

MECANISMO DE AÇÃO DO LÍLIO COMO NEUROPROTETOR E SEUS EFEITOS FISIOPATÓLOGICOS ASSOCIADOS

MECHANISM OF ACTION OF LITHIUM AS A NEUROPROTECTIVE AGENT AND ITS ASSOCIATED PHYSIOPATHOLOGICAL EFFECTS

MECANISMO DE ACCIÓN DEL LITIO COMO AGENTE NEUROPROTECTOR Y SUS EFECTOS FISIOPATOLÓGICOS ASOCIADOS

Andressa Barbosa Oliveira¹, Anna Leticia Costa Raposo Tavares², Gilvânia Maria de Moraes Rodrigues Delgado³, Luís Eduardo Barbosa Freire⁴, Manuela Vitória Neri Costa⁵, Maria Eduarda Mangueira Gomes Lopes Barros⁶, Maria Fernanda Dantas Mesquita de Faria⁷, Yasmim Maria Rodrigues de Araújo⁸, Isabela Tatiana Sales de Arruda⁹

DOI: 10.54899/dcs.v23i92.6359

Recibido: 22/06/2026 | Aceptado: 20/07/2026 | Publicación en línea: 28/07/2026.

RESUMO

O lítio, fortemente estabelecido como tratamento para o transtorno bipolar, tem despertado crescente interesse na sociedade científico por suas propriedades neuroprotetoras, que apresentam grande potencial terapêutico em doenças neurodegenerativas. Este estudo teve como objetivo investigar os mecanismos moleculares envolvidos na neuroproteção induzida pelo lítio e discutir suas implicações fisiopatológicas, oferecendo uma análise atualizada para a prática clínica. Por meio de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme as diretrizes do protocolo PRISMA, foram analisadas publicações dos últimos cinco anos. Os resultados evidenciaram que a inibição da enzima glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β) constitui o principal mecanismo de ação neuroprotetora do lítio e eixo central da neuroproteção. Essa modulação reduz a hiperfosforilação da proteína Tau e a agregação de placas β -amiloides e α -sinucleína, além de favorecer a plasticidade sináptica, a autofagia celular e a regulação do estresse oxidativo e da neuroinflamação. Adicionalmente, estudos com uso de microdoses demonstraram aumento da

¹ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: debarbosaoliv123@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0009-2834-6568>

² Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: costaannaleticia87@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-9711-4632>

³ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais (FAP), São José dos Pinhais, Paraná, Brasil.
E-mail: gilvaniemrodrigues@yahoo.com.br Orcid: <https://orcid.org/0009-0007-9290-9746>

⁴ Graduando em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: lusebf14@gmail.com

⁵ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: neri.mmanuela@gmail.com

⁶ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: dudalopes020206@gmail.com

⁷ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de João Pessoa (UNIPÊ), João Pessoa, Paraíba, Brasil.
E-mail: mfernandafaria2002@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0005-1397-671X>

⁸ Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Pinhais (FAP), São José dos Pinhais, Paraná, Brasil.
E-mail: yamimmaria384@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0009-0001-3238-4171>

⁹ Pós-Doutora em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, Pernambuco, Brasil.
E-mail: isabelajosebento@gmail.com Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0639-6726>

expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), estímulo à neurogênese e atenuação dos processos associados ao inflammaging. A análise dos achados demonstra que o lítio atua como um agente multialvo, integrando desde a estabilização do humor à preservação estrutural e funcional do sistema nervoso central. As evidências reunidas reforçam o potencial de reposicionamento terapêutico desse fármaco em doenças neurodegenerativas, ao mesmo tempo em que contribuem para a compreensão de vias moleculares relevantes para a neurologia e a psiquiatria. Ao elucidar vias moleculares precisas, este estudo fornece subsídios essenciais para o desenvolvimento de novas estratégias em neurologia e psiquiatria, visando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida de pacientes com condições neurodegenerativas. O lítio, portanto, firma-se não apenas como um estabilizador, mas como um pilar promissor na neuroproteção clínica moderna.

Palavras-chave: Carbonato de Lítio. Fisiopatologia. Demência. Neuroproteção.

ABSTRACT

Lithium, firmly established as a treatment for bipolar disorder, has attracted growing interest within the scientific community due to its neuroprotective properties and its significant therapeutic potential in neurodegenerative diseases. This study aimed to investigate the molecular mechanisms involved in lithium-induced neuroprotection and to discuss their pathophysiological implications, providing an updated analysis for clinical practice. An integrative literature review was conducted following the PRISMA guidelines, including publications from the last five years. The results demonstrated that the inhibition of glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) represents the main neuroprotective mechanism of lithium and the central axis of its neuroprotective effects. This modulation reduces Tau protein hyperphosphorylation and the aggregation of β -amyloid plaques and α -synuclein, while also promoting synaptic plasticity, cellular autophagy, and the regulation of oxidative stress and neuroinflammation. Furthermore, studies involving the use of microdoses showed increased expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), stimulation of neurogenesis, and attenuation of processes associated with inflammaging. The analysis of the findings indicates that lithium acts as a multi-target agent, integrating mood stabilization with the structural and functional preservation of the central nervous system. The evidence gathered reinforces the potential therapeutic repositioning of this drug in neurodegenerative diseases while contributing to a better understanding of molecular pathways relevant to neurology and psychiatry. By elucidating precise molecular mechanisms, this study provides essential support for the development of new therapeutic strategies in neurology and psychiatry, aiming to improve the prognosis and quality of life of patients with neurodegenerative conditions. Therefore, lithium is emerging not only as a mood stabilizer but also as a promising pillar of modern clinical neuroprotection.

Keywords: Lithium Carbonate. Pathophysiology. Dementia. Neuroprotection.

RESUMEN

El litio, sólidamente establecido como tratamiento para el trastorno bipolar, ha despertado un creciente interés en la comunidad científica debido a sus propiedades neuroprotectoras y a su significativo potencial terapéutico en las enfermedades neurodegenerativas. Este estudio tuvo como objetivo investigar los mecanismos moleculares implicados en la neuroprotección inducida por el litio y discutir sus implicaciones fisiopatológicas, proporcionando un análisis actualizado

para la práctica clínica. Se realizó una revisión integradora de la literatura siguiendo las directrices del protocolo PRISMA, incluyendo publicaciones de los últimos cinco años. Los resultados demostraron que la inhibición de la enzima glicógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β) constituye el principal mecanismo de acción neuroprotectora del litio y el eje central de sus efectos neuroprotectores. Esta modulación reduce la hiperfosforilación de la proteína Tau y la agregación de placas β -amiloides y α -sinucleína, además de favorecer la plasticidad sináptica, la autofagia celular y la regulación del estrés oxidativo y la neuroinflamación. Asimismo, estudios con el uso de microdosis mostraron un aumento en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), la estimulación de la neurogénesis y la atenuación de los procesos asociados al inflamming. El análisis de los hallazgos indica que el litio actúa como un agente multitarget, integrando la estabilización del estado de ánimo con la preservación estructural y funcional del sistema nervioso central. La evidencia recopilada refuerza el potencial reposicionamiento terapéutico de este fármaco en las enfermedades neurodegenerativas, al tiempo que contribuye a una mejor comprensión de las vías moleculares relevantes para la neurología y la psiquiatría. Al dilucidar mecanismos moleculares precisos, este estudio proporciona bases fundamentales para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas en neurología y psiquiatría, con el objetivo de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Por lo tanto, el litio se perfila no solo como un estabilizador del estado de ánimo, sino también como una prometedora estrategia de neuroprotección clínica moderna.

Palabras clave: Carbonato de Litio. Fisiopatología. Demencia. Neuroprotección.



Esta obra está bajo una [Licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

INTRODUÇÃO

O lítio é um fármaco psiquiátrico amplamente utilizado no tratamento do transtorno bipolar e de outros transtornos do humor, sendo considerado terapia de primeira linha devido à sua eficácia clínica. Descoberto no século XIX, seus efeitos psiquiátricos passaram a ser reconhecidos posteriormente, consolidando sua aplicação na prática clínica. Apesar de seu uso já estabelecido, seus mecanismos de ação ainda vêm sendo investigados, especialmente devido aos seus efeitos neuroprotetores. Estudos demonstram que a inibição do glicogênio sintase quinase-3 β (GSK-3 β), a modulação da plasticidade sináptica e a regulação da expressão de microRNAs representam importantes mecanismos relacionados à neuroproteção promovida pelo fármaco (Bortolozzi *et al.*, 2024).

A neuroproteção corresponde ao conjunto de mecanismos capazes de preservar a estrutura e a função neuronal diante de processos lesivos, como neuroinflamação, estresse oxidativo e apoptose. Além disso, evidências apontam potencial terapêutico do lítio em doenças

neurodegenerativas, contribuindo para o retardo da progressão dessas doenças e para a redução do risco de demência. Nesse contexto, o efeito neuroprotetor do lítio possui relevância nas demências, pois favorece a preservação da integridade do sistema nervoso central e pode contribuir para um melhor prognóstico clínico. Estudos demonstram redução da lesão celular, da agregação da α -sinucleína e da fosforilação da proteína Tau, além da modulação de processos inflamatórios e estímulo à neuroregeneração. O lítio também atua na regulação da autofagia, do estresse oxidativo e da inflamação, principalmente por meio da inibição da GSK-3 β , e microdoses do fármaco apresentam efeito neuroprotetor ao reduzir a morte neuronal e o inflamming, reforçando seu potencial terapêutico na prevenção da neurodegeneração e do declínio cognitivo (Corrales *et al.*, 2024; Haupt *et al.*, 2021; Singh *et al.*, 2023; Toricelli *et al.*, 2021).

Diante disso, torna-se relevante compreender os mecanismos neuroprotetores do lítio e sua possível aplicação no manejo das doenças neurodegenerativas e demências, considerando seu potencial em retardar a progressão clínica e preservar funções cognitivas. Além disso, a investigação dos efeitos fisiopatológicos associados ao uso desse fármaco pode contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e para a ampliação do conhecimento acerca da neuroproteção em doenças neurológicas. Dessa maneira, o objetivo deste estudo é apresentar os mecanismos de ação do lítio como neuroprotetor e discutir os efeitos fisiopatológicos associados ao seu uso.

REFERENCIAL TEÓRICO

O carbonato de lítio configura-se como padrão-ouro no tratamento do transtorno bipolar, uma vez que possui etiologia terapêutica específica para estabilizar o humor e prevenir recaídas. Logo, o uso do lítio exige uma monitorização contínua de sinais e sintomas, devido a janela terapêutica estreita, o que pode ocasionar efeitos adversos como polidipsia, tremores e até alterações renais. Além disso, o fármaco contribui com propriedades antivirais e imunomoduladoras, diminuindo inflamações ligadas com situações de patologias psiquiátricas. Essas características consolidam o lítio não apenas como um estabilizador, mas também como um agente multialvo na manutenção da saúde mental. (Rybakowski *et al.*, 2022).

A fisiopatologia do lítio está relacionada a modulações nas vias de sinalização intracelular, especialmente para a inibição da GSK-3 β aumento de fatores neurotróficos. Sua

capacidade de diminuir exponencialmente o risco de suicídio no diagnóstico diferencial de episódios afetivos, exalta seu diferencial clínico comparado a outros anticonvulsivantes. A neuroimagem utilizada para estudos demonstra que o uso do lítio está associado com o aumento do volume da amígdala esquerda e preservação do hipocampo, contribuindo para a hipótese de que o fármaco gera um efeito estrutural positivo no cérebro. Tais estudos demonstram a superioridade do lítio na preservação da arquitetura cerebral em comparação com fármacos como o valproato, que evidencia redução nos volumes subcorticais. (Hashimoto *et al.*, 2025).

As características farmacológicas do lítio falam a favor de um tratamento que além de sanar sintomas, colabora com um melhor prognóstico a longo prazo. A neuroproteção associada ao íon Bcl-2 e a uma redução da excitotoxicidade glutamatérgica protege os neurônios de danos oxidativos. Logo, o mecanismo é essencial para retardar o declínio cognitivo em pacientes com transtornos crônicos, favorecendo a funcionalidade global a uma melhora. Portanto, a manutenção de níveis séricos adequados (litemia) é o principal pilar para a eficácia terapêutica e para a segurança orgânica, gerando um prognóstico mais favorável. (Straszewski *et al.*, 2022).

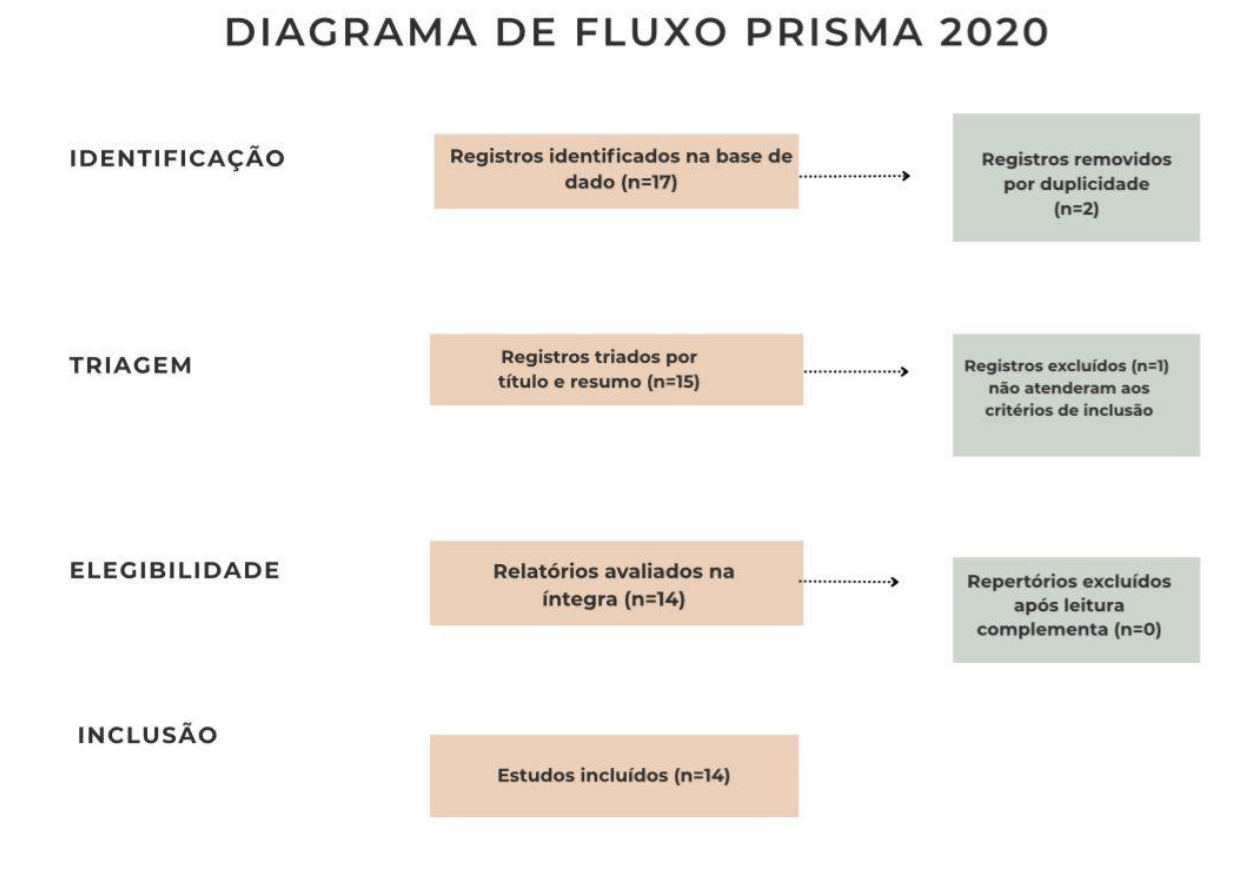
Em suma, a atuação do lítio na neuroproteção é fundamentada pela sua capacidade de reverter processos degenerativos e ocasionar a resiliência neuronal. A medicação revela-se como agente protetor em modelos de doenças neurodegenerativas, consolidando-se como peça promissora no tratamento adjunto em quadros que envolvem comprometimento cognitivo leve. Assim sendo, o prognóstico de indivíduos que utilizam o lítio de forma constante mostra uma menor progressão para demências. A ação neuroprotetora multifacetada integra o lítio como uma intervenção essencial na modernização da psiquiatria, associando a ideia do controle da doença à preservação da integridade estrutural do sistema nervoso central. (Fornaro *et al.*, 2024)

METODOLOGIA

A estratégia metodológica utilizada compreende uma revisão bibliográfica integrativa com abordagem qualitativa. Os artigos foram expostos a um processo de verificação e análise, conforme previsto no protocolo PRISMA —Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman [PRISMA Group], 2020), como se observa na Figura 1. Assim, a metodologia estabelecida propõe uma análise abrangente e atualizada sobre o mecanismo de ação do lítio nas patologias psiquiátricas e os seus efeitos fisiopatológicos associados. A pesquisa por literatura relevante foi realizada nas bases de dados do PUBMED e

Google Acadêmico, aplicando-se os descritores específicos tanto em inglês quanto em espanhol, como: Carbonato de lítio; Neuroproteção; Demência. A estratégia de pesquisa teve como objetivo maximizar a abrangência e relevância dos estudos recuperados para análise. Desse modo, foi possível delimitar os critérios de inclusão e exclusão para a seleção de artigos. Os critérios de inclusão tratam-se de artigos publicados nos últimos 5 anos, escritos em inglês e espanhol, que abordam diretamente os mecanismos bioquímicos e celulares do lítio e suas implicações clínicas no tratamento de transtornos mentais. Foram excluídos estudos que não tinham correlação direta com o tema da análise e artigos com acesso indisponível.

Figura 1. Diagrama do Fluxograma da Seleção de Dados para a Amostra de Resultados.



Fonte: autoria própria, 2026.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Mecanismo de ação do lítio como neuroprotetor e seus efeitos fisiopatológicos associados

AUTOR	ANO		TÍTULO	METODOLOGIA	RESULTADOS
Bortolozzi A.; <i>et al.</i>	<u>2024</u>		New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview	Revisão abrangente de evidências (modelos celulares, animais e humanos)	A revisão traz o papel multifatorial do lítio na neuroproteção e plasticidade cerebral, sendo a inibição da enzima GSK-3 β o mecanismo mais crucial por causar neuroplasticidade, neuroproteção e efeito antioxidante, mas destaca também a plasticidade sináptica homeostática, que faz o lítio ajudar o cérebro a ter uma atividade equilibrada, a Modulação Genética via microRNA, que sugere que o lítio atua em um nível epigenético na estabilização do humor e funcionamento neuronal e Potencial de Reposicionamento do lítio, mostrando seu potencial em outras doenças neurodegenerativas, além do transtorno bipolar.
Toricelli; <i>et. al</i>	2021		Microdose Lithium Treatment Reduced Inflammatory Factors and Neurodegeneration in Organotypic Hippocampal Culture of Old SAMP-8 Mice	Estudo experimental in vitro utilizando culturas organotípicas de hipocampo de camundongos idosos (SAMP-8 - modelo de senescência acelerada).	Microdoses de lítio (2 μ M e 20 μ M) apresentam efeito neuroprotetor ao reduzir a morte neuronal nas regiões CA2 e CA3 do hipocampo, reduzindo o inflamming. Ele faz isso ao elevar a citocina antiinflamatória IL- 10 e reduzir a expressão das citocinas pro-inflamatórias (IL- 1 α , IL-6 e MIP-1B) e a reduzir a expressão das citocinas pro-inflamatórias (IL-1 α , IL-6 e MIP-1B) e a transcrição da NFkB. Esse estudo também trata da janela terapêutica, em que doses de 200 μ M são neurotóxicas e doses baixas são neuroprotetoras e estabilizam a memória e densidade de BDNF.
Ochoa E. L. M.; <i>et al.</i>	<u>2021</u>		Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview	Revisão narrativa de literatura sobre neurobiologia e farmacologia do lítio	O mecanismo molecular exato do lítio na estabilização do humor permanece um alvo de investigação. Entretanto o Li+ possui propriedades fundamentais que reduzem o estresse oxidativo e a inflamação, agindo com um

					agente neuroprotetor que é capaz de diminuir as alterações morfológicas e estruturais causadas pelo transtorno bipolar. Isso ocorre devido a ele modular fatores de crescimento nervoso, melhorar a função mitocondrial e inibir mecanismos de morte celular. Destaca-se sua ação em enzimas como a IMPase, PKC e principalmente GSK-3β, sendo padrão-ouro na estabilização do humor e reversão de danos.
Thangavel; <i>et al.</i>	2025		Lithium-induced neuroprotection in bipolar disorder: Translational insights into cytoskeletal and proteomic mechanisms	Revisão Narrativa	O lítio tem um mecanismo de ação neuro protetora através da inibição da GSK-3β e modulação da síntese de proteínas pró inflamatórias. Neuroimagens de pacientes em tratamento com lítio sugerem reparo neuronal e aumento da densidade cortical por revelar achados de aumento da massa branca e cinzenta e um aumento dos níveis de NAA (N-acetilaspártato), reafirmando esse conceito.
Neal M. A.; <i>et al.</i>	2024		Human brain 7Li-MRI following low-dose lithium dietary supplementation in healthy participants	Estudo experimental com 9 voluntários saudáveis (suplementação de 5mg/dia por 28 dias) e uso de RM de 3.0 T	O estudo mostra que o orotato de lítio em doses de 5 mg (2% a 7% da dose terapêutica comum) já permite identificar sua presença no cérebro humano vivo através da técnica de ressonância magnética 7Li-MRI. Além disso, essa presença se mantém estável após o 14° ao 28° dia de uso, mostrando que o equilíbrio é atingido rapidamente. O estudo também revela que dois pacientes apresentaram níveis 2 a 4 vezes superiores aos outros, indicando que cada corpo processa e transporta o lítio de maneira individualizada
Chuanjun Zhuo; <i>et al.</i>	<u>2023</u>		Low-dose lithium adjunct to atypical antipsychotic treatment nearly improved cognitive impairment, deteriorated the	Estudo piloto follow-up, duplo-cego e randomizado com 50 pacientes em primeiro episódio	O uso de lítio em dose baixa (250 mg/dia) como adjuvante de antipsicóticos atípicos reduziu a perda de massa cinzenta cerebral (0,46% de perda) e também apresentaram em 24 semanas de tratamento melhora no aprendizado verbal, memória, solução de problemas e velocidade para processar informações ,por reduzir os níveis de interleucina-6 (IL-6),

					que está relacionado a essa melhoria cognitiva. Já o placebo teve (1,03%) de perda e só apresentou melhora na memória e no aprendizado verbal.
Puglisi-Allegra S; <i>et al.</i>	2021		Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders	Revisão de literatura e evidência translacional	Além de estabilizar o humor, o estudo aponta que o lítio possui grande papel de neuroproteção e na plasticidade cerebral, ao induzir adaptação neuronal prevenindo progressão dos danos estruturais causados ao cérebro. O mecanismo de suas moléculas revela que ele promove a sobrevivência desses neurônios em diversas áreas cerebrais, revertendo disfunções causadas pelas doenças neurodegenerativas e protegendo contra a toxicidade.
Gildengers A. G.; <i>et al.</i>	2025		The LATTICE Study: Design of a pilot feasibility randomized controlled trial of lithium to delay cognitive decline in mild cognitive impairment	Ensaio clínico randomizado (RCT), duplo-cego e controlado por placebo com 80 idosos (≥ 60 anos) com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL)	Esse estudo conta 80 participantes maiores de 60 anos e verifica se o lítio pode retardar a perda cognitiva em nesses pacientes que possuem comprometimento cognitivo leve, estado que muitas vezes predispõe o Alzheimer. A pesquisa faz um acompanhamento de 2 anos e utiliza tecnologias de ponta, como o RM de campo ultra-alto (7T), PET para beta- amiloide, marcador de alzheimer e biomarcadores plasmáticos. Ele visa avaliar as propriedades neuroprotetoras do lítio
Placini; <i>et al.</i>	2025		Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study	Estudo de intervenção longitudinal em coorte única	O lítio de liberação prolongada (ERLS) se mostrou eficaz ao reduzir os sintomas depressivos, agressivos e a desregularidade emocional dos adolescentes com bipolaridade, mostrou boa tolerância e poucos efeitos colaterais como, tais como boca seca e aumento de diurese.
Kitagawa; <i>et al.</i>	2021		Risk factors for clozapine-induced central nervous system abnormalities in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia	Estudo retrospectivo	O uso do lítio associado a clozapina se mostrou fator de risco para pacientes esquizofrênicos em uso de clozapina que apresentam alterações no SNC e ECG. Mostrando necessidade de monitoramento rigoroso nesses pacientes, principalmente nos que possuem menos tempo de

					diagnóstico.
isch; <i>et al.</i>	2023		Subjects suffering from bipolar disorder taking lithium are less likely to report physical pain: a FACE-BD study	Estudo observacional	O uso de lítio, principalmente em níveis séricos menores ou iguais a 0,5 mmol/L esteve associado a menos dor física em pacientes com bipolaridade, indicando efeitos analgésicos dessa substância, em diversos níveis de gravidade da doença.
Yoshihiro Noda; <i>et.al</i>	2025		Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as Maintenance Treatment of Depression: The MAINT-R Randomized Clinical Trial	Ensaio clínico randomizado	Os pacientes que usam rTMS de baixa frequência e os pacientes em uso de lítio em dose de manutenção para depressão resistente, ambos, apresentaram eficácia na prevenção de recaídas, porém o rTMS apresentou melhor segurança e menos efeitos adversos, indicando ser mais seguro e tolerável.
Takeshi Terao; <i>et. al.</i>	2024		Trace Lithium for Suicide Prevention and Dementia Prevention : A qualitative Review	Revisão Qualitativa	Esse estudo destaca o potencial do lítio em doses residuais na prevenção do suicídio, por meio da inibição da testosterona, o que mitiga a agressividade e a impulsividade. Na prevenção da demência, apresenta efeito neuroprotetor via inibição da GSK-3 β e ação anti-inflamatória. Destaca-se, em especial, a neurogênese que o lítio em doses baixas pode promover ao estimular o BDNF e o nascimento de novos neurônios. Além disso, essa abordagem parece ser isenta dos efeitos colaterais comuns às doses terapêuticas convencionais.
Pereira; <i>et. al.</i>	2024		Microdose lithium improves behavioral deficits and modulates molecular mechanisms of memory formation in female SAMP-8, a mouse model of accelerated aging	Estudo experimental crônico em fêmeas do modelo de camundongos SAMP-8 (envelhecimento acelerado).	O lítio tem efeito neuroprotetor por inibir a GSK-3 β e por aumentar a densidade dos receptores GABA-A e α 7 nicotínicos. O tratamento crônico com microdoses dele mostra reduzir a ansiedade e déficits na memória espacial.

Fonte: autoria própria, 2026.

DISCUSSÃO

Os dados apresentados na tabela ratificam o papel do lítio como um modulador central de diversas cascatas intracelulares, com ênfase direta na inibição da enzima GSK-3B. Essa interação molecular é o que fundamenta a redução observada na hiperfosforilação da proteína Tau e na disposição de placas amiloides, conectando o mecanismo biológico ao desfecho clínico de preservação cognitiva. Ao contextualizar esses resultados, nota-se que o uso em doses terapêuticas seguras otimiza respostas neurotróficas e anti-inflamatórias, garantindo a integridade dos circuitos neuronais. Tal sinergia explica a eficácia do fármaco em melhorar os escores de memória nos estudos citados, posicionando a modulação dessas vias como uma estratégia de alta segurança e viabilidade para o tratamento de patologias neurodegenerativas (De-Paula *et al.*, 2025; Thangavel *et al.*, 2025).

Os resultados demonstram que o lítio reduz placas senis e preserva proteínas essenciais à memória de longo prazo, enquanto regula microRNAs para potencializar reparação neuronal. Esse efeito neuroprotetor multifatorial é integrado ao longo do envelhecimento, modulando simultaneamente múltiplas vias patológicas. Além de sua eficácia consolidada no transtorno bipolar, o lítio apresenta potencial significativo para reposicionamento em doenças neurodegenerativas, combinando proteção contra agregação proteica com otimização de neuroplasticidade, posicionando-se como candidato promissor para expansão clínica. (Pereira *et al.*, 2024; Bortolozzi *et al.*, 2024; Zhuo *et al.*, 2023; Risch *et al.*, 2023; 2025; Puglisi-Allegra *et al.*, 2025).

Dados da literatura corroboram a primazia do lítio frente ao valproato no tratamento de idosos com transtorno bipolar por demonstrar maior segurança cognitiva, enquanto o anticonvulsivante associa-se ao risco de demência em uso prolongado. Contudo, o lítio exige monitorização da função renal em idosos por risco de nefrotoxicidade, e um cuidado geral com a estreita janela terapêutica, pois níveis elevados podem transitar de um perfil neuroprotetor para neurotóxico. Apesar disso, ensaios sobre microdoses reforçam sua viabilidade como agente modificador de doenças e prevenção de suicídio e declínios cognitivos. Além disso, estudos atuais como o LATTICE, com tecnologia avançada e recursos robustos, buscam investigar a ação neuroprotetora desse fármaco, o que demonstra sua alta relevância clínica atual. Assim, seu posicionamento é sustentado por evidências que equilibram o controle sintomático e a preservação sistêmica da integridade neuronal. (Worri *et al.*, 2022; Glitin *et al.*, 2025; Gildengers

et al., 2025; Terao *et al.*, 2024).

CONCLUSÃO

Os transtornos do humor e as doenças neurodegenerativas geram importantes prejuízos cognitivos, emocionais e funcionais, comprometendo a autonomia e a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, conclui-se que o lítio, considerado padrão-ouro no manejo do transtorno bipolar, é também extremamente eficaz e capaz de influenciar a resiliência neuronal e a plasticidade cerebral, demonstrando importantes propriedades neuroprotetoras. Tais efeitos fisiopatológicos, que incluem a modulação de vias inflamatórias e a regulação de fatores neurotróficos, evidenciam a importância de um manejo clínico otimizado e fundamentado em evidências moleculares para a melhoria do prognóstico a longo prazo. Com isso, concluímos a relevância desse estudo para a comunidade médica, pois proporciona uma análise atualizada sobre o mecanismo de ação neuroprotetor do lítio, oferecendo novas perspectivas para o manejo terapêutico de patologias psiquiátricas e neurodegenerativas, além de trazer acréscimo à saúde pública em relação às estratégias de preservação da saúde mental e novas abordagens na psiquiatria moderna.

REFERÊNCIAS

- ALEJO CORRALES, A.; REYES-MOLÓN, M.; JORDÁ-SANZ, C.; GÓMEZ-MARTÍNEZ, M.; SÁNCHEZ-BARBADO, M. Actualización en el uso y el manejo del litio en neuropsiquiatria. **Actas Españolas de Psiquiatria**, v. 52, n. 2, p. 114-125, 2024.
- BORTOLOZZI, A.; TRISTÁN-CLOPÉS, E.; CASTAÑÉ, A.; SARTORIUS, L. J.; AMARGÓS-BOSCH, M.; ARTIGAS, F. New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 3, p. 1486, 2024.
- GILDENGERS, A. G.; ALBERT, S. M.; ANDREOLLI, B. A.; BOWSER, R.; BUTTERS, M. A.; COUTTS, S. B. The LATTICE Study: Design of a pilot feasibility randomized controlled trial of lithium to delay cognitive decline in mild cognitive impairment. **Contemporary Clinical Trials**, v. 150, p. 107062, 2025.
- GLITIN, M.; REJ, S.; GILDENGERS, A. G.; SHULMAN, K. I. Lithium and its impact on renal function. **The Lancet Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 74-85, 2025.
- HAUPT, M.; LORENZ, L.; GIMSA, U.; BIEBERMANN, H.; LUEG, G. Lithium beyond psychiatric indications: the reincarnation of a new old drug. **Neural Regeneration Research**, v. 16, n. 12, p. 2383-2392, 2021.

IWABUCHI, K.; INOUE, T.; ISHIDA, T.; OKUBO, Y.; TERAOKA, T. Lithium and valproate affect subcortical brain volumes in individuals with bipolar disorder. **Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 78, n. 4, p. 224-232, 2024.

KITAGAWA, K.; KANAHARA, N.; OGAWA, Y.; ONO, K.; MATSUZAWA, D.; IYO, M. Risk factors for clozapine-induced central nervous system abnormalities in Japanese patients with treatment-resistant schizophrenia. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 41, n. 5, p. 538-544, 2021.

LUA, W.; PARK, S. Y.; YANG, B. R.; KIM, M. S.; SONG, J. H.; CHEE, I. S. Effect of valproate and lithium on dementia onset risk in bipolar disorder patients. **Bipolar Disorders**, v. 24, n. 7, p. 734-743, 2022.

MOHAMMAD GHAANATFAR, M.; REZAYEE, M.; JAFARI, A.; KHODAGOZLI, F.; HASHEMI, M. Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 165, p. 115220, 2023.

NEAL, M. A.; DE LA FUENTE, R.; REJ, S.; BLIER, P.; GILDENGERS, A. G. Human brain 7Li-MRI following low-dose lithium dietary supplementation in healthy participants. **Translational Psychiatry**, v. 14, n. 1, p. 88, 2024.

NODA, Y.; TERAOKA, T.; SHINOHARA, M.; KOHNO, K.; HATANOKAWA, K.; NISHIHARA, H. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as Maintenance Treatment of Depression: The MAINT-R Randomized Clinical Trial. **JAMA Psychiatry**, v. 82, n. 2, p. 134-143, 2025.

OCHOA, E. L. M. Lithium as a Neuroprotective Agent for Bipolar Disorder: An Overview. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 41, n. 6, p. 1173-1187, 2021.

PAULA, V. J. R.; REIS, T.; CAETANO, A. L.; FORLENZA, O. V.; GATTAS, W. F. Lithium and neuroprotection: a review of molecular targets and biological effects at subtherapeutic concentrations in preclinical models of Alzheimer's disease. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 19, p. 104212, 2025.

PEREIRA, A. A. R.; TORICELLI, M.; GORJÃO, R.; CURI, R.; BRANDÃO, W.; CAMARA, N. O. Microdose lithium improves behavioral deficits and modulates molecular mechanisms of memory formation in female SAMP-8, a mouse model of accelerated aging. **Behavioural Brain Research**, v. 459, p. 114782, 2024.

PLACINI, F.; MAZZONE, L.; REALE, L.; BONATI, M.; CLAVENNA, A. Extended-Release Lithium Sulfate in Adolescents with Bipolar Disorder: Results from a Longitudinal Prospective Cohort Study. **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, v. 35, n. 1, p. 12-21, 2025.

PUGLISI-ALLEGRA, S.; ADAMI, R.; BORTOLOZZI, A.; CASOLINI, P.; COCCO, C.; DI GIOVANNI, G. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. **Nutrients**, v. 13, n. 9, p. 3012, 2021.

RISCH, N.; BELLIVIER, F.; COURTET, P.; SAMALIN, L.; LEBOYER, M.; EVREUX, F. Subjects suffering from bipolar disorder taking lithium are less likely to report physical pain: a FACE-BD study. **Journal of Affective Disorders**, v. 323, p. 556-562, 2023.

RISCH, N.; MARUANI, J.; GEOFFROY, P. A.; ETAIN, B.; LAPEYRE, M.; BOURGIN, J. Extended-Release Lithium Sulfate in Bipolar Disorder: Long-term Tolerability and Efficacy in a Real-world Cohort. **International Journal of Bipolar Disorders**, v. 13, n. 1, p. 45-54, 2025.

RYBAKOWSKI, J. K. Antiviral, immunomodulatory, and neuroprotective effect of lithium. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 10, p. 1227, 2022.

SHEN, Y.; LI, R.; LUO, H.; SHI, Y.; CHEN, G.; ZHANG, D. Molecular mechanisms and therapeutic potential of lithium in Alzheimer's disease: repurposing an old class of drugs. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 17, p. 135402, 2024.

SINGH, A.; MITTRA, S.; DASH, S.; CHAKRABORTY, S.; MISHRA, A.; PRAKASH, A. An Overview of the Neurotrophic and Neuroprotective Properties of the Psychoactive Drug Lithium as an Autophagy Modulator in Neurodegenerative Conditions. **Cells**, v. 12, n. 15, p. 1958, 2023.

TERAO, T.; INOUE, T.; SHINOHARA, M.; OKUBO, Y.; IWABUCHI, K.; MATSUOKA, J. Trace Lithium for Suicide Prevention and Dementia Prevention: A qualitative Review. **Nutrients**, v. 16, n. 8, p. 1104, 2024.

TORICELLI, M.; PEREIRA, A. A. R.; GORJÃO, R.; CURI, R.; SANTOS, M. F.; BRANDÃO, W. Microdose Lithium Treatment Reduced Inflammatory Factors and Neurodegeneration in Organotypic Hippocampal Culture of Old SAMP-8 Mice. **Neuroscience**, v. 468, p. 211-223, 2021.

ZHUO, C.; LI, G.; WANG, L.; TIAN, H.; ZHOU, C.; LIN, X. Low-dose lithium adjunct to atypical antipsychotic treatment nearly improved cognitive impairment, deteriorated the gray-matter volume, and decreased the interleukin-6 level in drug-naïve patients with first schizophrenia symptoms. **BMC Medicine**, v. 21, n. 1, p. 142, 2023.