

Eficácia da utilização do lítio no tratamento da doença de Alzheimer: evidências científicas

Efficacy of lithium in the treatment of Alzheimer's disease: scientific evidence

Eficacia de la utilización del litio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer: evidencias científicas

Joyce Lopes Macedo

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: joycelopes385@gmail.com

Amanda Suelenn da Silva Santos Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3303-4234>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: amandasuelenn@hotmail.com

Irislene Costa Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8993-2020>

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: irislleny_cx@hotmail.com

Magnólia de Jesus Sousa Magalhães Assunção

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4869-019X>

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: magmagalhaes2009@hotmail.com

Recebido: 07/12/2018 | Revisado: 18/12/2018 | Aceito: 22/12/2018 | Publicado: 28/12/2018

Resumo

O presente estudo teve como objetivo verificar a efetividade do uso do lítio no tratamento da Doença de Alzheimer. Trata-se de uma revisão do tipo integrativa, utilizou-se de artigos publicados nos anos de 2011 a 2014, disponíveis nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Scielo. Estudos recentes mostram que a suplementação alimentar com lítio preveniu o aumento de mediadores inflamatórios no cérebro de ratos, levando a aparentes efeitos neuroprotetores terapêuticos do lítio. Leva também a um aumento de neurogênese no giro denteado do hipocampo e parece aumentar a massa cinzenta, evidenciando que o lítio apresenta ação neuroprotetora no tratamento de sintomas associados a doença de Alzheimer.

Observou-se que o uso do lítio no tratamento da doença de Alzheimer possui alguns efeitos positivos, contudo, são necessários estudos mais detalhados.

Palavras-chave: Demência; Fármacos Neuroprotetores; Eficácia

Abstract

The present study had as objective to verify the effectiveness of the use of lithium in the treatment of Alzheimer's Disease. It is a review of the integrative type, using articles published in the years 2011 to 2014, available in PubMed, ScienceDirect and Scielo databases. Recent studies have shown that dietary supplementation with lithium prevented the increase of inflammatory mediators in the rat brain, leading to apparent therapeutic neuroprotective effects of lithium. It also leads to increased neurogenesis in the hippocampal gyrus and appears to increase gray matter, evidence that lithium has a neuroprotective action in the treatment of symptoms associated with Alzheimer's disease. It was observed that the use of lithium in the treatment of Alzheimer's disease has some positive effects, however, more detailed studies are needed.

Keywords: Insanity; Neuroprotective drugs; Efficiency

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo verificar la efectividad del uso del litio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se trata de una revisión del tipo integrativa, se utilizó de artículos publicados en los años 2011 a 2014, disponibles en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y Scielo. Estudios recientes muestran que la suplementación alimenticia con litio ha prevenido el aumento de mediadores inflamatorios en el cerebro de ratas, llevando a aparentes efectos neuroprotectores terapéuticos del litio. También se produce un aumento de la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo y parece aumentar la masa gris, evidenciando que el litio presenta acción neuroprotectora en el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad de Alzheimer. Se observó que el uso del litio en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer tiene algunos efectos positivos, sin embargo, son necesarios estudios más detallados.

Palabras clave: Demencia; Fármacos Neuroprotectores; eficiencia

1. Introdução

O crescimento da população de idosos é um fenômeno mundial. À medida que a expectativa de vida torna-se mais elevada, especialmente em países desenvolvidos, tem-se observado um aumento da prevalência da Doença de Alzheimer (DA). É caracterizada como uma doença neurológica degenerativa, progressiva e irreversível que deteriora progressivamente o nível cognitivo do indivíduo, e mais tarde o funcionamento de todo o seu organismo (ALMEIDA; GOMES; NASCIMENTO, 2014).

De acordo com o relatório de 2012 da Organização Mundial da Saúde (OMS), atualmente mais de 35 milhões de pessoas em todo o mundo têm demência, número que deverá duplicar em 2030 (66 milhões) e triplicar até 2050 (115 milhões). A doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência, respondendo por 60% a 70% dos casos, não tem cura e não existem tratamentos aprovados que impeçam a progressão dos sintomas (ALBERT et al., 2011).

Os medicamentos utilizados na terapia atual sobre DA agem melhorando os sintomas comportamentais, psíquicos e de perda de memória causados pelo avanço da demência. A falta de comprovação das causas que levam ao desenvolvimento da doença de Alzheimer e muitos mecanismos ainda não elucidados na progressão da doença dificultam o desenvolvimento de um fármaco que consiga alterar o curso da doença (DOWNEY, 2008).

O lítio é um cátion monovalente, cuja absorção se dá no trato gastrointestinal e depende essencialmente do equilíbrio hidroeletrolítico, não sofre metabolização em nenhum nível, tendo sua excreção nos rins. Estudos recentes mostram que a suplementação alimentar com lítio preveniu o aumento de mediadores inflamatórios no cérebro de ratos, levando a aparentes efeitos neuroprotetores terapêuticos do lítio. Leva também a um aumento de neurogênese no giro denteado do hipocampo e parece aumentar a massa cinzenta, evidenciando que o lítio apresenta ação neuroprotetora no tratamento de sintomas associados a doença de Alzheimer (KAMADA; MATTAR; FONTANA, 2016).

Diante do que foi exposto, o presente estudo teve como objetivo verificar na literatura estudos que evidenciem a eficácia da utilização do lítio no tratamento da Doença de Alzheimer.

2. Metodologia

Este estudo caracteriza-se como uma revisão bibliográfica do tipo integrativa. Este tipo de revisão consiste na construção de uma análise da literatura, importante para discussões

sobre métodos e resultados de pesquisas. O propósito inicial é obter um profundo entendimento de um determinado fenômeno baseando-se em estudos anteriores, de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento do tema investigado (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

Para tanto realizou-se a seguinte sequência de busca: 1º etapa - identificação do tema e seleção da hipótese; 2º etapa - busca nas bases de dados eletrônicas; 3º etapa - definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4º etapa - estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; 5º etapa - interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Para a identificação do problema, formulou-se a seguinte pergunta norteadora do estudo: o que foi produzido na literatura sobre a eficácia da utilização do lítio tratamento da Doença de Alzheimer ?

A busca de dados foi realizada por meio de consulta a periódicos de referência na área e posterior leitura criteriosa dos títulos e dos resumos.

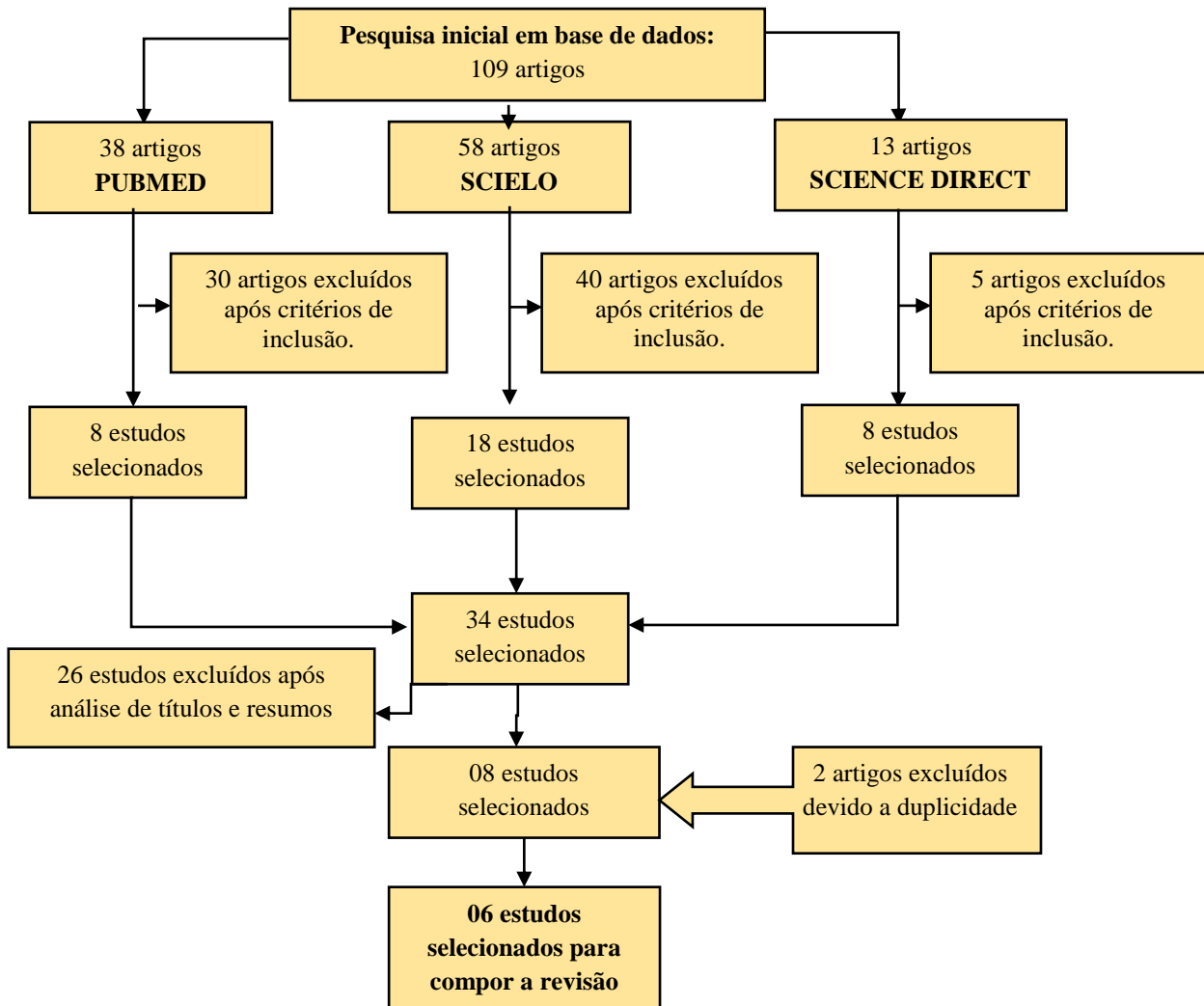
Como critérios de inclusão, foram utilizados artigos que respondiam à questão do estudo, que abordavam assuntos relacionados a temática: utilização do lítio tratamento da Doença de Alzheimer, publicados no período de 2011 a 2014, utilizou-se para desenvolvimento do trabalho as seguintes bases de dados: Pubmed, Scielo e ScienceDirect. Como critério de exclusão, os que não diziam respeito ao propósito deste estudo, que estavam repetidos nas diferentes bases de dados, não apresentavam o texto completo na íntegra e com ano de publicação inferior a 2011.

Para a seleção dos artigos foram realizadas leituras prévias através dos resumos, sendo escolhidos os de maior relevância na literatura. Após leitura do material selecionado, agrupou-se por temas e as informações capturadas foram disponibilizadas em quadros, para posterior discussão.

3. Resultados e discussão

Inicialmente identificou-se 109 artigos, os quais após aplicação dos critérios de inclusão, 75 foram excluídos: 45 devido ao ano de publicação inferior a 2008, 30 não apresentaram textos completos. Em seguida, realizou-se a análise dos títulos e resumos dos 34 artigos, 26 foram excluídos por não apresentar conformidade com a temática abordada e posteriormente, foi realizada a leitura dos 08 artigos na íntegra, 2 foram excluídos devido a duplicidade, assim 06 estudos foram selecionados para compor esta revisão (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos nas bases de dados.



Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A Tabela 1 mostra os trabalhos incluídos segundo autor, ano e principais resultados encontrados, observa-se que alguns estudos evidenciam que o uso do lítio no tratamento da Doença de Alzheimer melhora parâmetros relacionados a perda da memória e potencializa o hipocampo.

Tabela 1. Distribuição dos estudos conforme autor, ano e principais resultados.

Trabalhos	Autor/ano	Principais resultados
T1	Forlenza et al., 2011	Melhora no quadro clínico de forma geral e diminuição da perda da memória e inibi GSK-β3
T2	Yang et al., 2011	Induziu a autofagia através do efeito no mecanismo regulador dominante, que depende da inibição da IMP
T3	Alvarez-Ruiz; Carrillo-Mora,	Melhora da perda de memória

2013

T4	Cerulli, et al., 2013	Tratamento crônico com lítio acentou a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo de camundongos.
T5	Schowe, 2013	O uso terapêutico com microdoses de lítio se mostrou eficaz em reduzir efeitos neurodegenerativo em modelos animais
T6	Zhao et al., 2014	Doses de lítio atua na restauração da memória e aprendizagem, facilitando a potencialização do hipocampo

Fonte: Dados da pesquisa, 2018.

A Doença de Alzheimer (DA) é distinguida patologicamente de outras formas de demência por deposição de placas amiloides extracelulares constituídas de β -amiloide insolúvel (β A), derivada da proteína precursora de amiloide, e emaranhados neurofibrilares intracelulares que contêm proteína Tau hiperfosforilada. Na DA há, também, alteração de conexões neuronais e perda em massa de neurônios em todo o cérebro, o que ocasiona diversos distúrbios comportamentais que podem, em última instância, resultar em morte (RUDY et al., 2015).

Assim, enumeras pesquisas que dizem respeito a novos tipos de drogas ou tratamentos da DA vem sendo realizadas. O principal alvo de estudos é a cascata β A e os compostos que reduzem a produção de β A (inibidores de β -secretase), como pioglitazone e rosiglitazone, que estão em fase de testes clínicos. Entre outros compostos relacionados com a cascata β A, encontra-se o lítio, que ainda está sendo investigado (NERY, 2015).

Sua eficácia na estabilização do humor foi descoberta há mais de 50 anos, sendo o fármaco de escolha no tratamento do transtorno afetivo bipolar. O principal mecanismo que leva aos efeitos terapêuticos do lítio é a inibição da inositol monofosfatase e da glicogênio sintase quinase-3. A GSK-3 β regula diversos processos celulares, entre eles a função de fosforilar enzimas que participam de vias que levam a neuroinflamação, apoptose e formação de placas amiloides (SHOWE, 2013).

O lítio promove a estabilização de atividades neurais, dá suporte à plasticidade neural e confere neuroproteção. Tem o potencial de proteger neurônios da morte celular quando o neurônio é agredido por agentes químicos neurotóxicos, radiação ou anóxia por oclusão da artéria cerebral média. Além disso, as evidências de aumento de substância cinzenta em diversas áreas cerebrais, como a região pré-frontal e hipocampo, sugerem que o lítio aumenta a capacidade do cérebro de fazer conexões neurais, aumentando a plasticidade cerebral, ou

seja, a capacidade do cérebro de adaptar o sistema neuronal às demandas ambientais (TUNG; MINATOGAWA-CHANG; TAVEIRA, 2014).

O lítio atua em praticamente todos os neurotransmissores. O ajuste do equilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios e a diminuição da atividade glutamatérgica conferem neuroproteção. Por meio da GSK-3 β , quinases dependentes de AMP cíclico e proteína quinase C, modula sinais que têm impacto no citoesqueleto, um sistema dinâmico que contribui para a neuroplasticidade. O lítio ajusta atividades que regulam mensageiros secundários, fatores de transcrição e expressão gênica. Promove a sobrevivência de neurônios recém-formados de cérebro adulto (WALLACE, 2014).

4. Considerações finais

Conclui-se portanto que a utilização do lítio no tratamento da doença de Alzheimer possui efeitos positivos em algumas pesquisas, contudo, são necessários mais estudos com maior detalhamento. O uso do lítio com o objetivo de modificar a evolução da doença de Alzheimer ainda não é recomendado para a prática clínica, sendo necessárias evidências mais robustas a fim de que se possa ter um melhor entendimento das ações do lítio e também proporcionar novos métodos para diminuir a perda neuronal associada com patologias neurodegenerativas. Bem como, sobre os possíveis efeitos colaterais desta substância ao organismo do indivíduo, assim como estabelecer doses para tratamento.

Referências

ALMEIDA, M. C.; GOMES, C. M.; NASCIMENTO, L. F. Spatial distribution of deaths due to Alzheimer's disease in the state of São Paulo, Brazil. **São Paulo Medical Journal**, v. 132, n. 1, p. 199-204, 2014. Disponível em:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802014000400199. Acesso em: 17 out. 2018.

ÁLVAREZ-RUÍZ, Y.; CARRILLO-MORA, P. Amyloid beta 25-35 impairs reconsolidation of object recognition memory in rats and this effect is prevented by lithium carbonate.

Neurosci Lett, v. 548, n. 26, p. 79-83, 2013. Disponível em:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774478>. Acesso: 20 out.2018.

CERULLI, F. G. et al. Lítio crônico potencializa a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo de camundongos adultos. **Rev Med**, v. 92, n. 1, p. 78-80, 2013. Disponível em: <http://www.revistas.usp.br/revistadc/article/view/69590>. Acesso em: 16 out. 2018.

DINIZ, B. S.; TEIXEIRA, A. L. Brain-derived neurotrophic factor and Alzheimer's disease: physiopathology and beyond. **Neuromolecular Med**, v. 13, n. 4, p. 217-222, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21898045>. Acesso em: 18 out. 2018.

DOWNEY, D. Pharmacologic management of Alzheimer Disease. **Journal of Neuroscience Nursing**. v. 40, n. 1, p. 55-59, 2008. Disponível em: <https://www.medscape.com/viewarticle/571451>. Acesso em: 20 out. 2018.

FORLENZA, O. V. et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. **Br J Psychiatry**, v. 198, n. 1, p. 351-356, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21525519>. Acesso em: 17 out. 2018.

KAMADA, M.; MATTAR, A. G.; FONTANA, M. P. Uso do lítio no tratamento do Alzheimer. **Rev Soc Bras Clin Med**, v. 14, n. 1, p. 63-66, 2016. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/05/33/63-66.pdf>. Acesso em: 17 out. 2018.

LEYHE, T. et al. Impairment of episodic and semantic autobiographical memory in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. **Neuropsychologia**, v. 47, n. 12, p. 2464-2469, 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19409401>. Acesso em: 17 out. 2018.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto Enferm**, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000400018. Acesso em: 17 out. 2018.

NERY, L. R. **Caracterização de modelos de experimentação baseados na doença de alzheimer em zebrafish**. Porto Alegre [tese]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2015.

RUDY, C. C. et al. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. **Aging Dis**, v. 6, n. 2, p. 131-148, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4365957/>. Acesso em: 20 out. 2018.

SCHOWE, N. M. **Relação entre o Tratamento Crônico com Lítio e Papel do Sistema Colinérgico na Neuroinflamação**. Dissertação (Pós-graduação em Farmacologia) Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, 2014. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/42/42136/tde-11062014-145521/pt-br.php>. Acesso em: 18 out. 2018.

TUNG, T. C.; MINATOGAWA-CHANG, T. M.; TAVEIRA, A. Novas perspectivas no uso do lítio. **RBM Rev Bras Med**, v. 71, n. 3, p. 4-26, 2014. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5881. Acesso em: 18 out. 2018.

YANG, Z. et al. Meta-analysis of Ginkgo biloba extract for the treatment of Alzheimer's disease. **Neural Regeneration Research**, v. 6, n. 15, p. 1125-1129, 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK80888/>. Acesso em: 17 out. 2018.

ZHAO, L. et al. Beneficial synergistic effects of microdose lithium with pyrroloquinoline quinone in an Alzheimer's disease mouse model. **Neurobiol Aging**, v. 35, n. 12, p. 2736-2745, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25018109>. Acesso em: 17 out. 2018.

WALLACE, J. Calcium dysregulation, and lithium treatment to forestall Alzheimer's disease – a merging of hypotheses. **Cell Calcium**, v. 55, n. 3, p. 175-181, 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24636273>. Acesso em: 20 out. 2018.