


Figura 3 - Imagem por ressonância magnética de um paciente de 68 anos mostra abundantes microcistos nas regiões cortical e medular de ambos os rins. Fonte: Farres, M. T. et al. Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. Radiology 2003; 229: 570-574



Patogênese da nefropatia por lítio

Os mecanismos patogênicos pelos quais o lítio desencadeia a nefrite túbulo-intersticial e as lesões glomerulares não são bem compreendidos⁷. O lítio exerce um papel modulador da via do inositol monofosfato, o que resulta em diminuição dos níveis de inositol e inibição do ciclo celular²⁹. Desse modo, o acúmulo de lítio nas células do néfron distal via ENaC poderia ser responsável pela lesão túbulo-intersticial crônica⁷. Tamm et al.²³ propuseram que a modulação da via do inositol monofosfato também estaria implicada na patogênese da doença por lesão mínima após tratamento com lítio.

Nefropatia por lítio e doença renal crônica

A relação entre o lítio e o surgimento de doença renal crônica (DRC) progressiva era, no passado, um tema controverso. Johnson sugere que a insuficiência renal crônica induzida pelo lítio é muito incomum²⁶. Um estudo comparando 107 pacientes submetidos à terapia com lítio com um grupo controle de pacientes psiquiátricos mostrou não haver relação entre o clearance de creatinina e a duração do tratamento e a dose empregada³⁰.

Atualmente, o risco de desenvolvimento de DRC em pacientes que fazem uso prolongado de lítio está bem estabelecido por meio de vários estudos clínicos, histopatológicos e epidemiológicos^{7,19,24}. Um estudo francês com 54 pacientes com nefropatia induzida por lítio demonstrou uma redução média anual do clearance de creatinina de 2.29 ml/min²⁴. Nesse país, a prevalência de doença renal crônica terminal (DRCT) secundária ao lítio é estimada em 2 por 1000 pacientes em diálise, correspondendo

a 0.22% do total de casos de DRCT²⁴. A progressão da DRC induzida por lítio é lentamente progressiva, necessitando de um período de 10 a 20 anos para que sobrevenha o estágio terminal^{7,24}. Isto pode explicar o fato de que a associação entre DRC e uso de lítio não era bem aceita no passado.

Tratamento da nefropatia induzida por lítio

A monitoração cuidadosa da função renal de pacientes submetidos a tratamento com lítio é crucial para a detecção precoce da nefropatia induzida por essa droga⁶. A medida dos níveis séricos de creatinina deve ser realizada a cada dois meses durante os primeiros seis meses de terapia com lítio, passando posteriormente a ser mensurada anualmente²⁷.

Os casos em que se detecta alteração da função renal representam um dilema⁷. O tratamento contínuo com lítio reconhecidamente reduz o risco de suicídios em pacientes com transtorno bipolar³¹. Ademais, o risco de recorrência precoce do transtorno bipolar parece aumentar com a interrupção do tratamento³². Alguns pacientes, cuja doença encontra-se bem controlada com o lítio, não aceitam trocar ou interromper a terapia. Desse modo, a decisão para substituir o lítio por outro estabilizador de humor deve envolver o paciente, o psiquiatra e o nefrologista^{7,24}.

A probabilidade de recuperação da função renal após a retirada do lítio aumenta quando o clearance de creatinina estimado é maior que 40 ml/min²⁴ e quando os níveis séricos de creatinina são inferiores a 220 $\mu\text{mol/l}$ ¹⁹. Existe provavelmente um ponto no qual a interrupção do uso de lítio não modifica o curso da doença renal, ou seja, o processo de fibrose renal progride, não obstante a supressão do agente agressor²⁴.

Além da função renal, outros preditores de mal prognóstico são a extensão de fibrose intersticial na biópsia renal e a presença de proteinúria^{7,24}. Esta deve ser adequadamente tratada para diminuir a progressão da DRC.

Ainda não se sabe se a amilorida previne os efeitos a longo prazo da nefropatia induzida por lítio. Caso seja identificada tal ação preventiva, isto sugeriria fortemente que o lítio exerce um efeito citotóxico primário limitado às células principais do ducto coletor e que é mediado pela entrada do cátion através dos ENaCs⁷.

Hipercalcemia e hiperparatireoidismo induzidos por lítio

Um efeito colateral menos conhecido da terapia com lítio é o hiperparatireoidismo com hipercalcemia e hipocalciúria associadas³³. Em usuários de lítio por mais de 10 anos, a prevalência de hiperparatireoidismo é de aproximadamente 10%-15%³⁴. A prevalência de hipercalcemia induzida pelo lítio é maior em pacientes com insuficiência renal, nos quais a excreção renal de cálcio é diminuída⁷. A nefrolitíase e a nefrocalcinose podem advir da hipercalcemia nesses pacientes⁷.

Patogênese do hiperparatireoidismo e da hipercalcemia induzidos pelo lítio

Um mecanismo proposto para explicar o hiperparatireoidismo induzido pelo lítio baseia-se na alteração da sensibilidade do receptor sensível ao cálcio na glândula paratireoide, acarretando uma diminuição no *set point* para a secreção do hormônio

paratireoideo (PTH)^{33,35}. Se não corrigido, o hiperparatireoidismo persistente e a hipercalcemia resultante podem exacerbar as manifestações psiquiátricas e levar a ações deletérias no metabolismo mineral ósseo, na função de excreção renal e nos vasos sanguíneos³³.

Tratamento do hiperparatireoidismo e da hipercalcemia induzidos pelo lítio

O tratamento da hipercalcemia em usuários crônicos de lítio pode ser clínico ou cirúrgico. A ablação de um único adenoma da paratireoide geralmente normaliza a calcemia, mesmo em pacientes que continuam usando lítio³⁴. Alguns autores não recomendam a paratireoidectomia para o tratamento da hipercalcemia nesses casos³⁵, devido aos riscos e dificuldades técnicas nos casos de doença multiglandular (50% dos casos)^{7,33}. Recentemente, o cinacalcet, uma droga calcimimética, tem sido empregada para o tratamento clínico do hiperparatireoidismo secundário ao uso de lítio. Essa droga sensibiliza os receptores sensíveis ao cálcio das células principais da glândula paratireoide, reduzindo o limiar de ativação desses receptores ao cálcio extracelular. Como resultado, há diminuição da secreção de PTH, com conseqüente redução dos níveis séricos de cálcio^{33,35}. A concentração sérica de cálcio deve ser medida a cada um a dois anos para detectar a hipercalcemia⁷.

CONCLUSÃO

Há mais de meio século, o lítio é a droga mais amplamente utilizada no tratamento do transtorno bipolar. A nefrotoxicidade renal pode se apresentar de diferentes formas, de alterações mais precoces como diabetes insipidus nefrogênico e acidose metabólica a lesões secundárias ao uso crônico, como hipercalcemia, nefropatia túbulo intersticial e doença renal crônica. O uso de bloqueadores do ENaC, como a amilorida, no tratamento do diabetes insipidus nefrogênico, alicerça-se na constatação do papel fundamental desempenhado por esses canais transportadores na patogênese dessa afecção. A monitoração dos níveis séricos de creatinina e de cálcio dos pacientes tratados com lítio é mandatória para detecção precoce da DRC e da hipercalcemia. Decidir interromper o uso de lítio é um dilema, fazendo-se necessária a integração entre o psiquiatra, o nefrologista e o paciente. Paradoxalmente, a eficácia da terapia com lítio no transtorno bipolar é tão boa que alguns pacientes abandonam o acompanhamento médico, omitindo-se de realizar a monitoração bioquímica regular e, por conseguinte, a descoberta da falência renal é tardia. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 600-6]

Suporte Financeiro: CNPq

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

LITHIUM NEPHROTOXICITY

Lithium is widely used in the therapy of bipolar disorder. Its toxicity includes urinary concentration deficit and natriuresis, renal tubular acidosis, tubulointerstitial nephritis which

complicates with chronic kidney disease and hypercalcemia. The most common adverse effect is diabetes insipidus, which occurs in 20-40% of patients some weeks after initiation of treatment. Such chronic nephropathy correlates with duration of lithium use. Early detection of renal dysfunction should be achieved by rigorous monitoring of patients and collaboration between the psychiatrist and nephrologist. Recent experimental and clinical studies are now clarifying the mechanisms by which lithium induces renal abnormalities. The aim of this work is to review the pathogenesis, clinical presentation, histopathologic aspects and treatment of lithium nephrotoxicity. [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(5): 600-6]

KEY WORDS: Lithium. Toxicity. Kidney failure. Nephritis. Interstitial.

REFERÊNCIAS

- Price LH, Heninger GR. Lithium in the treatment of mood disorders. *N Engl J Med.* 1994;331:591-8.
- Muller-Oerlinghausen B, Berghofer A, Bauer M. Bipolar disorder. *Lancet.* 2002;359:241-7.
- Ferrier N, Ferrie LJ, Macritchie KA. Lithium therapy. *Adv Psychiatr Treat.* 2006;12:256-64.
- Timmer RT, Sands JM. Lithium intoxication. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:666-74.
- Borkan SC. Extracorporeal therapies for acute intoxications. *Crit Care Clin.* 2002;18:393-420.
- Alexander MP, Farag YMK, Mittal BV, Rennke HG, Singh AK. Lithium toxicity: a double-edged sword. *Kidney Int.* 2008;73:233-7.
- Grünfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:270-6.
- Gitlin M. Lithium and kidney. *Drug Saf.* 1999;20:231-43.
- Okusa MD, Crystal LJT. Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med.* 1994;97:383-9.
- Bedford JJ, Weggerly 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.
- Boton R, Gaviria M, Battle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1987;10:329-45.
- Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract.* 1999;12:43-7.
- Singer G, Brenner B. Distúrbios hidreletrolíticos. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison medicina interna.* 16ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2006.
- George Jr A, Neilson E. Biologia celular e molecular do rim. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL. *Harrison medicina interna.* 17ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2008, p. 1741-8.
- Li Y, Shaw S, Kamsteeg EJ, Vandewalle A, Deen PM. Development of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is dissociated from adenyl cyclase activity. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1063-72.
- Walker RJ, Weggerly S, Bedford JJ, McDonald FJ, Ellis G, Leader JP. Lithium-induced reduction in urinary concentrating ability and urinary aquaporin 2 (AQP2) excretion in healthy volunteers. *Kidney Int.* 2005;67:291-4.
- Marples D, Christensen S, Christensen EI, Ottosen PD, Nielsen S. Lithium-induced down regulation of aquaporin-2 water channel expression in rat kidney medulla. *J Clin Invest.* 1995;95:1838-45.
- Rao R, Zhang MZ, Zhao M, Cai H, Harris RC, Breyer MD, et al. Lithium treatment inhibits renal GsK-3 activity and promotes cyclooxygenase 2-dependent polyuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288:F642-F9.
- Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and tubulointerstitial nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11:1439-48.
- Hestbech J, Hansen HE, Amdisen A, Olsen S. Chronic renal lesions following long term treatment with lithium. *Kidney Int.* 1977;12:205-13.
- Farres MT, Ronco P, Saadoun D, Remy P, Vincent F, Khalil A, et al. Chronic lithium nephropathy: MR imaging for diagnosis. *Radiology.* 2003;229:570-4.
- Santella RN, Rimmer JM, MacPherson BR. Focal segmental glomerulosclerosis in patients receiving lithium carbonate. *Am J Med.* 1988;84:951-4.

23. Tamm VKK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. *Am J Kidney Dis.* 1996;27:715-20.
24. Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium-induced nephropathy: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003;64:585-92.
25. Muir A, Davidson R, Silverstone T, Daway A, Forsling ML. Two regimens of lithium prophylaxis and renal function. *Acta Psychiatr Scand.* 1989;80:579-83.
26. Johnson, G. Lithium: early development, toxicity, and renal function. *Neuropsychopharmacology.* 1998;19:200-5.
27. Freeman MP, Freeman SA. Lithium: clinical considerations in *Internal Medicine.* *Am J Med.* 2006;119:478-81.
28. Bendz H, Sjodin I, Aurell M. Renal function on and off lithium in patients treated with lithium for 15 years or more. A controlled, prospective lithium-withdrawal study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:457-60.
29. Quiroz JA, Gould TD, Manji HK. Molecular effects of lithium. *Mol Interv.* 2004;4:259-72.
30. Coskunol H, Vahip S, Mees ED, Başçi A, Bayindir O, Tuğlula I. Renal side-effects of long-term lithium treatment. *J Affect Disord.* 1997;43:5-10.
31. Kessing LV, Søndergård L, Kvist K, Andersen PK. Suicide risk in patients treated with lithium. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:860-6.
32. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, Tohen M. Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 1991;48:1082-8.
33. Sloand JA, Shelly MA. Normalization of lithium-induced hypercalcemia and hyperparathyroidism with cinacalcet hydrochloride. *Am J Kidney Dis.* 2006;48:832-7.
34. Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery.* 2005;138:1027-31.
35. Gregoor PS, Jong GM. Lithium hypercalcemia, hyperparathyroidism, and cinacalcet. *Kidney Int* 2007;71:470.

Artigo recebido: 03/04/10
Aceito para publicação: 11/07/10
