

Uso do lítio no tratamento do Alzheimer

Use of lithium in Alzheimer's treatment

Márcio Kamada¹, Anna Gabriella Netto Mattar¹, Mariana Prado Fontana¹

Recebido da Faculdade de Medicina de Santo Amaro.

RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência em idosos. As principais lesões cerebrais encontradas nesses pacientes são placas neuríticas com depósitos extracelulares de proteína β -amiloide e um emaranhado neurofibrilar localizado normalmente no citoplasma perinuclear e composto de proteínas Tau hiperfosforiladas. Nos estágios iniciais, nota-se deficiência da memória recente, lapsos de memória, confusão e queda no rendimento funcional em tarefas complexas. Apesar de todo o conhecimento de sua fisiopatogenia, ainda não foram descritas terapias completamente eficazes para seu tratamento, sendo que o tratamento de primeira escolha é feito com fármacos inibidores da colinesterase. Estudos sugerem que o tratamento crônico com lítio potencializa a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo, proporcionando um ambiente favorável para os estímulos ambientais exercerem um efeito protetor mais forte. Deste modo, o tratamento combinado com lítio e enriquecimento ambiental poderia constituir uma estratégia para promover a sobrevivência de novos neurônios e, assim, melhorar a função cognitiva na doença de Alzheimer, especialmente em estágio inicial.

Descritores: Doença de Alzheimer/fisiopatologia; Doença de Alzheimer/terapia; Lítio/uso terapêutico; Fármacos neuroprotetores

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the elderly. The two major brain lesions found in patients with Alzheimer's disease are neuritic plaques, which contain

extracellular deposits of amyloid β -protein and neurofibrillary tangle typically located in the perinuclear cytoplasm and composed of hyperphosphorylated Tau protein. In the early stages, the patient has a deficiency of recent memory, tends to commit lapses and to blur easily, besides presenting drop in its functional performance in complex tasks. Despite all the knowledge about the pathogenesis of Alzheimer's disease, have not yet been described completely effective therapies for the treatment of disease and the first choice of treatment is done with cholinesterase inhibitor drugs. Studies suggest that chronic treatment with lithium enhances the survival of new cells induced by environmental enrichment in the hippocampus, providing an environment conducive to environmental stimuli exert a stronger protective effect. Thus, combined treatment with lithium and environmental enrichment could be a strategy to promote the survival of new neurons and thus improve cognitive function in Alzheimer's disease, particularly in the initial stage.

Keywords: Alzheimer disease/physiopathology; Alzheimer disease/therapy; Lithium/therapeutic use; Neuroprotective agents

INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional notado nas últimas décadas no Brasil, assim como a longevidade, aumentam a prevalência de doenças relacionadas à senescência como coronariopatias, neoplasias, osteoporose e demências.⁽¹⁾

A demência é uma síndrome caracterizada pelo declínio progressivo e global das funções cognitivas, na ausência de um comprometimento agudo do estado de consciência, interferindo em atividades sociais e ocupacionais do indivíduo. Ocasionalmente causa grande sofrimento para os pacientes, produzindo incapacidade e dependência, e para familiares, gerando ansiedade, depressão e grande tempo gasto com cuidados. Está entre as maiores causas de morbidade entre idosos e sua prevalência está entre 2% e 25% dos pacientes com 65 anos ou mais.^(1,2)

A causa mais comum de demência em idosos é a doença de Alzheimer (DA), principal doença neurodegenerativa da atualidade. Entre 17 e 25 milhões de pessoas no mundo possuem DA, que afeta aproximadamente 10% da população com mais de 65 anos. Dados indicam que 1 em cada 10 pessoas maiores de 80 anos deverá ser portadora da doença. Nos países desenvolvidos, já é a terceira causa de morte, perdendo apenas para as doenças cardiovasculares e para o câncer.^(2,3)

As duas principais lesões cerebrais encontradas nos pacientes com DA são placas neuríticas, que contêm depósitos extracelulares

1. Faculdade de Medicina de Santo Amaro (UNISA), São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 20/10/2015 – Data de aceite: 03/11/2015

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Márcio Kamada

Rua Prof. Enéas de Siqueira Neto, 340 – Jardim das Imbuías

CEP: 04829-900 – São Paulo, SP, Brasil

Cel.: (11) 98518-1000 – E-mail: mkamada@mkamada.med.br

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

res de proteína β -amiloide (β A) e um emaranhado neurofibrilar localizado normalmente no citoplasma perinuclear e composto de proteínas Tau hiperfosforiladas. É uma doença altamente heterogênea, envolvendo diversas alterações diversas.⁽³⁾

Com relação à idade de início, a DA pode ser precoce (idade inferior a 60-65 anos) ou tardia (idade superior a 60-65 anos). Segundo a história familiar, os casos de Alzheimer podem ser classificados em autossômicos dominantes, familiares ou esporádicos.⁽⁴⁾

Nos estágios iniciais da doença, o paciente apresenta deficiência da memória recente, tende a cometer lapsos e a se confundir facilmente, além de apresentar queda em seu rendimento funcional em tarefas complexas. Além das dificuldades de atenção e fluência verbal, outras funções cognitivas deterioram, como a capacidade de fazer cálculos, as habilidades visuo-espaciais e a capacidade de usar objetos comuns. Na fase mais avançada, o indivíduo torna-se dependente de um cuidador. Os sintomas são frequentemente acompanhados por distúrbios comportamentais, como agressividade, alucinações, hiperatividade, irritabilidade e depressão. Outros sintomas, como a apatia, a lentificação, a dificuldade de concentração, a perda de peso, a insônia e a agitação podem ocorrer como parte da síndrome.^(2,5)

O óbito geralmente ocorre após 10 a 15 anos de evolução, como complicação de comorbidades clínicas ou quadros infecciosos, em indivíduos que se tornaram progressivamente fragilizados pela doença crônica.⁽²⁾

O presente artigo tem como objetivo relatar as perspectivas sobre a utilização do lítio no tratamento da DA, enfatizando seu mecanismo de ação no que diz respeito à neuroproteção.

MÉTODOS

O trabalho é baseado em uma revisão da literatura utilizando as bases de dados Scielo, LILACS e PubMed. Os artigos foram buscados utilizando-se as palavras-chave: doença de Alzheimer, fisiopatologia, tratamento, lítio, neuroproteção.

O levantamento foi efetivado de forma sistemática, incluindo estudos publicados entre os anos de 2002 e 2015, em língua portuguesa e inglesa, totalizando 29 artigos para a presente revisão.

DISCUSSÃO

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. O déficit de memória está intimamente ligado à perda de sinapse e estudos recentes sugerem que o declínio cognitivo pode estar associado à desregulação da neurotransmissão glutamatérgica excitatória por β A solúvel, levando a alterações sinápticas e Tau fosforilação.⁽⁶⁻⁸⁾

O tratamento farmacológico de primeira escolha no Alzheimer são fármacos inibidores da colinesterase, como donepezila, rivastigmina e galantamina, que alteram a função colinérgica central ao inibir as enzimas que degradam a acetilcolina, aumentando a capacidade da acetilcolina de estimular os receptores nicotínicos e muscarínicos cerebrais, melhorando a transmissão neuronal colinérgica, comprometida na DA.^(5,9,10)

A rivastigmina é um dos medicamentos mais utilizados, capaz de inibir tanto a enzima acetilcolinesterase quanto a butirilcolinesterase, apresentando maior eficácia quanto ao aumento dos níveis cerebrais de acetilcolina. Tem efeito significativo na cognição, na memória e na praxis. Porém, apresenta vários efeitos adversos.^(5,9)

A donepezila é rapidamente absorvida após administração oral e causa menores reações adversas, principalmente náuseas, tonturas, diarreia e anorexia. Melhora a função cognitiva e estabiliza a capacidade funcional dos pacientes. Foi associado a uma redução de 38% no declínio funcional dos pacientes portadores da doença de Alzheimer.^(5,9)

A galantamina possui um duplo mecanismo de ação, além de inibir a acetilcolinesterase, também modula os receptores nicotínicos. Os receptores nicotínicos pré-sinápticos controlam a liberação de neurotransmissores, os quais são importantes para a memória e para o humor. Assim, a ligação da galantamina com os subtipos de receptores nicotínicos melhorou a função cognitiva e a memória. Perspectivas de tratamento neuronal ao prevenir a citotoxicidade causada pela agregação de β A. Também é possível que a Galantamina amplie a neurotransmissão central.^(5,9)

Outra droga utilizada é a memantina, antagonista de baixa afinidade dos receptores NMDA (N-metil daspartato). Ela inibe a toxicidade excitatória glutamatérgica e age nos neurônios do hipocampo. Há melhora na impressão clínica global, na cognição, na funcionalidade e comportamento. Bem tolerada, o evento adverso mais significativo e a agitação.⁽¹⁰⁾

Apesar de todo o conhecimento a respeito da fisiopatologia da DA, ainda não foram descritas terapias completamente eficazes para o tratamento da doença. Os tratamentos farmacológicos utilizados hoje em dia demonstram efeitos sutis sobre as funções cognitivas e produzem pequeno atraso em sua progressão. Essas drogas permanecem sendo as principais nos cuidados da demência, apesar de a terapia atual ainda estando longe de ser satisfatória.^(5,11)

Assim, numerosas 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 30 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.^(5,12)

O lítio é um cátion monovalente, cuja absorção se dá no trato gastrointestinal e depende essencialmente do equilíbrio hidroeletrólítico, não sofre metabolização em nenhum nível, tendo sua excreção nos rins. A meia vida do lítio é inicialmente de 12 horas, mas acaba aumentando com o aumento da litemia. Dentre alguns efeitos colaterais se encontram; aumento do peso,

hipotireoidismo, psoríase, acne, polidipsia, poliúria, diarreia, diminuição da libido e tremores.^(13,14)

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.⁽¹³⁾

Estudos recentes mostraram 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. Apesar de tais efeitos benéficos, o lítio possui estreita faixa terapêutica e duração de ação longa, o que pode levar a intoxicação, se em dose elevada ou se não houver monitorização da litemia.^(13,15-17)

Em modelos animais, existem evidências de efeitos neuroprotetores no tratamento de sintomas associados a derrames, às Doenças de Alzheimer, Parkinson e Huntington e a danos medulares e degeneração da retina, entre outros. Em roedores o lítio reforça a estabilidade das moléculas responsáveis pela consolidação da memória, como a β -catenina. Além disso, os seus efeitos sobre o ciclo celular, onde inibe a expressão do fator de transcrição E2F-1 em neurônios, indica a potencial aplicação de lítio em todas estas doenças neurodegenerativas.^(12,18,19)

Resultados de estudo em camundongos sugerem que o tratamento crônico com lítio potencializa a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo, proporcionando um ambiente favorável para os estímulos ambientais exercerem um efeito protetor mais forte. Deste modo, o tratamento combinado com lítio e enriquecimento ambiental poderia constituir uma estratégia para promover a sobrevivência de novos neurônios e assim melhorar a função cognitiva na DA, especialmente em estágio inicial. Outro estudo em camundongos demonstrou que o tratamento crônico precoce com lítio melhora significativamente a progressão patológica da DA. O lítio pode reduzir a degeneração neuronal/axonal através do aumento da compactação de β A e, em consequência, a produção de placas de β A menores com halo tóxico inferior.^(14,20)

Estudos relacionaram alterações tanto da capacidade cognitiva quanto das memórias de longa duração, ocasionadas pela presença de β A juntamente com a fosforilação de resíduos específicos da GSK-3 β na proteína Tau. O tratamento com lítio ocasiona uma diminuição da atividade da GSK-3 β e consequentemente uma diminuição da fosforilação da proteína Tau.^(12, 21,22)

No âmbito clínico, foram produzidas por pesquisadores do Laboratório de Neurociências, no Instituto de Psiquiatria da FMUSP. Utilizou-se uma amostra de 118 bipolares idosos, observando-se elevada prevalência de demência (21,4%). A prevalência de DA foi significantemente menor entre os pacientes tratados cronicamente com lítio (4,5%) em comparação com aqueles tratados com outros estabilizadores do humor (33%).⁽¹⁵⁾

Outro estudo clínico recente verificou que o tratamento com microdoses de lítio foi eficiente em impedir a progressão do declínio cognitivo de pacientes com diagnóstico clínico para DA.^(13,23,24)

O lítio pode inibir processos cruciais para doença de Alzheimer como a superprodução de β A e hiperfosforilação da Tau, levando à formação dos emaranhados neurofibrilares, talvez prevenindo apoptose e estimulando a neurogênese no hipocampo. Ainda impede o enfraquecimento da memória induzido pelo β A em modelos experimentais. Estes efeitos são, em geral, acompanhados por uma melhoria significativa dos prejuízos da memória.^(15, 25-27)

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.^(25,28)

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.⁽²⁸⁾

O uso crônico aumenta a expressão da Bcl-2, proteína citoprotetora no sistema nervoso central, tanto em córtex de rato (em concentrações de 0,3 mM/l) quanto em células humanas de origem neuronal. O lítio protege neurônios do sistema nervoso central de excitotoxicidade induzida por glutamato. Essa neuroproteção é, pelo menos em parte, devida à supressão do influxo de cálcio mediado pelo receptor N-metil-D-aspartato e aumento da Bcl-2 (enzima antiapoptótica, cuja forma mutante não-funcional foi identificada inicialmente em células de linfoma) com simultânea diminuição da p53 (pró-apoptótica). O lítio protege neurônios da apoptose também por sua inibição da GSK-3 β . Outros exemplos de estímulos pró-apoptóticos aos quais o lítio dá proteção são a radiação e a isquemia.⁽²⁸⁾

O decréscimo de energia nas células associado ao envelhecimento poderia predispor alterações da homeostase do cálcio intracelular pelos neurônios. A terapia com lítio pode ter o potencial de forma segura e eficaz de modificar a progressão da doença através da estabilização intracelular de cálcio.⁽²⁹⁾

O lítio pode ser seguro e bem tolerado mesmo na população acima de 80 anos. Deve-se tomar o cuidado de realizar litemias a cada três meses e monitoramento de função renal e tireoideana a cada seis meses.⁽²⁸⁾

Evidências consistentes sugerem um aumento da densidade da substância cinzenta cortical em pacientes tratados com lítio, inclusive em relação a controles normais. Tratamento precoce pode ser uma condição que otimizará a eficácia e os efeitos neuroprotetores do lítio.⁽²⁷⁾

CONCLUSÃO

A demência já é reconhecida como um dos problemas médicos mais importantes nos idosos. O tratamento atualmente disponível para a Doença de Alzheimer (donepezila, rivastigmina, galantamina e memantina) é sintomático e não desacelera ou previne a progressão da doença.

Assim, a procura de abordagens modificadoras da doença foca-se em compostos que têm como alvo as vias de A β e Tau, a neuroinflamação e o dano oxidativo. Alguns dos resultados de estudos recentemente concluídos constituem uma esperança para o futuro do tratamento curativo da Doença de Alzheimer, todavia ainda são as primeiras etapas de um longo percurso que se adivinha bastante promissor.

O uso do lítio com a finalidade de modificar a evolução da doença de Alzheimer ainda não é recomendado para a prática clínica, são 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.

REFERÊNCIAS

1. BAprahamian I, Martinelli JE, Yassuda MS. Doença de Alzheimer: revisão da epidemiologia e diagnóstico. *Rev Bras Clin Med* 2009; 7(1):27-35.
2. Abreu ID, Forlenza OV, Barros HL. Demência de Alzheimer: correlação entre memória e autonomia. *Rev Psiquiatr Clín.* 2005; 32(3):131-136.
3. Fridman C, Gregorio SP, Dias Neto E, Ojopi EP. Alterações genéticas na doença de Alzheimer. *Rev Psiquiatr Clín* 2004;31(1): 19-25.
4. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, Strecker MN, Roberts JS, Burke W, Mayeux R, Bird T; American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13(6):597-605. Erratum in: *Genet Med.* 2011;13(8):749.
5. Sereniki A, Vital MA. A doença de Alzheimer: aspectos fisiopatológicos e farmacológicos. *Rev Psiquiatr. Rio Gd. Sul.* 2008;30(1): suppl.
6. Dong XH, Gao WJ, Kong WN, Xie HL, Peng Y, Shao TM, et al. Neuroprotective effect of the active components of three Chinese herbs on brain iron load in a mouse model of Alzheimer's disease. *Exp Ther Med.* 2015;9(4):1319-27.
7. Rudy CC, Hunsberger HC, Weitzner DS, Reed MN. The role of the tripartite glutamatergic synapse in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Aging Dis.* 2015; 6(2):131-48.
8. Kutoku Y, Ohsawa Y, Kuwano R, Ikeuchi T, Inoue H, Ataka S, et al. A second pedigree with amyloid-less familial Alzheimer's disease harboring an identical mutation in the amyloid precursor protein gene (E693delta). *Intern Med.* 2015;54(2):205-8.
9. Pereira PM. Doença de Alzheimer: perspectivas de tratamento [tese]. Covilhã; Universidade da Beira Interior; 2013.
10. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Academia Brasileira de Neurologia. Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade. Doença de Alzheimer: Prevenção e Tratamento. São Paulo; 2011. [citado 2015 Set 09]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/doenca_de_alzheimer-prevencao_e_tratamento.pdf
11. Stefani A, Olivola E, Liguori C, Hainsworth AH, Saviozzi V, Angileri G et al. Catecholamine-based treatment in AD patients: expectations and delusions. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:67.
12. Nery LR. 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.
13. Shöwe NM. Relação entre o tratamento crônico com lítio e papel do sistema colinérgico na neuroinflamação [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2013.
14. Cerulli FG, Souza HO, Gattaz WF, Schaeffer EL. Lítio crônico potencializa a sobrevivência de novas células induzida por enriquecimento ambiental no hipocampo de camundongos adultos. *Rev Med (São Paulo)* 2013;92(1):78-80.
15. Macdonald A, Briggs K, Poppe M, Higgins A, Velayudhan L, Lovestone S. A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23(7):704-11.
16. Zhao L, Gong N, Liu M, Pan X, Sang S, Sun X, et al. Beneficial synergistic effects of microdose lithium with pyrroloquinoline quinone in an Alzheimer's disease mouse model. *Neurobiol Aging.* 2014;35(12):2736-45.
17. Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF. Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria. *Rev Psiquiatr Clín.* 2007;34(6): 294-5.
18. Camins A, Verdaguer E, Junyent F, Yeste-Velasco M, Pelegrí C, Vilaplana J, et al. Potential mechanisms involved in the prevention of neurodegenerative diseases by lithium. *CNS Neurosci Ther.* 2009;15(4):333-44.
19. Zhong J, Lee WH. Lithium: a novel treatment for Alzheimer's disease? *Expert Opin. Drug Saf.* 2007;6(4):375-83.
20. Trujillo-Estrada L, Jimenez S, de Castro V, Torres M, Baglietto-Vargas D, Moreno-Gonzalez I, et al. In vivo modification of Abeta plaque toxicity as a novel neuroprotective lithium-mediated therapy for Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol Commun.* 2013;1:73-88.
21. Engel T, Goñi-Oliver P, Gómez de Barreda E, Lucas JJ, Hernández F, Avila J. Lithium, a potential protective drug in Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis.* 2008;5(3-4):247-9.
22. Forlenza OV, Paula VJ, Vieira RM, Diniz BS, Gattaz WF. Does lithium prevent Alzheimer's Disease? *Drugs Aging.* 2012;29(5): 335-42.
23. Vo TM, Perry P, Ellerby M, Bohnert K. Is lithium a neuroprotective agente? *Ann Clin Psychiatry.* 2015;27(1):49-54.
24. Nunes MA, Viel TA, Buck HS. Microdose lithium treatment stabilized cognitive impairment in patients with Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2013;10(1):104-7.
25. Tung TC, Minatogawa-Chang TM, Taveira A. Novas perspectivas no uso do lítio. *RBM Rev Bras Med.* 2014;71(3) 4-26.
26. Álvarez-Ruiz 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.* 2013; 548:79-83.
27. Pomara N. Lithium treatment in Alzheimer's disease does not promote cognitive enhancement, but may exert long-term neuroprotective effects. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;205(1):169-70. Comment in: *Psychopharmacology (Berl).* 2009;202(1-3):457-76.
28. Nunes PV, Wacker P, Forlenza O, Gattaz WF. O uso do lítio em idosos: evidências de sua ação neuroprotetora. *Rev Psiquiatr Clín.* 2002;29(5):248-55.
29. Wallace J. Calcium dysregulation, and lithium treatment to forestall Alzheimer's disease – a merging of hypotheses. *Cell Calcium.* 2014; 55(3):175-81.