

Protocolo de Monitorização Terapêutica Coleta e ajuste de dose de lítio

Ambulatório Universitário - Serviço de Farmácia Clínica

Divinópolis-MG 2017



Organizadores

Autores - Acadêmicos do curso de Farmácia da Universidade Federal de São João Del-Rei – CCO

Ana Carolina de Assis Costa

Bianca Josy Pacheco de Melo

Daniele Aparecida de Souza

Danúbia Jaques de Sousa

David Garcia Álvares Abreu

Deivid dos Santos Costa

Josué Malaquias de Almeida

Geisa Barbosa Alves

Thamires Natalie de Souza

Docentes da Universidade Federal de São João Del-Rei (UFSJ)

Prof. Dr. André de Oliveira Baldoni

Profa. Dra. Cristina Sanches

Profa. Dra. Mariana Linhares Pereira

Farmacêuticos da Secretaria Municipal de Saúde de Divinópolis (SEMUSA)

Albano Rubens do Valle Verona

Ariane Garrocho de Faria

Juliana Vitalina Ferreira

Thais Bueno Enes dos Santos

1. Metodologia de identificação dos pacientes em uso de Lítio:

Pacientes em internação no CAPS III, CAPS AD e Residência Terapêutica com prescrição de Carbonato de lítio:

- a) Durante os seis primeiros meses deve-se monitorar a litemia a cada dois ou três meses e, a partir do sétimo mês, pelo menos uma vez por semestre
- b) Para monitorização de adesão
- c) Em caso de suspeita de intoxicação por lítio;
- d) Para adequação de dose.
- e) Após qualquer introdução de novos medicamentos ou alteração na dosagem de medicamentos em uso concomitante (por exemplo, diuréticos, antiinflamatórios não esteróides, antagonistas do sistema renina-angiotensina ou metronidazol),

2. Indicação clínica do Lítio:

A relação risco/benefício deve ser avaliada em pacientes com doenças renais ou cardiovasculares, desidratados, hiponatremia ou em pacientes em uso de diuréticos. Nestes casos os níveis séricos deverão ser monitorados diariamente (MICROMEDEX, 2017)

Para pacientes idosos recomenda-se iniciar com doses mais baixas e titulados para a resposta terapêutica desejada uma vez que há evidências que eles podem experimentar toxicidade em níveis séricos geralmente tolerados por outros pacientes, sendo necessário diminuir a dose de lítio em até 50% para compensar a redução da depuração(MICROMEDEX 2017; HARDY *et al* 1987).

Para pacientes com doença renal crônica com taxa de filtração glomerular (GFR) superior a 50 ml/min não há necessidade de redução de dose; GFR 10 a 50 ml/min, recomenda-se dose 50 a 75% da dose usual; GFR inferior a 10 ml/ min, recomenda-se diminuir a dose em 25 a 50% da dose habitual administrada no intervalo de dosagem normal (MICROMEDEX 2017; ARONOFF *et al* 1999).

3. Exame utilizado no Laboratório Municipal de Análises Clínicas – Centro Municipal de Apoio à Saúde (CEMAS) e Sinonímia:

- Lítio Sérico;
- Litemia;
- Dosagem Sérica de Lítio;
- Dosagem de Lítio.

4. Fase pré-analítica:

4.1. Preparo do paciente:

O paciente deverá estar em jejum de pelo menos 4hs. Deverá fazer uso do medicamento por, pelo menos, uma semana (meia vida de 14 a 30 horas).

4.2. Horário da coleta:

A Coleta será feita 01 vez por semana, às quartas feiras, nas dependências do Sersam pela equipe de enfermagem da própria unidade. A coleta será realizada à de 7 horas às 8 e meia da manhã.

O sangue deve ser coletado no momento em que a concentração do lítio estiver nas concentrações mais baixas do dia (no vale de concentração sérica), ou seja, 12 horas após a última dose, ou imediatamente antes da dose seguinte do medicamento (MICROMEDEX 2017; ROSA *et al.* 2006).

5. Coleta da amostra:

Amostra:

Soro. Volume mínimo: 1,0mL.

Condições:

Jejum de 4 hs.

Tubo de coleta:

Deve-se utilizar como material um tubo de coleta seco, contendo ou não gel para obtenção de soro, não contendo anticoagulante (tampa vermelha ou amarela).

Recomendações:

Punção venosa seguindo a técnica clássica. Colher a amostra antes da próxima dose do medicamento ou conforme recomendação médica. Conservação: Congelamento.

5.1. Problemas na coleta e na análise:

Os componentes dos tubos de soro com gel separador podem adsorver fármacos e afetar o seu doseamento. Para evitar esta interferência, deve-se realizar a análise do soro nas duas horas após a colheita da amostra, tendo esta interferência como não significativa.

A amostra não pode ser conservada em tubos contendo heparinato de lítio, pois pode resultar em erros na determinação das concentrações de lítio. Desta foram, deve-se verificar

os tubos de coleta de amostra, uma vez que esta informação não encontra-se descrita na identificação do tubo.

6. Responsáveis pelo pedido do exame:

Médico psiquiatra ou farmacêutico clínico vinculados ao SERSAM, desde que conheça a clínica do paciente

7. Responsáveis pelo transporte, cuidados e orientações com o transporte:

Responsáveis: Técnicos do CEMAS

O transporte do material coletado do Sersam até o Laboratório Municipal (CEMAS) será feito em veículo credenciado e de responsabilidade do próprio CEMAS, que recolherá o material em caixa especialmente preparada para tal até 1 hora após a coleta

Recomenda-se separar o soro até 2 horas após a coleta. Caso isso não seja possível manter a amostra de sangue entre 20 – 25 °C por até 24 horas, em recipiente fechado. Após a obtenção do soro, caso o exame não possa ser prontamente realizado, recomenda-se manter a amostra refrigerada entre 4 – 8° C por até sete dias, em recipiente fechado.

8. Interpretação do exame:

O lítio possui um índice terapêutico estreito, ou seja, possui um pequeno intervalo entre a dose mínima efetiva e a dose tóxica, havendo necessidade de que todos os pacientes tratados com Lítio sejam submetidos ao monitoramento terapêutico e ajuste de dose com o objetivo de alcançar uma terapia efetiva e segura, visto que a toxicidade que aumenta consideravelmente com nível sérico acima de 1,5 mEq/L (ROSA *et al.* 2006; BRASIL, 2016).

Faixa terapêutica estabelecida para Fase Aguda: 1,0 a 1,5 mEq/L

Fase de manutenção:

Faixa terapêutica estabelecida é 0,6-1,2 mEq/L

Sendo almeçadas concentrações entre 0,6 e 0,8 mEq/L

Passível de toxicidade: 1,20 a 1,50 mEq/L (após 12 horas da última dose).

Níveis tóxicos: acima de 1,50 mEq/L (após 12 horas da última dose).

>3,5 mEq/L – potencialmente letal = indicação de hemodiálise.

9. Potenciais fatores que podem interferir na interpretação dos resultados:

A monitorização terapêutica é essencial para a avaliação dos níveis terapêuticos e da toxicidade. Com isso, é essencial conhecer os fatores que podem interferir no resultado deste exame, como:

- A depuração do Lítio aumenta: na gravidez, reposição de sódio e uso de acetazolamida, teofilina e cafeína.

- Pacientes com doença renal crônica pode ter níveis aumentados de lítio no organismo, visto que este fármaco é excretado principalmente pelos rins. O uso a longo prazo pode diminuir a função renal, podendo apresentar níveis sanguíneos elevados. A função renal deve ser monitorada com exames periódicos .

- A desidratação, distúrbios que causam vômitos ou diarreia, hiponatremia, uso de diuréticos, haloperidol, clorpromazina, anti-inflamatórios não esteroides (ex. meloxicam) e inibidores da enzima conversora de angiotensina (iECA) interferem nos níveis de lítio no organismo, aumentando-o.

10. Ajuste de dose:

Informações importantes sobre o ajuste de dose:

- Forma Farmacêutica de Liberação imediata:
 - Pico 1-3hs, biodisponibilidade de 95 a 100%
- Form Farmaceutica de liberação prolongada
 - Pico de 3-6hs, biodisponibilidade de 60-90%
- Volume de distribuição $V_d = 0,7L/kg$
- Modelo bi-compartimental, sendo a fase de distribuição predominante até a 12^a hora.
- Concentrações elevadas durante a fase de distribuição não se correlacionam com eficácia ou toxicidade.
- $T_{1/2}$ distribuição = 6hs
- $T_{1/2}$ eliminação = 18-24hs
- Não é metabolizado (sem influência de alterações hepáticas)
- Não se lia às proteínas plasmáticas
- Excretado exclusivamente pela via renal
- Clearance do lítio $Cl_{lítio} = 0,25 \times Cl_{cr}$
 - Importante determinar a função renal para então calcular a dose de manutenção. Clearance do lítio é 25% do clearane de creatinina
- Calculando a dose de manutenção diária em mEq/24horas
 - Dose de manutenção = $(Cl_{lítio} \cdot C^{ss} \cdot t) / (S \cdot F)$
 - Onde:
 - C^{ss} = concentração desejada
 - t = intervalo de dose (frequencia de administração da dose diária)
 - S = fator do sal
 - F = biodisponibilidade da forma farmacêutica
- Calculando a dose diária de carbonato de lítio em mg:
 - Dose diária = Dose de lítio em mEq x (300 mg / 8,12 mEq)
- O Citrato de lítio, solução oral, apresenta uma composição de 8mEq/5mL.
- Importante: a homeostase do sódio regula a excreção de lítio. Importante avaliar perfil hidroeletrólítico do paciente.



11. Referências:

1. ARONOFF GR, BERNS JS, BRIER ME, et al: **Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults, American College of Physicians, Philadelphia, PA, 1999.**
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 315 - **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I.** Brasília, DF, 2016.
3. HARDY BG, SHULMAN KI, MACKENZIE SE, et al: **Pharmacokinetics of lithium in the elderly.** J Clin Psychopharmacol 1987; 7:153-158.
4. **MICROMEDEX SOLUTIONS.** Disponível em: http://www-micromedexsolutions.com.ez32.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarianCS/41C0F9/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/4004BC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActio nId/evidencexpert.DoIntegratedSearch?SearchTerm=Lithium+Carbonate&fromInterSaltBase=true&false=null&false=null&=null# (Acesso em 16/06/2017).
5. ROSA A.R, KAPCZINSKI F, OLIVA R, STEIN A, BARROS HMT. **Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio.** Rev Psiquiatr. 33:249 -261, 2006.



PROTOCOLO DE COLETA DE AMOSTRA – LÍTIU

Paciente: _____ SIS _____

Tempo em uso: _____ **Idade:** _____ anos **Peso:** _____ Kg

Sexo: () Feminino () Masculino

Posologia: _____

() Carbonato de lítio () Citrato de lítio

Forma farmacêutica: () liberação imediata () liberação prolongada

Fabricante: _____ **Lote:** _____ **Validade:** _____

Horário da última ingesta: _____ hs.

Horário da coleta de amostra: _____ hs.

Informações complementares:

Exames complementares:

Resultados:

Sódio sérico

Creatinina sérica

Outros medicamentos: _____

() Gravidez () Doença Renal () Doença cardiovascular () Desidratação

Questionário de Adesão à terapia medicamentosa com lítio (Rosa *et al.*, 2006)

Quadro 1. Questionário de atitudes em relação ao lítio (QAL).

Esta escala permite avaliar: oposição ao tratamento de manutenção do lítio (4 questões), negação de efetividade terapêutica do lítio (2 questões), opinião sobre os efeitos adversos (2 questões), dificuldade em tomar rotineiramente os comprimidos de lítio (4 questões), negação da gravidade da doença (3 questões), atitudes negativas do paciente em relação ao uso de medicamentos (3 questões) e falta de conhecimento sobre o lítio (1 questão).

Marque um X nas respostas que o(a) Sr(a). considerar correta.

1. O(A) Sr(a). acha perfeitamente aceitável tomar LÍTIO por vários anos?	(1) S	(2) N
2. O(A) Sr(a). toma LÍTIO somente quando sente necessidade?	(1) S	(2) N
3. O(A) Sr(a). acha que vale a pena tomar LÍTIO, apesar dos efeitos colaterais?	(1) S	(2) N
4. Tomar LÍTIO conforme receitado pelo seu médico é fácil no seu dia-a-dia?	(1) S	(2) N
5. É melhor aliviar o estresse do que tomar LÍTIO para ficar bem (estável)?	(1) S	(2) N
6. O(A) Sr(a). considera que o LÍTIO é uma necessidade atual para o seu bem-estar?	(1) S	(2) N
7. O(A) Sr(a). se preocupa com os efeitos colaterais do LÍTIO, mesmo quando se sente bem?	(1) S	(2) N
8. A maioria das pessoas que o(a) Sr(a). conhece acha necessário que tome o LÍTIO?	(1) S	(2) N
9. O(A) Sr(a). às vezes tenta esquecer que está doente, e, por isso, pára de tomar os seus comprimidos de LÍTIO?	(1) S	(2) N
10. O(A) Sr(a). confia tanto nos seus comprimidos de LÍTIO, que, se por algum motivo fosse interrompido o seu tratamento, o(a) Sr(a). ficaria preocupado(a)?	(1) S	(2) N
11. As pessoas precisam lhe lembrar de tomar o LÍTIO?	(1) S	(2) N
12. O(A) Sr(a). aceita bem o LÍTIO, mesmo sabendo que é necessário fazer exames de sangue e <i>check up</i> regulares?	(1) S	(2) N
13. O(A) Sr(a). às vezes pensa que o LÍTIO é uma maneira artificial de lhe manter bem e que deveria conseguir viver sem ele?	(1) S	(2) N
14. É fácil lembrar as horas certas de tomar LÍTIO?	(1) S	(2) N
15. O(A) Sr(a). frequentemente duvida que a sua condição de saúde seja tão séria que justifique o uso do lítio por vários anos?	(1) S	(2) N
16. O(A) Sr(a). tem um conhecimento adequado sobre os efeitos do LÍTIO?	(1) S	(2) N
17. Se o(a) Sr(a). ficasse bem por vários meses, deixaria de tomar o LÍTIO?	(1) S	(2) N
18. Se a sua rotina diária mudar por alguma razão, o(a) Sr(a). terá dificuldade de tomar seus comprimidos de LÍTIO?	(1) S	(2) N
19. O(A) Sr(a). está convencido(a) dos efeitos benéficos do LÍTIO baseado na sua própria experiência?	(1) S	(2) N