


CARBONATO DE LÍTIO: ATUAÇÃO NO ORGANISMO E REAÇÕES ADVERSAS

 <https://doi.org/10.56238/arev7n5-344>

Data de submissão: 23/04/2025

Data de publicação: 23/05/2025

Rosa Silva Lima

Doutora em Química
Professora do Curso de Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: rosa.lima@fibra.edu.br
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0026-9790>
<http://lattes.cnpq.br/7404892143903178>

Isabella Cristina Tomas de Oliveira

Graduada em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: isabella.oliveira1163@aluno.fibra.edu.br

Mikaele dos Santos Martins

Graduada em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: mikaele.martins3150@aluno.fibra.edu.br

Sarah Victoria Souza Siqueira

Graduanda em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: sarah.siqueira0129@aluno.fibra.edu.br

Emilly Santiago dos Santos

Graduanda em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: emilly.santos0123@aluno.fibra.edu.br

Luiza Soares de Miranda

Graduanda em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: luiza.miranda6187@aluno.fibra.edu.br

Riedson Muniz Lima

Graduando em Farmácia
Instituição: Faculdade do Instituto Brasil (FIBRA), Anápolis-GO
E-mail: riedson.lima4178@aluno.fibra.edu.br

RESUMO

Introdução: O carbonato de lítio é um dos medicamentos mais eficazes para o tratamento do transtorno bipolar desde 1863. O uso contínuo do carbonato de lítio requer monitoramento sérico para evitar intoxicação, com o tratamento dividido em fases: inicial, aguda, continuação e manutenção. As doses são ajustadas conforme necessário, monitorando reações adversas para garantir a segurança do

paciente. **Materiais e Métodos:** Investigou-se os benefícios do carbonato de lítio em transtornos neuropsiquiátricos, com foco em bipolaridade, mania, suicídio e depressão. Foram analisados artigos, dissertações e teses publicados entre 1999 e 2022 em bases de dados como SciELO, PubMed e ANZJP. Estudos relevantes ao tema foram incluídos, enquanto artigos sem relevância científica foram excluídos. A análise de dados foi conduzida com rigor ético para assegurar a veracidade e precisão das informações. **Resultados:** Os principais efeitos adversos do carbonato de lítio incluem náuseas, vômitos, diarreia e outros. Para mitigar esses efeitos não desejados, recomenda-se reduzir a frequência das doses diárias, usar fórmulas de liberação controlada, ingerir o medicamento com alimentos e diminuir o consumo de cafeína. Além disso, o carbonato de lítio pode causar hipotireoidismo, exigindo exames de sangue regulares para monitoramento. **Considerações Finais:** O carbonato de lítio é eficaz no tratamento de transtornos bipolares e depressivos, apesar dos efeitos adversos e do risco de toxicidade. Monitoramento contínuo e ajustes de doses são essenciais para maximizar os benefícios terapêuticos e minimizar os riscos. A personalização do tratamento e a gestão adequada das interações medicamentosas são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Carbonato de lítio. Transtorno bipolar. Reações adversas.

1 INTRODUÇÃO

Por volta do ano de 1863 o carbonato de lítio se tornou um dos psicotrópicos mais bem-visto para tratar o transtorno bipolar por conta da sua eficácia e resolução. Desde então, profissionais da saúde utilizam esse medicamento como estabilizador de humor no tratamento de distúrbios psiquiátricos. Sua ação no cérebro envolve a regulação dos níveis de neurotransmissores, apesar de não possuir um mecanismo de ação totalmente explorado, seu uso tem sido de grande suporte para prevenção de estados maníacos, mistos, depressivos e até mesmo para realizar ações neuroprotetoras no qual terá destaque na promoção à fatores de crescimento neural (Mota et al. 2021; Horita, 2013).

O uso do lítio deve ser realizado continuamente e sempre acompanhado da monitoração do nível sérico com o intuito de proteger o paciente de uma possível intoxicação pelo fármaco. Durante todo o tratamento por carbonato de lítio o paciente irá passar por diferentes fases, sendo a fase inicial submetida por exames médicos detalhados para definir a dose inicial que é ajustada por doses baixas e aumento progressivos até que alcance um nível terapêutico. Também se pode observar a fase aguda, que é dada por ajustes de doses até que se perceba uma estabilidade nos sintomas do paciente (Rosa et al., 2006; Horita, 2013).

A terceira fase, é definida como fase de continuação, onde o paciente é submetido a monitoramentos regulares com o objetivo de manter a permanência dos resultados benéficos e reduzir os efeitos adversos causados pelo medicamento. E finalmente, a fase de manutenção, no qual o paciente deverá fazer o uso do carbonato de lítio a longo prazo com o intuito de prevenir episódios futuros. Em casos de não obtenção de uma resposta ao tratamento ou se os efeitos colaterais estiverem em demasia, pode ser realizado uma descontinuação do tratamento de forma gradativa (Horita, 2013; Rosa et al., 2006).

No uso do carbonato de lítio, o paciente vai apresentar reações adversas medicamentosa (RAM) e mesmo com a realização de doses usuais, pode apresentar sintomas indesejáveis. Tais sintomas podem servir de grande auxílio para prevenção de riscos durante o processo de ajuste de doses do medicamento. Sendo assim, o paciente deve ter um monitoramento da concentração sérica, onde os resultados apresentados não sejam mais elevados que 1,5 mEq/L a fim de evitar uma possível neurotoxicidade (Dourado, 2012).

A princípio podemos destacar que os sintomas mais comuns causados pelos efeitos adversos do carbonato de lítio são náuseas, vômitos, diarreia, dores abdominais, anorexia, poliúria (micção excessiva), polidipsia (sede excessiva), tremores, aumento de peso, queda de cabelo, acnes, insônia e edemas. (Barros, et al., 2021; Dourado, 2012).

Para auxiliar na diminuição desses efeitos é recomendado a redução da quantidade de vezes por dia que o paciente faz uso do medicamento, além disso, outros métodos como, uso da fórmula de liberação controlada, ingestão do medicamento junto com a comida e redução da cafeína também podem ser de grande influência para evitar que o paciente sofra com os efeitos adversos causados pelo medicamento (Mota et al., 2021).

Outro ponto importante de se destacar quando se trata de efeitos adversos, é o hipotireoidismo causado devido a inibição dos hormônios pelo carbonato de lítio que leva o paciente a ter sintomas de fadiga, fraqueza muscular, depressão e outros. Nessas circunstâncias, realizam-se diferentes exames de sangue no paciente para avaliar os níveis dos hormônios da tireoide e, se necessário o uso do carbonato de lítio deve ser encerrado (Mota et al., 2021).

Em síntese, podemos salientar que a principal rota de eliminação do lítio é pela filtração glomerular dos rins, quando o nível sérico ultrapassa o valor especificado para doses terapêuticas, os rins são expostos a uma nefrotoxicidade, acarretando sintomas como diabetes insípido, lesões tubulares e insuficiência renal (Dourado, 2012; Oliveira et al., 2010; Barros, et al., 2021).

O desenvolvimento deste trabalho teve como principal objetivo: estudar o carbonato de lítio e sua atuação no organismo e as reações adversas provocadas pelo uso deste medicamento. Os efeitos terapêuticos do carbonato de lítio durante o tratamento de pacientes depressivos e ansiosos, assim como também os seus efeitos neurotóxicos e neuro protetores. Além disso, será descrito os efeitos adversos e reações acarretadas ao paciente, suas causas e possíveis toxicidades com o intuito de informar sobre o uso adequado da medicação garantindo acompanhamento e cuidado para que o paciente possua uma maior qualidade de vida durante o decorrer da farmacoterapia.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 CARACTERÍSTICAS DO LÍTIO

O carbonato de lítio foi descoberto no século XIX pelo químico Sueco Johan August Arfvedson. O lítio tem origem da palavra grega (lithus) que significa (pedra), pois naquela época acreditavam-se que este composto era extraído somente em pedras, porém atualmente é extraído também através de salmouras. É um metal alcalino respectivo a família IA da tabela periódica e sua extração é realizada através do processamento de minerais e salmouras (Horita, 2013).

O lítio é o elemento metálico mais leve, com número atômico 3 e com dois isótopos naturais Li-6 e Li-7, que tem as mesmas propriedades químicas porém propriedades físicas diferentes, sendo trabalhado o carbonato de lítio somente com o isótopo Li-7 com massa atômica 7 (3 prótons e 4 nêutrons), sua configuração eletrônica é $[\text{He}] 2s^1$, tende a perder o seu único elétron da segunda orbital

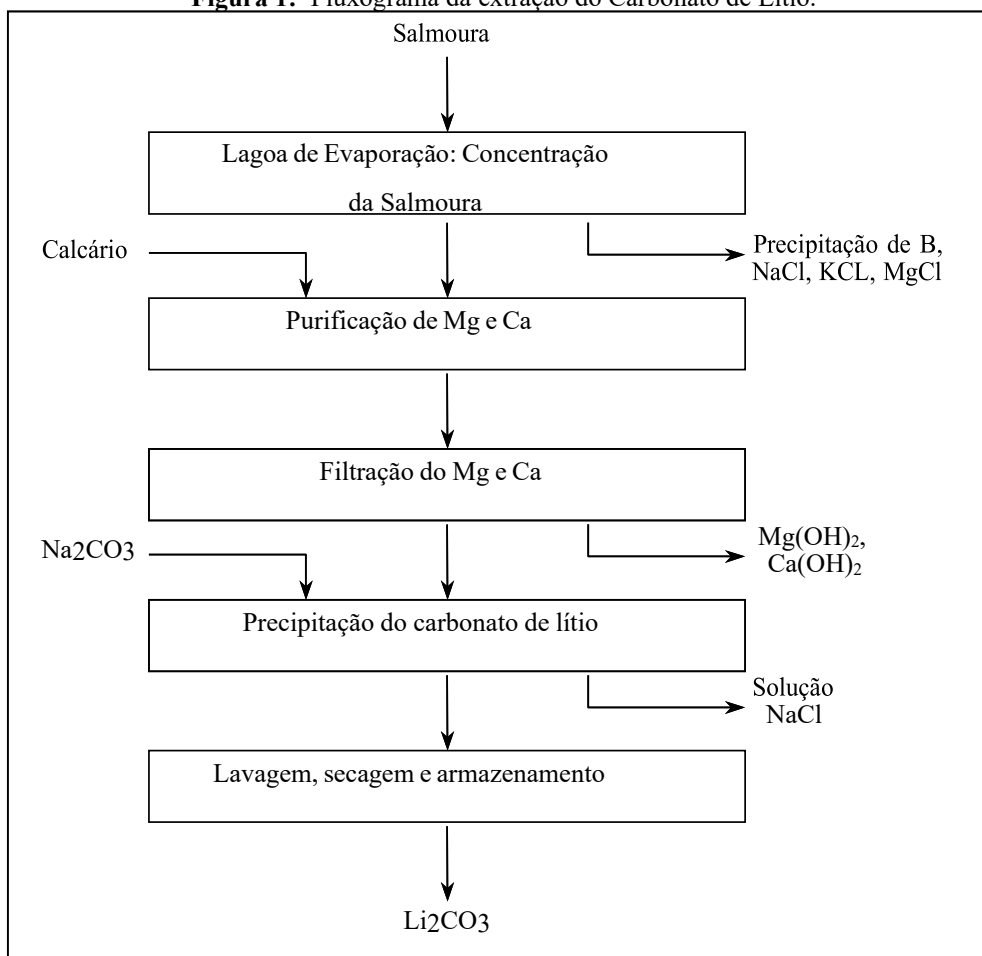
atômica, ocorrendo em solução aquosa e nos compartimentos intracelular e extracelular dos tecidos e nos fluidos biológicos humanos, como íon positivo monovalente, Li^+ (Almeida, 2020).

O lítio possui uma camada de valência com apenas um elétron, o que o torna muito instável em sua forma neutra. Para alcançar uma configuração eletrônica mais estável, o átomo de lítio tende a perder esse único elétron na segunda orbital, transformando-se em um íon positivo, Li^+ . Isso ocorre porque, ao perder o elétron, o lítio adquire uma configuração eletrônica igual à do gás nobre hélio (He), que tem uma camada de valência totalmente preenchida. Quando o lítio forma o íon Li^+ , ele se dissocia facilmente em solução aquosa e em ambientes biológicos, como nos compartimentos intracelular e extracelular dos tecidos e fluidos biológicos humanos. O íon Li^+ , sendo positivo e monovalente, interage com outras moléculas e íons presentes no meio, desempenhando funções importantes em processos biológicos e químicos. O íon Li^+ , devido à sua alta mobilidade e propriedades únicas, desempenha papéis cruciais em várias áreas, incluindo a fisiologia celular, a regulação do equilíbrio eletrolítico e até mesmo em tratamentos médicos, como o tratamento do transtorno bipolar (Almeida, 2020).

2.2 MÉTODOS PARA EXTRAIR CARBONATO DE LÍTIO DA NATUREZA

A extração é realizada através de salmouras ricas em lítio, é o método utilizado mais barato e simples do que a extração de minerais como a petalita, espodumênio e pegmatíticos. O Cloreto de Sódio (NaCl) cristalizado (halita) é retirada das lagoas, e a salmoura restante, enriquecida com potássio, lítio e boro, é levada para outra lagoa de evaporação, onde esses elementos precipitam como silvita. Após essa extração, a salmoura residual possui 1% de Li. Após várias etapas de evaporação, a precipitação ocorre no ponto de saturação com 6% de lítio, 1,8% de magnésio e 0,8% de boro, ocorre cristalização neste processo, e o cristal é purificado para retirada de magnésio e boro e posteriormente direcionado para a fábrica de carbonato de lítio., como mostrado no fluxograma da Figura 1 (Braga et al, 2008).

Figura 1: Fluxograma da extração do Carbonato de Lítio.



Fonte: <http://mineralis.cetem.gov.br/bitstream/cetem/1115/1/26.%20LITIO.pdf>

2.3 ATIVIDADE DO CARBONATO DE LÍTIO NOS NEUROTRANSMISSORES DO CÉREBRO

O carbonato de lítio influencia a atividade dos neurotransmissores no cérebro, estudos demonstram indícios que apontam para um potencial efeito neurotrófico e neuroprotetor do lítio, conforme demonstrado em pesquisas laboratoriais e estudos com modelos animais, e de estudos de neuroimagem em humanos. O neuroprotetor mais citado pelos pesquisadores é pela inibição do Inositol-monofosfatase conduzindo a depleção de estoques do inositol extracelular, portanto, a inibição deste pode ajudar a manter os níveis de Inositol intracelular, potencializando melhores efeitos terapêuticos do carbonato de lítio no tratamento do transtorno bipolar (Mendes, 2008).

O lítio inibe o glicogênio síntase quinase 3 (GSK-3), uma enzima responsável pelo processo de apoptose, morte programada das células. Ao inibir essa enzima o lítio libera uma ação neuroprotetora revertendo o efeito apoptótico, por intermédio da fosforilação no sítio do magnésio ou pela ativação da via serina/treonina proteína quinase (AKt/PKB) que são intermediadoras da transdução de sinal que regulam os efeitos das proteínas, auxiliando na propagação de novas células e sua sinalização. A expressão linfoma de células B2 (Bcl-2) é aumentada por uso crônico de lítio em doses baixas (0,3

mEq/L), considerando que seja uma possível inibidora de apoptose, é uma proteína citoprotetora para a sobrevivência das células do Sistema Nervoso Central e auxilia na regeneração dos axônios, recuperando comunicação e funcionamento entre as células (Mendes, 2008).

Os estudos que investigaram o potencial neuroprotetor do lítio foram conduzidos por uma equipe de pesquisadores do Laboratório de Neurociências (LIM-27), situado no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da FMUSP (Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo). Na pesquisa a predominância de doença de Alzheimer, em idosos bipolares com demência, foi significativamente menor entre os pacientes tratados repetidamente com lítio comparado aos indivíduos que receberam outros tipos de estabilizadores de humor (Nunes et al, 2007).

Entretanto, apesar dos efeitos neuroprotetores causados pelo uso do medicamento, cabe destacar que outra atuação do carbonato de lítio é na modulação do sistema neuroendócrino, especialmente em relação à regulação da glândula tireoide. O sistema neuroendócrino é responsável por coordenar as atividades do sistema nervoso e do sistema endócrino, que inclui glândulas como a pineal, uma substância vital para o equilíbrio hormonal. O lítio tem o potencial de desencadear o hipotireoidismo ao elevar os níveis do hormônio tireotropina (TSH), o que, por sua vez, ocasiona um aumento na absorção de iodo pelas células foliculares, levando o paciente a ter sintomas de fadiga, fraqueza muscular, depressão e outros (Cardoso et al, 2022).

Os efeitos neurotróficos estão ligados à sobrevivência, manutenção e desenvolvimento das células. Um estudo realizado em ratos sob efeito do carbonato de lítio nas doses terapêuticas (0,6 – 1,2 mEq/L), proporcionaram aumento de neurogênese (produção de novos neurônios) no giro denteado (via de comunicação/ substância cinzenta) acima do hipocampo localizada bilateralmente nos lobos temporais, portanto, as pessoas que sofrem de transtorno afetivo bipolar (TAB) sob uso de carbonato de lítio, obtiveram um aumento de volume da massa cinzenta em áreas dispersas ao longo do cérebro onde se concentram células nervosas, denominadas neurônios. associando-os com a neuroproteção do carbonato de lítio (Mendes, 2008).

2.4 SUBTIPOS DA DEPRESSÃO E QUANDO ADERIR O CARBONATO DE LÍTIO

A depressão afeta uma ampla gama de indivíduos, tanto do sexo masculino quanto do feminino, sendo um transtorno de humor significativo abrangendo diversas áreas da saúde como psicologia, psiquiatria, psicanálise e genética. Apresentam sintomas característicos como, raiva, irritação, perda de interesse, melancolia, agressividade, atraso motor, insônia ou excesso de sono, agitação, perda de apetite, entre outros (Aros, 2007).

O transtorno depressivo maior é um evento patológico que afeta diretamente os hábitos diários do paciente, onde em um período de aproximadamente duas semanas o mesmo se encontrará com humor deprimido e completamente sem interesse com as atividades diárias, interferindo também no sono e na alimentação do paciente causando culpa e até mesmo pensamentos suicidas (Aros, 2007). Nesse cenário, fica notório que a principal forma de tratamento é através da farmacoterapia. Ensaios clínicos demonstram que a junção de antidepressivos com psicotrópicos como carbonato de lítio auxiliam na eficácia do tratamento (Aros, 2007).

Em humanos foram encontradas situações em que quando há atividades excessivas e desordenadas em regiões específicas do cérebro como no córtex cingulado anterior subgenua (CCAsg), observaram o surgimento de sintomas como transtorno de humor, ansiedade, e a depressão. Os estudos demonstraram reduções de aproximadamente 40% dos volumes de massa cinzenta do córtex pré-frontal subgenua em indivíduos com transtornos de humor. Esses investigadores também estudaram as densidades das células gliais que são responsáveis pelo desenvolvimento das sinapses e sustento dos neurônios, foi verificado que a densidade destas células gliais foram reduzidas em indivíduos com transtorno depressivo maior (Quiroz et al, 2010).

Outro tipo de transtorno depressivo importante de se destacar é a distímia. Durante as crises de distímia o paciente irá manifestar sintomas mais moderados do que na depressão do tipo maior, onde terá um período de duração de aproximadamente dois anos. No decorrer desse período o paciente apresentara questionamentos sobre sintomas clínicos como mal-estar, cansaço excessivo e fadiga (Spanemberg et al, 2004; Maldonado et al, 2013).

Apesar de apresentar sintomas mais leves, a distímia não deixa de ser uma doença crônica e muita das vezes essa falta de reconhecimento pode prejudicar ainda mais o bem-estar do indivíduo em tratamento por interferir de forma desfavorável na sua adaptação social, conjugal e na sua capacidade de realizar atividades do dia a dia. Além disso, muitos desses pacientes demonstram resistência a intervenções terapêuticas (Spanemberg et al, 2004; Maldonado et al, 2013).

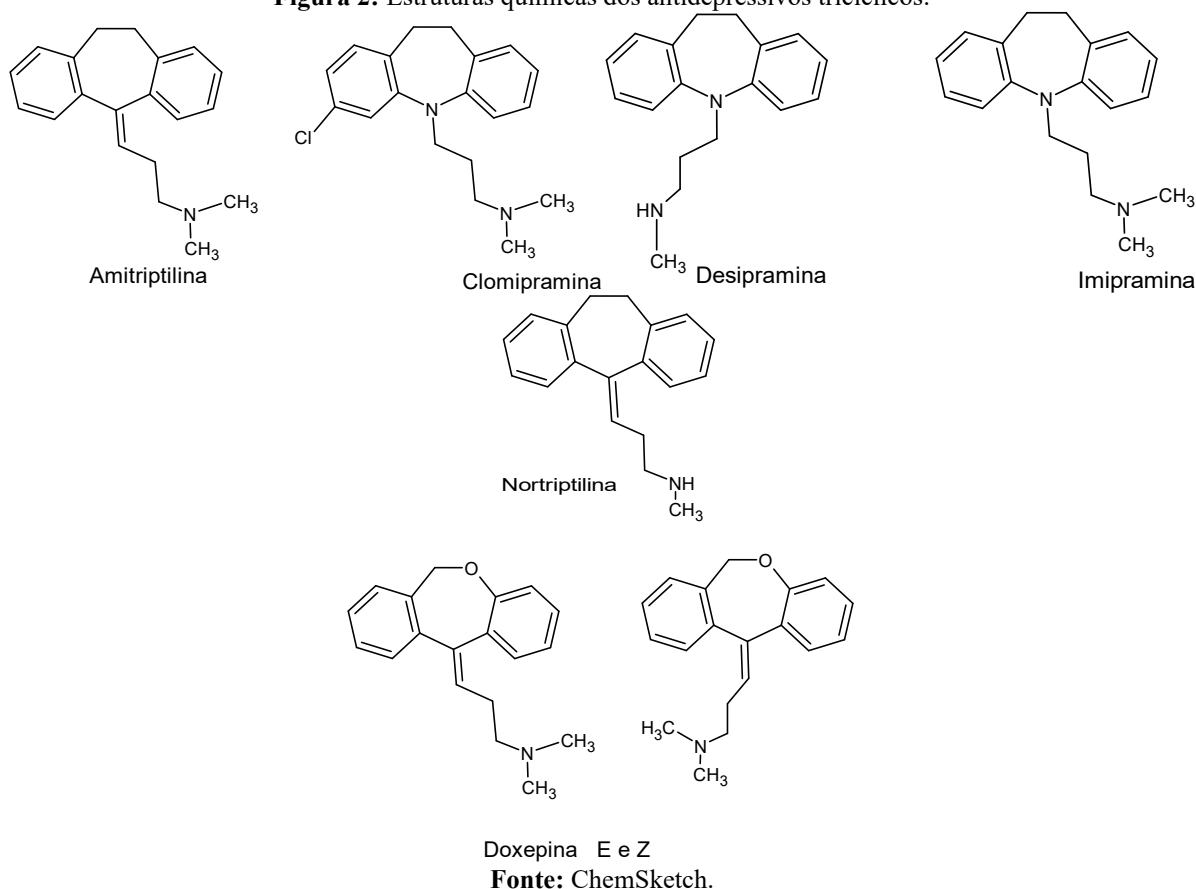
Evidências apresentadas através da realização de 15 ensaios clínicos utilizando um bom número de pacientes randomizados com o intuito de esclarecer a eficácia dos antidepressivos na distímia mostram que 56% desses apresentam respostas terapêuticas com antidepressivos tricíclicos (ADT), 61% apresentam respostas terapêuticas com inibidores específicos da recaptação da serotonina (ISRS) e 55% apresentaram respostas terapêuticas com mono-amino-oxidase (IMAO) (Espanemberg et al, 2004; Maldonado et al, 2013); Lima, 1999).

A depressão psicótica é um tipo de depressão maior que está associada a distúrbios psicomotores e ligada a sentimento de culpa intenso, prejuízo cognitivo ressaltante e um índice elevado

de suicídio. Na depressão psicótica o paciente apresenta delírios ou alucinações, sentimentos intensos de inutilidade e fracasso onde passa por uma saída da realidade com quadros muito mais graves podendo causar risco a própria vida e levando a necessidade de uma internação psiquiátrica (Castro, et al. 2004).

A literatura disserta a respeito de algumas conclusões relacionadas ao tratamento da depressão psicótica onde o paciente apresenta uma resposta irrelevante ao tratamento com placebo e diferente da distímia a repostada com antidepressivos tricíclicos (ADT) Figura 2, é muito baixa. No entanto quando é realizada uma interação dos tricíclicos com antipsicóticos é gerado uma melhor resposta ao tratamento. Além disso, pacientes que não respondem ao tratamento com antidepressivos tricíclicos (ADT) desenvolvem uma boa resposta a eletroconvulsoterapia (ECT) que utiliza eletrochoques para causar convulsões controladas no paciente e restabelecer o fluxo de neurotransmissores (Castro, et al. 2004).

Figura 2: Estruturas químicas dos antidepressivos tricíclicos.



2.5 O USO DO LÍTIIO E OS EFEITOS COLATERAIS

O carbonato de lítio foi descoberto no século XIX pelo químico Sueco Johan August Arfewedson. O lítio tem origem da palavra grega (lithus) que significa (pedra), pois naquela época

acreditavam se que este composto era extraído somente em pedras, porém atualmente é extraído também através de salmouras. É um metal alcalino respectivo a família IA da tabela periódica e sua extração é realizada através do processamento em minerais como espodumênio, lepidolita, pletalita e amblygonita (Horita, 2013).

Após sua descoberta e aprovação para usos terapêuticos, o carbonato de lítio começou a ser utilizado como anti-epilético, para tratamento de gota, hipnótico, tratamento cardiopata, doenças crônicas e entre outros. Seu uso passou a ser de forma totalmente imprudente levando vários pacientes a ingestão exacerbada causando intoxicações severas e até mesmo levando pacientes a morte. Seguidamente, o lítio parou de ser usado na medicina e seu uso para fins terapêuticos retornou somente após os anos 70, quando foi comprovado que em doses terapêuticas o tratamento se tornava eficaz (Horita, 2013).

Na maior parte dos casos, a intoxicação por lítio é resultado de doses elevadas acidentais ou intencionais, doenças renais ou dietas com restrição de sódio. Além disso, pode-se destacar que alguns medicamentos como diuréticos tiazídicos, anti-inflamatórios não esteroides, haloperidol, inibidores da ECA, metildopa, teofilina, são fármacos que em sua interação podem agravar a intoxicação por carbonato de lítio (Sistema Único de Saúde, 2015; Neto, 2017).

O nível sérico do lítio indica a gravidade da intoxicação no paciente. Sendo que a severidade é avaliada através dos seguintes níveis: entre 1,5-2,5 mEq/L, grau leve, onde o paciente poderá apresentar sintomas como náuseas, vômitos, fadiga, letargia e tremores finos; entre 2,5-3,5 mEq/L, grau moderado e o paciente irá apresentar sintomas como confusão mental, agitação, disartria, ataxia, fraqueza muscular. Valores acima de 3,5 mEq/L, é considerado grau severo, onde o paciente vai apresentar sintomas mais intensos de convulsões, coma, hipertermia, colapso cardiovascular (Sistema Único de Saúde, 2015; Neto, 2017; Mota et al., 2021). Além dos níveis séricos é necessário atentar as manifestações clínicas do paciente e é importante que o paciente aprenda a detectar os sintomas de intoxicação ainda no grau leve (náuseas, vômitos, fadiga, letargia e tremores finos) para que possa ter uma maior chance de reversão (Neto, 2017; Sistema Único de Saúde, 2015; Mota et al., 2021).

Finalmente, podemos destacar o hipotireoidismo, que também faz parte dos sintomas que são decorrentes da intoxicação por uso prolongado do carbonato de lítio. O lítio tem papel importante na modulação do sistema neuroendócrino, especialmente em relação à regulação da glândula tireoide. O sistema neuroendócrino é responsável por coordenar as atividades do sistema nervoso e do sistema endócrino, que inclui glândulas como um pneu que produz hormônios importantes para o funcionamento do corpo. O uso contínuo do medicamento pode ocasionar em acúmulo do carbonato de lítio nas células tireoidianas induzindo a inibição na produção dos hormônios T3 e T4, tal redução

na produção desses hormônios leva ao aumento da produção dos hormônios TSH ocasionando o hipotireoidismo (Cardoso, et al, 2022).

2.6 MONITORAMENTO DA LITEMIA

O monitoramento da litemia envolve a medição dos níveis de lítio no sangue de um paciente. Isso é feito por meio de exames de sangue que determinam a quantidade de lítio presente na corrente sanguínea. Esse processo é fundamental para assegurar que os níveis de lítio estejam dentro de uma faixa terapêutica segura e eficaz, evitando tanto a toxicidade quanto a subdosagem do medicamento. É especialmente relevante durante o tratamento com lítio, um medicamento frequentemente utilizado para tratar o transtorno bipolar, pois ajuda os médicos a ajustar as doses conforme necessário para otimizar os resultados do tratamento para cada paciente (Sistema Único de Saúde, 2015; Neto, 2017; Mota et al., 2021).

O uso do lítio em crianças não foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), uma agência governamental dos Estados Unidos encarregada em proteger a saúde pública, pois há falta de estudos clínicos específicos nessa faixa etária para avaliar sua segurança e eficácia. O desenvolvimento do sistema nervoso central em crianças é diferente do de adultos e adolescentes, o que pode influenciar na forma como o medicamento é metabolizado e nos potenciais efeitos colaterais. Todavia, investigações foram feitas e verificaram um estudo em crianças com menos de 12 anos e adolescentes com mais de 12 anos de idade em relação ao nível sérico com objetivo de embasar cientificamente a possibilidade de uso do lítio em crianças. Ao analisar as doses prescritas, observou-se vários ajustes individualizado para cada paciente: crianças submetidas ao lítio iniciaram com doses a partir de 0,1 até 1,2 mEq/L, e a média de eficácia terapêutica foi de 0,4 até 1,1 mEq/L; em adolescentes iniciaram com doses de 0,1 até 16 mEq/L, e a média de eficácia de 0,4 até 1,5 mEq/L (Guilherme, 2007).

2.7 FATORES QUE LEVAM A FALHA DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

A falha de resposta ou eficácia reduzida do tratamento com carbonato de lítio pode ser influenciada por fatores como as variações individuais na resposta ao medicamento, cada pessoa pode responder de maneira diferente ao carbonato de lítio devido a diferenças genéticas, metabolismo individual e outras características pessoais. Em uma amostra de estudo francês indivíduos com transtorno bipolar tipo I (episódios altos de mania expressiva e psicóticos, desconexos da realidade) e transtorno bipolar tipo II (episódios baixos ou moderados de mania) receberam lítio por seis meses, foram observadas respostas positivas ao lítio em indivíduos com transtorno bipolar tipo I, porém o transtorno bipolar tipo II mostrou uma tendência na direção oposta (Sportiche et al, 2017).

A falta de monitoramento sérico é outro fator que torna a eficácia reduzida do lítio, pois é um medicamento de baixo índice terapêutico (uma fina linha entre a dose que traz eficácia terapêutica e aquela que se torna tóxica), o que significa que concentrações excessivas ou insuficientes do medicamento podem resultar em efeitos colaterais graves ou falhar em oferecer os benefícios desejados, uma dose prescrita deve ser suficiente para alcançar níveis terapêuticos no sangue (Sproulle, 2002).

A interação medicamentosa com o carbonato de lítio também pode ter uma falha na resposta terapêutica, como os medicamentos psiquiátricos, diuréticos, anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e outros, diminuindo ou aumentando os níveis de lítio no plasma, resultando na recessão ou interrupção do tratamento devido a efeitos colaterais (Rosa et al, 2006).

O uso de cafeína reduz o efeito do carbonato de lítio diminuindo o nível plasmático do lítio, devido à poliúria causada pelo efeito diurético da cafeína, sendo julgada como moderada interação medicamentosa entre lítio e cafeína pode levar a níveis tóxicos também, pois, quando a cafeína é retirada do tratamento ou reduzida na dieta ocasiona a diminuição da diurese. Contudo, se o tratamento com carbonato de lítio seja liberado durante o uso de cafeína, quando for fazer a retirada a dose de lítio necessitará de reajustes para não ocorrer toxicidade (Rosa et al, 2006).

A falta de adesão ao tratamento é um fator que contribui para a ineficácia terapêutica. Mais da metade dos pacientes estrangeiros demonstraram dificuldades em seguir o tratamento com lítio. após receberem alta hospitalar ocasionando aumento do número de recaídas maníacas, depressivas e aos suicídios. Os não aderentes geralmente negam da doença, se opõe em fazer um tratamento profilático, não tem orientações adequadas referente a sua doença e ao tratamento, tem receio de desenvolver efeitos colaterais e desacreditam na eficácia do tratamento prolongado se medicando por poucos meses. Em uma pesquisa brasileira os pacientes bipolares com transtorno de humor foram observados, e validaram uma taxa de adesão ao tratamento com carbonato de lítio de 85% dos pacientes que participaram de grupos de psicoeducação e que conseqüentemente foram incentivados a seguir o tratamento medicamentoso com acompanhamento adequado resultando em um apresentável nível plasmático que é entre 0,6 e 1,2 mmol/L (Rosa et al, 2006).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

No presente estudo foi realizado uma análise bibliográfica sistemática com um enfoque exploratório, descritivo e explicativo, tendo como fundamento teórico as revistas acadêmicas e científicas disponíveis on-line. A pesquisa exploratória é uma modalidade de pesquisa utilizada para estudar a atuação, efeitos positivos e suas reações adversas do carbonato de lítio, sendo realizada para

melhor entendê-lo, mas sem fornecer resultados conclusivos. Já um estudo descritivo busca justamente descrever quais são os fatores e aspectos de um evento ou fenômeno, ou fatores que levam a ocorrências destes. Nesse caso, busca-se descrever benefícios do carbonato de lítio no combate aos transtornos neuropsiquiátricos, bipolaridade, mania, suicídio e depressão.

3.1 VARIÁVEIS DO ESTUDO

Durante o rastreamento nas bases de dados, foram selecionados artigos, dissertações e teses publicadas entre 1999 e 2022, que forneçam dados e informações sobre o carbonato de lítio: seu efeito no organismo e suas reações adversas, destacando os fatores que ajudam a diminuir a reincidência de transtornos neuropsiquiátricos.

3.2 COLETA DE DADOS

Os dados foram obtidos utilizando os seguintes termos: Carbonato de lítio, Mecanismos de ação no corpo, Efeitos colaterais e Reações adversas. As fontes de informação consultadas incluirão SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Higei@ (Revista Científica de Saúde) e ANZJP (Australian & New Zealand Journal of Psychiatry).

3.3 LIMITE DE TEMPO E IDIOMA

Neste estudo, foram incluídos artigos publicados em português e inglês, localizados nas bases de dados disponíveis, como SciELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, Higei@ (Revista Científica de Saúde) e ANZJP (Australian & New Zealand Journal of Psychiatry), abrangendo publicações de artigos, teses e dissertações no período de 1999 a 2022.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Incluiu-se artigos científicos que, em seus títulos, objetivos e conclusões, abordaram as palavras “Carbonato de lítio”, “Mecanismos de ação no corpo”, “Efeitos colaterais” e “Reações adversas”, “Bipolaridade”, “Antidepressivos”, “Mania” tratando do tema em questão e que tenham sido publicados nas bases de dados.

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Excluiu-se artigos cujo título, objetivo e/ou conclusão não estavam relacionados ao tema proposto, que não se enquadraram no período de tempo definido ou que já tenham sido identificados

em outras bases de dados como duplicatas. Além disso, foram excluídos materiais sem caráter científico e que não possuíam ISSN ou DOI.

3.6 ANÁLISE DE DADOS

Uma análise detalhada foi conduzida para estruturar as informações presentes nos estudos escolhidos, de modo a alinhar-se com os objetivos estabelecidos nesta revisão. Os artigos mencionados na revisão bibliográfica estão apresentados em um quadro temático (1, 2 e 3) no resultado e discussão.

3.7 ASPECTOS ÉTICOS

Os aspectos éticos desta pesquisa basearam-se na veracidade dos dados coletados dos estudos analisados, nas devidas citações dos autores originais e na precisão das informações apresentadas.

Não foi necessário obter parecer do comitê de ética em pesquisa nem a autorização dos autores dos estudos disponíveis nas bases de dados, observando as diretrizes da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) para trabalhos acadêmicos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo demonstram a eficácia do carbonato de lítio no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos, como o transtorno bipolar, a depressão e a ansiedade. O medicamento atua como estabilizador de humor, prevenindo episódios maníacos, mistos e depressivos, além de proporcionar ações neuroprotetoras, contribuindo para a regulação dos neurotransmissores e o crescimento neural (Mendes, 2008).

O transtorno afetivo bipolar (TAB) é uma condição psiquiátrica complexa associada a depressão clássica e crises de euforia sendo de difícil diagnóstico por muita das vezes ter seus sintomas confundido com os sintomas da depressão maior (raiva, irritação, perda de interesse, melancolia, agressividade, atraso motor, insônia ou excesso de sono, agitação e perda de apetite). Seus sintomas são caracterizados por alterações incontroláveis de humor que oscilam entre a depressão e a mania (Alda, 1999).

Essa condição é subdividida entre transtorno bipolar afetivo do tipo 1 que é considerado o mais grave e é caracterizado por um ou mais episódios maníacos onde o paciente apresenta hábitos estranhos, incomuns e repetitivos ou obsessivos que duram entre uma a duas Semanas e transtorno bipolar afetivo do tipo 2 que é considerado mais leve onde o paciente irá apresentar um padrão de episódios depressivos graves e hipomania que é uma alteração do humor semelhante a mania, porém com menor intensidade (Alda, 1999; Castro et al, 2004).

Durante o tratamento com carbonato de lítio, os pacientes passam por diferentes fases, desde a determinação da dose inicial até a manutenção a longo prazo. É essencial monitorar regularmente os níveis séricos do lítio para evitar intoxicação e ajustar as doses conforme necessário (Sistema Único de Saúde, 2015; Neto, 2017; Mota et al., 2021).

Os efeitos adversos do carbonato de lítio incluem sintomas como náuseas, vômitos, diarreia, tremores, aumento de peso, entre outros. Estratégias para mitigar esses efeitos incluem a redução da frequência de administração, o uso de formulações de liberação controlada e a redução do consumo de caféina porque a mesma estimula a noradrenalina e a dopamina, podendo levar o paciente a desencadear um episódio de mania (Mota et al., 2021).

Além dos efeitos terapêuticos, o lítio também demonstra efeitos neuroprotetores, inibindo a apoptose celular e promovendo a neurogênese. No entanto, seu uso prolongado pode levar ao hipotireoidismo devido à sua influência na regulação da glândula tireoide (Cardoso et al, 2022).

A falta de resposta terapêutica ao carbonato de lítio pode ser atribuída a fatores como variações individuais na resposta ao medicamento, falta de monitoramento sérico, interações medicamentosas e falta de adesão ao tratamento (Sistema Único de Saúde, 2015; Neto, 2017; Mota et al., 2021).

Algumas interações medicamentosas podem alterar os níveis de Li no sangue e ocasionar alguns efeitos negativos no organismo como diminuição na eliminação do lítio devido ao aumento da depleção de sódio provocado pelos diuréticos tiazídicos, redução na excreção renal do lítio devido a inibição das PgG2 por interação com anti-inflamatórios, casos de neurotoxicidade por associação do carbonato de lítio com haloperidol, redução da depuração renal do lítio com uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), possibilidade de intoxicação no sistema nervoso central (SNC) devido a associação com metildopa e redução dos níveis de lítio no sangue devido ao aumento da excreção renal causada pela teofilina como apresentado na tabela 1 (Lima, 1999; Scazufca et al, 2002; Rasdal et al, 2017; Reis et al, 2015).

Tabela 01: Interações medicamentosas que podem levar a intoxicação.

Medicamento	Efeitos sobre o Li	Efeitos no organismo
Diuréticos tiazídicos	↑ Níveis de Li	Diminuição na eliminação do lítio devido a redução do total de sódio corporal (Depleção).
Anti-inflamatórios (Não esteroidal)	↑ Níveis de Li	Redução das prostaglandinas (PgG2) que reduzem a excreção renal do lítio.

Fonte: Próprios autores

Continuação **Tabela 01:** Interações medicamentosas que podem levar a intoxicação.

Haloperidol	Potencialização	Neurotoxicidade em pacientes maníacos devido a grandes doses de um dos medicamentos ou de ambos.
IECA	↑ Níveis de Li	Diminuição da depuração renal de lítio e aumento dos seus efeitos colaterais
Metildopa	↑ Níveis de Li	Aumento de toxicidade no SNC
Teofilina	↓ Níveis de Li	Aumento da excreção renal do Li e redução dos seus efeitos.

Fonte: Próprios autores

Para tratar os episódios depressivos dos pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB), em alguns casos, é introduzido a farmacoterapia com antidepressivos tricíclicos. Esses fármacos possuem uma estrutura química composta por três anéis benzenos e uma cadeia lateral com um agrupamento amina na ponta que se dividem em dois grupos, as aminas terciárias e as aminas secundárias (Neto, 2018; Moreno et al, 1999; Rosa et al, 2018).

Dentre as aminas terciárias podemos destacar cinco delas, sendo: Amitriptilina, clomipamina, doxepina, imipramina e trimipramina (Figura 2). As aminas terciárias possuem dois grupos de metil no final da cadeia lateral e apresentam grande eficácia na inibição da recaptura da serotonina (5-HT). Por outro lado, destacam-se como aminas secundárias a desipramina e a nortriptilina (Figura 2), essas possuem um grupo de metil no final da cadeia lateral e grande eficiência na inibição da recaptura da norepinefrina (NE) (Neto, 2018; Moreno et al, 1999; Rosa et al, 2018).

Quando o carbonato de lítio é associado com os antidepressivos tricíclicos (ADT) em pacientes com transtorno afetivo bipolar (TAB) tem-se como resultado uma melhora considerável nos sintomas depressivos. No entanto, o risco de virada maníaca com o uso dos tricíclicos se tornam maiores e o paciente apresentara insônia, ideias de grandeza, inquietude, euforia, impulsividade e agitação psicomotora. Além disso, a ação inibitória dos antidepressivos tricíclicos (ADT) nos receptores adrenérgicos como mostra a (Tabela 02) pode causar efeitos colaterais indesejáveis ao paciente como sedação, ganho de peso, fadiga, hipotensão, retenção urinária, boca seca, visão embaçada, taquicardia, tremores, irritabilidade e confusão (Tabela 3) (Castro, 2019; Neto, 2018; Moreno et al, 1999; Rosa et al, 2018).

Tabela 02: Ação inibitória dos antidepressivos tricíclicos.

Classe	Princípio ativo	Ação farmacológica
Aminas secundárias	Desipramina	Bloqueio da recaptura de norepinefrina.
	Nortriptilina	Bloqueio dos receptores Ach (+); alfa-1 (+); H1 (+++); 5-HT (+)
Aminas terciárias	Amitriptilina	Bloqueio da recaptura da serotonina. Bloqueio dos receptores Ach (+++); alfa-1 (+++); H1 (+); 5-HT (+)
	Clomipramina	Bloqueio da recaptura da serotonina. Bloqueio dos receptores Ach (+); alfa-1 (+); H1 (+); 5-HT (+)

	Doxepina	Bloqueio da recaptação da serotonina. Bloqueio dos receptores Ach (+); alfa-1 (+++); H1 (+++); 5-HT (+)
	mipramina	Bloqueio da recaptação da serotonina. Bloqueio dos receptores Ach (+); alfa-1 (+); H1 (+); 5-HT (+)
Aminas Terciárias	Trimipramina	Bloqueio da recaptação da serotonina. Bloqueio dos receptores Ach (+); alfa-1 (+); H1 (+++); 5-HT (+)

Fonte: Próprios autores

As aminas secundárias e terciárias dos antidepressivos tricíclicos realizam uma ação inibitória nos receptores anticolinérgicos (Ach), Alfa-1 – Adrenérgicos, Histaminérgicos (H1) e seretonérgicos (5-HT) levando o paciente a apresentar uma série de efeitos colaterais, como apresentado na tabela 3 (Castro, 2019; Neto, 2018; Moreno et al, 1999; Rosa et al, 2018).

Tabela 03: Efeitos colaterais causados pela inibição dos receptores.

Receptores	Efeitos colaterais
Anticolinérgicos (Ach)	Boca seca; visão turva, aumento da pressão ocular, retenção urinária, taquicardia, constipação, ganho de peso, confusão.
Alfa-1 - Adrenérgicos	Hipotensão postural, taquicardia reflexa, nariz entupido, tontura, disfunção erétil e ejaculatória, vertigens, tremores.
Histaminérgicos (H1)	Sonolência, sedação, fadiga, tontura, náusea, ganho de peso, hipotensão.
Seretonérgicos (5-HT)	Fadiga, tontura, alterações do sono, irritabilidade, ganho de peso, hipotensão, disfunções sexuais.

Fonte: Próprios autores

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, levando em consideração os argumentos apresentados, conclui-se que o carbonato de lítio, um composto inorgânico, é um dos psicotrópicos com melhor resposta ao tratamento do transtorno afetivo bipolar (TAB), tendo como principal uso na bipolaridade do tipo 1. Além disso, pode-se concluir que o presente estudo proporcionou uma agregação dos conhecimentos gerais do carbonato de lítio, sua atuação no organismo, suas características e extração. Ademais, também foi possível apresentar a atividade do carbonato de lítio nos neurotransmissores do cérebro, seus efeitos colaterais e intoxicações, suas possíveis interações medicamentosas e adesão ao tratamento de pacientes depressivos. Outrossim, foi enfatizado possíveis estratégias para melhorar a resposta terapêutica através da personalização do tratamento, monitoramento regular, manejo adequado das interações medicamentosas e promoção da adesão ao tratamento. Essas informações são essenciais para garantir um uso adequado do medicamento e melhorar a qualidade de vida dos pacientes, como também alertar amigos e familiares sobre a importância da adesão da medicação e monitoramento no decorrer do tratamento.

REFERÊNCIAS

ALDA, M. Transtorno bipolar. Revista Brasileira de Psiquiatria, [S.l.], p. 1-4, 1999. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/TAB.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2024.

ALMEIDA, A. A. O lítio na bioquímica e terapêutica. Revista de Ciência Elementar, v. 8, n. 3, 2020. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2020/036/>. Acesso em: 31 maio 2024.

AROS, M. S. Produção científica sobre depressão: análises de resumos. 2008. 81 f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2008. Disponível em: <https://repositorio.sis.puc-campinas.edu.br/xmlui/handle/123456789/16456>. Acesso em: 19 maio 2024.

BALDESSARINI, R. J.; TONDO, L.; HENNEN, J. Lithium treatment and suicide risk in major affective disorders: update and new findings. Journal of Clinical Psychiatry, v. 64, n. 5, p. 44-52, 2003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12720484/>. Acesso em: 8 mar. 2024.

BARROS, L. et al. O uso do lítio no tratamento do transtorno afetivo bipolar. Revista Científica Integrada (RCI), v. 5, n. 1, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://www.unaerp.br/revista-cientifica-integrada/edicoes-anteriores/volume-5-edicao1-agosto-2021/4263-rci-usodolitio-transtornoafetivobipolar-04-2021/file>. Acesso em: 30 mar. 2024.

BRAGA, P. F. A.; SAMPAIO, J. A. Lítio. In: Rochas e Minerais Industriais. 2. ed. Rio de Janeiro: CETEM, 2008. p. 586-603, cap. 26. Disponível em: <http://mineralis.cetem.gov.br/bitstream/cetem/1115/1/26.%20LITIO.pdf>. Acesso em: 27 maio 2024.

CARDOSO, A. M. et al. O risco do uso do lítio para o sistema endócrino: uma revisão bibliográfica. Revista Higei@, [S.l.], p. 1-12, 2022. Disponível em: <https://periodicos.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/view/1450/1224>. Acesso em: 26 mar. 2024.

CASTRO, A. P. W.; NETO, F. L. Continuação do antipsicótico em depressão psicótica. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 31, n. 6, p. 300-305, 2004. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/depress%C3%A3o%20psicotica.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2024.

CASTRO, A. S.; COMARELLA, L. Farmacologia dos antidepressivos tricíclicos utilizados no tratamento das cefaleias primárias. Revista Saúde e Desenvolvimento, v. 13, n. 15, 2019. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/Downloads/968-Texto%20do%20artigo-3315-3704-10-20200203.pdf>. Acesso em: 20 jun. 2024.

DOURADO, J. C. Efeitos colaterais dermatológicos e renais carbonato de lítio: revisão de literatura. 2012. 18 f. Salvador: UFBA, 2012. Disponível em: <https://repositorio.ufba.br/handle/ri/8041>. Acesso em: 30 mar. 2024.

GUILHERME, M. C. G. Carbonato de lítio: utilização da espectrofotometria de absorção atômica em bioequivalência e perfil de uso na pediatria. 2007. 118 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/T.42.2007.tde-19102007-124255>. Acesso em: 15 maio 2024.

HORITA, J. K. Lítio e sua utilização terapêutica no transtorno bipolar. 2013. 33 f. Monografia (Especialização em Análises Clínicas e Toxicológicas) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2013. Disponível em: <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/39571/1/L%C3%8DTIO%20E%20SUA%20UTILIZA%C3%87%C3%83O%20TERAP%C3%8AUTICA%20NO%20TRANSTORNO%20BIPOLAR.pdf>. Acesso em: 28 mar. 2024.

LIMA, M. S. Tratamento farmacológico da distímia: avaliação crítica da evidência científica. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 21, n. 2, 1999. Disponível em: [file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/download%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/download%20(2).pdf). Acesso em: 21 jun. 2024.

MALDONATO, M. E. J. et al. La distímia en el contexto clínico. Revista Colombiana de Psiquiatria, [S.l.], p. 212-218, 2013. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/A%20distímia%20no%20contexto%20cl%C3%ADnico%20-%20ScienceDirect.html>. Acesso em: 21 jun. 2024.

MENDES, C. T. Lítio e expressão gênica: implicações para doença de Alzheimer. 2008. 100 f. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/87/87131/tde-10032009-113854/pt-br.php>. Acesso em: 27 mar. 2024.

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M. Psicofarmacologia de antidepressivos. Revista Brasileira de Psiquiatria, v. 21, p. 24-40, maio 1999. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/XxBdP5vFDFbwBGDxrYPLCgC/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 20 jun. 2024.

MOTA, A. L. et al. Adverse reactions from treatment with lithium carbonate: a systematic literature review. Research, Society and Development, v. 10, n. 11, p. 1-8, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/19853>. Acesso em: 29 mar. 2024.

NETO, R. A. Intoxicação por lítio no Departamento de Emergência. MedicinaNet, 2017. Disponível em: https://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/7183/intoxicacao_por_litio.htm. Acesso em: 30 mar. 2024.

NETO, R. A. B. Antidepressivos. MedicinaNet, 2010. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/casos/3009/antidepressivos.htm>. Acesso em: 20 jun. 2024.

NUNES, P. V.; FORLENZA, O. V.; GATTAZ, W. F. Lítio e neuroproteção: novos usos potenciais em psiquiatria. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 34, n. 6, p. 294-295, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/JQRrCvLVcNgFqrTk4Z4QRR/?format=pdf>. Acesso em: 22 mar. 2024.

OLIVEIRA, J. L. et al. Nefrotoxicidade por lítio. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 56, n. 5, p. 600-606, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/Lgnbk9sJbYmFCZqRShsr6Rh/?lang=pt&format=pdf>. Acesso em: 8 mar. 2024.

QUIROZ, J. A. et al. Novel insights into lithium's mechanism of action: neurotrophic and neuroprotective effects. *Neuropsychobiology*, v. 62, n. 1, p. 50-60, 2010. Disponível em: <https://karger.com/nps/article/62/1/50/233506/Novel-Insights-into-Lithium-s-Mechanism-of-Action>. Acesso em: 30 maio 2024.

RASDAL, R.; JAIGOBIND, A. S.; PAULA, C. S. Interações medicamentosas envolvendo carbonato de lítio em prescrições de pacientes de uma clínica de reabilitação de Curitiba – PR. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 18, n. 2, p. 1-10, abr./jun. 2017. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/Downloads/52828-208781-1-PB.pdf>. Acesso em: 21 jun. 2024.

REIS, J. A. et al. Lítio: tratamento de primeira escolha no transtorno bipolar. *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente*, v. 6, n. 1, p. 27-37, jan./jun. 2015. Disponível em: <file:///C:/Users/mikae/Downloads/admin,+Gerente+da+revista,+292-974-1-PB.pdf>. Acesso em: 19 jun. 2024.

ROSA, A. R. et al. Monitoramento da adesão ao tratamento com lítio. *Revista de Psiquiatria Clínica*, v. 33, n. 5, p. 249-261, 2006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rpc/a/3MVGHRznywM3njWcDpqqLys/?format=pdf>. Acesso em: 28 mar. 2024.

ROSA, I. S. S.; CAVALCANTE, M. S.; JUNIOR, A. T. T. Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona. *Revista Científica FAEMA*, [S.l.], 2018. Disponível em: [file:///C:/Users/mikae/Downloads/546%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mikae/Downloads/546%20(1).pdf). Acesso em: 20 jun. 2024.

SCAZUFCA, M.; MATSUDA, C. Revisão sobre a eficácia de psicoterapia vs. farmacoterapia no tratamento de depressão em idosos. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 24, supl. 1, p. 64-9, 2002. Disponível em: [file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/download%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/mikae/OneDrive/Documentos/TCC/download%20(1).pdf). Acesso em: 21 jun. 2024.

SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. Intoxicação por lítio: protocolo de conduta. Santa Catarina: [s.n.], 2015. p. 1-6. Disponível em: <https://www.saude.sc.gov.br/index.php/documentos/atencao-basica/saudemental/protocolos-da-raps/9205-intoxicacao-por-litio/file>. Acesso em: 29 mar. 2024.

SPORTICHE, S. et al. Clinical factors associated with lithium response in bipolar disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, v. 51, n. 5, p. 524-530, 2017. DOI: 10.1177/0004867416664794. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867416664794>. Acesso em: 27 mar. 2024.

SPROULLE, B. Lithium in bipolar disorder: can drug concentrations predict therapeutic effect? *Clinical Pharmacokinetics*, v. 41, n. 9, p. 639-660, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12126457/>. Acesso em: 28 mar. 2024.

SPANEMBERG, L.; JURUENA, M. F. Distímia: características históricas e nosológicas e sua relação com transtorno depressivo maior. *Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul*, [S.l.], p. 1-12, 2004. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rprs/a/mKkzpzcSt9kCpSjp6FyDS7J/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 21 jun. 2024.