



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Margarida Sequeira Fernandes

RELATÓRIOS DE ESTÁGIO E MONOGRAFIA INTITULADA
"A REDESCOBERTA DO LÍTIO: ATUALIZAÇÕES NA DOENÇA
BIPOLAR E FUTURAS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS"

Referentes à Unidade Curricular "Estágio",
sob a orientação do Dr. André Trindade Costa da Luz,
do Dr. Alberto Paulo Frota de Matos Viegas de Carvalho
e da Professora Doutora Joana Bicker de Melo Alves Aparício
apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro de 2019

Joana Margarida Sequeira Fernandes

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "A redescoberta do lítio: atualizações na doença bipolar e futuras aplicações terapêuticas" referentes à Unidade Curricular "Estágio", sob a orientação do Dr. André Trindade Costa da Luz, do Dr. Alberto Paulo Frota de Matos Viegas de Carvalho e da Professora Doutora Joana Bicker de Melo Alves Aparício apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Joana Margarida Sequeira Fernandes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013122671, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada "A redescoberta do lítio: atualizações na doença bipolar e futuras aplicações terapêuticas" apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2019.

Joana Fernandes.

(Joana Margarida Sequeira Fernandes)

Agradecimentos

À professora Doutora Joana Bicker, estou imensamente grata pela disponibilidade, auxílio e paciência na orientação da presente monografia.

Ao Dr. Alberto Paulo Viegas de Carvalho pela confiança e conhecimentos transmitidos.

A toda a equipa técnica da Farmácia Santa Clara por me receberem e integrarem como parte da equipa e por todos os conselhos transmitidos.

À OWLPHARMA – Consulting, Lda. pela experiência proporcionada e ao Dr. André Luz pela confiança.

À OM Pharma, em especial à Dr.^a Patrícia Mendes, pelo apoio.

Aos meus pais, irmãos, sobrinhos e Jake por todo o apoio e por nunca deixarem de acreditar em mim mesmo nos piores momentos. Obrigada por todo o amor.

À minha tia Rosário por toda a força de viver.

Ao Marco por toda a paciência e por nunca me deixar cair. Sem ti era tudo mais difícil.

À Rita, à Marília, à Rafa, à Inez e à Catarina Rodrigues por tudo o que vivemos juntas.

À FFUC por todos os ensinamentos.

A Coimbra.

Índice

Parte I - Relatório de Estágio em Garantia da Qualidade	1
Abreviaturas	2
Introdução.....	3
Descrição do estágio	4
Análise SWOT	4
Pontos fortes	5
Aquisição de conhecimentos no âmbito da gestão de fornecedores	5
Autonomia.....	6
Associação de diversas Unidades Curriculares com as funções na OM Pharma	6
Pontos Fracos	7
Acesso ao sistema TrackWise.....	7
Falta de documentação.....	7
Duração do estágio	8
Sistema de controlo de acesso	8
Oportunidades.....	9
Formação.....	9
Contacto tanto com o mundo da consultoria como com a indústria farmacêutica.....	9
Competências em a língua inglesa.....	10
Estágio curricular diferenciador	10
Ameaças	10
Adaptação e interação interpessoal.....	10
Constantes atualizações	11
Conclusão	12
Referências Bibliográficas.....	13

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária.....	14
Abreviaturas	15
Introdução.....	16
Descrição do estágio	17
Análise SWOT	17
Pontos fortes	18
Ambiente da farmácia e interação na equipa.....	18
Tecnologias da farmácia - Robot e Cashguard.....	18
Horário de funcionamento	19
Programas – VALORMED e Programa de Troca de Seringas.....	19
Pontos fracos	19
Utentes fidelizados	19
Organização da farmácia	20
Preparações de medicamentos manipulados.....	20
Oportunidades.....	20
Localização	20
Serviços.....	21
Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica.....	21
Formações.....	22
Ameaças	22
Concorrência.....	22
Medicamentos esgotados.....	23
Automedicação.....	23
Desconfiança relativamente aos medicamentos genéricos	24
Casos clínicos	25
Caso clínico 1	25
Caso clínico 2	25

Caso clínico 3	26
Conclusão	27
Referências Bibliográficas.....	28
Parte III - "A redescoberta do lítio: atualizações na doença bipolar e futuras aplicações terapêuticas"	29
Resumo	30
Abstract.....	31
Abreviaturas	32
1. Introdução	34
2. Farmacologia do lítio	36
2.1. Mecanismos de ação	36
2.1.1. Mecanismos celulares	36
2.1.2. Neurotransmissores	39
2.1.3. Ritmo circadiano.....	40
2.2. Farmacocinética e monitorização terapêutica	41
3. Atualizações terapêuticas na doença bipolar.....	44
4. Indicações terapêuticas para além da doença bipolar	49
4.1. Doença de Alzheimer	49
4.2. Doença de Parkinson	51
4.3. Doença de Huntington	52
5. Conclusão.....	56
Referências Bibliografias.....	57

Índice de Tabelas

Tabela 1. Análise SWOT do estágio em Garantia de Qualidade.....	5
Tabela 2. Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.....	17
Tabela 3. Absorção, distribuição, metabolização e excreção do lítio.....	42
Tabela 4. Estudos recentes da ação do lítio na doença bipolar.....	46

Índice de Figuras

Figura 1. Efeito inibitório do lítio na GSK-3 β	36
Figura 2. Mecanismos dos efeitos neuroprotetores do lítio.....	39
Figura 3. Mecanismos da patogénese na doença de Huntington.....	53

Parte I - Relatório de Estágio em Garantia da Qualidade

OWLPHARMA – Consulting, Lda.

Estágio orientado pelo Dr. André Trindade Costa da Luz, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



Abreviaturas

AIM	Autorização de introdução no mercado
GMP	Boas práticas de fabrico (do inglês <i>Good manufacturing practice</i>)
GxP	Boas práticas farmacêuticas para o parâmetro x (do inglês <i>Good Pharmaceutical Practices for parameter x</i>)
ISO	Organização Internacional de Normalização (do inglês <i>International Organization for Standardization</i>)
SWOT	Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)
TSE/BSE	Encefalopatia espongiforme transmissível/encefalopatia espongiforme bovina (do inglês <i>Transmissible Spongiform Encephalopathies/Bovine Spongiform Encephalopathy</i>)
UE	União Europeia

Introdução

A Unidade Curricular “Estágio” é o culminar da aprendizagem adquirida ao longo do curso, numa perspetiva mais prática e abrangente da profissão farmacêutica. Para alargar o meu leque de conhecimentos e experiências, optei por não me restringir apenas ao estágio em farmácia comunitária, mas candidatar-me à OWLPHARMA - Consulting, Lda. no período de 7 de janeiro a 29 de março de 2019, sob orientação do Dr. André Luz. Em Lisboa, local do estágio, esta empresa é focalizada na área de Garantia de Qualidade, encontrando-se em larga expansão.

A Garantia de Qualidade é uma área de extrema importância para a indústria farmacêutica, uma vez que assegura que todas as operações de fabrico com autorização europeia de introdução no mercado (AIM) são produzidas de acordo com as Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos (GMP), estabelecidas na União Europeia (UE), pelas *Diretivas 2003/94/EC e 91/356/CEE da Comissão*^{1 2}.

No início do meu estágio o meu orientador deu-me todo o apoio possível explicando (i) o funcionamento da empresa, OWLPHARMA - Consulting, Lda.; (ii) os conceitos gerais da área da Garantia de Qualidade e (iii) as funções que iria desempenhar. Referiu que ia realizar um projeto, de 300 horas, numa empresa externa, a OM Pharma. Esta empresa encontrava-se numa fase de reestruturação interna e requereu os serviços da OWLPHARMA - Consulting, Lda. para a organização do sistema de documentação dos fornecedores com impacto nas boas práticas farmacêuticas (GxP). A qualificação desses fornecedores, integrada na Garantia de Qualidade, é fundamental para o sector farmacêutico uma vez que todos os produtos têm de estar dentro de padrões definidos de qualidade para que possam ser usados para consumo humano. Desta forma, todos os fornecedores têm de apresentar toda a documentação exigida. Na OM Pharma tive o apoio tanto a Dr.^a Patrícia Mendes (*expert quality assurance technician*) como a Dr.^a Cláudia Vilhena (*quality assurance manager deputy*), que sempre se mostraram disponíveis para qualquer esclarecimento.

Considero que este estágio foi bastante enriquecedor para a minha formação. A responsabilidade que ambas as empresas depositaram em mim, tratando-me como parte integrante das mesmas e estando sempre disponíveis para o esclarecimento de dúvidas, foi extremamente positivo.

O presente relatório contempla uma descrição sucinta das funções desempenhas na OWLPHARMA - Consulting, Lda. e na OM Pharma num contexto interno das empresas e de estágio curricular, tanto do ponto de vista pessoal como profissional através de uma análise crítica seguindo uma metodologia *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (SWOT).

Descrição do estágio

A OWLPHARMA - Consulting, Lda. é uma empresa de consultoria sediada na Incubadora de Empresas do Instituto Pedro Nunes, em Coimbra, especializada em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância e Garantia de Qualidade ³. Fundada em 2013, é uma empresa ainda em crescimento, inovadora e focada em cobrir o ciclo de vida dos produtos farmacêuticos. A empresa é constituída exclusivamente por farmacêuticos jovens e dinâmicos, o que foi bastante positivo na minha integração do estágio. O escritório em Lisboa dedica-se à área de Garantia de Qualidade e está em largo crescimento no setor farmacêutico. Apesar do estágio curricular ser realizado para a OWLPHARMA - Consulting, Lda., desenvolvi um projeto de 300 horas noutra empresa, a OM Pharma no departamento de Garantia de Qualidade.

A OM Pharma é uma empresa farmacêutica integrada no Grupo Vifor Pharma, especializada sobretudo em produtos para doenças infecciosas do trato respiratório e urinário, doença obstrutiva crónica, insuficiência venosa, retinopatia diabética, hemorroidas, menometrorragia e distensão abdominal ⁴. As suas principais marcas são Vaxom[®], Dicynone[®], Doxium[®] e Uro-Vaxom[®]. Esta empresa possui unidades de produção em Zurique e em Lisboa ⁴.

Análise SWOT

A análise crítica do estágio seguiu a metodologia SWOT, acrónimo de *Strengths* (Pontos Fortes), *Weaknesses* (Pontos Fracos), *Opportunities* (Oportunidades) e *Threats* (Ameaças). Esta análise é uma ferramenta importante de diagnóstico que avalia o estágio em ambiente externo relativamente às oportunidades e ameaças, e interno que diz respeito aos pontos fortes e fracos.

Na tabela I apresenta-se um resumo destes vários pontos que serão analisados em profundidade nas secções seguintes.

Tabela 1. Análise SWOT do estágio em Garantia de Qualidade.

	1. Pontos fortes	2. Pontos fracos
Análise interna	1.1. Aquisição de conhecimentos; 1.2. Autonomia; 1.3. Associação de diversas Unidades Curriculares.	2.1. Acesso ao sistema <i>TrackWise</i> ; 2.2. Falta de documentação; 2.3. Duração do estágio; 2.4. Sistema de controlo de acesso.
	3. Oportunidades	4. Ameaças
Análise externa	3.1. Formação; 3.2. Contacto com o mundo da consultoria e da indústria farmacêutica; 3.3. Competências da língua inglesa; 3.4. Estágio diferenciador.	4.1. Adaptação e interação interpessoal; 4.2. Constantes atualizações.

Pontos fortes

Aquisição de conhecimentos no âmbito da gestão de fornecedores

Na primeira semana na empresa OM Pharma estive em contato com a literatura “seleção/qualificação de fornecedores de serviços” e “seleção/qualificação e avaliação de fornecedores de matérias-primas e materiais de embalagem” e foi-me dada uma formação do *software* de gestão de fornecedores *TrackWise* pela Dr.^a Patrícia Mendes.

A garantia da qualidade é um requisito essencial na indústria farmacêutica, uma vez que todos os medicamentos e produtos de saúde têm de estar dentro dos padrões de qualidade exigida para que possam ser administrados a fim de promover a saúde e o bem-estar da população. Segundo a *Diretiva 2003/94/CEE*, “todos os medicamentos devem ser fabricados de acordo com os princípios e orientações das GMP”². Como tal, a indústria farmacêutica tem de garantir que todos os fornecedores com impacto GMP têm a documentação necessária e atualizada. As GMP garantem que todos os produtos, com autorização europeia AIM, são fabricados por empresas autorizadas e regularmente inspecionadas por autoridades competentes. Nos documentos necessários destacam-se a certificação da Organização Internacional de Normalização (ISO) 9001; a declaração encefalopatia espongiforme transmissível/encefalopatia

espongiforme bovina (BSE/TSE); informação sobre origem, solventes residuais e metais pesados.

A gestão de fornecedores é importante para fins de auditorias e inspeções das autoridades reguladoras e por questão éticas. De acordo com o tipo de fornecedor, os documentos necessários variavam em conformidade com a “*matriz de qualificação de fornecedores*”, uma tabela elaborada pelo grupo Vifor Pharma que está de acordo com as regras e regulamentação da UE, *EudraLex, Volume* ⁴⁵.

Este estágio permitiu-me sensibilizar para a qualificação de fornecedores com impacto GxP dando-me, também, um enorme sentido de responsabilidade pelas funções desempenhadas.

Autonomia

De modo a cumprir os objetivos delineados pelas duas empresas foi planificada uma duração total de 300 horas na OM Pharma. Durante este período, as minhas funções foram desempenhadas de forma autónoma, o que me permitiu gerir o tempo em função das atividades planeadas e da forma que me era mais vantajosa. Periodicamente tinha reuniões com a Dr.^a Patrícia Mendes e com a Dr.^a Cláudia Vilhena para resumir tudo o que tinha feito, esclarecer as dúvidas e discutir possíveis soluções para os problemas que surgiam.

Toda esta autonomia aumentou a minha responsabilidade na realização das tarefas propostas e a confiança na entrega do trabalho proposto.

Associação de diversas Unidades Curriculares com as funções na OM Pharma

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é constituído por várias unidades curriculares importantes para a indústria e consultoria farmacêutica como Assuntos Regulamentares, Gestão e Garantia de Qualidade, Organização e Gestão Farmacêutica, entre outras. Neste sentido, ao longo do meu estágio, tive oportunidade de aplicar vários dos conceitos aprendidos nestas unidades curriculares, nomeadamente a Gestão e Garantia de Qualidade. Nesta unidade curricular foram abordados conceitos importantes relativamente aos princípios GMP e requisitos das normas de certificação ISO 9001 e ISO 14001.

Pontos Fracos

Acesso ao sistema TrackWise

O *TrackWise* é um *software* que permite reunir todos os processos de qualidade de forma eficiente, reduz os riscos e melhora a qualidade e simplicidade do processo. A cada fornecedor é associado um número *TrackWise*, no *software* é colocado o máximo de informações e documentação possível. Esta era uma atividade fundamental para a organização e gestão da empresa a nível dos fornecedores. No entanto, o acesso a este sistema é bloqueado a pessoas externas, para ter autorização foi necessária uma formação com a Dr.^a Patrícia Mendes. Posterior foi pedido a autorização para o acesso que demorou algum tempo o que me impediu de realizar as tarefas propostas durante esse período.

Falta de documentação

Como referido anteriormente, a OM Pharma encontra-se num processo de reorganização nomeadamente na gestão de fornecedores. Esta tarefa que outrora pertencia à logística da empresa, é atualmente da responsabilidade do departamento da garantia de qualidade. Alguns documentos estavam organizados em pastas de arquivos separadas, por ordem alfabética, pelo nome dos fornecedores. Inicialmente recolhi, organizei, digitalizei e inseri toda informação no sistema *Trackwise*. Da informação necessária salientam-se o nome e tipo de fornecedor, avaliação interna, data de requalificação e certificados com impacto GxP ou documentos importantes para a empresa. No entanto, após o término desta atividade constatei um elevado número de documentação em falta. Procurei em pastas informatizadas e *e-mails* trocados entre a empresa e os fornecedores, e acrescentei a informação recolhida. Perante todos os documentos disponíveis, e após reunião com a Dr.^a Patrícia Mendes e a Dr.^a Cláudia Vilhena, concluímos que o mais correto seria requerer, por via *e-mail*, os documentos em falta junto de outros departamentos da empresa. Após o insucesso na solicitação dos documentos redigi, juntamente com a Dr.^a Patrícia Mendes, um *e-mail* para todos os fornecedores com impacto GxP. Alguns demoraram algum tempo na resposta e outros não responderam o que dificultou o prosseguimento das tarefas subsequentes.

A falta de uma organização mais madura na gestão da informação, por parte da empresa, que levou à falta de documentação, constituiu o principal ponto fraco do meu estágio. Os diversos documentos perdidos na empresa dificultaram a minha atividade.

Duração do estágio

Como referido, durante as 300 horas na OM Pharma organizei toda a documentação que consegui recolher e, no final, redigi um *e-mail* aos fornecedores a solicitar os documentos em falta. No entanto, alguns não responderam e eventualmente irão fazê-lo sendo necessário, posteriormente, atualizar a base de dados *TrackWise*. Este é um trabalho que está em constante atualização uma vez que alguns documentos têm prazo de validade, as auditorias internas são feitas periodicamente e novos fornecedores são requisitados. Neste sentido, senti que, futuramente, há ainda muita informação a acrescentar de forma a manter o sistema atualizado.

Por outro lado, seria vantajoso para a minha formação realizar outras funções tanto na OM Pharma como na OWLPHARMA a fim de obter uma visão mais abrangente das diversas atividades da garantia de qualidade. No entanto, isto só seria possível se o estágio fosse mais longo.

Sistema de controlo de acesso

A entrada na empresa OM Pharma é feita de formada restrita, cada colaborador tem um cartão identificativo que serve também para registar as horas de entrada e saída. As pessoas externas à empresa apenas podem circular com cartão de visitante e sempre acompanhadas por alguém interno. Como era uma pessoa externa à empresa, todos os dias, à entrada da empresa recebia um cartão de visitante do segurança que apontava o meu nome, nome da empresa à qual estava a estagiar, horas de entrada e área na empresa que estava inserida. Posteriormente ligava a alguém desta área que me ia buscar e acompanhar ao gabinete. Mesmo tendo em consideração serem as políticas internas da empresa, este processo demonstrou ser pouco prático e demorado.

Oportunidades

Formação

No início do estágio tive formação com o meu orientador externo Dr. André Luz que me fez um resumo das dos conceitos da garantia de qualidade, alertando a importância desta área em todos os sectores, mas principalmente na indústria farmacêutica. Fez, também, referência ao *Eudralex* que é o conjunto de regras e regulamentos que regem os medicamentos na UE composto por 10 volumes sendo o volume 4 o que diz respeito as GMP para medicamentos de uso humano e veterinário⁵. Explicou os principais documentos dos fornecedores necessários à garantia de qualidade dando um exemplo de cada um. Por fim, realizou um pequeno resumo da OM Pharma e das funções que iria desempenhar.

Na primeira semana na OM Pharma foi-me dado a ler os procedimentos do sistema: “*seleção/qualificação e avaliação de fornecedores de matérias primas e materiais de embalagem*” e “*seleção/qualificação de fornecedores de serviços*”, bem como a “*matriz de qualificação dos fornecedores*”. Posteriormente, tive formação sobre o *software TrackWise* na secção dos fornecedores com a Dr.^a Patrícia Mendes. Posteriormente, qualquer dúvida que surgia era esclarecida tanto pela Dr.^a Patrícia Mendes como pela Dr.^a Cláudia Vilhena que sempre se mostraram disponíveis para me ajudar.

Aproveitei todos os ensinamentos para reter o máximo de conhecimento e informação possível, não só para enriquecimento profissional como pessoal.

Contacto tanto com o mundo da consultoria como com a indústria farmacêutica

O objetivo do estágio curricular é, para mim, adquirir o máximo de conhecimentos do panorama farmacêutico. Este estágio permitiu dar-me uma visão mais abrangente, definida e fundamentada tanto das funções de consultoria, como das funções desempenhadas no departamento de garantia de qualidade da OM Pharma.

Todas as áreas são importantes no ciclo de vida do medicamento, no entanto, a garantia de qualidade é um sector muito abrangente pois diz respeito ao desenvolvimento, fabrico e controlo de medicamentos. Considero que o meu estágio beneficiou da visão ampla das várias áreas da indústria bem como das normas e legislação vigentes.

Competências em a língua inglesa

A OM Pharma está integrada no grupo internacional, Vifor Pharma. Como referido, a Vifor Pharma é sediada na Suíça e, como tal, a língua inglesa é o pilar da comunicação ⁴. Por outro lado, alguns dos fornecedores são estrangeiros e a maioria dos documentos e certificados que geria e organizavam estavam redigidos em inglês, assim como, a troca de *e-mails* entre os fornecedores. Assumindo como um ponto fraco na minha formação, este estágio curricular permitiu desenvolver as minhas competências linguísticas.

Estágio curricular diferenciador

A Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra oferece uma formação de excelência, que termina com o contacto direto do aluno com algumas áreas de formação profissional. O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas nesta faculdade, distingue-se das demais, pela possibilidade de realizar estágios curriculares para além da farmácia comunitária e hospitalar, dando aos seus alunos uma vertente profissional ligada à indústria e à consultoria farmacêutica importante na decisão do futuro farmacêutico. Decidi abraçar esta oportunidade que foi importante tanto a nível pessoal como profissional, pois consegui alargar o meu leque de vivências e conhecimentos.

Ameaças

Adaptação e interação interpessoal

Ao longo do meu estágio curricular senti alguma dificuldade de adaptação na empresa OM Pharma provavelmente por ser externa à empresa. Por outro lado, e talvez devido às alterações internas, houve pouca interação interpessoal entre os departamentos para solucionar o problema da falta de documentação. Ao solicitar, via *e-mail*, a cada departamento da empresa toda a informação útil dos fornecedores e, apesar do pedido ser urgente, apenas uma área respondeu transmitindo pouca interajuda e compreensão. No entanto, é importante ter em conta a dimensão da empresa e as múltiplas tarefas que cada área desempenha ficando, por vezes, algumas questões para segundo plano.

Constantes atualizações

No setor farmacêutico as principais prioridades a ter em conta são a qualidade, a eficácia e a segurança. É importante inculcar nas indústrias farmacêuticas uma cultura de qualidade, onde todos os colaboradores trabalham para o produto final que se traduz no bem-estar da população. A garantia de qualidade dos fornecedores é feita através de auditorias internas e externas; avaliações anuais aos fornecedores; e a empresa farmacêutica deve certificar-se que toda a documentação se encontra em conformidade. Este sector deve estar em constante atualização através do acompanhamento das normas e legislações vigentes e das mudanças impostas pelos órgãos reguladores. O *TrackWise* tem de estar atualizado e, para isso, é necessário alimentar o sistema com as novas informações dos fornecedores já existentes e adicionar toda a documentação dos novos fornecedores.

Conclusão

A possibilidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra dá aos seus alunos a oportunidade de realizarem outro estágio para além de farmácia comunitária e hospitalar é uma mais valia, uma vez que este tipo de aprendizagem, põe em prática outros ensinamentos adquiridos ao longo do curso num contexto real do mercado de trabalho em indústria e consultoria farmacêutica.

Encontrei na OWLPHARMA - Consulting, Lda. a oportunidade ideal para enriquecer os meus conhecimentos, dando-me uma visão mais ampla da atividade farmacêutica, através do outro lado do ciclo do medicamento. Apesar do escritório em Lisboa ser pequeno, está em crescimento o que, para mim, se tornou uma mais valia, não só pelo acompanhamento mais pessoal, como pela oportunidade de realizar um trabalho único numa empresa externa como consultora estagiária.

Foi importante a confiança que a OWLPHARMA - Consulting, Lda. depositou em mim dando-me um enorme sentido de responsabilidade. Considero que na OM Pharma o meu trabalho foi bastante enriquecedor, útil e desafiante, uma vez que, a empresa está numa fase importante de reconstituição. Senti que as tarefas desempenhadas foram reconhecidas. Uma das lacunas da empresa era a falta de organização do *software* dos fornecedores e, por isso, tentei atualizar o sistema com todas as informações recolhidas. No entanto, ainda há muita informação incompleta, em alguns fornecedores não havia qualquer documentação e nem todos não responderam ao *e-mail* com as solicitações efetuadas.

Foi uma fase marcante tanto a nível pessoal como profissional foi importante sair da minha zona de conforto. Este estágio tornou-me mais consciente das consequências dos erros em indústria farmacêutica.

Foi com enorme prazer que cumpri o estágio curricular na OWLPHARMA - Consulting, Lda. e que desempenhei funções na OM Pharma. Ambas as empresas proporcionaram-me total liberdade para a realização do trabalho desempenhado.

Referências Bibliográficas

1. COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - **Jornal Oficial das Comunidades Europeias**. (1991) 143–148.
2. COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS - **Jornal Oficial da União Europeia** (2003) 22–26.
3. Owlpharma - **About us**. [Acedido a 1 de abril de 2019]. Disponível na internet: <https://www.owlpharma.pt/about-us/>.
4. Vifor Pharma - **Who are**. [Acedido a 1 de abril de 2019]. Disponível na internet: <http://www.viforpharma.com/en/about-vifor-pharma/who-we-are>.
5. EUDRALEX - **Chater 4: Documentation**. (2011) 1–9.

Parte II - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Santa Clara

Estágio orientado pelo Dr. Alberto Paulo Frota de Matos Viegas de Carvalho, no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.



SANTA CLARA
farmácia

Abreviaturas

CNP	Código nacional de produto
FEFO	Primeiro a expirar, primeiro a sair (do inglês <i>first expired, first out</i>)
FPS	Fator de proteção solar
HIV	Vírus da imunodeficiência humana
IMC	Índice de massa corporal
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
SWOT	Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês <i>Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats</i>)

Introdução

A Unidade Curricular “Estágio” permite aos alunos a aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e o desenvolvimento de novos conhecimentos através do contacto com o ambiente profissional do farmacêutico.

A farmácia comunitária é, por norma, o local mais próximo para a população em questões de saúde. Neste sentido o farmacêutico comunitário tem um papel importante na promoção do uso responsável do medicamento, na gestão e administração da terapêutica, na deteção precoce de algumas doenças e na promoção de estilos de vida saudáveis. Deve estar sempre em sintonia com outros profissionais de saúde, a fim de proporcionar saúde e bem-estar para o doente.

O meu segundo estágio foi realizado na Farmácia Santa Clara, em Coimbra, entre 1 de abril e 9 de agosto, num total de 670 horas, sob a orientação do diretor técnico Dr. Alberto Paulo Carvalho e com o apoio de toda a equipa. No início do estágio realizei um trabalho de *backoffice* através da receção de encomendas, armazenamento e gestão de lineares, no entanto, rapidamente me deram autonomia para o atendimento, aconselhamento e monitorização da tensão arterial, colesterol total e glicémia.

Ao longo do curso realizei dois estágios de verão em farmácia comunitária que me deu alguns conhecimentos sobre o funcionamento de uma farmácia, bem como o contacto com o público importantes neste estágio curricular.

O presente relatório descreve o meu estágio curricular e desempenho sob forma de uma análise *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats* (SWOT) que sistematiza os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças.

Descrição do estágio

A Farmácia Santa Clara situa-se no Intermaché Santa Clara em Coimbra e apresenta um horário de funcionamento relativamente extenso (das 9h às 21h de segunda-feira a sábado e das 10h às 21h aos domingos e feriados).

Esta farmácia era a antiga Farmácia Duarte que mudou de localização e de proprietário. É constituída pelo diretor técnico que também é o proprietário, três farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia. Está rodeada perto de centros de saúde e do Hospital Geral inserido no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra.

A maioria dos utentes já frequentavam a extinta Farmácia Duarte e são sobretudo idosos, residentes nesta zona.

Análise SWOT

A análise SWOT deve o seu acrónimo ao inglês *Strenghts* (pontos fortes), *Weaknesses* (pontos fracos), *Opportunities* (oportunidades) e *Threats* (ameaças). Esta análise consiste numa avaliação do estágio, de forma crítica, e divide-se em análise interna (pontos fortes e fracos) e análise externa (oportunidades e ameaças).

Na tabela 2 apresenta-se um resumo destes vários pontos que serão analisados em profundidade nas secções seguintes.

Tabela 2. Análise SWOT do estágio em Farmácia Comunitária.

	1. Pontos fortes	2. Pontos fracos
Análise interna	<ul style="list-style-type: none">I.1. Ambiente da farmácia e interação na equipaI.2. Tecnologias da farmáciaI.3. Horário de funcionamentoI.4. Programas	<ul style="list-style-type: none">2.1. Utentes fidelizados2.2. Organização da farmácia2.3. Preparações de manipulados
	3. Oportunidades	4. Ameaças
Análise externa	<ul style="list-style-type: none">3.1. Localização3.2. Serviços3.3. Dispensa de MNSRM3.4. Formações	<ul style="list-style-type: none">4.1. Concorrência4.2. Medicamentos esgotados4.3. Automedicação4.4. Desconfiança relativamente aos medicamentos genéricos

Pontos fortes

Ambiente da farmácia e interação na equipa

A equipa da Farmácia Santa Clara é constituída pelo diretor técnico, três farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia. Todos os funcionários revelaram um enorme espírito de equipa, cooperação e profissionalismo que se refletia no bom funcionamento da farmácia. Este ambiente foi muito importante para a minha integração no estágio. A equipa técnica transmitiu-me conhecimentos e aconselhamentos importantes para o bom desempenho de um farmacêutico comunitário.

Depositaram em mim uma enorme confiança, importante para realizar as diversas tarefas com a máxima autonomia, podendo sempre esclarecer todas as dúvidas que surgiam.

Tecnologias da farmácia - Robot e Cashguard

A Farmácia Santa Clara possui um *robot* onde estão guardados praticamente todos os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). É um sistema de armazenamento automático controlado computacionalmente que garante as condições de preservação da qualidade dos medicamentos. A introdução dos medicamentos é feita através do código de barras ou pela introdução do Código Nacional de Produto (CNP). De seguida era introduzido o prazo de validade, caso fosse inferior a um ano. No caso de ser igual ou superior a um ano, não era necessário a sua inserção pois o sistema assumia automaticamente um ano de prazo de validade. O *robot* é uma ferramenta útil que possibilita um melhor aproveitamento do espaço da farmácia e otimiza a dispensa dos medicamentos. É vantajoso, também, no controlo de prazos de validade porque dispensa primeiro os produtos com prazo de validade mais curto segundo o princípio de *first expired first out* (FEFO), e na gestão de stocks uma vez que é possível saber quantos produtos estão no *robot*. O *robot* reconhece as dimensões de cada embalagem e deteta quando há alterações.

Esta farmácia possui um sistema de gestão de dinheiro automatizado, o *cashguard*, que regista todos os movimentos de dinheiro como o montante, o funcionário que realizou a operação e a hora. É uma vantagem tanto para efetuar trocos como na gestão de caixa no final do dia evitando muitos erros.

Todas estas tecnologias são vantajosas para o farmacêutico ou técnico de farmácia porque centraliza o atendimento para o utente e evita erros tanto monetários como na dispensa de medicamentos.

Horário de funcionamento

O horário de funcionamento da farmácia era bastante alargado, das 9h às 21h de segunda a sábado e das 10h às 20h aos domingos e feriados. O diretor técnico da farmácia indicou que podia gerir as 670 horas do estágio da forma que me era mais favorável, podendo gerir o meu horário da forma que me era mais vantajosa. Por norma fazia 8 horas diárias, das 9h às 17h ou das 13h às 21h alternado com a minha colega de estágio.

Programas – VALORMED e Programa de Troca de Seringas

A VALORMED é a entidade responsável pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de prazo de validade ou fora de uso ¹. A finalidade deste programa é a preservação do meio ambiente e da saúde pública ¹. Esta entidade fornece à farmácia contentores para guardar os medicamentos e embalagens fornecidos pelos utentes. Quando estes contentores estavam cheios os fornecedores da distribuidora farmacêutica Plural recolhiam e enviavam para o centro de triagem.

O Programa de Troca de Seringas destina-se a toxicodependentes e tem como objetivo a troca de seringas utilizadas por um *kit* com material esterilizado a fim de evitar a reutilização de seringas contribuindo para a redução da prevalência do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e outras doenças e para o bem-estar social e ambiental ². Neste programa troca-se um *kit* por duas seringas usadas.

Pontos fracos

Utentes fidelizados

A Farmácia Duarte, situada na zona de Santa Clara em Coimbra, mudou de proprietário e localização e atualmente é chamada Farmácia Santa Clara. Situa-se numa zona habitacional maioritariamente envelhecida, manteve os utentes da antiga farmácia. Por um lado, foi uma vantagem pois a maioria dos utentes tinha ficha e era possível a consulta do histórico de vendas através da ficha de utente no separador “devoluções” do *software* Sifarma 2000[®]. No entanto, por outro lado, tornou o meu estágio pouco

desafiante uma vez que era sobretudo tratamentos crónicos como anti-hipertensores, anti-hipercolesterolemia e antidiabéticos, não restando muito espaço para aconselhamento farmacêutico.

Organização da farmácia

A organização é um ponto fundamental para a harmonia da farmácia. Um dos pontos fracos da farmácia era a falta de espaço para arrumação dos excedentes que não cabiam no *robot* ou nos expositores da área destinada ao público. A farmácia beneficiaria se tivesse uma maior área de arrumação de MNSRM e de MSRM.

Por outro lado, considero que os balcões de atendimento estão muito próximos. Esta arquitetura da farmácia é uma desvantagem porque permite pouca privacidade e confidencialidade no atendimento.

Preparações de medicamentos manipulados

Apesar da farmácia possuir um laboratório, é bastante pequeno o que dificulta a confeção de medicamentos manipulados. Por outro lado, a nível económico não compensa a preparação de manipulados, uma vez que este procedimento envolve custos e a procura por parte dos utentes é bastante baixa. Por esta razão, a Farmácia Santa Clara não realiza muitos manipulados e não teve contacto com esta vertente no estágio curricular.

Oportunidades

Localização

A Farmácia Santa Clara situa-se no Intermarché de Santa Clara em Coimbra. Esta localização é uma vantagem uma vez que é um local de grande afluência de pessoas com supermercado, estacionamento gratuito e posto de abastecimento. Por outro lado, localiza-se perto do Hospital Geral inserido no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, do Centro de Saúde de Santa Clara e do Centro de Saúde de São Martinho do Bispo. Está numa zona habitacional com população mais idosa e com elevada taxa de fidelização sobretudo em doenças crónicas.

Serviços

Durante o estágio pude realizar a dispensa de medicamentos, mas também, medir os parâmetros bioquímicos (colesterol total e glicemia), a pressão arterial, o peso corporal, a altura e o índice de massa corporal (IMC), estes valores foram registrados num cartão juntamente com o dia e hora para um melhor acompanhamento e monitorização da terapêutica. Estes serviços são vantajosos porque permite uma maior aproximação ao utente, num ambiente mais reservado importante para promover a adesão à terapêutica, o aconselhamento de estilos de vida saudáveis e medidas não farmacológicas importantes. A farmácia disponibiliza a administração de medicamentos injetáveis realizado pelos farmacêuticos que realizaram o curso de vacinas e administração de medicamentos injetáveis.

A farmácia possui consultas de nutrição, uma vez por semana, associado à dieta EasySlim®. Estas consultas são realizadas por uma profissional externa à farmácia, a dieta consiste na introdução dos produtos da marca no regime alimentar do utente aumentando assim o fluxo de vendas dos produtos da marca. Na farmácia existem consultas de podologia, também realizadas por um profissional externo, direcionadas ao tratamento de diversas patologias que afetam os pés. Houve ainda um rastreio de pele realizado pelas marcas Lierac® e Jowaé®.

Dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica

Os MNSRM estavam divididos entre os lineares da zona de atendimento, as prateleiras da zona de *backoffice* e o *robot*. Estes produtos são importantes numa farmácia pois é onde os farmacêuticos podem aconselhar e completar a terapêutica do utente. Neste sentido foram muito importantes as áreas de farmacologia, fitoterapia e dermocosmética incluídos no plano de estudos do MICF, sendo que alguns dos conhecimentos adquiridos foi possível por em prática durante estes atendimentos. No entanto, a diversidade de produtos e alguma falta de conhecimento fez com que sentisse alguma dificuldade a prestar o melhor aconselhamento. Algumas vezes, tive necessidade de pedir ajuda aos profissionais da farmácia que sempre se demonstraram disponíveis e prestáveis. Neste sentido, a dispensa de MNSRM foi o mais desafiante para mim pois era as situações onde adquiria conhecimentos importantes para um melhor aconselhamento.

Formações

Como profissional de saúde, o farmacêutico deve manter-se atualizado relativamente aos MSRM e MNSRM, bem como avanços científicos e tecnológicos, uma vez que esta é uma área em constante investigação e desenvolvimento. A formação contínua do farmacêutico é importante para um atendimento de qualidade que se reflete no bem-estar dos utentes. Ao longo do estágio tive oportunidade de assistir a diversas formações realizadas pelos delegados de informação médica, nomeadamente a cerca dos produtos Venoparil®, Pyralpen® e produtos da gama Colgate®. Estas formações foram importantes para alargar o meu leque de conhecimentos e melhorar o meu aconselhamento durante o atendimento.

Ameaças

Concorrência

A Farmácia Santa Clara situa-se perto da Farmácia Donato, da Farmácia do Fórum e da Farmácia da Guarda Inglesa. Por vezes, durante o atendimento, os utentes comparavam a Farmácia Santa Clara com estas farmácias. Para combater esta concorrência a farmácia tem de arranjar estratégias. Uma delas é o preço de alguns produtos de venda livre, nomeadamente dos leites em pó para recém-nascidos que nesta farmácia apresentam, propositadamente, um baixo lucro como estratégia para atrair novos clientes. Outra das estratégias são os cartões de fidelização da farmácia no qual os utentes acumulam dinheiro consoante as vendas e posteriormente podem descontar.

Outra concorrência é a venda de MNSRM e outros produtos de venda livre em locais para além da farmácia que constitui uma grande ameaça para as farmácias comunitárias pelos preços competitivos que apresentam, pela acessibilidade destes locais e pela fácil disponibilidade de medicamentos. No entanto, a venda nestes locais pode originar a problemas relacionados com efeitos secundários e interações medicamentosas uma vez que o aconselhamento é feito, por vezes, por profissionais pouco qualificados. Uma forma de combater este tipo de concorrência é através do atendimento personalizado e com rigor científico.

Medicamentos esgotados

Os medicamentos esgotados afetam negativamente o exercício dos profissionais de saúde na farmácia. Esta situação por vezes não é compreendida pelo utente que pressupõe que a falta de produto se deve à farmácia e não ao distribuidor ou ao laboratório. Por vezes, aconteceu com medicação crónica e sem alternativas terapêuticas tornando-se uma situação preocupante, nestes casos foi aconselhado aos utentes irem ao médico para alterar a terapêutica enquanto o medicamento estava esgotado.

Automedicação

Muitos utentes solicitavam MSRM sem prescrição médica dando os argumentos de ser medicação crónica ou sem comparticipação do estado. Durante este tipo de atendimento deparei-me com alguma confusão, por parte dos utentes, entre MSRM e medicamentos comparticipados. Alguns utentes achavam que por um determinado medicamento não ser comparticipado era de venda livre e foi, por vezes, desafiante explicar de forma clara as diferenças. É possível fazer vendas suspensas de MSRM que possibilita aos utentes trazerem a receita médica após a cedência do medicamento. A cedência destes depende do tipo de medicamento solicitado, se o utente tem ficha e histórico de vendas desse medicamento na farmácia e da sensibilidade do farmacêutico para avaliar a situação.

Outro tipo de atendimento é a solicitação de produtos recomendados por amigos ou familiares sem base científica. Atualmente os utentes têm uma infundável quantidade de informação ao seu dispor, muitas vezes sem base científica. Os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, têm um papel importante na transmissão de informação dos riscos da automedicação, promoção de medidas farmacológicas e terapêuticas corretas. É um desafio porque, por norma, estes utentes não pedem aconselhamento, mas procuram o produto específico. O profissional de saúde da farmácia deve avaliar a situação e verificar se aquele produto é o mais adequado.

Em todos os casos o farmacêutico deve ter uma base científica forte, boa capacidade de comunicação, disponibilidade para escutar e criar empatia com o utente. É fundamental que o profissional de saúde adapte o discurso em função do utente e da situação, tendo sempre ciente a ética e o sigilo profissional.

Desconfiança relativamente aos medicamentos genéricos

Durante o atendimento uma questão habitual é a diferença entre medicamentos genéricos e de marca. Notei alguma desconfiança dos utentes por parte destes medicamentos uma vez que são bastante mais baratos. Também, por vezes, alguns utentes relataram efeitos secundários quando experimentaram medicamentos genéricos. Estes relatos são transversais a todas as faixas socioeconómicas e estratos demográficos. Aquando estas situações esclareci que a substância ativa, forma farmacêutica e dosagem é a mesma do que serviu de referência e que foram feitos estudos que comprovam a equivalência terapêutica nos medicamentos genéricos e de marca.

Casos clínicos

Caso clínico 1

Uma senhora com uma criança de 3 anos ao colo dirigiu-se à farmácia e revelou que as educadoras a alertaram para a presença de aftas na mucosa oral. Observei e verifiquei uma placa esbranquiçada semelhante a “coalho de leite”. A senhora revelou que havia mais casos no infantário. Questionei se a criança estava a tomar antibióticos, uma vez que estes podem alterar a flora oral e assim esta estar mais vulnerável a infeções fúngicas orais. Perguntei, também, se apresentava febre pois pode indicar uma diminuição do sistema imunitário. A mãe da criança referiu que não tinha tomado antibiótico nem estava com febre. Com base na observação conclui que se tratava de candidíase oral, conhecida vulgarmente como sapinhos. A candidíase é uma infeção fúngica causada pelo tipo *Candida* sp. sendo a espécie mais comum a *Candida Albicans*. Aconselhei o tratamento com nistatina 1000.000 UI/mL (Mycostantin®) aplicando 2 mL nas zonas afetadas, 4 vezes por dia, após as refeições³. Aconselhei, também, um reforço na higienização dos biberões, chupetas, tetinas e brinquedos. Alertei para a importância de avisar no infantário que a doença é contagiosa e que, provavelmente, os casos referidos eram provocados por este fungo.

Caso clínico 2

Uma senhora, com cerca de 30 anos, deslocou-se à farmácia a solicitar Monuril® (fosfomicina). Indicou que estas infeções são recorrentes e foi este o medicamento prescrito pelo médico nas situações anteriores. Referi que os antibióticos são MSRM e, por isso, necessitava de prescrição médica. Perguntei quais eram os sintomas, aos quais a senhora respondeu que eram a disúria, o aumento da frequência urinária e a sensação de esvaziamento incompleto da bexiga. Primeiro sugeri medidas não farmacológicas como a ingestão de grandes quantidades de água para facilitar a expulsão das bactérias e não conter a necessidade de urinar. Recomendei uma a duas cápsulas por dia de Roter Cranberry®, constituído por arando vermelho, equinácea e vitamina C. Este suplemento alimentar tem propriedades imunoestimulantes que ajudam a diminuir a motilidade bacteriana e a inibir a sua aderência ao urotélio⁴. Se os sintomas persistirem ou piorarem aconselhei a senhora a consultar o médico. Uma vez que as infeções eram recorrentes sugeri a micção após relações sexuais, o uso de preservativo, a utilização de um gel de limpeza íntima, como por exemplo Lactacyd® ou

Woman ISDN® para proteger a flora vaginal e reforçar as defesas naturais e a toma prolongada de Roter Cranberry® para prevenção^{4 5 6}.

Caso clínico 3

Uma adolescente dirigiu-se à farmácia solicitando aconselhamento, referiu que tinha muitas “borbulhas” na cara e região das omoplatas, situação que estava a afetar a sua autoestima. Observei o rosto e conclui que se tratava de acne, consequência do excesso de sebo provocado pelo aumento de hormonas sexuais frequentes durante a puberdade. Recomendei o Gel moussante da gama Sébium da Bioderma® ou o Gel Mousse Purificante da gama Effaclar da La Roche Posay® de manhã e à noite para lavar a pele, eliminar as impurezas e o excesso de sebo^{7 8}. Após esta limpeza, aconselhei a aplicação do Sébium Global da Bioderma® que hidrata e recria biologicamente a produção de sebo da pele⁷. Referi a necessidade do uso diário de protetor solar com fator de proteção solar (FPS) 50+ para peles oleosas, como o Anthelios Anti-Imperfections SPF50+ da La Roche Posay®, mesmo quando não há sol, para evitar o aparecimento de manchas e cicatrizes⁹. Mencionei, ainda, que produtos para o seu rosto devem todos ser isentos de óleo. Caso o acne permaneça sugeri uma consulta no dermatologista ou no médico de família.

Conclusão

O farmacêutico numa farmácia comunitária desempenha um papel fundamental na promoção de saúde pública através do aconselhamento e esclarecimento aquando a dispensa de medicamentos.

Após esta experiência profissional constatei que os farmacêuticos têm um papel fulcral na sociedade e devem valorizar a sua profissão, distinguindo-se dos vendedores de MNSRM e outros produtos de venda livre tanto na sua formação como pelas competências críticas de avaliação farmacoterapêutica. Todos os profissionais de saúde devem ter ciente o bem-estar do doente e, para isso, é fundamental a colaboração entre classes profissionais.

A mudança do paradigma, de estudante para estagiária, permitiu não só consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso de MICF como adquirir novas competências técnicas, científicas e comunicativas. De salientar a importância de uma boa base científica para um bom aconselhamento, sempre tendo em conta possíveis reações adversas e interações medicamentosas, mas, também, a importância de uma boa comunicação de forma clara e precisa.

O atendimento ao público foi uma das melhores experiências do meu estágio, a interação com os utentes e a diversidade de casos que fui confortada foi muito estimulante.

O estágio em farmácia comunitária superou as minhas expectativas, tornando-se uma experiência enriquecedora tanto a nível pessoal como profissional.

Referências Bibliográficas

1. VALORMED – **Quem somos**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>.
2. Serviço Nacional de Saúde – **Programa de troca de seringas**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2016/09/02/programa-de-troca-de-seringas/>.
3. INFARMED I.P. Resumo da Características do Medicamento - **Mycostatin**. (2015). [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=5846&tipo_doc=rcm
4. Farmácias Portuguesas - **Roter Cranberry**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/index.php/catalog/product/view/id/681315/s/roter-cranberry/category/333/>.
5. Lactacyd – **Cuidados íntimos**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.lactacyd.pt/lactacyd/higiene-intima/cuidados-intimos/>.
6. ISDIN - **Higiene Íntima**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/higiene-intima>.
7. Bioderma – **Sebium**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.bioderma.pt/produtos/sebium>.
8. La Roche Posay – **Acne**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.laroche-posay.pt/produtos/necessidade/acne-cnd8487.aspx>.
9. La Roche Posay - **Anthelios**. [Acedido a 12 de agosto de 2019]. Disponível na internet: <https://www.laroche-posay.pt/produtos-cuidados/anthelios/pele-sens%c3%advel-ou-al%c3%a9rgica-ao-sol-r583.aspx>.

Parte III - "A redescoberta do lítio: atualizações na doença bipolar e futuras aplicações terapêuticas"

Resumo

A doença bipolar caracteriza-se por uma alternância entre estados de mania e depressão. O lítio está indicado para o tratamento desta doença e os seus benefícios são relatados desde o século XIX. É o único tratamento que demonstra reduzir o risco de suicídio na doença bipolar. Os seus mecanismos de ação não são totalmente conhecidos, no entanto, sabe-se que tem funções importantes na neuroplasticidade, sobrevivência neuronal, remielinização, regulação de alguns neurotransmissores e ressincronização do ritmo circadiano.

O lítio é absorvido no trato gastrointestinal superior, apresenta uma biodisponibilidade aproximadamente de 100%, não se liga às proteínas plasmáticas, não tem metabolização hepática, o tempo de semi-vida é de aproximadamente um dia e é excretado por via renal. A dose de manutenção é de 0,4 a 1,0 mmol/L, porém deve ser adaptada à idade e condição fisiológica do doente. É recomendado efetuar monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos de lítio para avaliar a eficácia da resposta terapêutica e prevenir toxicidade.

A relação entre a doença bipolar e o lítio foi abordada em alguns estudos científicos recentes e importantes. Verificou-se que o lítio aumenta a integridade da substância branca e cinzenta na doença bipolar, consegue reverter as perdas de volume do hipotálamo e tálamo, e reduz a demência e a idade cerebral estimada.

Atualmente, estão a ser investigadas novas perspectivas terapêuticas nas doenças neurodegenerativas como a doença de Alzheimer, doença de Parkinson e doença de Huntington. Estudos clínicos verificaram que o lítio impede a agregação das α -sinucleína, melhora a função cognitiva e motora e apresenta efeitos anti-oxidantes, neuroprotetores e anti-inflamatórios.

Esta monografia aborda atualizações da terapêutica do lítio na doença bipolar e alguns dos mais recentes estudos científicos sobre os seus efeitos neurobiológicos importantes para o tratamento e prevenção de algumas doenças.

Palavras-chave: Lítio, doença bipolar, doença de Alzheimer, doença de Parkinson, doença de Huntington

Abstract

Bipolar disease is characterized by a transition between manic and depression states. Lithium is specified for the treatment of this disease and its benefits have been reported since the XIX century. It is the only treatment that shows a clear pattern in the reduction of the risk of suicide in bipolar disorder. The associated mechanisms are not fully understood, however, it is known that it has important functions in neuroplasticity, neuronal survival, remyelination, regulation of neurotransmitters and resynchronization of circadian rhythm.

Lithium is absorbed in the upper gastrointestinal tract. It has a bioavailability of approximately 100% and does not bind to plasma proteins. Additionally, lithium does not undergo hepatic metabolization, its half-life time is approximately one day and it is excreted by renal route. The maintenance dose is 0.4 to 1.0 mmol/L, however it should be adapted to the patient's age and physiological condition. Therapeutic monitoring of lithium plasma levels is recommended to assess the efficacy of therapeutic response and to prevent toxicity.

The relationship between bipolar disease and lithium has been analysed in recent and important scientific studies. It was found that lithium increases the integrity of white and gray matter in bipolar disease, reverses volume losses of the hypothalamus and thalamus, and reduces dementia and estimated brain age.

Currently, new therapeutic perspectives are being investigated in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease and Huntington's disease. Clinical studies have found that lithium prevents the aggregation of α -sinuclein, improves cognitive and motor function and shows antioxidant, neuroprotective and anti-inflammatory effects.

This paper work addresses updates on lithium therapy in bipolar disorder and some of the latest scientific studies on its important neurobiological effects regarding to treatment and prevention of some diseases.

Keywords: Lithium, Bipolar Disorder, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Huntington's Disease

Abreviaturas

6-OHDA	6-hidroxidopamina
A β	Peptídeos β -amilóides
ADAS-Cog	Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AF	Anisotropia fracionária
AINE	Anti-inflamatórios não esteróides
Akt	Akt/ β -arrestina2
ARNTL	<i>Aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like</i>
Bcl-2	Proteína linfoma de células B2
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
BMALI	<i>Brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1</i>
Ca ²⁺	ião cálcio
CAG	Citosina, adenina e guanina
CANMAT	Rede Canadense de Transtornos do Humor e Ansiedade
cAMP	Adenosina monofosfato cíclico
CLOCK	<i>Circadian locomotor output cycles kaput</i>
COX	Ciclo-oxigenase
CREB	Proteína de ligação ao elemento de resposta cAMP
CRY	Criptocromo
DA	Doença de Alzheimer
DCL	Défice cognitivo ligeiro
DH	Doença de Huntington
DP	Doença de Parkinson
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido gama-aminobutírico
GDNF	Fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais
GSK-3 β	Glicogénio sintase quinase 3 beta
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMP	Inositol monofostatase
IP3	inositol trifosfato
ISBD	Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares
LCR	Líquido cefalorraquidiano

MCI	Comprometimento cognitivo leve amnésico
MEF	Mania do primeiro episódio
Mg ²⁺	ião magnésio
MPP	l-metil-4-fenilpiridínio
MPTP	l-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina
mPTP	Poros de transição de permeabilidade mitocondrial
NMDA	N-metil-D-aspartato
NRF2	Fator nuclear eritróide 2
NSQ	Núcleo supraquiasmático
OMS	Organização Mundial de Saúde
P53	Proteína tumoral p53
PER	Período
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
PKC	Proteína quinase C
PPA	Proteína precursora amilóide
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SNAT	Serotonina N-acetiltransferase
TSH	Hormona estimulante da tiroide
T3	Triiodotironina
T4	Tiroxina

I. Introdução

O lítio é um catião monovalente e o terceiro elemento da tabela periódica, do grupo dos metais alcalinos. É usado na prática clínica sob a forma de carbonato de lítio (comprimidos ou cápsulas de libertação imediata ou modificada) ou citrato de lítio (solução oral) ¹. Neste momento, encontra-se a decorrer um ensaio clínico registado na *Food and Drug Administration* (FDA) para a administração de sulfato de lítio de libertação prolongada, em doentes intolerantes a tremor causado por carbonato de lítio de libertação imediata (NCT03210480) ².

A partir de 2002, a Organização Mundial de Saúde (OMS) incluiu o carbonato de lítio na sua lista de medicamentos essenciais, a qual enumera os medicamentos mais eficazes e seguros para doenças prioritárias, nomeadamente a doença bipolar, caracterizada por uma alternância entre estados de mania e depressão ^{3 4}. O lítio está indicado em episódios agudos de mania, bem como em terapêutica profilática e de manutenção de mania ⁴.

A terapia do lítio está entre as mais antigas usadas para tratamento psiquiátrico, sendo que os seus benefícios começaram a ser apontados no século XIX ⁵. Por exemplo, Alfred Garrod, em 1847, referiu a utilização de carbonato de lítio para distúrbios metabólicos e gota úrica, presumivelmente associados a uma desregulação do humor, seguido de William Hammond que recorreu a brometo de lítio para o tratamento de mania aguda ^{5 6}. Mais tarde, na Dinamarca, os irmãos Carl e Frederik Lange administraram lítio para o tratamento de distúrbios de humor recorrentes ⁵. Seguiu-se John Cade que em 1949 publicou um artigo onde dava conta que os doentes com crises maníacas melhoraram após tratamento com citrato de lítio e carbonato de lítio ^{5 6}. Finalmente, nas décadas de 50 e 60, Mogens Schou realizou um ensaio clínico randomizado em pacientes com mania, comparando placebo com a terapêutica com lítio, e apontou que este era eficaz na profilaxia de mania e depressão bipolar ^{6 7}. No entanto, estes estudos foram muito criticados e, por isso, a FDA não aprovou o lítio para o tratamento de depressão bipolar, sendo que os Estados Unidos foram dos últimos países a aprová-lo para o tratamento de episódios de mania em 1975 ^{6 8}. Efetivamente, Geddes *et al.* (2004) realizaram uma revisão sistemática através da análise de vários artigos e estudos randomizados, e concluíram que a terapêutica com lítio previne a ocorrência de episódios maníacos mas não o demonstra de forma inequívoca para episódios depressivos ^{9 10}.

É também importante referir que a descontinuação abrupta do lítio leva a um maior risco de recaída ¹⁰. Por norma, os indivíduos com familiares tratados com lítio e com um padrão clássico da doença, ou seja, episódios de mania intercalados por períodos de remissão, toleram bem esta medicação ¹¹. A Rede Canadense de Transtornos do Humor e Ansiedade

(CANMAT) e a Sociedade Internacional para Transtornos Bipolares (ISBD) indicam o lítio como tratamento de primeira linha para a mania. Em alternativa, podem utilizar-se outros estabilizadores de humor como a quetiapina em monoterapia ou em terapia combinada ¹².

Uma das propriedades mais relevantes do lítio é que se trata da única substância ativa que demonstrou reduzir o risco de suicídio em doentes com doença bipolar ¹³. No entanto, a sua prescrição para o tratamento da doença bipolar tem vindo a diminuir devido às alternativas terapêuticas, aos seus efeitos adversos e à estreita margem terapêutica ⁷. Assim, torna-se necessário desafiar esta perceção negativa do lítio através das evidências clínicas da sua eficácia e pela possibilidade de minimizar os seus efeitos adversos ^{14 15}.

Curiosamente, apesar de o lítio ser usado há muito tempo, o seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido. Sabe-se que modula alguns mecanismos celulares, modifica a produção e a renovação de neurotransmissores como a dopamina, o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) e participa na regulação de sistemas biológicos, como o ritmo circadiano ¹¹. Adicionalmente, estudos recentes verificaram que o lítio tem propriedades neuroprotetoras importantes, o que poderá permitir a expansão de opções terapêuticas para as quais é utilizado. Entre essas patologias encontram-se as doenças neurodegenerativas como doença de Alzheimer (DA), a doença de Parkinson (DP) e a doença de Huntington (DH) ^{16 17}.

Sendo assim, a presente monografia tem como principais objetivos demonstrar a atual relevância clínica do lítio na doença bipolar, mas também explorar a possibilidade da sua utilização em outras indicações terapêuticas ainda sob investigação, tais como a DA, DP e DH. Para tal, torna-se necessário compreender, em primeiro lugar, o mecanismo de ação do lítio e a sua farmacocinética, pois são importantes para elucidar a resposta clínica a estas patologias. Durante a realização deste trabalho foi feita a consulta de vários artigos e estudos clínicos, a fim de recolher o máximo de informação científica.

2. Farmacologia do lítio

2.1. Mecanismos de ação

Como referido anteriormente, os mecanismos de ação do lítio não estão totalmente clarificados ⁵. Para uma melhor leitura, esta secção foi dividida em três partes: mecanismos celulares, neurotransmissão e ritmo circadiano.

2.1.1. Mecanismos celulares

Entre os mecanismos de ação celulares atribuídos ao lítio conta-se o seu importante efeito neuroprotetor mediado pela inibição da glicogénio sintase quinase 3 beta (GSK-3 β). A GSK-3 é uma proteína cinase de serina/treonina que possui duas isoformas, GSK-3 α e GSK-3 β , com variações a nível da estrutura nas regiões N- e C-terminal ^{4 16}. A GSK-3 β é a mais abundante no organismo e está envolvida na transcrição genética ^{11 16}. Crê-se que o lítio possa inibir a GSK-3 β por dois mecanismos: impedindo a ligação do ião magnésio (Mg²⁺) à enzima, uma vez que tanto este ião como o lítio têm raios iónicos semelhantes ou, por outro lado, aumentando indiretamente a fosforilação do resíduo serina-9 da GSK-3 β através da fosforilação da proteína quinase B (Akt), mediada pela fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) (Figura 1) ^{4 16}. Como a GSK-3 β inibe a Akt, a inibição da GSK-3 β pelo lítio leva à libertação de Akt do complexo β Arr2/PP2A/Akt e ao aumento da atividade de Akt (Figura 1). Por sua vez, isso conduzirá à inibição de processos apoptóticos e a neuroproteção ⁵.

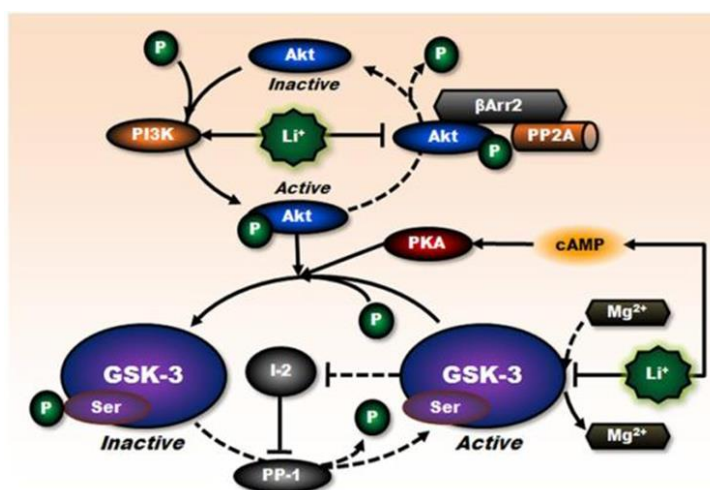


Figura 1. Efeito inibitório do lítio na GSK-3 β . Retirado de CHIU, Chi-Tso; CHUANG, De-Maw (2010) ⁴. Akt, proteína quinase B; β -Arr2, β -arrestina-2; cAMP, adenosina monofosfato cíclico; GSK-3 β , glicogénio sintase quinase 3 beta; I-2, inibidor-2; Li⁺, ião lítio; Mg²⁺, ião magnésio; P, fosfato; PI3K, fosfatidilinositol 3-quinase; PP-1, proteína 1-fosfatase; PKA, proteína quinase A; PP2A, proteína fosfatase 2A; Ser, serina.

A inibição de GSK-3 β também leva à produção de moléculas neurotróficas. Por exemplo, descobriu-se que o tratamento crônico com lítio aumenta os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), uma proteína essencial para o desenvolvimento cortical, plasticidade sináptica e sobrevivência neuronal ⁴. Isto não se verifica durante um tratamento agudo e pode ser a razão para a resposta terapêutica ao lítio na prática clínica se observar apenas após cerca de 7 dias de tratamento ¹⁸. Da mesma forma, constatou-se que o fator neurotrófico derivado da linhagem de células gliais (GDNF) aumenta mediante tratamento com lítio em culturas de astrócitos, o que indica que os efeitos neuroprotetores do lítio não dependem apenas dos neurónios mas também dos astrócitos ¹⁸. Neste contexto, foi efetuado um estudo para medir os níveis de BDNF e GDNF no plasma de 96 indivíduos com doença bipolar ¹⁹. Comparativamente com indivíduos em eutímia ou saudáveis, verificou-se que os níveis de BDNF se encontravam diminuídos durante os episódios de mania ou depressão, enquanto o rácio GDNF/BDNF aumentou em episódios de mania ¹⁹. Além disso, observou-se que os níveis de BDNF se correlacionaram positivamente com os níveis de lítio, ao passo que os níveis de GDNF se correlacionaram positivamente com o lítio na mania, mas negativamente na eutímia ¹⁹. Isso revela que dependendo dos episódios de mania ou eutímia, o lítio tem diferentes efeitos sobre os fatores neurotróficos BDNF e GDNF ¹⁹.

Outro efeito relacionado com a inibição da GSK-3 β prende-se com a redução de moléculas pró-inflamatórias e metabolismo oxidativo associado a excitotoxicidade ^{11 16}. A transmissão de dopamina em excesso provoca excitotoxicidade através da produção espécies reativas de oxigénio (ROS) ²⁰. O tratamento crônico com lítio reduz o *stress* oxidativo e ROS através do aumento da glutathione antioxidante no estriado e córtex pré-frontal, revertendo a disfunção da metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN), bem como a disfunção mitocondrial ^{20 21}.

A ação anti-inflamatória e neuroprotetora do lítio passa igualmente pela prevenção da apoptose no hipocampo ¹¹. Sabe-se que a GSK-3 β regula o poro de transição de permeabilidade mitocondrial (mPTP) que pode desencadear a morte celular em condições de *stress* oxidativo ²². Ao impedir a translocação de GSK-3 β para as mitocôndrias, o lítio suprime a abertura mediada por mPTP e a apoptose ²². Por outro lado, o lítio também atenua a expressão da proteína tumoral p53 (P53) que sinaliza as células para apoptose após dano no ADN por *stress* oxidativo (Figura 2) ²³. Desta forma, promove a sobrevivência neuronal ²³. Outro dos mecanismos de regulação da apoptose ocorre na sequência da administração crónica de lítio e implica o aumento da proteína linfoma de células B2 (Bcl-2) em astrócitos ²⁴.

Por último, é de salientar que a inibição da GSK-3 β é importante para a reparação da integridade da bainha de mielina dos axónios na substância branca dos indivíduos com doença bipolar. De facto, o lítio estimula a remielinização necessária para a neuroprotecção e neuroplasticidade através da proteína de ligação ao elemento de resposta adenosina monofosfato cíclico (cAMP), designada CREB, e de β -catenina. Isso levará ao crescimento, ramificação neuronal e remodelação da actina das dendrites ¹¹.

Ainda no âmbito dos mecanismos celulares, torna-se importante referir sistemas de segundos mensageiros que também contribuem para a ação terapêutica do lítio.

O lítio inibe a inositol monofosfatase (IMP) devido à competição pela ligação reversível do Mg²⁺ ^{5 16}. Por sua vez, a inibição da IMP leva à redução do inositol trifosfato (IP3) que é importante na regulação de processos homeostáticos como o processo de autofagia (Figura 2) ¹⁶. Consequentemente, ao travar a IMP, o lítio induz a autofagia necessária para a degradação de proteínas e organitos mutantes, alguns dos quais associados à neurodegeneração ¹⁶.

A proteína quinase C (PKC) é outro dos segundos mensageiros inibidos pelo lítio, via inibição da GSK-3 β ²⁵. A inibição da PKC promove uma neuroplasticidade reparadora após hiperexcitação dopaminérgica e pensa-se que este seja um dos principais mecanismos de ação do lítio ²⁵. É igualmente através deste processo que o lítio é considerado um regulador da expressão de corticotrofinas nas glândulas supra-renais ²⁶.

A homeostase do ião cálcio (Ca²⁺) é importante para a manutenção do funcionamento celular durante a neurotransmissão excitatória ²⁷. Na doença bipolar há uma alteração da homeostase do Ca²⁺ que leva à apoptose ²⁷. Assim sendo, o lítio suprime a ativação das vias pró-apoptóticas dependentes de Ca²⁺ (Figura 2) ²⁷. Além de uma desregulação na dinâmica do Ca²⁺, crê-se que na doença bipolar também ocorre uma hiperexcitação dos neurotransmissores que leva à redução da sensibilidade a cAMP ^{4 11}. Nesse sentido, o lítio repõe a sensibilidade a cAMP e, por isso, aumenta a transcrição de genes dependentes de CREB ^{4 11}. Como referido anteriormente, a CREB tem um papel fundamental na neuroplasticidade e neuroprotecção ¹¹.

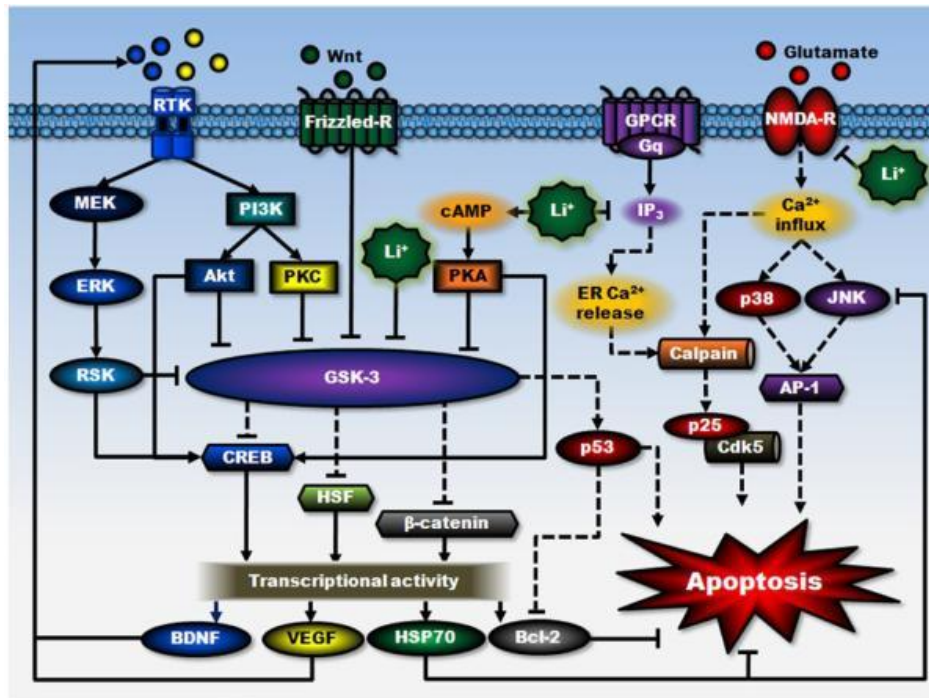


Figura 2. Mecanismos dos efeitos neuroprotetores do lítio. Retirado de CHIU, Chi-Tso; CHUANG, De-Maw (2010) ⁴. Akt, proteína quinase B; AP-1, proteína ativadora-1; Bcl-2, linfoma de células B 2; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; Ca²⁺, íon cálcio; cAMP, adenosina monofosfato cíclico; Cdk5, quinase dependente de ciclina 5; CREB, proteína de ligação ao elemento de resposta ao AMP cíclico; ERK, cinase regulada por sinal extracelular; Frizzled-R, recetor Frizzled; GPCR, recetor acoplado a proteína G; GSK-3β, glicogénio sintase quinase 3 beta; Gq, proteína Gq; HSF, fator de choque térmico; HSP70, proteína de choque térmico; IP₃, inositol trifosfato; JNK, jun quinase N-terminal; Li⁺, íon lítio; MEK, MAP cinase quinase; NMDA-R, recetor NMDA; p25, proteína 25; p38, proteína 38; p53, proteína 53; PI3K, fosfatidilinositol-3-quinase; PKA, proteína quinase A; PKC, proteína quinase C; RSK, S6 quinase ribossômica; RTK, recetor tirosina quinase; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; Wnt, via de sinalização da Wnt.

2.1.2. Neurotransmissores

Além de afetar vários mecanismos celulares, sabe-se que o lítio regula diversos neurotransmissores, entre os quais a dopamina e o glutamato, o GABA, a acetilcolina e a glicina ¹¹.

Por exemplo, verificou-se que o lítio impede a libertação excessiva de dopamina no córtex pré-frontal de murganhos ²⁸. A estimulação por dopamina inativa a Akt pela formação do complexo βArr2/PP2A/Akt que resulta na ativação de GSK-3β ²⁹. Ao inibir a libertação de dopamina, o lítio conduz à ativação da Akt e inibe a GSK-3β ²⁹.

O glutamato é um neurotransmissor excitatório que provoca excitotoxicidade nos neurónios corticais mediada por recetores NMDA (N-metil-D-aspartato) e está implicado em várias doenças neurodegenerativas ^{30 31}. O tratamento crónico com lítio diminui os níveis de

glutamato através da diminuição da fosforilação dos recetores NMDA no córtex pré-frontal, inativando-os ^{30 31}. Sugere-se, assim, que o lítio tem efeitos neuroprotetores contra a excitotoxicidade ³¹.

Para terminar, é importante salientar que o lítio poderá afetar a neurotransmissão de acetilcolina e glicina ¹¹. Jing *et al.* (2008) verificaram que em condições de apoptose, a GSK-3 β induz a expressão de acetilcolinesterase, a enzima responsável pela inativação de acetilcolina em sinapses colinérgicas ³². Depois da atividade da GSK-3 β ser inibida pelo lítio, a sobre-regulação da atividade de acetilcolinesterase foi bloqueada ³². Adicionalmente, Jimenez *et al.* (2015) avaliaram a influência da GSK-3 β na modulação dos recetores de recaptção de glicina, tendo observado uma diminuição dos níveis dos recetores de glicina tipo 1 e um aumento dos níveis de recetores de glicina tipo 2 ³³. Estes efeitos foram antagonizados pelo lítio ao inibir a GSK-3 β ³³.

2.1.3. Ritmo circadiano

O ritmo circadiano é um sistema endógeno, coordenado pelo núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo ³⁴. Fatores ambientais como a luz do sol, temperatura e atividade física ajudam a sincronizar o relógio central ³⁴. O hipotálamo recebe informação sobre o fotoperíodo através da retina que faz parte da chamada via retino-hipotalâmica ³⁴. No NSQ, o *aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator-like* (ARNT), também designado *brain and muscle aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator like protein 1* (BMAL1), e o *circadian locomotor output cycles kaput* (CLOCK) ativam de vários genes-relógio como período (PER) 1 e 2 e criptocromo (CRY) 1 e 2. Estes genes regulam o ritmo circadiano ^{34 35}. Quando há acumulação de PER e CRY dá-se um *feedback* negativo, inibindo a sua transcrição ^{34 35}.

O tratamento crónico com lítio melhora a resincronização do ritmo circadiano através da modelação da expressão de genes-relógio ^{34 35}. O lítio inibe a GSK-3 β , a qual fosforila várias proteínas dos genes-relógio como BMAL1, CLOCK, CRY2, PER2 ³⁵.

Os ritmos do NSQ regulam e estimulam a biossíntese e a liberação de hormonas e peptídeos, entre as quais a melatonina que promove o sono ³⁴. A síntese da melatonina localiza-se na glândula pineal e depende da serotonina N-acetiltransferase (SNAT) ³⁴. Pensa-se que o tratamento crónico com lítio possa influenciar a sensibilidade à luz e a secreção de melatonina ao suprimir o pico de atividade da SNAT ³⁴.

Por outro lado, os indivíduos com padrões anormais de sono-vigília apresentam alterações no NSQ. O lítio, ao atuar no NSQ, prolonga o período do ritmo circadiano e normaliza estes padrões ³⁶.

Em suma, sabe-se que o lítio exerce efeitos cronobiológicos importantes na ressincronização do ritmo circadiano, no entanto, o seu mecanismo de ação não está totalmente compreendido.

2.2. Farmacocinética e monitorização terapêutica

O lítio, ao ser administrado oralmente, é absorvido no trato gastrointestinal superior, principalmente por difusão passiva (Tabela 3)^{1,9}. A absorção é retardada pela presença de alimentos no estômago e a biodisponibilidade varia de 80 a 100% (Tabela 3)^{1,9}. Atinge a sua concentração sérica máxima após 1 a 2 horas em formas farmacêuticas de libertação imediata e 4 a 5 horas em libertação prolongada^{1,9}. Por isso, as formas de libertação imediata são geralmente administradas três vezes por dia, a seguir às refeições, e as de libertação prolongada em apenas uma ou duas tomas diárias. A libertação prolongada é vantajosa, uma vez que aumenta a adesão à terapêutica⁹.

O volume de distribuição do lítio está entre 0,7 e 1 L/kg e a ligação às proteínas plasmáticas é insignificante (Tabela 3)⁹. Foi observado um atraso no acesso do lítio à biofase (cérebro), visto que os picos de concentração nesta matriz biológica só foram obtidos cerca de 24 horas após a sua administração oral (Tabela 3)¹. Além disso, o tempo de semi-vida do lítio no sistema nervoso central é 6-12 horas mais longo do que no plasma¹. Um estudo recente por Luo *et al.* (2018) indica que o transporte de lítio através da barreira hematoencefálica é mediado por transportadores de sódio presentes na membrana de células endoteliais cerebrais³⁷. Contudo, são necessários estudos adicionais para compreender as implicações desta descoberta³⁷.

O lítio é excretado quase exclusivamente no rim e não há metabolização hepática (Tabela 3)⁹. As concentrações plasmáticas são muito dependentes da função renal e variam, por exemplo, com a idade, a desidratação, o balanço de sódio e a hemodinâmica¹. O tempo de semi-vida é aproximadamente de 24 horas em indivíduos com função renal normal, no entanto, em idosos ou doentes com insuficiência renal pode ser 48 horas ou mais (Tabela 3)

³⁸.

Tabela 3. Absorção, distribuição, metabolização e excreção do lítio.

Etapa	Observações
Absorção	<ul style="list-style-type: none">• Trato gastrointestinal superior• Biodisponibilidade 80 a 100%
Distribuição	<ul style="list-style-type: none">• 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	<ul style="list-style-type: none">• Não há metabolização hepática
Excreção	<ul style="list-style-type: none">• Renal• Tempo de semi-vida aproximadamente 24h (função renal normal)

Normalmente, a dose de manutenção de lítio na doença bipolar, segundo o Prontuário Terapêutico, é de 0,4 a 1,0 mmol/L dado que valores superiores a 1,2 mmol/L podem ser tóxicos e superiores a 2,0 mmol/L podem ser fatais^{39 40}. Porém, estes valores são gerais e não estão adaptados à idade ou à condição fisiológica do doente^{38 41 42}. Por exemplo, a dose recomendada em idosos deve ser mais baixa, porque geralmente apresentam uma diminuição da excreção renal que pode levar a níveis séricos de lítio mais elevados e, conseqüentemente, a um aumento dos efeitos adversos e toxicidade³⁸. Foi realizado um estudo por Shulman *et al.* (2019), usando o método Delphi, com o objetivo de obter consenso a nível da dose terapêutica³⁸. Neste estudo participaram 25 especialistas de 9 países e concluiu-se que a dose recomendada para indivíduos entre 60 e 79 anos é de 0.4-0.8 mmol/L e 0.4-0.7 mmol/L para idosos acima de 80 anos, no entanto, não houve acordo relativamente ao número de tomas diárias (uma ou duas)³⁸. Salientaram a importância de realizar exames à função renal a cada 3 ou 6 meses, testes metabólicos e endócrinos semestrais, e testes hematológicos anuais³⁸. Estes autores recomendaram aos laboratórios a utilização de uma gama terapêutica separada para os níveis séricos de lítio na terapêutica de manutenção de idosos com doença bipolar³⁸. Por outro lado, Findling *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico, randomizado e duplo-cego em crianças e adolescentes com doença bipolar, com idades compreendidas entre os 7 e os 17 anos, comparando o lítio ($n = 53$) com placebo ($n = 28$), durante 8 semanas. Após uma toma única de 600 mg quando o peso era inferior a 30 Kg, ou 900 mg quando o peso era superior, concluíram que a eficácia do lítio nesta faixa etária é semelhante à dos adultos, se o

peso for tido em consideração^{43 44}. Efetivamente, os efeitos adversos mais frequentes foram vômitos, náuseas e cefaleias⁴⁴. Contudo, como não há informação suficiente sobre a segurança deste tratamento em crianças e adolescentes, não é recomendada a sua administração nesta faixa etária pelas autoridades competentes⁴⁵. Ainda assim, as *guidelines* da *International Society for Bipolar Disorders* sugerem a utilização de lítio em primeira linha para o tratamento agudo de mania e para terapêutica de manutenção, e em segunda linha para tratamento agudo de depressão bipolar generalizada em crianças e jovens¹².

Durante a gravidez, e principalmente no primeiro trimestre, o lítio deve ser evitado e substituído por antipsicóticos, nomeadamente clozapina^{12 42}. Porém, esta descontinuação deve ser lenta para evitar recaídas como comprovado num estudo longitudinal que concluiu que o risco de ocorrência para a descontinuação abrupta foi de 50% em duas semanas e na descontinuação gradual foi necessário vinte e duas semanas para atingir o mesmo risco de ocorrência^{42 46}. No período pós-parto, 66% das mulheres com doença bipolar que não tomaram medicação tiveram recaídas, enquanto apenas 23% das que tomaram medicação profilática tiveram recaídas⁴⁷. Isso sugere que o tratamento para a doença bipolar durante a gravidez diminui a probabilidade de desenvolver um episódio em pós-parto^{12 47}. A amamentação deve ser evitada uma vez que o lítio é excretado pelo leite materno^{12 42}.

No que respeita a efeitos adversos, sabe-se que o lítio influencia a hormona estimulante da tiróide (TSH), a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3), havendo, por isso, risco de hipotireoidismo^{41 45}. Também pode causar aumento de peso, provocar desequilíbrio hidroeletrólítico e prolongar o intervalo QT corrigido^{17 41 42}. Por essa razão, antes e durante o tratamento devem ser monitorizados os níveis de ureia e creatinina; TSH, T3 e T4; o peso, perímetro abdominal e índice de massa corporal; e a função cardíaca^{7 41 42}. A intoxicação por este fármaco pode levar a alterações no sistema nervoso central, como estado de confusão, tremor, disartria, ataxia nistagmo, fasciculações, fibrilações e mioclonia e polineuropatia; gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia; renais, como poliúria, polidipsia e diabetes insipidus; e cardiovasculares, como arritmia e pressão arterial baixa. Também pode ocorrer síndrome de desconforto respiratório e alterações na termorregulação⁴¹. Adicionalmente, a toma de lítio está contra-indicada em indivíduos com insuficiência renal grave, insuficiência cardíaca, doença de Addison, e na síndrome de Brugada ou em doentes com antecedentes familiares desta doença⁴².

Pelos motivos acima referidos, é fortemente recomendado efetuar monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos de lítio. Os níveis séricos de lítio devem ser monitorizados entre o quarto e o sétimo dia no início do tratamento, semanalmente, até os valores

estabilizarem e semestralmente com valores estáveis, para avaliar a eficácia da resposta terapêutica e prevenir toxicidade ^{11 17 42}. Não está estabelecido o tempo para a estabilização da terapêutica com lítio, o que se deve, provavelmente, à heterogeneidade de mecanismos de ação, mas também pode ser influenciado por fatores psicológicos e genéticos ^{5 7}.

É de salientar as interações medicamentosas com diuréticos, medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) que podem diminuir a excreção do lítio do organismo levando a toxicidade ^{5 38}. Os diuréticos tiazídicos aumentam as concentrações do lítio e a diminuição da depuração ⁴⁸. Nos túbulos renais a reabsorção do lítio e do sódio é competitiva, e assim, o bloqueio do transporte de sódio provocado pelo diurético tiazídico leva a um aumento do lítio ⁴⁸. Os diuréticos da alça não têm efeitos nos níveis séricos do lítio ⁴⁸. As diferenças no efeito destes dois diuréticos são no local de ação. Enquanto os diuréticos tiazídicos atuam no túbulo distal através da inibição da reabsorção de sódio e pelo aumento compensatório da reabsorção de sódio e lítio no túbulo proximal, nos diuréticos da alça de Henle a reabsorção distal de lítio é mínima e não há aumentos compensatórios no transporte de lítio ⁴⁸. Apesar destas conclusões não é recomendado o uso simultâneo de diuréticos a alça com lítio pois pode provocar toxicidade ⁴⁹. Os AINE reduzem a depuração média do lítio, aumentando os seus níveis séricos ⁵⁰. Adicionalmente, os AINE inibem a síntese de prostaglandinas pelo bloqueio da enzima ciclo-oxigenase (COX) ⁵⁰. A inibição das prostaglandinas provoca a redução do fluxo das artérias renais por vasoconstrição, diminuindo a taxa de filtração glomerular e, conseqüentemente, a redução da depuração do lítio. Outra explicação é porque a redução de prostaglandinas promove a reabsorção renal do lítio e do sódio, diminuindo a sua excreção ⁵⁰. Por último, os IECA impedem a conversão da angiotensina I a angiotensina II o que leva a uma diminuição da produção de aldosterona reduzindo a reabsorção de sódio ¹. A diminuição da angiotensina II provocado pelos IECA provoca vasodilatação e diminuição da taxa de filtração glomerular ^{1 51}. A taxa de filtração glomerular tem grande importância, uma vez que o lítio é excretado nos rins ⁵¹. Sendo assim, a combinação do lítio com estes fármacos pode diminuir a sua excreção e aumentar a sua concentração sérica. Caso não haja alternativa terapêutica é necessário um ajuste de dose para prevenir a toxicidade.

3. Atualizações terapêuticas na doença bipolar

A doença bipolar afeta cerca de 1 a 4% da população mundial e está entre as doenças psiquiátricas mais incapacitantes ^{34 52 53}. Como mencionado anteriormente, esta doença é caracterizada por episódios de mania, depressão e eutimia, ou seja, estabilidade de humor ¹¹.

Pode ser dividida em doença bipolar tipo I, quando estão presentes episódios de mania e de depressão; e doença bipolar tipo II com episódios de depressão e hipomania ¹³. A mania caracteriza-se por um aumento da atividade, pensamentos rápidos, menor necessidade de sono, discurso acelerado e maior distração. Nesta fase pode haver, também, delírios e alucinações auditivas, assim como surtos de gastos monetários e atividade sexual promíscua ⁵⁴. Na fase depressiva, os doentes apresentam tristeza, apatia, cansaço, alterações de apetite, sentimento de culpa, dificuldade de concentração e insónia. Adicionalmente, são também frequentes pensamentos de suicídio ⁵⁴.

Esta doença está relacionada com alterações neuroanatômicas na região frontal subcortical e pré-frontal límbica do cérebro causadas por uma desregulação das interações neurogliais, diminuição do BDNF e disfunção mitocondrial no hipocampo. Por outro lado, a disfunção mitocondrial conduz a um metabolismo oxidativo anormal, provocando alterações no ADN e conseqüentemente, a apoptose neuronal ^{41 55}. Outro aspeto observado prende-se com um encurtamento dos telómeros em doentes com doença bipolar que se associa ao *stress* oxidativo ⁴¹. Por último, constata-se que indivíduos com doença bipolar apresentam baixos níveis de N-acetil-aspartato, um marcador de integridade neuronal no córtex pré-frontal ⁴. Estes doentes apresentam atrofia neuronal, redução da densidade celular em várias regiões cerebrais e do volume de algumas áreas cerebrais ⁴.

Como referido, os mecanismos de ação do lítio não são totalmente compreendidos. Na Tabela 4, apresentam-se estudos recentes importantes sobre a ação do lítio na doença bipolar.

Tabela 4. Estudos recentes da ação do lítio na doença bipolar.

Autor e ano	Número de pacientes/controlo	Principais conclusões
Zung et al. (2016) ⁵⁶	57/22	Aumento do volume do hipocampo esquerdo em doentes com doença bipolar tratados com lítio quando comparado os controlos
Hibar et al. (2016) ⁵⁷	1710/2594	Redução nos volumes do hipocampo e tálamo e aumento dos ventrículos laterais em indivíduos com doença bipolar comparado com os controlos
	535/845	Indivíduos tratados com lítio apresentaram um volume talâmico maior comparado com os não tratados com lítio
Berk et al. (2017) ⁵⁸	39/20	O lítio é mais eficaz do que a quetiapina no retardamento da redução do volume de substância branca
Hibar et al. (2018) ⁵³	2447/4056	O tratamento com lítio aumenta da espessura cortical e do volume de substância cinzenta
Necus et al. (2019) ⁵²	29/16	O lítio está associado a um aumento na integridade da substância branca
Gestel et al. (2019) ⁵⁹	84/45	Redução de demência e da idade cerebral estimada em doentes com doença bipolar tratados com lítio

No primeiro estudo foi comparado o volume do hipocampo de 30 pacientes com doença bipolar tratados com lítio (pelo menos há 1 ano), 27 pacientes com doença bipolar não tratados com lítio (pelo menos há 8 meses) e 22 controlos saudáveis ⁵⁶. Este estudo foi realizado por Zung et al. (2016) em idosos a partir dos 60 anos ⁵⁶. Foi observado, por ressonância magnética, um maior volume no hipocampo esquerdo nos pacientes tratados com lítio quando comparados com pacientes que não eram tratados com lítio, mas uma redução no volume do hipocampo destes últimos quando comparados com os controlos saudáveis ⁵⁶. Estes resultados sugerem que o lítio possa influenciar o volume do hipocampo apresentando efeitos neuroprotetores contra as lesões celulares ⁵⁶.

Hibar et al. (2016) elaboraram um estudo com a finalidade de avaliar o volume do hipotálamo, tálamo e ventrículos através de ressonância magnética ⁵⁷. Registou-se uma redução nos volumes do hipocampo e tálamo e um aumento dos ventrículos laterais em indivíduos

com doença bipolar, comparado com os controlos saudáveis ⁵⁷. Por outro lado, foram comparados pacientes que tomavam lítio ($n = 535$) com pacientes que não tomavam ($n = 845$). Os indivíduos tratados com lítio tinham um volume talâmico maior quando comparado com os não tratados com lítio ⁵⁷.

Um estudo randomizado foi realizado por Berk *et al* (2017) em 39 indivíduos com mania do primeiro episódio (MEF), dos quais 19 eram tratados com quetiapina (dosagem até 800 mg por dia) e 20 com lítio (concentração sérica de 0,6 mmol/L) e 20 indivíduos controlo ⁵⁸. Foi avaliado o volume da substância cinzenta e branca por ressonância magnética estrutural em três momentos (linha de base e após 3 e 6 meses) nos doentes, e para indivíduos controlo apenas em dois momentos (linha de base e 6 meses) ⁵⁸. Demonstrou-se que os pacientes com MEF apresentavam menor volume de substância cinzenta (nomeadamente no córtex orbito-frontal, córtex cingulado anterior, giro frontal inferior e cerebelo) e branca (cápsula interna bilateralmente) em comparação com indivíduos saudáveis ⁵⁸. Este estudo também mostrou que o lítio é mais eficaz do que a quetiapina a retardar a progressão da redução do volume de substância branca ⁵⁸.

Posteriormente, realizou-se um estudo transversal por Hibar *et al.* (2018) para avaliar a espessura da substância cinzenta cortical e as medidas cerebrais com 6503 indivíduos (2447 pacientes com doença bipolar e 4056 controlos saudáveis) por ressonância magnética. Verificou-se um aumento da espessura cortical e do volume de substância cinzenta associadas ao tratamento com lítio ⁵³.

Neste contexto, Necus *et al.* (2019) efetuaram um estudo para determinar a relação entre o tratamento com lítio e a integridade da substância branca ⁵². Foram observados 29 participantes com doença bipolar, dos quais 12 eram tratados com lítio a longo prazo e 17 com outros tratamentos de manutenção, e 16 controlos saudáveis ⁵². Recorreram a anisotropia fracionária (AF), considerada uma medida da integridade da substância branca, e por isso, uma redução de AF na substância branca corresponde à desmielinização e lesão axonal ⁵². A AF de substância branca é maior em pacientes tratados com lítio comparado com doentes tratados com outros fármacos, concluindo-se que o lítio pode estar relacionado com uma maior integridade da substância branca ⁵². Também se verificou que o lítio previne a diminuição no volume de substância branca ao longo do tempo, quando comparado com outros tratamentos de manutenção ⁵².

Em indivíduos com doença bipolar observam-se alterações neuroestruturais que provocam um envelhecimento acelerado no cérebro, o qual aumenta com o decurso da doença ⁵⁹. Pelo contrário, crê-se que o tratamento com lítio diminui o envelhecimento

cerebral e o risco de demência. Para comprovar isso, realizou-se um estudo por Gestel *et al.* (2019) com 84 indivíduos com doença bipolar (41 tratado com lítio e 43 tratados com outros fármacos) e 45 indivíduos controle⁵⁹. De forma a verificar os efeitos do lítio na redução da demência foi calculada a BrainAGE, que é a diferença entre a idade cerebral estimada e a idade real⁵⁹. Conclui-se que a BrainAGE e a idade cerebral estimada foram maiores em pacientes não tratados com lítio do que em indivíduos tratados com lítio ou controle⁵⁹.

Resumindo, através destes estudos foi possível constatar que a redução da espessura cortical é tanto maior quanto maior for a duração da doença bipolar⁵³. No entanto, esta redução não é específica da doença bipolar e verifica-se também em distúrbios relacionados, como a esquizofrenia e a depressão maior⁵³. Sabe-se que há uma perda progressiva da substância cinzenta no córtex na doença bipolar, contudo, o tratamento com lítio aumenta a espessura cortical, possivelmente através de um efeito neurotrófico na substância cinzenta⁵³⁵⁸. Por outro lado, verificou-se também uma melhoria da integridade da substância branca associada ao tratamento com lítio, mostrando um aumento do volume no córtex, no hipocampo e na amígdala em pacientes com doença bipolar⁵²⁵⁸. Por esta razão, sugere-se que o lítio protege contra a desmielinização e melhora a remielinização⁵²⁵⁸. Adicionalmente, foi observado que o hipocampo, o tálamo e a amígdala diminuem de volume com a progressão da doença bipolar e demonstrado que o lítio tem efeitos neurotróficos no hipocampo e no tálamo⁵⁷. Este composto pode reverter as perdas de volume do hipotálamo na doença bipolar, protegendo-o contra lesões celulares⁵⁶. Não houve diferenças significativas das alterações estruturais cerebrais entre os pacientes com doença bipolar tipo I e tipo II⁵⁷. No último estudo foi comprovado que lítio melhora o funcionamento cognitivo e diminui a discrepância entre o envelhecimento cerebral e a idade cronológica⁵⁹. Confirmou-se, assim, que este apresenta feitos neuroprotetores⁵⁹.

Pelas razões acima referidas, é possível afirmar que o tratamento com lítio pode resultar em efeitos neuroprotetores na morfologia cerebral, aumentando a sobrevivência neuronal alterada na doença bipolar. Comprovou-se que este composto não atua apenas como estabilizador de humor, mas também poderá ser usado como tratamento profilático contra o declínio cognitivo e demência. Efetivamente, estão a ser estudadas novas aplicações terapêuticas para o lítio no tratamento de lesões neuronais agudas e nas doenças neurodegenerativas.

4. Indicações terapêuticas para além da doença bipolar

4.1. Doença de Alzheimer

A DA caracteriza-se por demência, perda progressiva de memória, alterações na linguagem, desorientação, psicose, perturbações do humor, agitação e alterações da personalidade⁶⁰. As principais alterações neuropatogénicas são as placas senis e emaranhados neurofibrilares⁶⁰. As placas senis, constituídas por peptídeos β -amilóides ($A\beta$), são as primeiras alterações desta doença. Estes peptídeos são gerados a partir de um fragmento da proteína precursora amilóide (PPA)⁶⁰. Existem dois tipos de $A\beta$, um de cadeia mais longa, a $A\beta_{42}$, e uma espécie mais curta, a $A\beta_{40}$ ⁶⁰. Inicialmente a $A\beta_{42}$ acumula-se levando à deposição amilóide⁶⁰. O $A\beta$ causa inflamação e aumenta a produção de radicais livres, provocando alterações neuronais⁶⁰. Não se sabe a causa desta acumulação, mas acredita-se que é resultante de uma disfunção do metabolismo da PPA⁶⁰. A acumulação de emaranhados neurofibrilares no cérebro é outra característica desta doença, resultante de uma hiperfosforilação da proteína de ligação a microtúbulos, chamada a proteína tau^{4 60}. A hiperfosforilação da tau provoca neurodegeneração e por isso, quanto mais avançado for o estado da doença, mais emaranhados tau existem no cérebro^{60 61}.

Na terapia atual da DA são usados inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, rivastigmina e galantamina) e antagonistas do recetor NMDA (memantina)^{4 62}. Na DA observa-se perda colinérgica e por isso, uma das estratégias terapêuticas é a inibição das enzimas responsáveis pela hidrólise de acetilcolina, a acetilcolinesterase, aumentando a concentração deste neurotransmissor para a transmissão sináptica^{60 63}. A memantina, normalmente prescrita juntamente com os inibidores da acetilcolinesterase, é um antagonista não competitivo do recetor NMDA^{62 64}. Os recetores NMDA são canais iónicos controlados pelo neurotransmissor glutamato⁶⁴. Na DA há uma libertação excessiva de glutamato e a memantina bloqueia este neurotransmissor e preserva os recetores NMDA necessários para a memória e aprendizagem^{64 65}.

Alguns estudos pré-clínicos e clínicos mostram que o BDNF está diminuído em doentes com DA⁶⁶. Como mencionado anteriormente, esta proteína está envolvida na sobrevivência, diferenciação e plasticidade sináptica no sistema nervoso central⁴. O lítio induz o BDNF e inibe a atividade da GSK-3 envolvida na hiperfosforilação da proteína tau associada aos microtúbulos, um dos constituintes dos emaranhados neurofibrilares, e também das placas amilóides⁴.

A autofagia é um processo importante para degradar proteínas mutantes, algumas associadas à neurodegeneração, e organelos danificados através de lipossomas ^{4 16}. O lítio é considerado um indutor da autofagia, importante para os efeitos neuroprotetores das doenças neurodegenerativas ¹⁷. Como referido anteriormente, o lítio inibe a IMP e é através deste mecanismo que induz a autofagia ⁴.

Seguidamente serão apresentados estudos clínicos que demonstram o potencial do lítio para o tratamento de DA.

Hampel *et al.* (2019) efetuaram um ensaio clínico randomizado e duplo-cego com 71 doentes com DA, aos quais foi administrado lítio ($n = 33$) ou placebo ($n = 38$) ⁶⁷. Observaram a proteína tau fosforilada, a atividade da GSK-3 β e as concentrações de A β 42, principal composto das placas senis, durante 10 semanas ⁶⁷. Verificaram que não houve alterações destes valores ao longo do estudo, bem como do desempenho cognitivo conforme a Escala de Avaliação da Doença de Alzheimer - Subescala Cognitiva (ADAS-Cog) ⁶⁷. A ADAS-Cog é uma escala de 0 a 70 que mede o declínio da cognição, como por exemplo, a linguagem, a orientação, o desempenho em tarefas simples, a memória, o reconhecimento de palavras, a nomeação de objetos e a capacidade de seguir as ordens indicadas ⁶⁰. Este estudo foi inconclusivo e uma das razões apontadas foi o curto período do mesmo ⁶⁷.

Por outro lado, Forlenza *et al.* (2011) realizaram um estudo clínico randomizado e duplo-cego com 45 idosos com défice cognitivo ligeiro (DCL). A 24 idosos foi administrado lítio (concentração sérica 0,25-0,5 mmol/L) durante um ano e a 21 idosos foi administrado placebo. Concluíram que houve melhoria na ADAS-Cog, nomeadamente na memória, atenção e função cognitiva, bem como uma redução da concentração de proteína tau fosforilada no líquido cefalorraquidiano (LCR) ^{16 68}.

Outro ensaio randomizado de Forlenza *et al.* (2019) incluiu 61 idosos com comprometimento cognitivo leve amnésico (MCI), condição clínica associada a alto risco de DA ⁶⁹. Foi administrado lítio (concentração sérica 0,25-0,5 mmol/L) a metade dos participantes e placebo aos restantes, durante dois anos, tendo sido acompanhados por mais dois anos. Os idosos tratados com lítio apresentaram melhores resultados nos testes de memória e atenção após dois anos e um aumento dos níveis de peptídeo A β 42 no LCR após 3 anos ⁶⁹.

Atualmente não existe nenhum fármaco capaz de curar a DA ou alterar a progressão de demência da doença, apenas melhoram sintomas como o estado de alerta e a memória ⁶². O tratamento com lítio a longo prazo aparenta apresentar efeitos neuroprotetores, atenuar o declínio cognitivo e modificar os biomarcadores do LCR relacionados com a DA. Todavia, é

necessário efetuar mais ensaios clínicos para reforçar as evidências de eficácia e esclarecer os seus os mecanismos de ação ^{16 69}.

4.2. Doença de Parkinson

A DP é uma doença neurodegenerativa, que ocorre maioritariamente a partir dos 65 anos. Esta doença é provocada por dois processos: a perda de neurónios dopaminérgicos, principalmente na substância nigra; e pela formação de agregados de uma proteína mutante chamados de corpos de Lewy constituídos por α -sinucleína ⁴. Os sintomas da DP devem-se à perda de dopamina e caracterizam-se, principalmente, por tremor de repouso, bradicinesia e rigidez muscular. Porém, também se podem observar distúrbios do sono, obstipação, disartria, disfonia, disfagia e incontinência urinária ^{4 70}. A etiologia é desconhecida, mas poderá estar relacionada com fatores genéticos, nomeadamente no gene que codifica a proteína pré-sináptica α -sinucleína, e com a exposição a certas substâncias químicas, como pesticidas e metais pesados ⁷⁰. Uma vez que é a redução de dopamina que provoca os sintomas, a terapêutica atual da DP baseia-se na reposição dos níveis deste neurotransmissor ⁷¹. Esta terapêutica consiste na levodopa (percurso da dopamina), nos agonistas da dopamina (estimulam os recetores da dopamina) e nos inibidores da monoamina oxidase B (reduzem o metabolismo da dopamina) ⁷¹.

Em modelos animais usam-se várias neurotoxinas para causar sintomas de DP, como rotenona, 6-hidroxidopamina (6-OHDA), 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP) e o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina (MPTP) ^{4 70 72}. No modelo animal com MPP/MPTP e na linha celular SH-SY5Y mostrou-se que a GSK-3 β é ativada na presença de α -sinucleína, apesar de o mecanismo ainda não estar esclarecido ⁷³. Por isso, foi sugerido que a ativação da GSK-3 β pudesse ocorrer através da autofosforilação com o auxílio de proteínas chaperonas ⁷³. Estas proteínas têm uma semelhança estrutural com a α -sinucleína e pensou-se que poderia haver ligação das mesmas com a GSK-3 β , de forma a auxiliar a autofosforilação ⁷³. Assim sendo, um bloqueio da atividade da GSK-3 β poderia representar um novo alvo terapêutico nesta doença ⁷³. Como o lítio inibe a GSK-3 β , reduziu o aumento de α -sinucleína, embora não completamente. Isso indica que parte do mecanismo que resulta na acumulação de α -sinucleína é independente de GSK-3 β ⁷³.

Um estudo realizado por Begum *et al.* (2015) investigou o efeito do lítio contra a toxicidade do paraquato na linha celular SH-SY5Y ⁷⁴. O paraquato é um herbicida que aumenta a incidência de DP em humanos e induz características de DP como défice motor, perda

neuronal e agregação de α -sinucleína em ratos ⁷⁴. Além disso, aumenta a formação de ROS e inibe o complexo I mitocondrial. Contudo, os mecanismos neurodegenerativos induzidos por este herbicida ainda não são totalmente conhecidos ⁷⁴. Neste estudo, foi demonstrado que o lítio previne a morte celular neuronal e aumenta a viabilidade celular em concentrações de 2 a 5 mmolar ⁷⁴. Na DP os níveis cerebrais de BDNF estão diminuídos e este estudo também verificou que o lítio aumentou a expressão proteica do BDNF e que a disfunção mitocondrial é revertida ⁷⁴. Por último, observou-se que o lítio aumentou a expressão de RNAm do fator nuclear eritróide 2 (NRF2), responsável por efeitos antioxidantes, citoprotetores e anti-inflamatórios, e que se encontra diminuída após exposição à paraquato ⁷⁴.

Noutro estudo, murganhos transgênicos que expressam α -sinucleína A53T humana foram alimentados com cloreto de lítio a 0,255% durante 3 meses, após exposição crônica às neurotoxinas paraquato e maneb. Verificou-se que o lítio impede a agregação de α -sinucleína e protege os neurónios dopaminérgicos contra a neurodegeneração induzida por *stress* oxidativo ⁷⁵.

A terapêutica atual da DP baseia-se essencialmente na reposição de dopamina, mas novas moléculas estão a ser investigadas no sentido de prevenir, curar e retardar esta doença neurodegenerativa. Neste âmbito, o lítio tem sido apontado como uma proposta terapêutica. Existem diversos estudos sobre o seu efeito antioxidante, neuroprotetor e anti-inflamatório, enquanto outros indicam que este impede a agregação de α -sinucleína.

4.3. Doença de Huntington

A DH é uma doença neurodegenerativa, hereditária e autossómica dominante ³⁹. Caracteriza-se por demência, declínio cognitivo, distúrbios psiquiátricos e movimentos bruscos e descoordenados ⁴. Esta doença não tem cura e é de progressão rápida ⁴. A DH é causada por repetições anormais nas sequências de bases trinucleotídicas de citosina, adenina e guanina (CAG) do material genético, responsáveis pela codificação da proteína huntingtina que contém sequências de poliglutaminas ^{4 76}. Esta expressão anormal de CAG provoca a perda seletiva de neurónios no corpo estriado e córtex cerebral, podendo causar neurotoxicidade ^{4 76}.

Na Figura 3 estão representados alguns mecanismos da patogénese da DH. Por um lado, formam-se agregados no cérebro constituídos por proteína huntingtina mutante que são clivados em fragmentos tóxicos ³⁹. A huntingtina mutante interage com os reguladores da transcrição e provoca uma desregulação transcricional, alterando o BDNF e modificando a cromatina ³⁹. Por sua vez, para degradar proteínas intracelulares existem dois processos: o

sistema proteassoma e o sistema autofagia ³⁹. O complexo proteassoma pode degradar as poliglutaminas, mas os autofagossomas não conseguem sequestrar os substratos de forma eficiente ^{77 78}. Desta forma, a função mitocondrial fica alterada, e como consequência do mau funcionamento mitocondrial formam-se ROS que causam mais danos mitocondriais ³⁹. Adicionalmente, ocorre a transmissão de células para células dos agregados de huntingtina ³⁹. Apesar destes agregados serem mais proeminentes nos neurónios, também causam danos nas células da glia, nomeadamente nos astrócitos e na microglia ³⁹. Os astrócitos fornecem suporte aos neurónios e previnem a excitotoxicidade através da captação de glutamato ³⁹. Na DH há alteração deste sistema que resulta numa entrega deficiente de vesículas sinápticas nos recetores pós-sinápticos ³⁹. Neste contexto, a microglia secreta citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, levando à neuroinflamação que provoca a progressão da doença ³⁹.

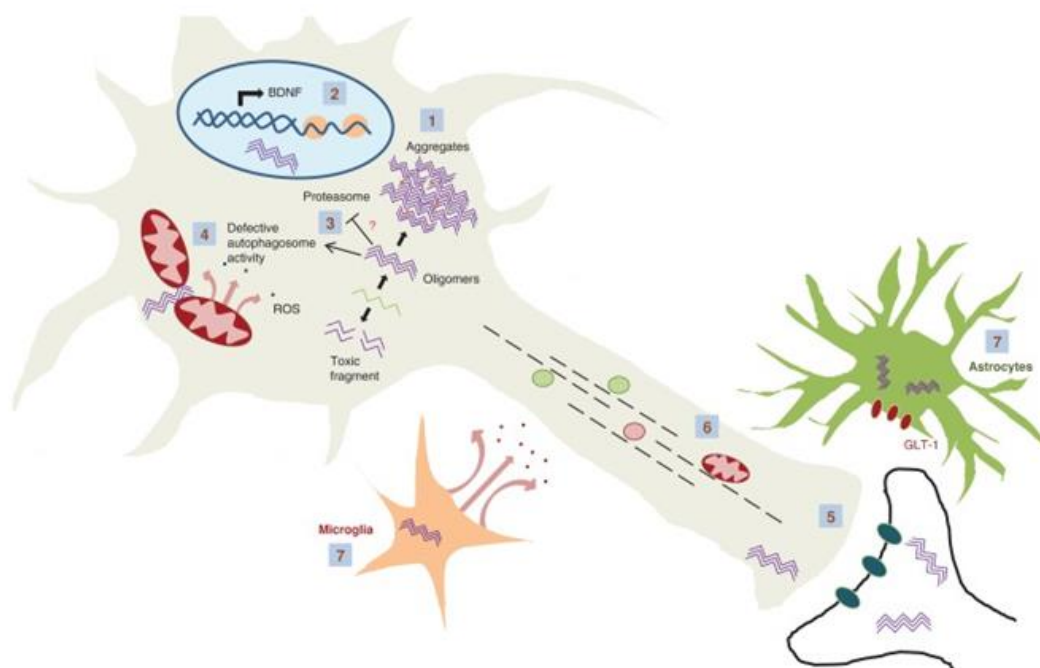


Figura 3. Mecanismos da patogénese na doença de Huntington. Alterado de JIMENEZ-SANCHEZ, Maria; LICITRA, Floriana; UNDERWOOD, Benjamin R.; RUBINSZTEIN, David C. (2017) ³⁹. BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; GLT-1, transportador de glutamato I; ROS, espécies reativas de oxigénio.

O tratamento desta doença é apenas sintomático. A tetrabenazina controla a paralisia e os movimentos irregulares e incontrolados associados ao sistema nervoso central ⁷⁹.

O ácido quinolínico é um metabolito do triptofano e um agonista dos recetores NMDA, provocando a morte de neurónios espinhosos do estriado. Como tal, produz alterações neuroanatômicas e neuroquímicas semelhantes à DH e, por isso, é usado para induzir a doença em modelos animais, nomeadamente através de uma infusão no estriado ^{4 76}.

Utilizando esse método, Wei *et al.* (2001) realizaram um estudo no qual administraram lítio a ratos Sprague-Dawley, por via subcutânea e em doses terapêuticas, 16 dias antes da infusão com ácido quinolínico. Verificou-se uma redução do tamanho da lesão induzida pelo ácido quinolínico, demonstrando o efeito neuroprotetor do lítio contra danos cerebrais ^{16 80}.

Noutro estudo realizado por Senatorov *et al.* (2004) foi administrado cloreto de lítio em ratos machos Sprague-Dawley, em doses de 0,5; 1,0; 2,0 e 3,0 mEq/kg, um dia antes e uma hora depois da injeção com ácido quinolínico ⁷⁶. Após 7 dias, concluiu-se que houve um aumento na sobrevivência nos neurónios lesados e uma redução do tamanho médio dos neurónios estriados ⁷⁶. O lítio tem a capacidade de inibir a apoptose e estimular a proliferação de progenitores neuronais e de astrócitos no corpo estriado ⁷⁶. Estes efeitos devem-se à regulação positiva de Bcl-2 e negativa da ativação de caspase-3, bem como às suas propriedades anti-apoptóticas ⁷⁶. Assim sendo, foi confirmado o efeito neuroprotetor do lítio contra a excitotoxicidade neuronal ⁷⁶.

No modelo animal YAC128 foi avaliada a eficácia terapêutica na DH de uma nova formulação de lítio, a NP03, uma microemulsão de baixa dose de lítio ⁸¹. Este modelo de DH em ratos expressa a proteína huntingtina que leva a comportamentos característicos da doença como depressão, défice cognitivo e disfunção motora resultante da atrofia neuronal espinhosa ⁸¹. Neste estudo, realizado por Pouladi *et al.* (2012), foram administrados 0,03 e 0,06 mEq/kg de NP03 por via retal durante 10 meses, com administrações de cinco dias por semana ⁸¹. Não se verificaram efeitos secundários e houve uma redução nos níveis de proteína huntingtina e nos agregados, bem como uma melhoria na função motora, nos défices neuropatológicos, no volume do estriado, na contagem neuronal e em múltiplos parâmetros bioquímicos associados à patogénese da doença ⁸¹. Este estudo foi importante, pois não só se verificou a eficácia terapêutica na doença, como foi desenvolvida uma alternativa à formulação convencional ⁸¹.

Uma proposta terapêutica nas doenças neurodegenerativas, incluindo na DH, é a utilização de transplante de células estaminais ^{82 83}. No entanto, após este procedimento, ocorre muitas vezes a perda de células transplantadas, o que diminui a eficácia ^{82 83}. Descobriu-

se que a utilização de estabilizadores de humor, como o lítio, pré-condiciona as células estaminais antes do transplante ^{82 83}. O lítio promove a diferenciação neuronal, aumenta a neurogênese, tem propriedades antioxidantes, reduz a apoptose e recupera a função sensorial e motora ^{82 83}.

Atualmente não existe cura para a DH e os tratamentos baseiam-se no controlo da sintomatologia. Vários estudos demonstraram que o lítio melhora a função cognitiva, motora e os parâmetros bioquímicos da DH. Além disso, melhora também a eficácia do transplante de células estaminais, uma vez que predetermina o destino das células transplantadas. O lítio pode, por isto, ser uma importante alternativa terapêutica nesta doença.

5. Conclusão

A doença bipolar é uma doença grave e recorrente que se caracteriza por episódios de mania e depressão. A fisiopatologia subjacente não está totalmente esclarecida, mas está relacionada com alterações neuroanatômicas.

Apesar de o lítio ser o primeiro estabilizador de humor eficaz no tratamento da doença bipolar, o seu mecanismo de ação não está ainda compreendido. No entanto, sabe-se que tem propriedades de remielinização; inibe a IMP que leva à redução de IP3 e provoca a degradação de proteínas e organitos; inibe a PKC, importante na neuroplasticidade; regula neurotransmissores como a dopamina, o glutamato, o GABA, a acetilcolina e a glicina; e é responsável pela ressincronização do ritmo circadiano, provavelmente através da modelação da expressão de genes-relógio.

Recentemente, houve um crescente número de evidências que sugere que o lítio não tem efeito apenas como estabilizador de humor, mas também, como neuroprotetor e regenerador neuronal. Atenua a excitotoxicidade mediada pelo recetor NMDA, ativa fatores que promovem a viabilidade celular, induz a expressão de proteínas citoprotetoras como o BDNF, melhora a neurogénese, melhora a função cognitiva e aumenta o volume de algumas regiões cerebrais. Devido a estes efeitos, o lítio tem sido estudado como possível tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas como a DA, a DP e a DH. Constatou-se em vários estudos pré-clínicos e clínicos um aumento da morfologia cerebral e da sobrevivência neuronal, efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios, diminuição do *stress* oxidativo, impedimento da agregação da α -sinucleína e redução da demência.

Futuramente, o lítio poderá vir a ser indicado para o tratamento profilático contra declínio cognitivo e demência, tratamento de lesões neuronais e de doenças neurodegenerativas crónicas. No entanto, são necessários mais estudos científicos em modelos animais e, posteriormente, em humanos para esclarecer a eficácia e segurança do fármaco.

Estas possíveis novas indicações terapêuticas do lítio poderão melhorar a qualidade vida dos pacientes, uma vez que estas doenças são muito debilitantes e cada vez mais frequentes.

Referências Bibliográficas

1. FINLEY, Patrick R. - **Drug Interactions with Lithium: An Update**. Clinical Pharmacokinetics. 55:8 (2016) 925–941.
2. SALT Study - **Switching to the Administration of Lithium Slow Release Treatment** - [Acedido a 11 de julho de 2019]. Disponível na Internet: <URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03210480>.
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION - **19th World Health Organization (WHO) Model list of essential medicines for children**. (2015) 1–10.
4. CHIU, Chi Tso; CHUANG, De Maw - **Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders**. Pharmacology and Therapeutics. 128:2 (2010) 281–304.
5. ALDA, M. - **Lithium in the treatment of bipolar disorder : pharmacology and pharmacogenetics**. (2015) 1–10.
6. BURROWS, GRAHAM D. - **The History of Lithium Therapy; The Psychopharmacology of Lithium**. American Journal of Psychiatry. 143:8 (2014) 1052-a-1053.
7. CRUCEANU, Cristiana; ALDA, Martin; TURECKI, Gustavo - **Lithium: A key to the genetics of bipolar disorder**. Genome Medicine. 1:8 (2009) 1–7.
8. PARK, Crespigny; LONDON, S. E. - **Prophylactic Lithium**. Lithium. (1965) 968–971.
9. GIRARDI, Paolo; BRUGNOLI, Roberto; MANFREDI, Giovanni; SANI, Gabriele - **Lithium in Bipolar Disorder: Optimizing Therapy Using Prolonged-Release Formulations**. Drugs in R and D. 16:4 (2016) 293–302.
10. GEDDES, John R.; BURGESS, Sally; HAWTON, Keith; JAMISON, Kay; GOODWIN, Guy M. - **Long-Term Lithium Therapy for Bipolar Disorder: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. American Journal of Psychiatry. 161:2 (2004) 217–222.
11. MALHI, Gin S.; OUTHRED, Tim - **Therapeutic Mechanisms of Lithium in Bipolar Disorder: Recent Advances and Current Understanding**. CNS Drugs. 30:10 (2016) 931–949.
12. YATHAM, Lakshmi N.; KENNEDY, Sidney H.; PARIKH, Sagar V.; SCHAFFER, Ayal; BOND, David J.; FREY, Benicio N.; SHARMA, Verinder; GOLDSTEIN, Benjamin I.; REJ, Soham; BEAULIEU, Serge; ALDA, Martin; MACQUEEN, Glenda; MILEV, Roumen V.; RAVINDRAN,

Arrun; O'DONOVAN, Claire; MCLINTOSH, Diane; KOZICKY, Jan; KANBA, Shigenobu; LAFER, Beny; SUPPES, Trisha; CALABRESE, Joseph; VIETA, Eduard; MALHI, Gin; POST, Robert; BERK, Michael - **Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder.** *Bipolar Disorders.* 20:2 (2018) 97–170.

13. JANN, Michael W.; PERSPECTIVE, Stakeholder - **Evidence on Pharmacologic Treatments Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders in Adults : A Review of the.** 7:9 (2009) 489–499.

14. RYBAKOWSKI, Janusz K. - **Challenging the Negative Perception of Lithium and Optimizing Its Long-Term Administration.** *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 11 (2018) 1–8.

15. POST, Robert M. - **The New News about Lithium: An Underutilized Treatment in the United States.** *Neuropsychopharmacology.* 43:5 (2018) 1174–1179.

16. FORLENZA, O. V.; DE-PAULA, V. J. R.; DINIZ, B. S. O. - **Neuroprotective effects of lithium: Implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.** *ACS Chemical Neuroscience.* 5:6 (2014) 443–450.

17. RELAÑO-GINÉS, A.; LEHMANN, S.; BRILAUD, E.; BELONDRADE, M.; CASANOVA, D.; HAMELA, C.; VINCENT, C.; POUPEAU, S.; SARNIGUET, J.; ALVAREZ, T.; ARNAUD, J. D.; MAUREL, J. C.; CROZET, C. - **Lithium as a disease-modifying agent for prion diseases.** *Translational Psychiatry.* 8:1 (2018).

18. EMAMGHOREISHI, Masoumeh; KESHAVARZ, Mojtaba; NEKOOEIAN, Ali Akbar - **Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures.** *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* 18:3 (2015) 240–246.

19. TUNCA, Zeliha; OZERDEM, Aysegul; CEYLAN, Deniz; YALÇIN, Yaprak; CAN, Güneş; RESMI, Halil; AKAN, Pinar; ERGÖR, Gül; AYDEMİR, Ömer; ÇAĞRISIZ, Cengiz; KERİM, Doyuran - **Alterations in BDNF (brain derived neurotrophic factor) and GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor) serum levels in bipolar disorder: The role of lithium.** *Journal of Affective Disorders.* 166 (2014) 193–200.

20. DA-ROSA, Dayane D.; VALVASSORI, Samira S.; STECKERT, Amanda V.; ORNELL, Felipe; FERREIRA, Camila L.; LOPES-BORGES, Jéssica; VARELA, Roger B.; DAL-PIZZOL, Felipe; ANDERSEN, Monica L.; QUEVEDO, João - **Effects of lithium and valproate on oxidative stress and behavioral changes induced by administration of m-AMPH.**

Psychiatry Research. 198:3 (2012) 521–526.

21. TOLEDANO, Elie; OGRYZKO, Vasily; DANCHIN, Antoine; LADANT, Daniel; MECHOLD, Undine - **3'-5' Phosphoadenosine phosphate is an inhibitor of PARP-I and a potential mediator of the lithium-dependent inhibition of PARP-I in vivo.** Biochemical Journal. 443:2 (2012) 485–490.

22. TANNO, Masaya; KUNO, Atsushi; ISHIKAWA, Satoko; MIKI, Takayuki; KOUZU, Hidemichi; YANO, Toshiyuki; MURASE, Hiromichi; TOBISAWA, Toshiyuki; OGASAWARA, Makoto; HORIO, Yoshiyuki; MIURA, Tetsuji - **Translocation of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β), a trigger of permeability transition, is kinase activity-dependent and mediated by interaction with voltage-dependent anion channel 2 (VDAC2).** Journal of Biological Chemistry. 289:42 (2014) 29285–29296.

23. NGOK-NGAM, Patchara; WATCHARASIT, Piyajit; THIANANAWAT, Apinya; SATAYAVIVAD, Jutamaad - **Pharmacological inhibition of GSK3 attenuates DNA damage-induced apoptosis via reduction of p53 mitochondrial translocation and Bax oligomerization in neuroblastoma SH-SY5Y CELLS.** Cellular and Molecular Biology Letters. 18:1 (2013) 58–74.

24. KESHAVARZ, Mojtaba; EMAMGHOREISHI, Masoumeh; NEKOOEIAN, Ali Akbar; WARSH, Jerry J.; ZARE, Hamid Reza - **Increased bcl-2 protein levels in rat primary astrocyte culture following chronic lithium treatment.** Iranian Journal of Medical Sciences. 38:3 (2013) 255–262.

25. CECHINEL-RECCO, Kelen; VALVASSORI, Samira S.; VARELA, Roger B.; RESENDE, Wilson R.; ARENT, Camila O.; VITTO, Marcelo F.; LUZ, Gabrielle; SOUZA, Claudio T. DE; QUEVEDO, João - **Lithium and tamoxifen modulate cellular plasticity cascades in animal model of mania.** Journal of Psychopharmacology. 26:12 (2012) 1594–1604.

26. KOVZUN, E. I.; LUKASHENYA, O. S.; PUSHKAREV, V. M.; MIKOSHA, A. S.; TRON'KO, N. D. - **Effect of ions of potassium and lithium on no synthase expression in the human adrenal cortex.** Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 156:3 (2014) 332–334.

27. WASSERMAN, Michael J.; CORSON, Timothy W.; SIBONY, David; COOKE, Robert G.; PARIKH, Sagar V.; PENNEFATHER, Peter S.; LI, Peter P.; WARSH, Jerry J. - **Chronic lithium treatment attenuates intracellular calcium mobilization.** Neuropsychopharmacology. 29:4 (2004) 759–769.

28. AGO, Yukio; TANAKA, Tatsunori; KITA, Yuki; TOKUMOTO, Hokuto; TAKUMA, Kazuhiro; MATSUDA, Toshio - **Lithium attenuates methamphetamine-induced**

hyperlocomotion and behavioral sensitization via modulation of prefrontal monoamine release. *Neuropharmacology*. 62:4 (2012) 1634–1639.

29. BEAULIEU, Jean Martin; MARION, Sébastien; RODRIGUIZ, Ramona M.; MEDVEDEV, Ivan O.; SOTNIKOVA, Tatyana D.; GHISI, Valentina; WETSEL, William C.; LEFKOWITZ, Robert J.; GAINETDINOV, Raul R.; CARON, Marc G. - **A β -arrestin 2 Signaling Complex Mediates Lithium Action on Behavior.** *Cell*. 132:1 (2008) 125–136.

30. NONAKA, Shigeyuki; HOUGH, Christopher J.; CHUANG, De Maw - **Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95:5 (1998) 2642–2647.

31. HASHIMOTO, Ryota; HOUGH, Christopher; NAKAZAWA, Takanobu; YAMAMOTO, Tadashi; CHUANG, De Maw - **Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: Involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation.** *Journal of Neurochemistry*. 80:4 (2002) 589–597.

32. JING, Peng; JIN, Qihuang; WU, Jun; ZHANG, Xue Jun - **GSK3 β mediates the induced expression of synaptic acetylcholinesterase during apoptosis.** *Journal of Neurochemistry*. 104:2 (2008) 409–419.

33. JIMÉNEZ, Esperanza; NÚÑEZ, Enrique; IBÁÑEZ, Ignacio; ZAFRA, Francisco; ARAGÓN, Carmen; GIMÉNEZ, Cecilio - **Glycine transporters GlyT1 and GlyT2 are differentially modulated by glycogen synthase kinase 3 β .** *Neuropharmacology*. 89 (2015) 245–254.

34. MOREIRA, Jeverson; GEOFFROY, Pierre Alexis - **Lithium and bipolar disorder: Impacts from molecular to behavioural circadian rhythms.** *Chronobiology International*. 33:4 (2016) 351–373.

35. NOGUCHI, Takako; LO, Kevin; DIEMER, Tanja; WELSH, David K. - **Lithium effects on circadian rhythms in fibroblasts and suprachiasmatic nucleus slices from Cry knockout mice.** *Neuroscience Letters*. 619 (2016) 49–53.

36. ABE, M.; HERZOG, E. D.; BLOCK, G. D. - **Lithium lengthens the circadian period of individual suprachiasmatic nucleus neurons.** *NeuroReport*. 11:14 (2000) 3261–3264.

37. LUO, Huilong; GAUTHIER, Matthieu; TAN, Xi; LANDRY, Christophe; POUPON, Joël; DEHOUCQ, Marie Pierre; GOSSELET, Fabien; PERRIÈRE, Nicolas; BELLIVIER, Frank;

CISTERNINO, Salvatore; DECLÈVES, Xavier - **Sodium Transporters Are Involved in Lithium Influx in Brain Endothelial Cells**. *Molecular Pharmaceutics*. 15:7 (2018) 2528–2538.

38. 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.

39. 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.

40. *Prontuário Terapêutico - lítio* [Acedido a 10 de junho de 2019]. Disponível na Internet:

<URL:<http://app10.infarmed.pt/prontuario/framepesactivos.php?palavra=litio&x=0&y=0&rbI=0>>.

41. WON, Eunsoo; KIM, Yong Ku - **An oldie but goodie: Lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms**. *International Journal of Molecular Sciences*. 18:12 (2017).

42. DIRECÇÃO GERAL DA SAÚDE - **Norma 033/2012: Terapêutica Farmacológica de Manutenção na Perturbação Bipolar no Adulto**. Direção geral de Saúde. (2012) 1–20.

43. GRANT, B.; SALPEKAR, J. A. - **Using Lithium in Children and Adolescents with Bipolar Disorder: Efficacy, Tolerability, and Practical Considerations**. *Pediatric Drugs*. 20:4 (2018) 303–314.

44. FINDLING, R. L.; ROBB, A.; MCNAMARA, N. K.; PAVULURI, M. N.; KAFANTARIS, V.; SCHEFFER, R.; FRAZIER, J. A.; RYNN, M.; DELBELLO, M.; KOWATCH, R. A.; ROWLES, B. M.; LINGLER, J.; MARTZ, K.; ANAND, R.; CLEMONS, T.; TAYLOR-ZAPATA, P. - **Lithium in the Acute Treatment of Bipolar I Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study**. *Pediatrics*. 136:5 (2015) 885–894.

45. INFARMED I.P. *Resumo da Características do Medicamento - Priadel*. (2018). [Acedido a 1 de junho de 2019]. Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30076&tipo_doc=fi.

46. VIGUERA, Adele C.; WHITFIELD, Theodore; BALDESSARINI, Ross J.; NEWPORT, D. Jeffrey; STOWE, Zachary; REMINICK, Alison; ZURICK, Amanda; COHEN, Lee S. - **Risk**

of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *American Journal of Psychiatry.* 164:12 (2007) 1817–1824.

47. WESSELOO, Richard; KAMPERMAN, Astrid M.; MUNK-OLSEN, Trine; POP, Victor J. M.; KUSHNER, Steven A.; BERGINK, Veerle - **Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: A systematic review and meta-analysis.** *American Journal of Psychiatry.* 173:2 (2016) 117–127.

48. CRABTREE, B. L.; MACK, J. E.; JOHNSON, C. D.; AMYX, B. C. - **Comparison of the effects of hydrochlorothiazide and furosemide on lithium disposition.** *American Journal of Psychiatry.* 148:8 (1991) 1060–1063.

49. JUURLINK, David N.; MAMDANI, Muhammad M.; KOPP, Alexander; ROCHON, Paula A.; SHULMAN, Kenneth I.; REDELMEIER, Donald A. - **Drug-Induced Lithium Toxicity in the Elderly: A Population-Based Study.** *Journal of the American Geriatrics Society.* 52:5 (2004) 794–798.

50. NUNES, Rui Pedro - **Lithium interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs and diuretics - A review.** *Revista de Psiquiatria Clinica.* 45:2 (2018) 38–40.

51. DUHART, Benjamin T.; SELF, Timothy H. - **Concomitant lithium and ACEIs: Increase the index of suspicion for lithium toxicity.** *Consultant.* 57:3 (2017) 1–2.

52. NECUS, Joe; SINHA, Nishant; SMITH, Fiona Elizabeth; THELWALL, Peter Edward; FLOWERS, Carly Jay; TAYLOR, Peter Neal; BLAMIRE, Andrew Matthew; COUSINS, David Andrew; WANG, Yujiang - **White matter microstructural properties in bipolar disorder in relationship to the spatial distribution of lithium in the brain.** *Journal of Affective Disorders.* 253 (2019) 224–231.

53. HIBAR, D. P.; WESTLYE, L. T.; DOAN, N. T.; JAHANSHAD, N.; CHEUNG, J. W.; CHING, C. R. K.; VERSACE, A.; BILDERBECK, A. C.; UHLMANN, A.; MWANGI, B.; KRÄMER, B.; OVERS, B.; HARTBERG, C. B.; ANDREASSEN, O. A.; *et al.* - **Cortical abnormalities in bipolar disorder: An MRI analysis of 6503 individuals from the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group.** *Molecular Psychiatry.* 23:4 (2018) 932–942.

54. TIGHE, Sarah K.; MAHON, Pamela B.; POTASH, James B. - **Predictors of lithium response in bipolar disorder.** *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2:3 (2011) 209–226.

55. LOHOFF, F. W.; SANDER, T.; FERRARO, T. N.; DAHL, J. P.; GALLINAT, J.; BERRETTINI, W. H. - **Confirmation of association between the Val66Met**

polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene and bipolar I disorder. American Journal of Medical Genetics - Neuropsychiatric Genetics. 139 B:1 (2005) 51–53.

56. ZUNG, S.; SOUZA-DURAN, F. L.; SOEIRO-DE-SOUZA, M. G.; UCHIDA, R.; BOTTINO, C. M.; BUSATTO, G. F.; VALLADA, H. - **The influence of lithium on hippocampal volume in elderly bipolar patients: A study using voxel-based morphometry.** Translational Psychiatry. 6:6 (2016) e846-7.

57. HIBAR, D. P.; WESTLYE, L. T.; ERP, T. G. M. VAN; RASMUSSEN, J.; LEONARDO, C. D.; FASKOWITZ, J.; HAUKVIK, U. K.; HARTBERG, C. B.; DOAN, N. T.; AGARTZ, I.; DALE, A. M.; GRUBER, O.; KRÄMER, B.; ANDREASSEN, O. A.; *et al.* - **Subcortical volumetric abnormalities in bipolar disorder.** Molecular Psychiatry. 21:12 (2016) 1710–1716.

58. BERK, M.; DANDASH, O.; DAGLAS, R.; COTTON, S. M.; ALLOTT, K.; FORNITO, A.; SUO, C.; KLAUSER, P.; LIBERG, B.; HENRY, L.; MACNEIL, C.; HASTY, M.; MCGORRY, P.; YÖCEL, M.; *et al.* - **Neuroprotection after a first episode of mania: A randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume.** Translational Psychiatry. 7:1 (2017).

59. GESTEL, Holly VAN; FRANKE, Katja; PETITE, Joanne; SLANEY, Claire; GARNHAM, Julie; HELMICK, Carl; JOHNSON, Kyle; UHER, Rudolf; ALDA, Martin; HAJEK, Tomas - **Brain age in bipolar disorders: Effects of lithium treatment.** Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. (2019).

60. SCHACHTER, Armand S. - **Alzheimer ' s disease.** 2:2 (2019) 91–100.

61. DU, Xiaoguang; WANG, Xinyi; GENG, Meiyu - **Alzheimer's disease hypothesis and related therapies.** Translational Neurodegeneration. 7:1 (2018) 1–7.

62. WELLER, Jason; BUDSON, Andrew - **Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment.** F1000Research. 7:0 (2018) 1161.

63. HAMPEL, Harald; MESULAM, M. Marsel; CUELLO, A. Claudio; FARLOW, Martin R.; GIACOBINI, Ezio; GROSSBERG, George T.; KHACHATURIAN, Ara S.; VERGALLO, Andrea; CAVEDO, Enrica; SNYDER, Peter J.; KHACHATURIAN, Zaven S. - **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease.** Brain. 141:7 (2018) 1917–1933.

64. FOLCH, Jaume; BUSQUETS, Oriol; ETTCHETO, Miren; SÁNCHEZ-LÓPEZ, Elena; CASTRO-TORRES, Ruben Dario; VERDAGUER, Ester; GARCIA, Maria Luisa; OLLOQUEQUI, Jordi; CASADESÚS, Gemma; BEAS-ZARATE, Carlos; PELEGRI, Carme;

VILAPLANA, Jordi; AULADELL, Carme; CAMINS, Antoni - **Memantine for the treatment of dementia: A review on its current and future applications.** Journal of Alzheimer's Disease. 62:3 (2018) 1223–1240.

65. S., Kumar - **Memantine: Pharmacological properties and clinical uses.** Neurology India. 52:3 (2004) 307–309.

66. LEYHE, Thomas; ESCHWEILER, Gerhard W.; STRANSKY, Elke; GASSER, Thomas; ANNAS, Peter; BASUN, Hans; LASKE, Christoph - **Increase of bdnf serum concentration in lithium treated patients with early alzheimer's disease.** Journal of Alzheimer's Disease. 16:3 (2009) 649–656.

67. HAMPEL, Harald; EWERS, Michael; BÜRGER, Katharina; ANNAS, Peter; MÖRTBERG, Ane; BOGSTEDT, Anna; FRÖLICH, Lutz; SCHRÖDER, Johannes; SCHÖNKNECHT, Peter; RIEPE, Ma W.; KRA, Inga; GASSER, Thomas; LEYHE, Thomas; BASUN, Hans; *et al.* - **CLINICAL PSYCHIATRY Lithium Trial in Alzheimer ' s Disease : A Mul center 10-Week Study.** (2019) 10–11.

68. FORLENZA, Orestes V.; DINIZ, Breno S.; RADANOVIC, Marcia; SANTOS, Franklin S.; TALIB, Leda L.; GATTAZ, Wagner F. - **Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: Randomised controlled trial.** British Journal of Psychiatry. 198:5 (2011) 351–356.

69. FORLENZA, Orestes V.; RADANOVIC, Márcia; TALIB, Leda L.; GATTAZ, Wagner F. - **Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnesic mild cognitive impairment: randomised clinical trial.** The British Journal of Psychiatry. (2019) 1–7.

70. LAZZARA, Carol A.; KIM, Yong Hwan - **Potential application of lithium in Parkinson's and other neurodegenerative diseases.** Frontiers in Neuroscience. 9 (2015) 1–10.

71. RIZEK, Philippe; KUMAR, Niraj; JOG, Mandar S. - **An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease.** Cmaj. 188:16 (2016) 1157–1165.

72. KING, Taj D.; BIJUR, Gautam N.; JOPE, Richard S. - **Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3 β and attenuated by lithium.** Brain Research. 919:1 (2001) 106–114.

73. DUKA, Tetyana; DUKA, Valeriy; JOYCE, Jeffrey N.; SIDHU, Anita - **α -Synuclein contributes to GSK-3 β -catalyzed Tau phosphorylation in Parkinson's disease models.** FASEB Journal. 23:9 (2009) 2820–2830.

74. ALURAL, Begum; OZERDEM, Aysegul; ALLMER, Jens; GENC, Kursad; GENC,

Sermin - **Lithium protects against paraquat neurotoxicity by NRF2 activation and miR-34a inhibition in SH-SY5Y cells.** *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 9 (2015) 1–18.

75. KIM, Yong Hwan; RANE, Anand; LUSSIER, Stephanie; ANDERSEN, Julie K. - **Lithium protects against oxidative stress-mediated cell death in α -synuclein-overexpressing in vitro and in vivo models of Parkinson's disease.** *Journal of Neuroscience Research*. 89:10 (2011) 1666–1675.

76. SENATOROV, V. V.; REN, M.; KANAI, H.; WEI, H.; CHUANG, D. M. - **Short-term lithium treatment promotes neuronal survival and proliferation in rat striatum infused with quinolinic acid, an excitotoxic model of Huntington's disease.** *Molecular Psychiatry*. 9:4 (2004) 371–385.

77. JUENEMANN, Katrin; SCHIPPER-KROM, Sabine; WIEMHOEFER, Anne; KLOSS, Alexander; SANZ, Alicia Sanz; REITS, Eric A. J. - **Expanded polyglutamine-containing N-terminal huntingtin fragments are entirely degraded by mammalian proteasomes.** *Journal of Biological Chemistry*. 288:38 (2013) 27068–27084.

78. MARTINEZ-VICENTE, Marta; TALLOCY, Zsolt; WONG, Esther; TANG, Guomei; KOGA, Hiroshi; KAUSHIK, Susmita; VRIES, Rosa DE; ARIAS, Esperanza; HARRIS, Spike; SULZER, David; CUERVO, Ana Maria - **Cargo recognition failure is responsible for inefficient autophagy in Huntington's disease.** *Nature Neuroscience*. 13:5 (2010) 567–576.

79. INFARMED I.P. Resumo da Características do Medicamento - **Nitoman**. (2018). [Acedido a 12 de julho de 2019]. Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35446&tipo_doc=fi.

80. WEI, H.; QIN, Z. H.; SENATOROV, V. V.; WEI, W.; WANG, Y.; QIAN, Y.; CHUANG, D. M. - **Lithium suppresses excitotoxicity-induced striatal lesions in a rat model of Huntington's disease.** *Neuroscience*. 106:3 (2001) 603–612.

81. POULADI, Mahmoud A.; BRILLAUD, Elsa; XIE, Yuanyun; CONFORTI, Paola; GRAHAM, Rona K.; EHRNHOFER, Dagmar E.; FRANCIOSI, Sonia; ZHANG, Weining; POUCHERET, Patrick; COMPTE, Elsa; MAUREL, Jean Claude; ZUCCATO, Chiara; CATTANEO, Elena; HAYDEN, Michael R.; *et al.* - **NP03, a novel low-dose lithium formulation, is neuroprotective in the YAC128 mouse model of Huntington disease.** *Neurobiology of Disease*. 48:3 (2012) 282–289.

82. LINARES, Gabriel R.; CHIU, Chi Tso; SCHEUING, Lisa; LENG, Yan; LIAO, Hsiao Mei; MARIC, Dragan; CHUANG, De Maw - **Preconditioning mesenchymal stem cells with the mood stabilizers lithium and valproic acid enhances therapeutic efficacy**

in a mouse model of Huntington's disease. *Experimental Neurology*. 281 (2016) 81–92.

83. VAZEY, Elena M.; CONNOR, Bronwen - **Differential fate and functional outcome of lithium chloride primed adult neural progenitor cell transplants in a rat model of Huntington disease.** *Stem Cell Research and Therapy*. 1:5 (2010) 1–11.