

O uso de carbonato de lítio na prevenção da doença de Alzheimer

The use of lithium carbonate in the prevention of Alzheimer disease

DOI:10.34119/bjhrv6n4-200

Recebimento dos originais: 03/07/2023

Aceitação para publicação: 04/08/2023

Ana Elisa de Castro Ferreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Rua Francisco da Silva fortes, 407, Funcionários, CEP: 36202-066

E-mail: aninha-ferreira08@hotmail.com

Barbara Baptista Bastos

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Passatempo, 335, Carmo Sion, CEP: 30310-760

E-mail: barbara10baptista@gmail.com

Vitória Lopes Salvador

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Santos, 988, Jardim América, CEP: 30421-386

E-mail: vitorialopessalvador@outlook.com

Sarah Mattos Moraes

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Alvarenga Peixoto, 711, Lourdes, CEP: 30180-120

E-mail: sarahmattosmoraes@gmail.com

Gabriela Irrthum Moreira

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Via Láctea, 267, Santa Lúcia, CEP: 30360-270

E-mail: gabiirrthum@outlook.com

André Lucas Loureiro Rubatino

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Rua Tenente Anastácio de Moura, 221, Santa Efigênia, CEP: 30240-390

E-mail: andreucasrubatino@gmail.com

Ana Luíza Moreira Monteiro

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade de Itaúna

Endereço: Rua Barão de Suassuí, 770, Campo Alegre, Conselheiro Lafaiete, CEP: 36400-123

E-mail: analuizammonteiro@hotmail.com

Gabriela Reggiani Bitarões

Graduada em Medicina pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

Instituição: pelo Centro Universitário de Belo Horizonte

Endereço: Rua Muzambinho, 159, Cruzeiro, CEP: 30310-280

E-mail: gabrielareggiani26@outlook.com

RESUMO

Introdução: A doença de Alzheimer (DA) é uma condição neurodegenerativa progressiva e crônica com alta prevalência mundial. Afeta principalmente idosos, e seu número de casos deve aumentar significativamente no futuro. É uma doença multifatorial, cujos fatores de risco incluem idade avançada, história familiar e genética. A DA apresenta sintomas graduais, como perda de memória e distúrbios comportamentais. A causa exata da DA ainda não é conhecida, mas envolve emaranhados de proteínas e depósitos de β -amilóide no cérebro. O diagnóstico é principalmente clínico, e não há tratamento definitivo, apenas medicamentos que podem melhorar sintomas e retardar a progressão. Estudos investigam uma possível relação entre a DA e a infecção pelo SARS-CoV-2. Pacientes com doenças psiquiátricas têm maior risco de declínio cognitivo e demência, e o lítio, além de ser usado para transtornos mentais em idosos, pode ter efeitos benéficos na prevenção da DA, inibindo enzimas relacionadas à sua patologia. **Metodologia:** Revisão integrativa da literatura sobre a terapêutica do carbonato de lítio na Doença de Alzheimer. Foram selecionadas bases de dados importantes e descritores relevantes para filtrar os dados. Artigos publicados entre 2013 e 2023 em português e inglês foram incluídos, desde que estivessem relacionados ao tratamento e evolução da doença. Foram excluídos estudos com mais de 10 anos de publicação, disponíveis apenas como resumos, de baixo fator de impacto ou com metodologias inconclusivas. Ao todo, 9 referências foram selecionadas, incluindo ensaios clínicos, relatos de casos, revisões sistemáticas e metanálises. **Discussão:** A doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por perda sináptica maciça e morte neuronal nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral. No cérebro de pacientes com DA, são encontrados depósitos fibrilares amiloidais nas paredes dos vasos sanguíneos, placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau (formando novelos neurofibrilares - NFTs), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação. A cascata amiloide é considerada a hipótese etiológica da DA, iniciando a neurodegeneração pela clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP) e resultando na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide ($A\beta$) e placas senis. As proteínas neuronais microtubulares (MAP) estabilizam os microtúbulos no citoesqueleto, sendo a proteína tau responsável por essa estabilização por meio de fosforilação de substâncias, como a glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3 β). Na DA, há uma hiperfosforilação da proteína tau devido à hiperatividade da GSK-3 β , o que leva à formação de NFTs que causam toxicidade celular e dificultam o transporte de substâncias neuronais e a conexão entre células nervosas. O lítio, um metal da família IA da tabela periódica, é usado no tratamento do transtorno bipolar há mais de 50 anos e apresenta propriedades neuroprotetoras. Ele reduz a fosforilação da proteína tau por inibir a GSK-3, diminui a carga de $A\beta$ e protege contra os efeitos neurotóxicos do $A\beta$ 42. Além disso, estimula a síntese e liberação de neurotrofinas, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). O lítio também interfere nos processos de

sinalização celular e pode modificar a expressão gênica, afetando positivamente o funcionamento do cérebro. Dessa forma, o lítio é considerado uma terapêutica modificadora da DA, pois pode interferir nos mecanismos essenciais da doença, como a cascata B-amilóide e a hiperfosforilação da proteína tau, evitando a morte neuronal e retardando a progressão da demência. Estudos sugerem que o lítio atua na melhoria da unidade do citoesqueleto, da condução, conexão e plasticidade neuronal, além de promover neuroproteção contra a morte celular por excitotoxicidade e regular a função mitocondrial em neurônios com altas concentrações de A β . Apesar de seus mecanismos de ação ainda não serem totalmente conhecidos, o lítio continua sendo um tratamento eficaz e indicado para o transtorno bipolar, bem como para abordagens neuroprotetoras na doença de Alzheimer. Conclusão: A demência, especialmente a doença de Alzheimer em idosos, é um problema significativo. O tratamento atual não retarda a progressão, levando à busca por novas abordagens. Estudos com carbonato de lítio mostram esperança como tratamento curativo, mas ainda são necessárias evidências mais robustas para sua implementação segura na prática clínica.

Palavras-chave: demência, Alzheimer, lítio, terapêutica.

ABSTRACT

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is a progressive and chronic neurodegenerative condition with high prevalence worldwide. It mainly affects older people, and its number of cases is expected to increase significantly in the future. It is a multifactorial disease, whose risk factors include older age, family history, and genetics. AD presents with gradual symptoms such as memory loss and behavioral disorders. The exact cause of AD is not yet known, but involves tangles of proteins and β -amyloid deposits in the brain. Diagnosis is primarily clinical, and there is no definitive treatment, only drugs that can improve symptoms and slow progression. Studies investigate a possible relationship between AD and SARS-CoV-2 infection. Patients with psychiatric disorders are at increased risk of cognitive decline and dementia, and lithium, in addition to being used for mental disorders in older people, may have beneficial effects in preventing AD by inhibiting enzymes related to their pathology. **Methodology:** Integrative review of the literature on lithium carbonate therapy in Alzheimer's disease. Important databases and relevant descriptors were selected to filter the data. Articles published between 2013 and 2023 in Portuguese and English were included as long as they were related to the treatment and evolution of the disease. Studies with more than 10 years of publication were excluded, available only as summaries, with a low impact factor or with inconclusive methodologies. In all, 9 references were selected, including clinical trials, case reports, systematic reviews, and meta-analyzes. **Discussion:** Alzheimer's disease (AD) is characterized by massive synaptic loss and neuronal death in the brain regions responsible for cognitive functions, such as the cerebral cortex, hippocampus, entorhinal cortex and ventral striatum. In the brain of patients with AD, amyloid fibrillar deposits are found on the walls of blood vessels, senile plaques, accumulation of abnormal threads of tau protein (forming neurofibrillary threads - NFTs), neuronal and synaptic loss, glial activation, and inflammation. The amyloid cascade is considered the etiological hypothesis of AD, initiating neurodegeneration by proteolytic cleavage of the amyloid precursor protein (APP) and resulting in the production, aggregation, and deposition of β -amyloid substance (A β) and senile plaques. Microtubular neuronal proteins (MAP) stabilize microtubules in the cytoskeleton, and the tau protein is responsible for this stabilization by phosphorylation of substances such as glycogen synthase kinase-3 beta (GSK-3 β). In AD, there is a hyperphosphorylation of the tau protein due to the hyperactivity of GSK-3 β , which leads to the formation of NFTs that cause cell toxicity and make it difficult to transport neuronal substances and connect nerve cells. Lithium, a metal in the IA family of the periodic table, has been used in the treatment of bipolar disorder

for more than 50 years and has neuroprotective properties. It reduces tau protein phosphorylation by inhibiting GSK-3, decreases A β load, and protects against the neurotoxic effects of A β 42. In addition, it stimulates the synthesis and release of neurotrophins, such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). Lithium also interferes with cell signaling processes and can modify gene expression, positively affecting brain function. Thus, lithium is considered to be AD-modifying therapy, as it can interfere with essential mechanisms of the disease, such as the B-amyloid cascade and tau protein hyperphosphorylation, preventing neuronal death and slowing the progression of dementia. Studies suggest that lithium acts on improving cytoskeletal unity, neuronal conduction, connection, and plasticity, and promotes neuroprotection against cell death by excitotoxicity and regulates mitochondrial function in neurons with high A β concentrations. Although its mechanisms of action are not yet fully known, lithium remains an effective treatment and is indicated for bipolar disorder, as well as for neuroprotective approaches in Alzheimer disease. Conclusion: Dementia, especially Alzheimer's disease in older people, is a significant problem. Current treatment does not slow progression, leading to the search for new approaches. Studies with lithium carbonate show hope as curative treatment, but more robust evidence is still needed for its safe implementation in clinical practice.

Keywords: dementia, Alzheimer, lithium, therapy.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma condição progressiva e crônica, sendo considerada a patologia neurodegenerativa com maior prevalência mundial, acometendo cerca de 18 a 25 milhões de pessoas.¹ É a principal causa de demência e representa 50 a 56% dos casos². Atinge, em sua maioria, indivíduos acima de 85 anos e idosos com mais de 65 anos.¹ Nesse contexto, é previsto que ocorra um aumento considerável no número de casos, chegando a 132 milhões de indivíduos com DA em 2050.²

A DA é multifatorial, uma vez que não possui uma etiologia única e específica. O fator de risco mais importante é a idade, acometendo cerca de 10% dos indivíduos acima de 65 anos e 40% dos que possuem mais de 80 anos. Pode ser precoce (idade inferior a 60-65 anos) ou tardia (idade superior a 60-65 anos)². O histórico familiar e fatores genéticos também são muito relevantes. Esses ainda não são bem compreendidos, mas sabe-se que advêm de uma herança autossômica dominante, com características variadas, de acordo com o gene afetado. Além disso, algumas doenças são fatores de predisposição à doença de Alzheimer, como hipertensão arterial, obesidade, desnutrição, diabetes, depressão e deficiência de vitaminas, principalmente B12.³

Estudos recentes buscam estabelecer uma relação entre o crescente número de casos de DA e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS-CoV-2), por comprometer a barreira hematoencefálica, levando à neuroinflamação e encefalite, aumentando a permeabilidade a

substâncias e agentes com potencial toxicidade neuronal, que levariam ao declínio da função neurológica. Seu mecanismo de ação ocorre pela ligação da proteína spike presente na parede do vírus com a enzima conversora de angiotensina 2 (ECA-2), entrando no organismo. Dessa forma, quanto mais expressa for a enzima nos tecidos, maior a susceptibilidade à infecção pelo vírus. No tecido cerebral, essa relação ocorre principalmente nos neurônios do hipocampo e do lobo temporal, que, por sua vez, estão relacionados ao processo de desenvolvimento da Doença de Alzheimer⁴.

A fisiopatologia da DA é explicada pela formação de emaranhados neurofibrilares intracelulares, provocada pela hiperfosforilação da proteína TAU e de depósitos extracelulares do peptídeo β -amilóide, os quais provocam a formação de placas amilóides que interferem nas sinapses². Concomitantemente, os emaranhados de TAU bloqueiam o transporte de moléculas essenciais dentro dos neurônios. Outra alteração observada é a diminuição da acetilcolina (ACh) em áreas do cérebro que estão envolvidas na cognição e na memória, como o córtex e o hipocampo³.

Os sintomas desta doença apresentam um curso gradual, marcados inicialmente pela perda de memória recente, evoluindo para outros mais graves, como dificuldade de atenção e fluência verbal, perda da capacidade de fazer cálculos e utilizar objetos comuns e ferramentas. Esses sintomas geralmente são acompanhados por distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão. Outros também estão presentes, como a apatia, a lentificação (da marcha ou do discurso), a perda da lucidez e contraturas musculares (em estágios avançados)⁶.

A Doença de Alzheimer é clinicamente silenciosa e se manifesta tardiamente após um longo período de neurodegeneração. Dessa forma, o diagnóstico é essencialmente clínico. São realizados testes que mensuram o declínio cognitivo, revisão laboratorial para excluir outras causas e exames de neuroimagem, como Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética, que podem confirmar o diagnóstico por meio de achados característicos, como a atrofia dos lobos temporais, fissuras hipocampais, alargamento de ventrículos e sulcos cerebrais, entre outros^{6, 3}.

Os fármacos utilizados no tratamento da DA demonstram efeitos sutis sobre a cognição e sobre o atraso na progressão da doença. Em contrapartida, terapias completamente eficazes ainda não foram confirmadas. A primeira escolha são fármacos inibidores da colinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina. Outra opção utilizada é a memantina, antagonista de baixa afinidade dos receptores NMDA (N-metil daspartato)^{7,8}.

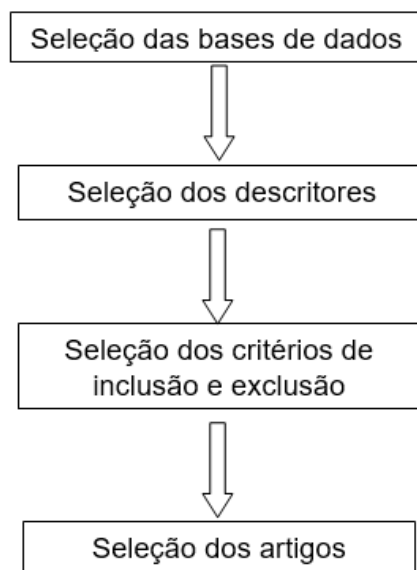
Sabe-se que pacientes com doenças psiquiátricas apresentam predisposição para o desenvolvimento de declínio cognitivo e demência, com destaque para os indivíduos com transtorno bipolar, os quais apresentam o maior risco entre as demais doenças. Posteriormente, estão a depressão unipolar, esquizofrenia e as neuroses⁷.

Nesse contexto, o lítio, que pode ser utilizado no tratamento de transtornos mentais em idosos, é também um potente inibidor da enzima glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3). A GSK regula várias reações neuronais, como apoptose e a remodelagem do citoesqueleto. Ao inibir essa enzima, o lítio pode atuar sobre as duas principais vias patogênicas da doença de Alzheimer: a cascata do β -amilóide e a hiperfosforilação da TAU. Diante dessa correlação, o presente artigo tem como objetivo o estudo dos efeitos da utilização do lítio na prevenção da Doença de Alzheimer, mediante análise de estudos recentes^{7,8}.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura. A partir da escolha da temática, o estudo foi composto pelas seguintes etapas: seleção das bases de dados de impacto acadêmico-científico importante e seleção dos descritores utilizados para filtrar os dados; elaboração dos critérios de inclusão e exclusão de artigos para o presente estudo e seleção dos artigos que apresentavam-se de acordo com esses critérios; organização dos itens selecionados e, por fim, apresentação e análise dos dados obtidos (Figura 01).

Figura 1: diagrama da sequência metodológica do estudo



Fonte: Dos Autores

As bases de dados selecionadas foram Pubmed/MEDLINE e Scielo. No Pubmed, os descritores segundo o "DeCS/MeSH", foram: "Doença de Alzheimer", "Lítio", "GSK3 β ", "Bcl-2" e "Neuroproteção" sendo encontrados, respectivamente, 1917;15;27;172;20 artigos. Já na Scielo, foram encontrados 155;15;8;105;10, respectivamente. Primeiramente, buscou-se definir conceitos e elucidar tópicos gerais acerca da Doença de Alzheimer. Posteriormente, associou-se à terapêutica do uso de carbonato de lítio em relação à evolução da doença.

Para tanto, foram incluídos artigos publicados entre 2013 e 2023, nas línguas portuguesa e inglesa. Apenas estudos disponíveis na íntegra, gratuitos e que estivessem relacionados ao tratamento e à evolução da doença foram selecionados. Pesquisas com data de publicação com períodos superiores a 10 anos, disponibilizadas apenas na forma de resumo, publicados em periódicos de baixo fator de impacto ou com metodologias inconclusivas foram excluídas.

Sendo assim, após a realização da análise criteriosa descrita, foram selecionadas 9 referências compostas por ensaios clínicos de coorte e caso controle, relatos de casos, revisões sistemáticas da literatura e metanálises.

3 DISCUSSÃO

A DA é caracterizada pela perda sináptica maciça e pela morte neuronal observada nas regiões cerebrais responsáveis pelas funções cognitivas, como o córtex cerebral, o hipocampo, o córtex entorrinal e o estriado ventral^{10,9}. As características anatomopatológicas presentes no parênquima cerebral de pacientes portadores da DA incluem depósitos fibrilares amiloidais localizados nas paredes dos vasos sanguíneos, associados a uma variedade de placas senis, acúmulo de filamentos anormais da proteína tau e conseqüente formação de novos neurofibrilares (NFT), perda neuronal e sináptica, ativação da glia e inflamação⁹. Baseadas nesses marcadores neuropatológicos, a hipótese etiológica da DA se inicia através da cascata amiloida que gera a neurodegeneração, pela clivagem proteolítica da proteína precursora amilóide (APP) e resulta na produção, agregação e deposição da substância β -amilóide (A β) e placas senis⁹.

As proteínas neuronais microtubulares (microtubule-associated proteins - MAP) possuem como principal função estabilizar os microtúbulos pela agregação da tubulina e manter a unidade do citoesqueleto⁹. Em especial, existe a proteína tau que possui a atribuição de polimerizar e consolidar essa estabilidade por meio de fosforilação de substâncias por diversas quinases, sendo uma delas a glicogênio sintase quinase-3 beta (GSK-3 β). Na DA, há uma hiperatividade da GSK-3 β e, como consequência ocorre a hiperfosforilação da proteína tau^{15,16}. Dessa forma, essa proteína pode fornecer toxicidade celular ao se agregar e se acumular

excessivamente, formando NFTs que são depositadas no citosol. Há maior dificuldade no transporte de substâncias neuronais e conexão entre as células nervosas, afetando a transmissão simpática, o transporte axonal, a transdução de sinal, e eventualmente, a degeneração e morte de tecido cerebral^{8,12}.

Além disso, a proteína tau fosforilada torna-se substrato para outras quinases, gerando hiperfosforilação em outros locais distintos do pós-sináptico, como dendritos, corpo celular, axônio e outros neurônios, resultando em disfunção sináptica, demência e neurodegeneração progressiva¹⁵. Por mais que quantificar a proteína tau seja um diferencial para o diagnóstico de DA, a mensuração desse possível biomarcador ainda apresenta algumas deficiências, como, a necessidade de procedimentos invasivos, havendo ainda pesquisas a fim de aprimorar o processo de detecção da proteína tau^{14,15}.

O lítio é um metal pertencente à família IA da tabela periódica, não sendo encontrado em sua forma livre na natureza. Foi descoberto em 1817 pelo químico Johan August Arfvedson, isolado a partir do metal petalina. O lítio foi introduzido na medicina como substância terapêutica em 1863, no tratamento da gota e apenas em 1949 foi utilizado para o tratamento de pacientes psiquiátricos. O carbonato de lítio tornou os animais letárgicos e, numa tentativa de indução, administrou carbonato de lítio a vários pacientes psiquiátricos com agitação grave ou mania. Nesse mesmo ano, ele relatou que seu tratamento parecia apresentar um efeito específico na mania. Posteriormente, em 1954, Schou e colaboradores comprovaram a eficácia do lítio para o tratamento de pacientes eufóricos e para a profilaxia do transtorno bipolar^{10,11}.

Atualmente, o carbonato de lítio constitui o padrão ouro para o tratamento do transtorno de humor bipolar. Foi o primeiro fármaco aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento desta doença, sendo utilizado há mais de 50 anos como medicamento com propriedades estabilizadoras do humor comprovadas e de escolha nas fases agudas e de manutenção do tratamento. Desde a sua introdução como terapia para a mania em 1949, o lítio manteve-se como fundamental para o tratamento do transtorno bipolar, cuja doença associada à demência. Evidências experimentais sugerem efeitos neuroprotetores do lítio, que inibe a amiloidogênese e a fosforilação da proteína tau *in vitro* como *in vivo*⁹.

Embora o lítio seja uma droga muito estudada, seus mecanismos de ação não são totalmente conhecidos. Devido a sua semelhança com o sódio, o lítio pode substituí-lo parcialmente no transporte de cargas, uma vez que não sofre transporte ativo pela bomba sódio-potássio, ocasionando alteração na excitabilidade da membrana^{10,11}. Nesse sentido, gerando alterações no transporte do sódio entre as células, o mesmo pode provocar uma alteração no

metabolismo intraneural das catecolaminas, o que pode estar relacionado com o seu efeito antimaníaco^{10,11}.

Ainda por sua similaridade com outros elementos, como o sódio, potássio, cálcio e magnésio, o lítio eleva os níveis de serotonina e diminui os níveis de noradrenalina, alterando ainda as concentrações de dopamina, GABA e acetilcolina. Além disso, o lítio ainda inibe a adenilciclase, levando a uma diminuição da adenosina monofosfato cíclica (AMPC), exercendo influência na expressão gênica por interferir no sistema de segundo mensageiro. Reduz a estimulação da adenilato ciclase por receptores β - adrenérgicos e tende a diminuir o número de receptores α . Outro mecanismo estudado, foi sobre sua interferência no metabolismo do inositol trifosfato, responsável pela liberação do cálcio de seus depósitos intracelulares, possivelmente através da inibição de enzimas na rota de formação do inositol¹¹.

Por esses motivos, o lítio é utilizado como agente neurotrópico e neuroprotetor no tratamento a longo prazo de transtornos do humor. De 1949, quando foi introduzido no arsenal terapêutico da psiquiatria até hoje, esse medicamento foi avaliado no tratamento de várias condições neuropsiquiátricas, mas, incontestavelmente, é no tratamento do transtorno bipolar que se tornou mais eficaz e indicado¹¹.

Existem abordagens denominadas por convenção de “terapêuticas modificadoras da doença de Alzheimer”, que tem como objetivo interferir sobre os mecanismos essenciais da doença. Entre eles a cascata B-amilóide (seus mecanismos neurotóxicos) e os processos que levam à hiperfosforilação da proteína tau, que é determinante para a disfunção e degeneração do citoesqueleto microtubular. Nesse sentido, a terapêutica modificadora da DA é de impedir a morte neuronal, atenuando assim a evolução do processo degenerativo e a evolução para a demência^{11,12}.

As vantagens do lítio relacionadas à neuroproteção estão relacionadas a uma diminuição da fosforilação da proteína tau pela inibição da GSK-3 e à diminuição da carga de amilóide- β ($A\beta$). Além disso, ele oferece proteção contra os efeitos neurotóxicos do $A\beta$ 42, beneficiando outras respostas neurotróficas e/ou neuroprotetoras, e estimula a síntese e liberação de neurotrofinas, principalmente o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)^{13,14}. Assim, o tratamento com o uso de lítio pode promover uma série de benefícios para melhora global da função do organismo¹⁵.

A “Glycogen Syntase Kinase-3” (GSK-3) interfere nos processos de sinalização celular e fatores de transcrição que controlam a expressão gênica em processos cognitivos e relacionados ao humor, uma vez que é responsável pela variedade de estimulações apoptóticas. Níveis aumentados de GSK3 total foram consistentemente observados no cérebro da DA. A

GSK-3 é a enzima-chave não só nos mecanismos que incluem fosforilação, mas também na formação de complexos de proteínas e outras distribuições celulares e, portanto, controla e afeta diretamente a morfologia celular, seu crescimento, mobilidade e apoptose de célula^{12,13}. Ademais, estudos aventam a hipótese de que as drogas inibidoras da formação da placa amilóide não interrompem o declínio cognitivo, concluindo que o foco de pesquisa deveria ser em drogas, como o lítio, que atuam na proteína tau, no estresse oxidativo, na neuroproteção e outros¹⁵.

O possível mecanismo de atuação do lítio em concentrações terapêuticas na DA é a capacidade de inibir, de forma reversível, a atividade do glicogênio sintase quinase-3- β (GSK-3) e realizar a redução da hiperfosforilação da proteína tau. Ainda, reduz a produção de A β , apresentando alterações na cognição e na memória de longa duração^{7,13,17}. Ocorre, ainda, a redução do influxo de cálcio por determinados receptores e enzimas, gerando proteção de agentes agressores e de apoptose dos neurônios. Alguns indicadores demonstram aumento da substância cinzenta em algumas áreas cerebrais. Dessa forma, o lítio pode promover uma melhora da unidade do citoesqueleto, da condução, conexão e plasticidade neuronal, ademais, a neuroproteção de morte celular por excitotoxicidade⁷.

Neurônios que apresentam altas concentrações de A β se manifestam com menor função mitocondrial. Alguns estudos mostraram que o lítio, em doses terapêuticas e subterapêuticas, atuam também para regular a transição da permeabilidade e liberação de citocromo-c que revertem a perda da função da mitocôndria, promovendo a sobrevivência celular. A inibição de GSK-3 β pelo lítio também atua na regulação da mitocôndria no tecido do hipocampo¹⁷.

4 CONCLUSÃO

A demência tem sido reconhecida como um dos problemas médicos mais importantes que acometem os idosos, sendo a doença de Alzheimer a mais prevalente. O tratamento atual preconizado não tem a capacidade de retardar a progressão da doença, com isso, tornou-se necessário a procura por novas alternativas. Portanto, a busca por abordagens modificadoras da doença é focada em compostos relacionados às vias AB e Tau, Neuroinflamação e dano oxidativo.

Os resultados dos estudos recentes, com uso de carbonato de lítio, oferecem esperança para o futuro de um tratamento curativo para a doença de Alzheimer, com a finalidade de modificar a evolução da doença. No entanto, mesmo que promissoras, estas ainda são as primeiras etapas de uma longa jornada em busca de evidências mais robustas para que esse medicamento seja implementado de forma segura na prática clínica.

REFERÊNCIAS

1. Machado APR, Carvalho IO, Sobrinho HMDR. Neuroinflamação na doença de Alzheimer. *Revista Brasileira Militar de ciências*. 2020 Mar 02.
2. Machado CO. Doença de Alzheimer: Fisiopatologia e Terapêutica. Repositório Institucional da Universidade Fernando Pessoa. 2019 Feb 19.
3. Guimarães TRM, Silva KNF, Cavalcanti HDGO, Souza ICA, Leite JS, Silva JTB, Lima JR, Andrade KL, Lima FM. Assistência de enfermagem aos pacientes com Doença de Alzheimer em cuidados paliativos: revisão sistemática. *Revista Eletrônica Acervo de Saúde*. 2020 Jan 02.
4. Cataldo A, Criscuolo S, De Benedetto E De, Masciullo A, Pesola M, Schiavoni R. Uncovering the Correlation between COVID-19 and Neurodegenerative Processes: Toward a New Approach Based on EEG Entropic Analysis. *Bioengineering*. 2023 Mar 29;10(4):435. doi:10.3390/bioengineering10040435.PMID: 37106622; PMCID: PMC10135651.
5. NANOPARTÍCULAS NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER: ARTIGO DE REVISÃO. *Millenium - Revista de Educação, Tecnologias e Saúde*. 2022 Jun 0.
6. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. *Med Clin North Am*. 2019;103(2):263-293. doi:10.1016/j.mcna.2018.10.009
7. KAMADA, Márcio; MATTAR, Anna Gabriella Netto; FONTANA, Mariana Prado. Uso do lítio no tratamento do Alzheimer. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica*, v. 14, n. 1, p. 63-66, jan.-mar. 2016.
8. Díaz Ortiz AC, Vargas Upeguí C, Zapata Ospina JP, Aguirre Acevedo DC, Pineda Zapata JA, López Jaramillo CA. Correlation between cognitive performance and structural neuroanatomy in patients with type I bipolar affective disorder treated with and without lithium. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2022;51(2):133-145. doi:10.1016/j.rcpeng.2020.10.003
9. Esquerda-Canals, G., Montoliu-Gaya, L., Güell-Bosch, J., & Villegas, S. (2017). Modelos de Ratos da Doença de Alzheimer. *Jornal da doença de Alzheimer: JAD*, 57(4), 1171–1183. <https://doi.org/10.3233/JAD-170045>.
10. Souza C de, Vedana KGG, Mercedes BP do C, Miasso AI. Bipolar disorder and medication: adherence, patients' knowledge and serum monitoring of lithium carbonate. *Rev Latino-Am Enfermagem [Internet]*. 2013Mar;21(2):624–31. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000200021>
11. Congdon, Erin E e Einar M Sigurdsson. “Tau-targeting terapias para a doença de Alzheimer.” *Comentários sobre a natureza. Neurologia* vol. 14,7 (2018): 399-415. doi:10.1038/s41582-018-0013-z.
12. Fan X, Zhao Z, Wang D, Xiao J. Glycogen synthase kinase-3 as a key regulator of cognitive function. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2020;52(3):219-230. doi:10.1093/abbs/gmz156

13. Kamada M, Mattar AGN, Fontana MP. Uso do lítio no tratamento do Alzheimer. *Rev Soc Bras Clin Med.* 2016;14(1):63-66.
14. Giovinazzo D, Bursac B, Sbodio JI, et al. Hydrogen sulfide is neuroprotective in Alzheimer's disease by sulfhydrating GSK3 β and inhibiting Tau hyperphosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(4):e2017225118. doi:10.1073/pnas.2017225118
15. Huang A, Zhang L, Li W, Ma Z, Shuo S, Yao T. Controlled fluorescence quenching by antibody-conjugated graphene oxide to measure tau protein. *R Soc Open Sci.* 2018;5(4):171808. doi:10.1098/rsos.171808. PMID: 29765647; PMCID: PMC5936912.
16. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2020;18(11):1106-1125. doi:10.2174/1570159X18666200528142429. PMID: 32484110; PMCID: PMC7709159.
17. Gao D, Li P, Gao F, Feng Y, Li X, Li D, Li Y, Xiao Y. Preparation and Multitarget Anti-AD Activity Study of Chondroitin Sulfate Lithium in AD Mice Induced by Combination of D-Gal/AlCl₃. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:9466166. doi:10.1155/2022/9466166. PMID: 36411758; PMCID: PMC9675613.
18. Singulani MP, De Paula VJR, Forlenza OV. Mini review: Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Therapeutic implications of lithium. *Neurosci Lett.* 2021;760:136078. ISSN 0304-3940.