



**Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"**

DÉBORA DA CRUZ FARIA

**IMPORTÂNCIA DO LÍTIO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO
AFETIVO BIPOLAR**

**Assis/SP
2017**



**Fundação Educacional do Município de Assis
Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis
Campus "José Santilli Sobrinho"**

DÉBORA DA CRUZ FARIA

**IMPORTÂNCIA DO LÍTIO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO
AFETIVO BIPOLAR**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Industrial do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA, como requisito à obtenção do certificado de Conclusão.

Orientadora: Dra. Rosângela Aguilar da Silva

**Assis/SP
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA

FARIA, Débora da Cruz

Importância do Lítio no Tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar/
Débora da Cruz Faria. Fundação Educacional do Município de Assis –
FEMA – Assis, 2017.

47 p.

Trabalho de Conclusão de Curso – Fundação Educacional do Município
de Assis – FEMA.

Orientadora: Prof. Dra. Rosângela Aguilár da Silva.

1.Lítio. 2. Carbonato de Lítio. 3. Transtorno Afetivo Bipolar.

CDD: 660
Biblioteca da FEMA

IMPORTÂNCIA DO CARBONATO DE LÍTIO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

DÉBORA DA CRUZ FARIA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Química Industrial do Instituto Municipal de Ensino Superior de Assis – IMESA e a Fundação Educacional do Município de Assis – FEMA, como requisito à obtenção do certificado de Conclusão.

Orientador: _____
Professora Doutora Rosângela Aguilar da Silva

Examinador: _____
Professora Doutora Sílvia Maria Batista de Souza

Assis/SP

2017

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais,
Jorge e Cássia, e a todas as pessoas que
estiveram ao meu lado nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus e a Nossa Senhora Aparecida, por terem me guiado e permitido chegar até aqui.

À professora Rosângela Aguilár da Silva, que, com uma paciência infinita, me incentivou a concluir o trabalho, também à professora Silvia Maria Batista de Souza pelas sugestões. E a todos os professores que me ajudaram no decorrer do curso.

Agradeço, infinitamente, às minhas amigas, Daiane Rossatto e Rafaela Thomaz, que escolheram permanecer e me ajudar, dando força e estímulo em cada segundo do curso. Sou grata também aos colegas de faculdade, Joao Pedro, Ana Carla, Juliana Baracho, Larissa Pires, e por todos os outros, pelos momentos bons e também os ruins que ficarão guardados na memória.

Às minhas amigas, Monica Tonelo, Jéssica Bravo, Isabella Del Massa, Eloiza Fernanda, por acreditarem em mim e por toda a força que me passaram durante o curso.

Aos meus pais, Cássia e José Jorge, que mais do que ninguém, viram o meu esforço e fizeram o possível e o impossível, me dando forças para que eu pudesse concluir a faculdade. Ao meu namorado Rodrigo, que me incentivou a cada segundo. À minha prima Ana Eliza Martins, que foi pra faculdade até nos dias de folga só porque eu precisava ir. Ao meu tio Adilson Oberleitner por ter me ajudado nesses 5 anos. E a todos os familiares que torceram por mim. E ao meu cachorro, Tom, que ficou madrugadas acordado comigo.

Se as coisas são inatingíveis... ora!
Não é motivo para não querê-las...
Que tristes os caminhos, se não fora
A presença distante das estrelas!

Mário Quintana
(1906-1994)

RESUMO

O lítio foi descoberto por Arfwedon, ao estudar um mineral chamado petalite, é o 27º metal mais abundante na natureza, sendo o mais leve entre os metais alcalinos, é encontrado na água do mar e em tecidos de plantas e animais. A aplicação vai desde a indústria de cerâmicas e vidreiras, passando pela fabricação de lubrificantes, produção farmacêutica, ar condicionado, e ainda na produção de ligas leves para utilização na indústria aeroespacial. Atualmente é bastante utilizado na produção de baterias para celulares e tem uma grande aposta para a sua utilização nas baterias de carros elétricos. Na Indústria farmacêutica, é empregado como carbonato de lítio, um pó branco com sabor adstringente, formulado em comprimidos ou cápsulas. Está disponível no mercado com formulações de liberação lenta ou rápida, 450 mg e 300 mg, respectivamente. Anteriormente, era utilizado para o tratamento de gota, ácido úrico e hipertensão, porém sem ter o conhecimento da toxicidade que o íon lítio poderia causar aos pacientes. Atualmente, o fármaco tem sido receitado pelos médicos para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB), doença mental caracterizada por episódios alternados de mania e depressão, que habitualmente pode causar prejuízos psicossociais, afetando a qualidade de vida, além de estar ligada à crises suicidas. O carbonato de lítio então é o medicamento mais indicado para o TAB por sua maior eficácia frente a outros medicamentos considerados como estabilizadores de humor, pelo fato de não piorar o polo oposto da doença. O mecanismo de ação no organismo não é claro, pois o lítio não se liga às proteínas, passando diretamente para os tecidos, porém, um mecanismo possível é o Ciclo do Fosfatidilinositol, que reduz as concentrações de inositol no cérebro, já que os principais neurotransmissores (adrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos) ligados a este ciclo são afetados pelo lítio. O objetivo deste trabalho foi realizar revisão bibliográfica sobre o lítio, suas propriedades e mecanismo de ação no organismo humano, por meio da absorção do carbonato de lítio. Embora o mecanismo de ação do lítio não seja completamente elucidado, o carbonato de lítio é o medicamento de escolha para o tratamento do transtorno de humor bipolar e tem se mostrado efetivo para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes

Palavras-chave: Lítio; Carbonato de Lítio; Transtorno Afetivo Bipolar.

ABSTRACT

The lithium was discovered by Arfwedon, when studying a mineral called petalite, is the 27th most abundant metal in nature, being the lightest among alkali metals, is found in sea water and in plant and animal tissues. The application ranges from the ceramic and glassware industry, through the manufacture of lubricants, pharmaceutical production, air conditioning, and also in the production of light alloys for use in the aerospace industry. It is currently widely used in the production of batteries for mobile phones and has a great bet for its use in electric car batteries. In the pharmaceutical industry, it is used as lithium carbonate, a white powder with astringent taste, formulated in tablets or capsules. 450 mg and 300 mg, respectively, are available on the market with slow release formulations. Previously, it was used for the treatment of gout, uric acid and hypertension, but without being aware of the toxicity that the lithium ion could cause to patients. Currently, the drug has been prescribed by doctors for the treatment of Bipolar Affective Disorder (BAD), a mental illness characterized by alternating episodes of mania and depression, which can usually cause psychosocial damages, affecting quality of life, and is linked to crises suicidal. Lithium carbonate is therefore the most indicated drug for BAD due to its greater effectiveness compared to other drugs considered as mood stabilizers, because it does not worsen the opposite pole of the disease. The mechanism of action in the body is unclear, because lithium does not bind to proteins, passing directly into the tissues, but a possible mechanism is the Phosphatidylinositol Cycle, which reduces the concentrations of inositol in the brain, since the main neurotransmitters (adrenergic, serotonergic and cholinergic) linked to this cycle are affected by lithium. The objective of this work was to carry out a literature review on lithium, its properties and mechanism of action in the human body, through the absorption of lithium carbonate. Although the mechanism of action of lithium is not fully elucidated, lithium carbonate is the drug of choice for the treatment of bipolar mood disorder and has been shown to be effective in improving patients' quality of life.

Keywords: Lithium; Lithium carbonate; Bipolar Affective Disorder.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Mecanismo de carga de uma bateria cujo cátodo e ânodo são compostos de intercalação	15
Figura 2: Ciclo do Fosfatidilinositol	26
Figura 3: Síntese da carbamazepina (C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O)	28
Figura 4: Estrutura química do ácido valpróico (C ₈ H ₁₆ O ₂)	29
Figura 5: Síntese do haloperidol	30
Figura 6: Estrutura química dos benzodiazepínicos	31
Figura 7: Estrutura Química da Amitriptilina	32
Figura 8: Descrição do elemento Lítio	35
Figura 9: Peças confeccionadas para o bingo químico	37
Figura 10: Cartelas confeccionadas para o bingo químico	37
Figura 11: Cores das chamas produzidas por diferentes cátions	39

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
2. OCORRÊNCIA DO LÍTIO NA NATUREZA	13
2.1 USO DO LÍTIO NA INDÚSTRIA.....	14
3. TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR	18
4. CARBONATO DE LÍTIO	22
4.1. ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E EXCREÇÃO.....	24
4.2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS.....	26
4.3. REAÇÕES ADVERSAS	32
5. A TABELA PERIÓDICA NO ENSINO DA QUÍMICA.....	34
5.1. O BINGO QUÍMICO	36
5.2. MATERIAIS E MÉTODOS	36
5.3. TESTE DE CHAMA.....	38
5.4 MATERIAIS E MÉTODOS	38
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	40
REFERÊNCIAS.....	41

1. INTRODUÇÃO

O lítio é um metal estratégico para o século XXI. A sua aplicação vai desde a utilização em pastas cerâmicas e vidreiras até à tecnologia mais avançada em termos de armazenagem de energia, passando pela fabricação de lubrificantes, produção farmacêutica, ar condicionado, e ainda na produção de ligas leves para utilização na indústria aeroespacial (MARTINS et al., 2011).

Alguns elementos químicos são encontrados naturalmente no organismo humano, como por exemplo: o ferro na hemoglobina, o qual transporta o oxigênio; o cálcio que constitui nossos ossos; o zinco, o qual exerce função estrutural importante e o fósforo, que participa de diversos processos metabólicos (BIANCOLLI, INFORSATO, 2010). Outros são facilmente absorvidos com a ingestão dos alimentos comuns ao cotidiano, como por exemplo o cálcio, encontrado em grande quantidade no leite. Porém, outros precisam ser complementados, pois a quantidade necessária para o organismo não é absorvida facilmente na ingestão dos alimentos.

Um destes elementos é o lítio, embora ele não seja um elemento essencial, pode influenciar o metabolismo. Suas principais fontes alimentares são grãos e produtos hortícolas (0,5-3,4 mg Li/kg alimento), laticínios (0.50 mg Li/kg alimento) e carnes (0.012 mg Li/kg alimento) (GUASTAPAGLIA, 2011). Mas essas fontes alimentares não são suficientes para suprir a falta do lítio no organismo. Assim, em caso de baixo índice de lítio, o meio de se adquirir o elemento para o organismo é pelo uso de medicamentos.

A falta de lítio no organismo pode causar crises de mania e depressão, e o uso de carbonato de lítio é uma das formas de tratamento dessas doenças. O lítio é eficaz na mania aguda, e seu efeito terapêutico está diretamente correlacionado à concentração sérica do fármaco. Com concentrações séricas altas e médias, a melhora dos sintomas maníacos ocorre em 73% e 57% dos pacientes, respectivamente, enquanto com concentrações séricas baixas melhora dos sintomas diminui para 39% dos pacientes (ROSA, et al, 2006).

Há 50 anos o lítio foi introduzido na prática psiquiátrica, desde então os sais de lítio permanecem como o tratamento de escolha para a maioria dos casos de mania aguda e para a profilaxia das recorrências das fases maníaco-depressivas (CANDIANI, 2016).

O objetivo deste trabalho é realizar revisão bibliográfica sobre o lítio, suas propriedades e mecanismo de ação no organismo humano, por meio da absorção do Carbonato de Lítio, medicamento recomendado para diversas doenças psiquiátricas, incluindo a mania e depressão.

2. OCORRÊNCIA DO LÍTIO NA NATUREZA

O lítio foi descoberto por Arfwedson em 1817 ao estudar um mineral chamado petalite. Entretanto não foi possível isolar o elemento a partir desse mineral. Somente em 1855, Bunsen e Matthiessen obteve por eletrólise do cloreto de lítio fundido. O seu nome deriva da palavra grega “litheos”, que significa pedra, pois acreditava-se que o lítio só estava presente nas pedras (LEAL; FERNANDES, 2002).

O lítio é o 27º elemento mais abundante na natureza (porém não ocorre em sua forma livre) e está presente em minérios, água do mar e em tecidos de plantas e animais e é o mais leve dos metais alcalinos (grupo IA). Na natureza, se encontra na forma de dois isótopos estáveis: lítio-7 e lítio-6 e foram obtidos três isótopos radioativos: lítio-5, lítio-8 e lítio-9 (HANEMANN, 2010).

Na crosta terrestre encontra-se bastante distribuído, sendo-lhe atribuída uma percentagem de 0,004%. É principalmente obtido a partir de espodumena, da lepidolite, da ambligonite ou ainda da petalite e eucryptite, que são aluminossilicatos de lítio. (FERNANDES, LEAL, 2002)

Os principais depósitos mundiais de Lítio são as salmouras, cujas principais ocorrências se localizam na faixa litinífera da América do Sul (Chile, Bolívia e Argentina), onde se localizam os bem conhecidos salares de Atacama, Uyuni e Hombre Muerto, respectivamente; os pegmatitos litiníferos, dos quais se destacam as ocorrências no Brasil e Austrália; e, menos comuns, alguns depósitos sedimentares aos quais se encontra associada atividade hidrotermal, como as ocorrências de minerais nos EUA, no Vale de Jadar, na Sérvia, sendo que este último detém importantes reservas de Li (MARTINS et al, 2011).

Embora o lítio não seja um elemento essencial, ele pode influenciar o metabolismo. Suas principais fontes alimentares são grãos e produtos hortícolas (0,5-3.4 mg Li/kg alimento), laticínios (0.50 mg Li/kg alimento) e carnes (0.012mg Li/kg alimento) (GUASTAPAGLIA, 2011).

2.1 USO DO LÍTIO NA INDÚSTRIA

A produção do lítio tem se destinado a diversos usos industriais, entre os quais se destacam a indústria cerâmica e do vidro, que são os setores tradicionalmente consumidores desta matéria-prima. Contudo, o consumo crescente no setor de baterias, tem aumentado o consumo global (MARTINS et al, 2011).

Com o advento de novas tecnologias, novos modelos de aparelhos de telefonia móvel são lançados a todo o momento. Há alguns anos, as baterias mais comumente encontradas eram as de níquel-cádmio (NiCd), que caíram em desuso pela presença de metais pesados que causavam danos ao meio ambiente e à saúde humana. Em seguida, vieram as baterias de níquel-metal-hidretos (NiMH) com maior capacidade de carga e menor susceptibilidade ao chamado “efeito-memória”. Hoje as baterias mais encontradas são as de íons de lítio (Li-Ion), que atendem a todos os requisitos de uma boa bateria: baixo peso, vida útil longa com algumas centenas de ciclos de recarga, ausência de efeito-memória, alta capacidade de carga com baixo tempo de recarga, dimensões reduzidas, baixo custo e mínimo impacto ambiental (KAMEOKA et al, 2009).

O princípio de funcionamento das baterias de íon lítio baseia-se no fenômeno de intercalação iônica. Este fenômeno é descrito pela difusão dos íons de lítio (Li^+) através da rede cristalina tanto do cátodo como do ânodo, com a diferença que quando intercala em um, deintercala do outro, e vice-versa. A intercalação de um Li^+ num eletrodo requer, obrigatoriamente, para manter sua neutralidade, a intercalação de um elétron. O eletrodo recebe o íon intercalante e conseqüentemente um elétron é reduzido, enquanto o outro eletrodo que cede, tem um elétron oxidado. Os principais eletrodos positivos são: manganês (LiMn_2O_4), cobalto (LiCoO_2), níquel (LiNiO_2) e ferro (LiFePO_4). O eletrodo negativo mais usado é o carbono grafite (Cg). O eletrólito é uma mistura de solventes orgânicos apróticos (carbonato de propileno PC, carbonato de etileno EC, dimetil carbonato DMC) e sais de lítio (perclorato de lítio LiClO_4 , hexafluorofosfato de lítio LiPF_6) (CHAGAS et al, 2006). O esquema de carga da bateria de Li-íon é representado pela figura 1.

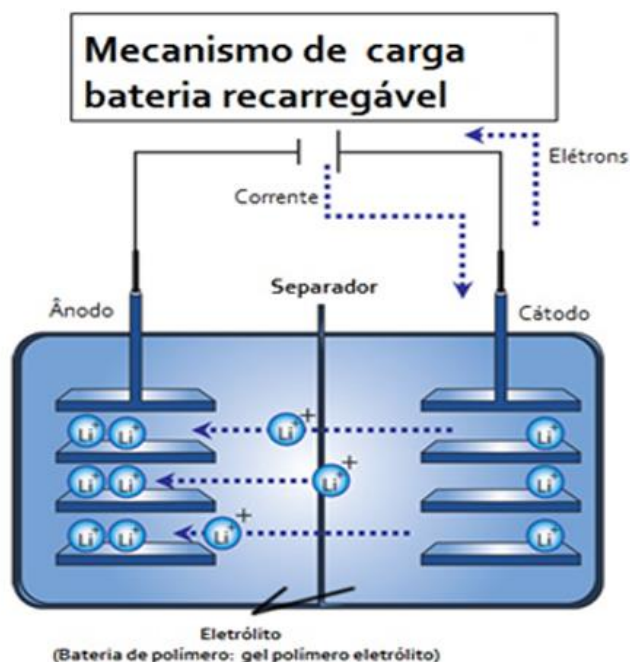


Figura 1: Mecanismo de carga de uma bateria cujo cátodo e ânodo são compostos de intercalação (In: <http://bbaterias.com.br/bateria-notebook/artigos-bateria/o-que-e-uma-bateria-de-ion-de-litio>).

Segundo Amaral (2005, p.5), os íons lítio, no processo de carga são extraídos do cátodo e são inseridos no ânodo, enquanto no processo de descarga da bateria, os íons lítio são extraídos da matriz do ânodo, se difundem pelo eletrólito e são inseridos no cátodo.

A primeira bateria recarregável de lítio foi comercializada pela Sony em 1991. Sua composição básica é o grafite ($C_{(g)}$), como material do ânodo e um óxido laminar de cobalto de lítio como cátodo ($LiCoO_2$). O potencial do eletrodo de grafite em relação a um eletrodo de referência de lítio é 0,05 V, e deste em relação ao cobalto de lítio é 4 V, apresentando uma capacidade específica elevada, cerca de 137 Ah/kg (capacidade normalizado em massa). Na formação da bateria, ocorre, no ânodo a geração de um filme que a protege da decomposição em sua vida útil, no cátodo, em potenciais mais altos durante a carga, o eletrólito é reduzido gerando reações exotérmicas; portanto, a bateria precisa operar em tensões inferiores à tensão limite de oxidação do eletrólito. Pois caso haja sobrecarga há uma oxidação, gerando falha por motivo de degradação da bateria. Esse tipo de bateria de lítio-íon é amplamente utilizado em aplicações portáteis, como, por exemplo, telefones celulares, laptops, etc. (ROSOLEM et al, 2012).

Outro material que vem sendo amplamente estudado é o LiNiO_2 , cujo custo de produção é consideravelmente menor que o LiCoO_2 . No entanto, a síntese estequiométrica desse material é um tanto complexa, e seu comportamento eletroquímico é fortemente dependente da existência de defeitos estruturais formados durante este processo. Além disso, sob extensiva deintercalação, os íons níquel migram de seus sítios para as vacâncias deixadas pelos íons lítio. Tal migração cria várias limitações difusionais na reinserção de Li, reduzindo, portanto, o desempenho do dispositivo (VARELA et al, 2000).

A principal aplicação da pilha Li/MnO_2 é no segmento das câmeras digitais. A vantagem do uso desta bateria é a maior abundância de Mn em relação ao Co, portanto o custo é menor, porém, os perigos relativos à pilha Li/MnO_2 são de outra natureza: após a corrosão do invólucro externo, libera-se o solvente não aquoso, o qual é inflamável e tóxico (provoca dores de cabeça); o lítio metálico não reagido, em contato com água e umidade do ar, desprende calor e gás inflamável (hidrogênio), podendo levar à ignição do produto descartado. Por isso, a presença de voltagem residual nessa substância é um problema, pois significa a presença de lítio metálico. O ideal seria a descarga total desse produto antes do descarte (PAULINO et al, 2006).

Entre os materiais metálicos presentes nos eletrodos positivos da bateria de lítio, o ferro (LiFePO_4) é o mais abundante na crosta, e seu preço é o mais baixo de todos (0,23 \$/kg). Apresenta também menor impacto ambiental em relação aos outros materiais. A principal vantagem dessa bateria é que, apesar de apresentar menor tensão entre os materiais dos eletrodos positivos de lítio, oferece maior estabilidade frente ao eletrólito, atingindo assim mais de 1.000 ciclos de carga e descarga. Seu custo também é menor em relação à bateria à base de cobalto, e seu perfil de tensão de descarga é muito plano, mantendo-se praticamente constante em toda a descarga. Uma das desvantagens desse eletrodo é seu baixo desempenho nas aplicações que exigem altas taxas de corrente de descarga, causado pela alta resistência ôhmica desse material e pela lenta difusão do íon de lítio na interface do eletrodo positivo (ROSOLEM et al, 2012)

Nas atuais baterias de lítio, o eletrólito empregado é uma mistura de solventes orgânicos como PC, EC, DMC, para que ocorra a eletrointercalação do íon lítio, é preciso que haja um íon de lítio dissolvido no eletrólito, entre os mais comuns estão LiClO_4 , LiPF_6 , este mais utilizado devido a sua alta solubilidade que está relacionada à baixa energia reticular

do composto. A escolha do eletrólito está intimamente ligada à segurança da bateria (NOGUEIRA, 2012).

Quando analisado o cenário do consumo do lítio em curto prazo apenas se prevêem aumentos muito modestos, enquanto que para uma análise em médio prazo o cenário altera-se significativamente. A previsão de crescimento na procura global de Li em médio prazo é induzida pela também crescente implementação dos veículos elétricos no mercado (MARTINS et al, 2011).

No Brasil, o carro elétrico pode tornar-se uma alternativa importante, caso se adote no curto prazo, uma política de incentivo à sua utilização. Dado o nível de desenvolvimento da nossa frota, ainda em estágio inicial, o uso do carro elétrico em larga escala, em detrimento do carro convencional, traria benefícios estratégicos e ambientais efetivos no longo prazo (BARAN et al, 2011)

As baterias de íon-lítio constituem a maior aposta para equipar os veículos elétricos e híbridos. No entanto, não constituem um tipo único, mas um conjunto de baterias que contém o lítio como elemento do cátodo (CASTRO ET AL, 2013).

3. TRANSTORNO AFETIVO BIPOLAR

O transtorno afetivo bipolar (TAB) foi inicialmente conhecido como psicose maníaco depressiva, porém esta denominação foi abandonada, pois nem todos os pacientes apresentavam estigma de eventos psicóticos. Trata-se de uma doença mental que provoca períodos alternados entre dois estados antagônicos: mania e depressão. O transtorno de humor bipolar é uma doença mental grave e debilitante, que só recentemente começou a receber a atenção necessária da sociedade, pesquisadores, profissionais, governo e agências de financiamento privado (HANEMANN, 2010).

As manifestações clínicas dos primeiros sintomas ocorrem geralmente na adolescência, especificamente entre os 18 e 22 anos. As causas do TAB podem ser genéticas, biológicas, ambientais e psicossociais. Entre os fatores associados estão o histórico familiar de TAB, situação socioeconômica desfavorável e estressores ambientais, somáticos e de personalidade, divórcio ou separação, problemas no trabalho ou interpessoais e doença. A identificação de eventos como esses pode ser importante para a clínica, por necessitar de maior atenção no tratamento considerando o risco de recaída do paciente com o transtorno (SILVA et al, 2017).

Aproximadamente 25% dos pacientes tentam suicídio, e os portadores de mania mista parecem apresentar risco maior. A taxa de suicídio é em torno de 15% para os não tratados. Diversos são os fatores associados à tentativas de suicídio nesses pacientes, entre eles carga genética, curso da doença, gravidade da mania, tentativas de suicídio, início precoce, comorbidades com transtornos do eixo-I como ansiedade, transtornos alimentares e comorbidades do eixo-II como as adversidades ocupacionais, financeiras e de cuidado à saúde, tais como dificuldades de acesso ao sistema de saúde, além de fatores sociais, como a morte de entes queridos (COSTA, 2007).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o TAB é a sexta causa de incapacidade e a terceira entre as doenças mentais, após depressão unipolar e esquizofrenia, que cursam com maior carga. A carga da doença é causada pelas comorbidades psiquiátricas e físicas e pela baixa adesão ao tratamento. A incapacidade funcional ocasionada pelo TAB é comparável à de muitas doenças crônicas (COSTA, 2008).

Os estudos sobre o TAB apontam que um fator importante na baixa qualidade de vida dos indivíduos que apresentam a patologia é a gravidade dos picos de depressão, que é muito mais agressiva em pacientes com diagnóstico de TAB, do que nos pacientes diagnosticados apenas com depressão, embora o diagnóstico não seja sinônimo de prejuízos na qualidade de vida (COTRENA, 2015).

Estima-se que entre 1,8 a 15 milhões de brasileiros sejam portadores do TAB nas suas diferentes formas de apresentação, as quais incluem basicamente o transtorno bipolar tipo I e tipo II, o transtorno ciclotímico e também a ciclagem rápida (BARATTO et al, 2008).

O transtorno bipolar do tipo I é caracterizado por pelo menos um episódio de mania, no qual o indivíduo apresenta humor exaltado ou irritável associado com outros sintomas, tais como aumento da pressão para falar, do nível de energia e de atividade (American Psychiatric Association, 2000). Alguns desses pacientes também evidenciam episódios depressivos, com rebaixamento do humor e diminuição do interesse e da energia (DEL PORTO, VERSINI, 2005).

No Transtorno bipolar tipo II há uma alternância entre os episódios de depressão e os de hipomania (estado mais leve de euforia, excitação, otimismo e, às vezes, de agressividade), sem prejuízo maior para o comportamento e as atividades do portador (VARELA, 2013).

No TAB não especificado ou misto, os sintomas sugerem o diagnóstico de transtorno bipolar, mas não são suficientes nem em número nem no tempo de duração para classificar a doença em um dos dois tipos anteriores (VARELA, 2013).

O transtorno ciclotímico é o quadro mais leve do transtorno bipolar, marcado por oscilações crônicas do humor, que podem ocorrer até no mesmo dia. O paciente alterna sintomas de hipomania e de depressão leve que, muitas vezes, são entendidos como próprios de um temperamento instável ou irresponsável (VARELA, 2013).

Sobre os estados de mania, hipomania e depressão, cabe esclarecer que: mania é um estado caracterizado por humor elevado, expansivo e irritável, desorganização comportamental, consumo excessivo de álcool, café e cigarro, alteração de apetite, impulsividade, aumento do desejo sexual, alteração do sono, sentimento de grandiosidade, podendo chegar a manifestações delirantes de grandeza, porém, os

pacientes não tem clareza sobre o que estão fazendo, portanto, podem negar (PEREIRA, 2011).

Depressão é o estado caracterizado pela melancolia, pessimismo e desesperança. Pode causar irritabilidade, ansiedade, pânico e ideias suicidas, acompanhadas ou não, por comportamentos psicóticos. Acompanha sintomas de hipersonia ou insônia, fadiga e prejuízo do aspecto volitivo, lentidão no pensamento e na atividade psicomotora, pensamentos depreciativos sobre si próprios (ROCCA, 2006).

A hipomania caracteriza-se pelo estado alegre e jocoso e pelo otimismo do paciente, porém esta agitação não interfere em seu estado psicossocial. Como na mania, também pode ocorrer necessidade de contato social e aumento do desejo sexual. A hipomania, então, é uma mania mais leve em virtude da ausência de episódios psicóticos. De modo geral, apresenta aumento na atividade mental, tagarelice, excesso de autoconfiança e atitudes despreocupadas. E por serem atitudes positivas, podem ter uma avaliação positiva (ROCCA, 2006).

Uma das características fundamentais do TAB é sua variedade de apresentações clínicas, tendo variados padrões de alternância e manifestação dos diferentes estados de humor, de períodos assintomáticos e sintomáticos em cada episódio afetivo. Portanto, para seu diagnóstico não basta o exame psíquico em um dado momento, sendo necessário considerar o quadro em seu aspecto evolutivo. Também existem as dificuldades na definição dos limites do TAB com mudanças não patológicas do humor e na delimitação de suas fronteiras com outros transtornos mentais, já que muitos sintomas utilizados como critérios para diagnóstico do TAB também estão presentes em outras condições psiquiátricas (CLEMENTE, 2015).

O tratamento do TAB consiste em estratégias não farmacológicas e farmacológicas. As primeiras são os grupos de apoio, terapia focada na família, terapia cognitivo-comportamental, psicoeducação, entre outras. As farmacológicas, utilizam medicamentos estabilizadores do humor, visando a fase aguda, prevenindo novos episódios e têm um papel importante na reparação da plástica sináptica (como os neurônios alteram a sua capacidade de intercomunicação), compensando alterações estruturais e funcionais em determinadas regiões do cérebro, provocadas pelas recaídas. Entre as terapêuticas farmacológicas mais citadas estão os estabilizadores do humor, como o lítio, antipsicóticos atípicos e antidepressivos. Salienta-se que, por se tratar de um transtorno mental crônico,

a adesão ao tratamento é fundamental para aumentar a possibilidade de melhorar o prognóstico. Porém, as pessoas com TAB nem sempre aderem corretamente ao tratamento (SILVA, 2017).

O tratamento do TAB foi revolucionado pela introdução do lítio em 1949. O lítio é eficaz em 70 a 80 % dos pacientes bipolares, mas a monoterapia dificilmente é empregada devido à demora no seu início de ação: 1 a 3 semanas, o que é indesejável em pacientes com mania aguda ou depressão profunda. Frequentemente são associados à terapia antidepressivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes ou ansiolíticos nas primeiras semanas de tratamento, com a continuação do lítio isoladamente após este período em caráter preventivo (BARATTO et al, 2008, p. 820-821).

4. CARBONATO DE LÍLIO

O carbonato de lítio é comercializado na forma de comprimido revestido, circular, branco, biconvexo. Estudos pré-clínicos mostraram que o lítio altera o transporte do sódio nas células nervosas e musculares provocando uma alteração no metabolismo intraneural das catecolaminas, porém, a ação específica do lítio no tratamento da mania é desconhecida. O sal de Lítio é indicado no tratamento de episódios maníacos nos transtornos bipolares, diminuindo a frequência dos episódios maníacos e a intensidade destes quadros. Apesar de reestabelecer o humor nos transtornos bipolares, o paciente tem reações emocionais normais e pode sentir ou não pequenas interferências com a capacidade física e mental (ANVISA, 2015).

O sal de carbonato foi escolhido para comprimidos e cápsulas, pois ele é menos higroscópico e menos irritante para a mucosa gástrica do que os outros, principalmente o cloreto. O carbonato de lítio está comercialmente disponível em formulações de liberação lenta e em formulações de liberação imediata (HANEMANN, 2010).

O uso do lítio na medicina não é recente. Em 1859, sua eficácia e segurança eram preconizadas no tratamento da gota. Ele foi inicialmente considerado destituído de efeitos adversos até que, no início do século passado, uma série de publicações alertou para a sua toxicidade (SILVA, 2006).

Em 1949, o médico australiano John Cade procurava por substâncias nitrogenadas tóxicas na urina de doentes mentais para testar em cobaias, então, administrou sais de lítio aos animais na tentativa de aumentar a solubilidade de uratos, o que tornou esses animais letárgicos. Com isso, questionou se o uso do sal em pacientes psiquiátricos, agitados ou maníacos teria efeito semelhante ao gerado nos animais, assim relatando que este tratamento parecia ter efeito específico na mania (HANEMANN, 2010).

Nas décadas de 40 e 50 o tratamento anti-hipertensivo eficaz era a dieta com restrição de sódio, sendo, os pacientes, orientados a substituí-lo pelos sais de lítio. Entretanto, devido ao caráter tóxico do íon lítio, conforme revelado pelo uso do cloreto de lítio continuado, o tratamento não pôde ter continuidade (GENNARO, 2012).

Devido ao uso em concentrações plasmáticas inadequadas, estabeleceu-se que o lítio era perigoso. Em 1954, o psiquiatra Morgan Schou iniciou o uso de dosagens plasmáticas no controle do tratamento com lítio, possibilitando a prescrição segura desse elemento em psiquiatria (SILVA, 2006).

Uma característica importante do íon lítio é a de que, ao contrário do íon Sódio e do íon Potássio, ele tem gradiente relativamente pequeno de distribuição através das membranas biológicas. Embora possa substituir o íon sódio na sustentação de um único potencial de ação na célula nervosa, o íon lítio não funciona como “substrato” para a bomba de íon sódio e, por essa razão, não pode manter os potenciais da membrana. Ainda não está claro se as concentrações terapêuticas do íon lítio (cerca de 0,5 a 1 mEq/L) afetam o transporte dos outros cátions monovalentes ou divalentes pelas células nervosas (GOODMAN; GILMAN, 2006).

O lítio preenche os critérios para um "estabilizador do humor" ideal: eficaz tanto no controle da mania e hipomania quanto da depressão, sem piorar o polo oposto da doença; eficaz na profilaxia da mania e da depressão, prevenindo recorrências; e estabiliza o humor do ciclador rápido, fase em que faz com que o transtorno se torne óbvio, pela maior recorrência nas mudanças de humor (DEMÉTRIO, 2005).

O fármaco é eficaz no controle da agitação maníaca da doença bipolar. Fora da crise, tem sido usado para prevenir recidiva de episódios maníacos e depressivos. O lítio é um metal alcalino, com propriedades físico-químicas muito parecidas com as de sódio, potássio, magnésio e cálcio com atividades farmacológicas múltiplas, incluindo efeitos em desenvolvimento embrionário, síntese de glicogênio, hematopoese e outros processos biológicos. Essa diversidade dificulta o mecanismo de ação que envolve o lítio na terapêutica, sejam eles: estabilização neuronal, suporte à plasticidade neural e neuroproteção. O bloqueio da função do neurotransmissor dopamina e a facilitação de outro neurotransmissor, a serotonina, tem sido relacionados aos efeitos antimaníacos e antidepressivos do lítio (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

Em indivíduos que não possuem TAB, as concentrações do íon lítio no organismo possuem efeitos psicotrópicos indiscerníveis (GOLDMAN; GILMAN, 2006). O lítio é classificado como um medicamento estabilizador do humor e neuroprotetor, porém não é sedativo, depressor ou euforizante e é esta característica que o diferencia dos outros psicotrópicos. Possui indicação terapêutica recomendada para pacientes colaborativos

com ingestão normal de sódio e nenhuma anormalidade das funções cardíacas e renais (HANEMANN, 2010).

4.1. ABSORÇÃO, DISTRIBUIÇÃO E EXCREÇÃO

O Lítio é quase completamente absorvido após administração oral. A absorção completa ocorre em aproximadamente 8 horas, e a concentração sanguínea máxima é observada de 2 à 4 horas após a ingestão (SILVA, 2006).

Não se liga a proteínas, sendo transferido diretamente do sangue para os tecidos. O equilíbrio dos níveis de lítio no sangue faz com que o doseamento sérico seja necessário para controlar a quantidade administrada no organismo. O lítio atravessa as membranas celulares rapidamente, mas não é bombeado tão eficientemente como o sódio. Distribui-se pelos fluidos corporais intra e extracelulares (FERNANDES; LEAL; 2002).

Inicialmente, o íon lítio é distribuído no líquido extracelular depois se acumula gradualmente em vários tecidos, mas não se ligam em quantidades significativas às proteínas plasmáticas. O gradiente de concentração é muito menor que o de sódio e potássio, tendo o valor final de distribuição (0.7 a 0,9 l/kg), que se aproxima ao valor de água total necessária no corpo e é muito menor que o de outros psicotrópicos lipofílicos (GOLDMAN; GILMAN, 2006).

Conforme Zung, Michelon e Cordeiro (1999 apud MANJI; MOORE; CHEN. 2009,p.32)

Um dos mecanismos de ação intracelular mais conhecido e proposto é a inibição das Inositol Monofosfatases (IMPA1 e IMPA2) e Polifosfatases (INPP1), levando à depleção de mio-inositol, o que leva a uma cascata de eventos, passando pela ativação de Proteína-quinase-C (PKC), que culminaria na ativação de fatores indutores ou supressores da transcrição gênica. INPP1 faz parte do sistema de sinalização da fosfolipase C e postula-se ser sítio de ligação do lítio, o que influenciaria sua atividade bloqueando-a da mesma forma que faz com as monofosfatases.

Conforme Hanneman (2010, p.11).

O lítio atua sobre a maioria dos mecanismos de transdução de sinal, dentre os quais pode-se dar uma ênfase especial ao ciclo do fosfatidilinositol, que reduz as concentrações cerebrais de inositol, pois o lítio é inibidor competitivo da monofosfatase do inositol. O inositol é um açúcar simples de seis carbonos e forma a base de uma série importante de moléculas sinalizadoras intracelulares. O ciclo do fosfatidilinositol funciona por uma cascata de fosforilações e desfosforilações ativadas após a ligação do agonista ao receptor acoplado à proteína G. Quando ativada, a proteína G ativa a fosfolipase C que irá catalisar a quebra do 4,5 fosfatidil inositol bifosfato (PIP₂) em duas moléculas: diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP₃), que são dois 2º mensageiros. O IP₃ provoca liberação de cálcio dos depósitos intracelulares para o citoplasma e é metabolizado em inositol bifosfato (IP₂) e inositol monofosfato que sofrerá ação da enzima mio-inositol fosfatase, transformando-o em inositol. O DAG por sua vez, permanece na membrana plasmática e realiza suas ações ativando a proteína quinase C e fosforilações, onde será transformado em ácido fosfático, o qual, sob ação de uma transferase dará origem a citidina difosfo-diacil-glicerol (CDP-DAG). Por fim, uma transferase irá catalisar a união de inositol e CDP-DAG, liberando citidina monofosfato (CMP) dando origem ao fosfatidil inositol (PI). O PI sofrerá duas fosforilações, originando respectivamente 4- fosfatidil inositol monofosfato (PIP) e P1P₂. Ao recuperar o fosfolípídeo que iniciou o ciclo, haverá o reinício do mesmo se ocorrer nova estimulação da fosfolipase C. O lítio, mesmo em concentrações séricas terapêuticas é responsável por inibir a mio- inositol-1-fosfatase, importante enzima do ciclo que participa de mecanismos de reciclagem do inositol através das vias d-mio-1-fosfato e inositol a partir de glicose (l-mio- inositol-fosfato), principais rotas para a síntese intracelular de inositol. O lítio, ao inibir a mio-inositol-1-fosfatase, gera acúmulo de mio-inositol-1-fosfato e a depleção de inositol^[41]. Se a inibição desta enzima é suficiente para esgotar o inositol, também é capaz de reduzir PIP₂, evitando a formação de IP₃ e DAG, essenciais para a sinalização intracelular^[18]. A única via livre da enzima mio-inositol-1-fosfatase é baseada no inositol proveniente do plasma^[41]. A ingestão diária de inositol é cerca de 1g e 4g são sintetizados pelos rins. O fluido cefaloraquidiano contém entre 400 e 600 mm mio-inositol, entretanto, a concentração celular de inositol no cérebro é maior, chegando a 10 mm^[17]. De fato, a ação terapêutica do lítio está intimamente ligada à inibição das reservas de inositol e uma conseqüente diminuição da produção de segundos mensageiros influentes em vários aspectos responsáveis pelo funcionamento neuronal. Isto leva a crer que componentes do ciclo fosfatidilinositol podem ser um provável alvo terapêutico, já que os principais neurotransmissores (adrenérgicos, serotoninérgicos e colinérgicos) ligados a este ciclo são afetados pelo lítio.

O Ciclo do Fosfatidilinositol é mostrado na figura 2:

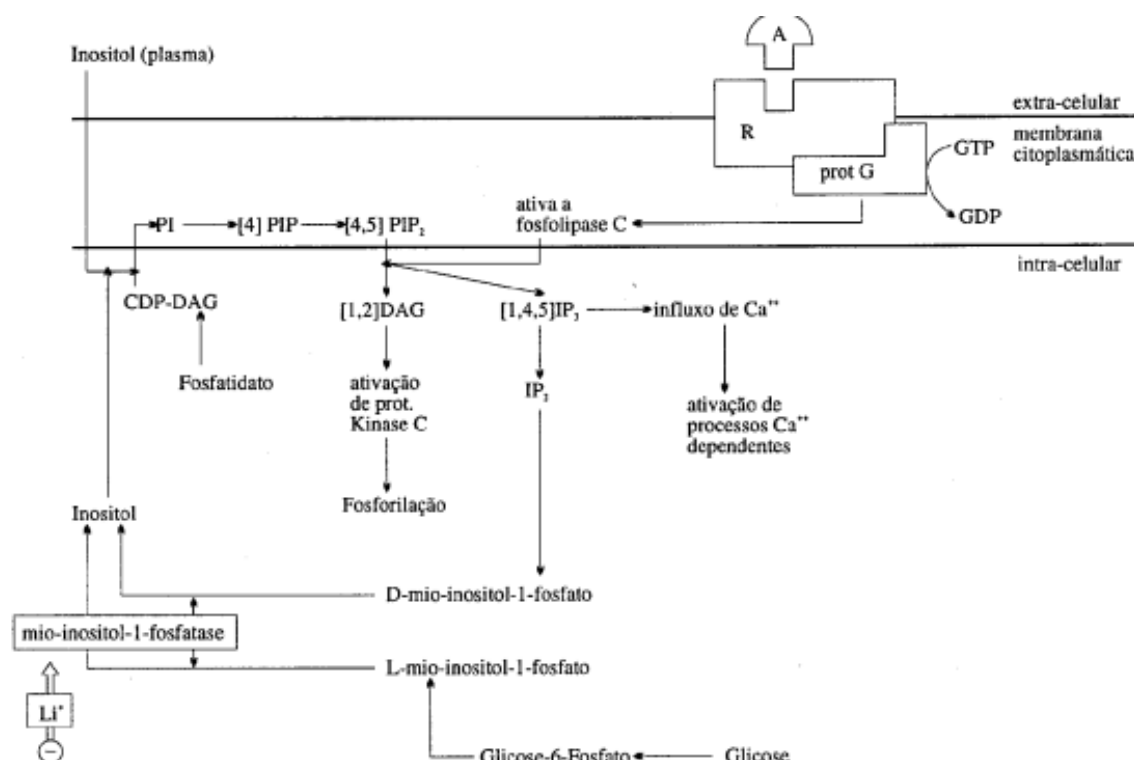


Figura 2: Ciclo do Fosfatidilinositol (In: RUGGIERO et al., 1994)

O lítio é excretado quase exclusivamente pelos rins. Aproximadamente 95% de uma dose única são excretados pela urina. A excreção é rápida nas primeiras 6 a 12 horas, após o pico na concentração plasmática e, posteriormente, a eliminação ocorre de forma lenta por 10 a 14 dias (SILVA, 2006).

Possui volume final de distribuição de 0,7 a 11 L/kg do peso corporal. Do lítio filtrado pelos rins, aproximadamente 80% é reabsorvido no túbulo contorcido proximal sadio, o que faz com que sua depuração renal seja equivalente a 20% da depuração de creatinina (ROSA et al, 2005).

4.2. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de lítio e diurético deve ser evitado ou controlado, pela perda de sal pela urina. Anti-inflamatórios não esteroides potencializam os efeitos tóxicos do lítio. A associação de antipsicóticos com o lítio pode aumentar os efeitos neurotóxicos. Lítio, por

sua vez, aumenta os efeitos antidopaminérgicos de haloperidol, resultando em condição similar à síndrome neuroléptica maligna (FUCHS, 2014).

A associação com antidepressivos resulta na melhora dos sintomas depressivos em pacientes bipolares, porém aumentam os riscos de viradas maníacas, sendo este maior para os antidepressivos tricíclicos comparado com outros antidepressivos (HANEMANN, 2010).

Internacionalmente reconhecem-se três substâncias capazes de desempenhar o papel de estabilizadores de humor, são eles: o lítio, a carbamazepina, o ácido valpróico e mais recentemente o divalproato de sódio. O tratamento do transtorno afetivo bipolar sem estes estabilizadores do humor se complica, pois os antidepressivos podem causar crises de mania e os sedativos podem desencadear crises de depressão. O mecanismo de ação desses fármacos não está completamente esclarecido e eles atuam de maneira distinta (SCHATZBERG et al, 2009).

A carbamazepina é um pó cristalino branco, quase insolúvel em água, usado para tratar epilepsia do lobo temporal e ataques generalizados. Sua síntese, demonstrada na figura 3, consiste na reação entre 5-H-dibenz-[b,f]-azepina e fosfogênio em ambiente toluênico, seguida por aminólise do clorocarbonil derivado intermediário (KOROLKOVAS, 1988).

É um bloqueador neuronal dos canais de sódio voltagem dependentes, atua estabilizando a hiperexcitação das membranas das células nervosas e age também inibindo as descargas neuronais repetitivas e reduzindo a propagação dos impulsos excitatórios sinápticos dos neurônios despolarizados via bloqueio dos canais de sódio voltagem dependentes (ARAUJO, 2009).

Os principais sintomas de intoxicação são tontura e sonolência acentuadas, diplopia persistente, convulsões, respiração irregular, lenta ou superficial, tremores graves, taquicardia ou arritmia. Entre as interações farmacodinâmicas, a associação de lítio e carbamazepina pode elevar o risco de estados de confusão (MORENO, 2004).

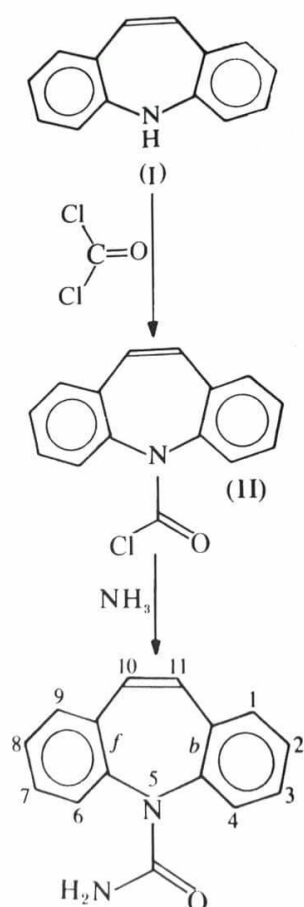


Figura 3: Síntese da carbamazepina ($\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$) (In: KOROLKOVAS, 1988).

O ácido valpróico, Ácido 2-propilpentanoico (figura 4) é um anticonvulsivante utilizado para a epilepsia: crises de ausência simples ou complexas, e em outros tipos. Pode ser de liberação gástrica (ácido valpróico) ou entérica (divalproato), que é melhor tolerada. O mecanismo de ação do ácido valpróico não é totalmente conhecido (CORDIOLI, 2002). Acredita-se que ele potencializa a função gabaérgica, por meio de um aumento na liberação do ácido gama-amino-butírico (GABA) e diminuição da sua catabolização, e através do aumento na densidade de receptores GABA tipo B. Os principais efeitos colaterais são gastrointestinais e neurológicos. Reações adversas graves, como pancreatite e hepatotoxicidade, são extremamente raras e geralmente associadas à politerapia. (MORENO et al, 2004).

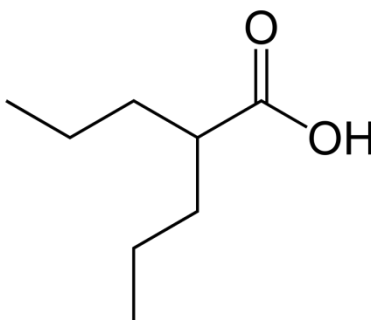


Figura 4: Estrutura química do ácido valpróico (C₈H₁₆O₂) (In: <http://bulariofarmaceutica.blogspot.com.br/2012/09/valproico-acido.html>)

Os antipsicóticos atuam em inúmeros receptores, porém, a hipótese que foi levantada sobre a ação antipsicótica foi a do bloqueio dos receptores dopaminérgicos no sistema nervoso central em via mesolímbica. Eles inibem receptores alfa-adrenérgicos, histaminérgicos, muscarínicos e serotoninérgicos. Alguns dos fármacos também inibem os canais de sódio, potássio e cálcio (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

O uso dos antipsicóticos está associado a um aumento importante de peso e alterações metabólicas, como as dislipidemias, síndrome metabólica e diabetes. Essas alterações metabólicas aumentam significativamente o risco de morte por doença cardiovascular (ELKIS et al, 2008).

O haloperidol é um pó microcristalino ou amorfo, branco, ou levemente amarelado, quase insolúvel em água. Ele é um antipsicótico eficaz para o controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, transtornos afetivos, delírios, alucinações, confusão mental e psicoses agudas e crônicas que apresentam agitações psicomotoras. O fármaco se liga fortemente às proteínas plasmáticas e é extensivamente metabolizado pelo fígado (BENVEGNÚ, 2012). A síntese do haloperidol processa-se em diversas etapas, a partir do *p*-cloro- α -metilsireno (KOROLKOVAS, 1988). A figura 5 apresenta a síntese do haloperidol.

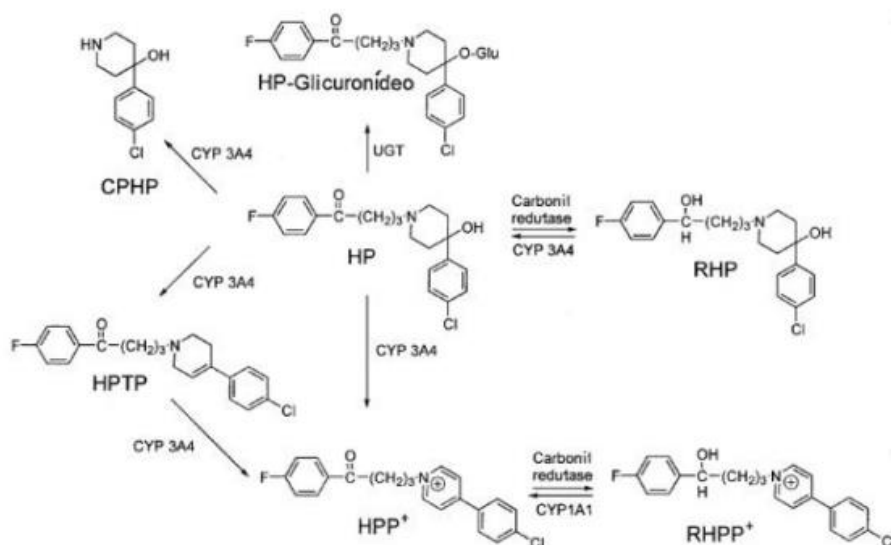


Figura 5: Síntese do haloperidol (In: BENVEGNÚ, 2012).

Os benzodiazepínicos como por exemplo: clonazepam, alprazolam e lorazepam são associados ao lítio para controlar a agitação quando a sedação é prioridade ou quando há uma necessidade de induzir sono. Além disso, os benzodiazepínicos evitam que doses excessivas de antipsicóticos sejam necessárias (HANEMANN, 2010 p.14).

Eles não provocam indução enzimática hepática e produzem um sono mais próximo do fisiológico (FUCHS; WANNMACHER; 2014). Todos os que estão em uso clínico são capazes de promover a ligação de um importante neurotransmissor inibitório do GABA, aos receptores de GABA do subtipo GABA_A, que existem como canais de cloreto formados por múltiplas subunidades, intensificando as correntes iônicas induzidas pelo ácido através desses canais, e seus efeitos resultam de suas ações sobre o sistema nervoso central (GOODMAN; GILMAN; 2006).

Por não haverem muitos estudos, a atividade dos benzodiazepínicos sobre a ansiedade, revela-se deficiências no sistema GABA em pacientes que sofrem da doença (BERNIK, 1999).

Alguns dos efeitos colaterais são: delírio, lassidão, coordenação motora afetada, comprometimento das funções mentais e motoras, confusão e amnésia. Outros efeitos mais comuns são fraqueza, dores de cabeça, visão embaçada, vertigem, náuseas e

vômitos, desconforto epigástrico e diarreia e dentre as reações muito raras estão dores articulares, torácicas e incontinência (GOODMAN; GILMAN, 2006).

A estrutura geral de um benzodiazepínico é composta por um anel benzeno (A) fundido a um anel diazepínico de 7 membros (B). Todos os benzodiazepínicos importantes terapeuticamente têm ainda um substituinte 5-arila (C) (RODRIGUES, 2015).

é apresentada na figura 6

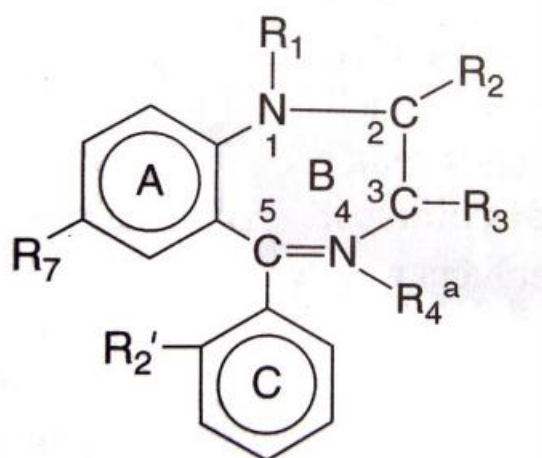


Figura 6: Estrutura química dos benzodiazepínicos (In: RODRIGUES, 2015).

O mecanismo de ação dos antidepressivos tricíclicos (ADTs) consiste em exaurir norepinefrina das vesículas neuronais pré-sinápticas, inibir seu transporte e bloquear sua receptação. Inibem a receptação e a inativação de serotonina e apresentam propriedades anticolinérgicas centrais e periféricas (FUCHS; WANNMACHER, 2014).

.Alguns dos efeitos colaterais devido ao uso do medicamento são: boca seca, visão turva, obstipação, retenção urinária, aumento da frequência cardíaca, hipotensão postural, tremores de mãos, sedação, latência para lembrar, mioclonias, parestesias, dificuldade para encontrar palavras e gagueira, agitação e hiperestimulação paradoxal, estados confusionais movimentos coreoatetóides e acatisia, aumento da secreção de prolactina, exantemas, urticária, eritema multiforme, dermatite esfoliativa e fotossensibilidade. Raramente ocorrem alterações de função hepática, ganho de peso, disfunções sexuais, alterações do sono (MORENO et al, 1999). Na figura 7 está apresentada a estrutura química da amitriptilina, um exemplo de antidepressivo tricíclico, cuja fórmula empírica é $C_{20}H_{23}N.HCl$.

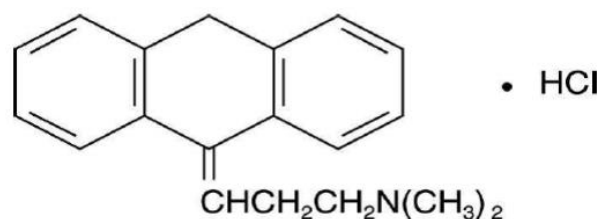


Figura 7: Estrutura molecular da Amitriptilina (In:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6906932015&pIdAnexo=2779771)

4.3. REAÇÕES ADVERSAS

Lítio tem índice terapêutico baixo, mesmo com doses adequadas, alguns efeitos colaterais podem ocorrer. Eles podem ser diminuídos com a diminuição da dose (FUCHS; WANNMACHER, 2014). Os efeitos mais comuns são acne, aumento do apetite, edema, fezes amolecidas, ganho de peso, gosto metálico, leucocitose, náuseas, polidipsia, poliúria, tremores finos. É importante destacar que o lítio tem uma faixa de níveis séricos terapêuticos bastante estreita, podendo facilmente atingir níveis tóxicos (CORDIOLI, 2002).

Dentre as principais reações adversas do lítio observa-se a potencialidade de desenvolvimento de diabetes insípido, visto que o lítio inibe também a adenilil-ciclase, diminuindo o efeito da vasopressina (MOREIRA, MATOS, 2014)

Outros sintomas observados são: gastrointestinais, queda de cabelo, ganho de peso, sedação, acne, tremor, prejuízo da cognição e falta de coordenação além de efeitos a longo prazo na tireóide e nos rins (GAMA, 2011)

Existe uma tendência à monitorização do lítio celular, pois há correlação dos efeitos adversos neurológicos com a concentração do medicamento no sangue. O monitoramento terapêutico é importante para proporcionar o ajuste individual da dose como um marcador de adesão e para prevenir intoxicações. O início do tratamento pode ser feito com doses mais altas de Carbonato de Lítio e após o doseamento sérico as doses devem ser ajustadas para as doses de manutenção (ROSA et al, 2006).

A concentração do Carbonato de Lítio considerada eficaz e relativamente segura está na faixa de 0,6 e 1,25 mEq/L. O tratamento para pacientes com mania ou hipomania aguda

é preferível um nível sérico entre 0,9 e 1.1 mEq/L. Os níveis de 0,6 a 0,75 mEq/L são necessários para evitar reincidência da doença. A concentração adequada é alcançada com doses entre 900 a 1500 mg/dia para pacientes ambulatoriais e 1200 a 2400 mg/dia para usuários maníacos hospitalizados (GOODMAN; GILMAN, 2006).

Os efeitos neurotóxicos do lítio geralmente ocorrem em concentrações séricas altas (litemia > 2,5 mEq/L) ou em pacientes que apresentam fatores de risco, ou seja, quem apresenta função renal diminuída, idade avançada, uso de diuréticos, demência, gravidez, baixa ingestão de sódio e doença física com vômitos e diarreia (FILHO et al, 2013).

5. A TABELA PERIÓDICA NO ENSINO DA QUÍMICA

Em 1869, um professor de Química da Universidade de São Petersburgo (Rússia), Dimitri Ivanovich Mendeleev (1834-1907), estava escrevendo um livro sobre os elementos conhecidos na época – cerca de 63 -, cujas propriedades ele havia anotado em fichas separadas. Ao trabalhar com suas fichas, ele percebeu que, organizando os elementos em função da massa atômica, determinadas propriedades se repetiam diversas vezes, isto é, eram propriedades periódicas (URSBERCO; SALVADOR, 2001, p.55).

Ao efetuar previsões sobre as propriedades de alguns elementos desconhecidos, Mendeleev demonstrou à comunidade científica o enorme potencial que sua tabela oferecia. Apesar de todo esse potencial, havia um problema na tabela apresentada por Mendeleev: a ordenação dos elementos em ordem crescente de massa atômica não era um critério perfeito (LEMBO, 2000, p.126).

Com o conhecimento da estrutura atômica, ficou demonstrado que a verdadeira identidade de um elemento está relacionada com o seu número de prótons, ou seja, com seu número atômico. Essa revelação implicou uma reformulação na tabela periódica de Mendeleev, com a reordenação dos elementos em função dos números atômicos crescentes, que é a tabela periódica usada por nós (SARDELLA; FALCONE, 2004, p.84).

A estrutura geral da tabela periódica moderna já é conhecida desde os primeiros cursos de química e o que segue é uma revisão. Os elementos são listados na ordem dos seus números atômicos e não dos pesos atômicos, uma vez que o número atômico nos indica o número de elétrons presentes no átomo, sendo assim, uma quantidade mais útil. As linhas horizontais da tabela são denominadas períodos e as colunas grupos. O sistema de numeração usado para os grupos segue as recomendações da IUPAC (SHRIVER; ATKINS, 2008, p.31).

O Lítio é um elemento químico de símbolo Li, de número atômico 3, portanto têm 3 prótons e 3 elétrons, distribuição eletrônica $1s^2 2s^1$ e sua massa atômica é 6,941. Pertence a primeira coluna da tabela periódica, denominada família dos metais alcalinos. Em condições normais de temperatura e pressão se encontra no estado sólido (fig1)

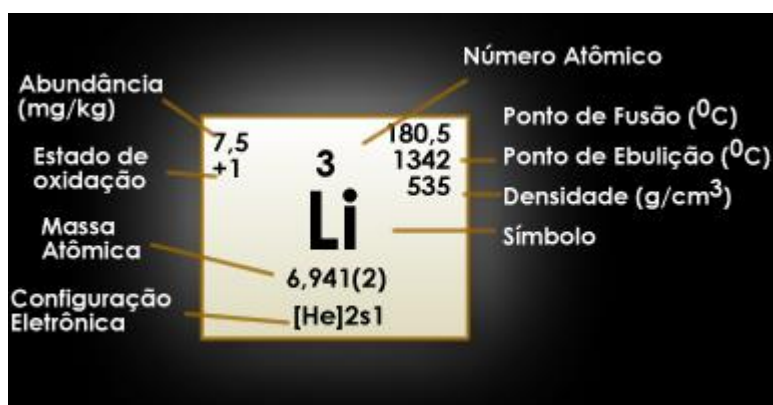


Figura 8: Descrição do elemento Lítio (In: <http://www.quimlab.com.br/guiadoselementos/litio.htm>)

Entende-se que a melhoria da qualidade do ensino de Química deve contemplar também a adoção de uma metodologia de ensino que privilegie a experimentação como uma forma de aquisição de dados da realidade, dando oportunidade ao aluno de uma realidade crítica do mundo e o desenvolvimento cognitivo, por meio de seu envolvimento, de forma ativa, criadora e construtiva, com os conteúdos abordados em sala de aula, viabilizando assim a dualidade: teoria e prática (BERNARDELLI, 2004,p.4).

Um dos grandes desafios atuais dentro do ensino de ciências nas escolas de nível fundamental e médio é construir uma ponte entre o conhecimento ensinado e o mundo cotidiano dos alunos. A ausência deste vínculo normalmente gera apatia e distanciamento entre os alunos e professores repercutindo em uma baixa qualidade de ensino. Ao se restringirem a uma abordagem estritamente formal, os educadores acabam não aproveitando as várias possibilidades que existem para tornar a ciência mais palpável e associá-la com os avanços científicos e tecnológicos atuais que afetam diretamente a nossa sociedade (SILVA, 2005, p.3).

Quando o jovem chega ao Ensino Médio deveria ter desenvolvido a sua capacidade de abstração para poder acompanhar os conteúdos das disciplinas de química. Como isso nem sempre acontece, torna necessário motivar esse jovem para desenvolver a capacidade de abstração. Trata-se de uma forma prazerosa de investigar um assunto e que é capaz de levar o aluno a construir conhecimentos significativos. Percebe-se que o fracasso no ensino de química está vinculado à metodologia de trabalho que é inadequada ao desenvolvimento intelectual do aluno (BERNARDELLI, 2004,p.4).

O desenvolvimento de aulas práticas e atividades lúdicas favorecem o aprendizado do conteúdo teórico. Assim, a proposta neste trabalho é o da utilização de um jogo o “Bingo Químico” e a realização de uma aula prática sobre teste de chama para a melhor compreensão sobre o assunto da tabela periódica.

5.1. O BINGO QUÍMICO

Usar o Bingo Químico é uma forma de estimular o raciocínio lógico e proporcionar aos alunos uma atividade lúdica. É uma dinâmica que pode ser aplicada a alunos do Ensino Médio, que tem a Química o seu hall de disciplinas. Este jogo incentiva e ajuda os adolescentes a entenderem e conhecerem os elementos da Tabela Periódica (MENDES, 2014, p.25).

5.2. MATERIAIS E MÉTODOS

Emborrachado EVA, na forma quadrada.

Tesoura.

Papel sulfite.

Cola para fixação do papel no emborrachado.

Saco de tecido para embalar as peças para o sorteio.

Foram confeccionadas 60 peças de identificação dos símbolos químicos (Fig.9), impressas em papel sulfite e coladas em pranchas de EVA, também 40 cartelas (Fig.10) impressas em papel sulfite em formato retangular, divididas em 60 espaços onde estarão apresentados os símbolos químicos e espaços em branco que facilitarão a visualização do material.



Figura 9: Peças confeccionadas para o bingo químico.

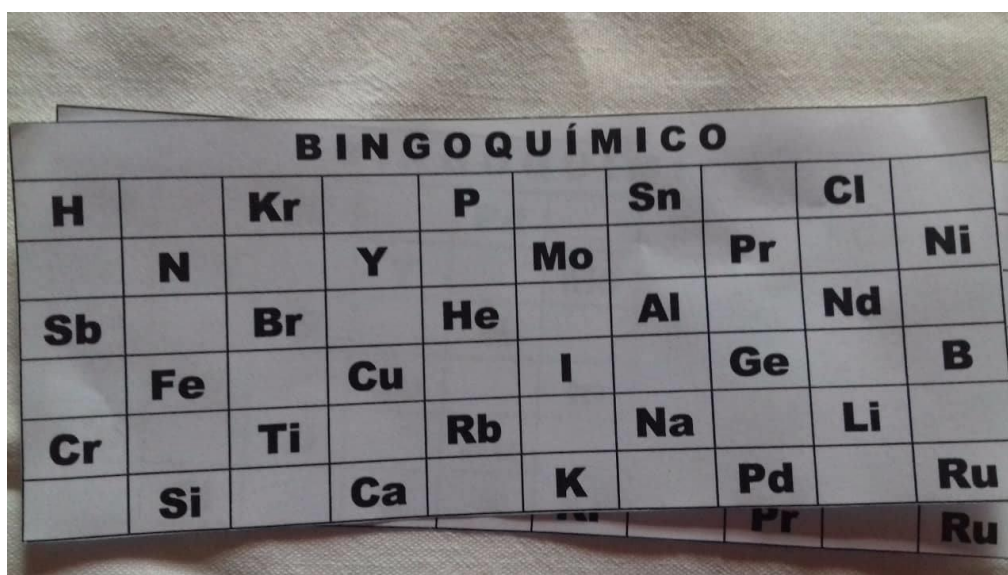


Figura 10: Cartelas confeccionadas para o Bingo Químico

Após o bingo, um questionário deverá ser aplicado na sala de aula para avaliar a compreensão dos alunos em relação ao jogo (MENDES, 2014):

1. O que você compreendeu do jogo aplicado?
2. Expresse sua opinião sobre o Bingo Químico.
3. O jogo tornou a aula mais motivadora e dinâmica?

4. Deseja que atividades com jogos sejam frequentemente aplicadas? E com qual frequência?

5. Gostou de participar do jogo realizado em sala de aula? Por quê?

5.3. TESTE DE CHAMA

O teste de chama é utilizado para detectar a presença de certos íons metálicos, baseados no espectro de emissão específico para cada elemento.

Ele é baseado no fato de que quando colocamos uma quantidade de energia em certo elemento, os elétrons da camada de valência se excitam, saindo da camada de origem para uma mais elevada. Quando eles retornam ao estado fundamental, liberam sua energia em forma de fóton, cada elemento libera essa radiação em um comprimento de onda característico, visíveis a olho nu, permitindo a detecção pelo teste de chama. No caso do lítio, a cor esperada é o rosa carmim, ou magenta (GRACETTO et al, 2006).

5.4 MATERIAIS E MÉTODOS

Latas de refrigerantes vazias

Álcool

Tesoura grande (para corte das latas)

Pipeta graduada (ou seringa) de capacidade 5 mL

Alicate e pregos

Areia seca e uma rolha, para auxiliar na perfuração das latas

Fósforos longos

Soluções de sais (lítio, sódio, potássio, cálcio, estrôncio, bário e cobre), de preferência cloretos ou nitratos.

Para o experimento, usam-se as latas com furos laterais, contendo 3 mL de álcool. Sobre a tampa da lata, adicionam-se algumas gotas de solução aquosa de cada um dos sais,

inflamando o conteúdo da lata. Com o aquecimento da tampa, a solução de sal ferve e pequenas gotas de solução serão aspergidas para a chama, gerando as cores características de cada cátion (GRACETO et al, 2006). A figura 11 mostra as cores transmitidas pelos sais descritos no experimento.

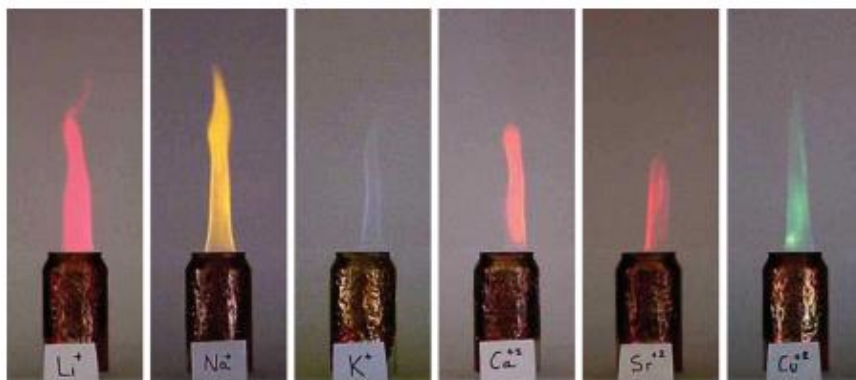


Figura 11: Cores das chamas produzidas por diferentes cátions (In: GRACETTO ET AL., 2006).

É interessante a aplicação do experimento nas aulas de química, pois, além de demonstrar os materiais e vidrarias, aborda também a segurança no laboratório. Sobre os temas das aulas, não aborda apenas a presença de íons para a mudança de cor da chama, mas também, temas como: misturas e reações químicas, a evolução dos modelos atômicos e a química da atmosfera (ALMEIDA et al, 2008).

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho demonstrou a utilidade do carbonato de lítio para o tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar, doença caracterizada por episódios alternados de mania e depressão. Apesar do mecanismo de ação do lítio no organismo não estar totalmente elucidado, o uso carbonato de lítio para o tratamento da doença ainda é a mais indicado e tem se mostrado importante na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Há necessidade de maiores estudos para a melhor compreensão do mecanismo de ação do lítio e também a busca de tratamentos alternativos para aqueles pacientes que não respondem a terapia com lítio.

A utilidade do Lítio em outras áreas tem sido uma inovação principalmente sobre o uso do lítio em baterias para carros elétricos, uma grande expectativa para o futuro.

REFERÊNCIAS

AMARAL, F.A. **Propriedades Estruturais e Eletroquímicas de Espinélios de Lítio e Manganês Dopados para Uso em Baterias de Lítio**. 2005, 149 p. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Química – Universidade Federal de São Carlos – São Paulo, 2005.

ARAUJO, D.S. SILVA, H.R.R. FREITAS, R.M. Carbamazepina: Uma Revisão da Literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v.7, n.4, 2010, p. 30-45.

BARAN, R. LEGEY, L.F.L. **Veículos elétricos: história e perspectivas no Brasil**. Biblioteca digital BNDES. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1489/1/A%20BS%2033%20Ve%C3%A9culos%20el%C3%A9tricos%20-%20hist%C3%B3ria%20e%20perspectivas%20no%20Brasil_P.pdf>. Acesso em: 11 set. 2017.

BARATTO, L. WINTER, E. FALKENBERG, M. **Avaliação da adesão à farmacoterapia com lítio e da Percepção do Tratamento Medicamentoso entre Pacientes Bipolares do Hospital Universitário de Florianópolis, Brasil**. *Latin American Journal of Pharmacy*, vol 27, no 6, 2008, 820-825p.

BENVEGNÚ, D.M. **Estudo da Ação Antipsicótica e Efeitos Colaterais do Haloperidol Nanoencapsulado em Ratos**. 2012, 171 p. Tese (Doutorado) – Centro de Ciências da Saúde – Universidade Federal de Santa Maria – Rio Grande do Sul, 2012.

BERNARDELLI, M. S. **Encantar para ensinar – um procedimento alternativo para o ensino de química**. In: CONVENÇÃO BRASIL LATINO AMÉRICA, CONGRESSO BRASILEIRO E ENCONTRO PARANAENSE DE PSICOTERAPIAS CORPORAIS. 1., 4., 9., 2004, Foz do Iguaçu, Brasil. **Anais do Congresso Brasileiro e Encontro Paranaense de Psicoterapias Corporais**. , outubro, 2004. p.1 -6.

BERNICK, M.A. **Benzodiazepínicos Quatro Décadas de Experiência**. Universidade de São Paulo. Disponível em: < <https://books.google.com.br/books?id=4MABMI1eL-wC&pg=PA15&lpg=PA15&dq=sintese+benzodiazepinicos&source=bl&ots=EzkBSy-YZy&sig=dINueKR05XdOTT9VbDGufeAkOZM&hl=pt-BR&sa=X&ved=0ahUKEwi5tfbyjcbWAhXGG5AKHTA4ArcQ6AEIQjAD#v=onepage&q=sintese%20benzodiazepinicos&f=false>>. Acesso em: 27 set. 2017.

BIANCOLLI, A. L. G. INFORSATO, F.J. **A Química Medicinal - Uma visão geral**. 2010, 16 p. Monografia – Instituto de Química de São Carlos – Universidade de São Paulo - São Carlos, 2010.

CANDIANI, M. **Carbonato de lítio - Estabilizador do Humor**. 2016. Disponível em: <<http://marciocandiani.site.med.br/index.asp?PageName=litio-em-criancas-e-adolescentes>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

CASTRO, B.H.R. BARROS, D.C. VEIGA, S.G. **Baterias automotivas: panorama da indústria no Brasil, as novas tecnologias e como os veículos elétricos podem transformar o mercado global**. Biblioteca digital BNDES. Disponível em: <https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/1511/1/A%20mar37_11_Baterias%20automotivas-panorama%20da%20ind%C3%BAstria%20no.pdf>. Acesso em: 11 set. 2017.

CHAGAS, L. G. SCARMINIO, J. URBANO, A. **Princípios Físicos e Químicos de Baterias de Íon Lítio**. Departamento de Física, Universidade Estadual de Londrina. Disponível em: <<http://www.uel.br/cce/fisica/sefis/xisefis/arquivos/resumos/r44.pdf>>. Acesso em: 11 set. 2017.

CLEMENTE, A.S. **Concepções dos Psiquiatras Sobre o Transtorno Bipolar do Humor e Sobre o Estigma a ele Associado**. 2015, 304 p. Tese (Doutorado) – Centro de Pesquisas René Rachou – Fundação Oswaldo Cruz – Belo Horizonte, 2015.

CORDIOLI, A. V. **Psicofármacos nos Transtornos Mentais**. 2002. Disponível em: <http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/Caballo%206_8.pdf>. Acesso em: 20/07/2017.

COSTA, A.M.N. Transtorno afetivo bipolar: carga da doença e custos relacionados. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.36, n.1, 2008. p.104-110.

COTRENA, C. **Interface entre Neuropsicologia e Psicopatologia: Funções Executivas, Variáveis Clínicas, Qualidade de Vida e Funcionalidade na Depressão e no Transtorno Bipolar**. 2015, 53 p. Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Psicologia – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2015.

DEMÉTRIO, Frederico Navas. Manejo Clínico do Lítio. **Revista Brasileira de Medicina**, v.62, n.3, mar, 2005. p. 75-78.

ELKIS, H. GAMA, C. SUPPLY, H. TAMBASCIA, M. BRESSAN, R. LYRA, R. CAVALCANTE, S. MINICUCCI, W. Consenso Brasileiro sobre antipsicóticos de segunda geração e distúrbios metabólicos. **Revista Brasileira de Psiquiatria**. v.30, n.1, janeiro, 2008. p. 77-85.

FUCHS, F.D. WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica**. 4ª ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2014.

GAMA, A. A. C. N. **Transtorno Bipolar e o Uso de Estabilizadores do Humor: e os Problemas da Adesão**. 2011. 40p. Monografia apresentada ao Centro Universitário de Brasília – Curso de Psicologia – Faculdade de Ciências da Educação e Saúde – FACES, Brasília, Distrito Federal, 2011.

GENNARO, A. R. **Remington: A Ciência e a Prática da Farmácia**. 20. Ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2012.

GOODMAN, L.S. GILMAN, A. **Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006.

GRACETTO, A. C. HIOKA, N. FILHO, O. S. **Combustão, Chamas e Testes de Chama para Cátions: Proposta de Experimento**. Química Nova na Escola. 23 mai 2006, 43-48p.

GUASTAPAGLIA, A. T. **Monografia Referente ao Lítio**. Curso de Bioquímica aplicada a Medicina Biomolecular. 2011. Disponível em <<http://www.medicinabiomolecular.com.br/biblioteca/pdfs/Nutrientes/nu-0138.pdf>>. Acesso em: 09 nov. 2016.

HANEMANN, F. D. M. **Carbonato de Lítio**. Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/graduacao/article/view/6749/4903>>. Acesso em: 5 jul.2017

KAMEOKA, F. ESPINOSA, D. C. R. TENÓRIO, J. A. S. **Sustentabilidade na Indústria Eletrônica: Reciclagem de Cobre e Alumínio de Baterias de Íons de Lítio**. Departamento de Engenharia Metalúrgica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Disponível em:< <http://tecnologiammm.com.br/files/v5n4/v5n4a06.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2017.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 12 ed. Tradução de Ademar Valadares Fonseca et al, Porto Alegre: AMGH, 2014.

KOROLKOVAS, A. BURCKHALTER, J.H. **Química Farmacêutica**. Tradução de Andrejus Korolkovas, Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988.

LEAL, A.C.M; FERNANDES, A.S.G. **Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva**. Curso de Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa. 2002 Disponível em < http://arquivo.ordembilogos.pt/Publicacoes/Biologias/4_Litio%20--%2020Abr05.pdf>. Acesso em: 09 nov. 2016.

LEMBO, A. Química: **Realidade e Contexto**. 1.ed. São Paulo: Editora Ática, 2000.

MARTINS, L. M. P. OLIVEIRA, D. P. S. SILVA, R. VIEGAS, H. M. C. BÔAS, R. C. V. **Valorização de Pegmáticos Litíferos.** 2011. Disponível em: <http://www.lneg.pt/download/4883/IBEROEKA_Livro_Valorizacao_Pegmatitos_Litiniferos.pdf>. Acesso em: 09 jul.2017.

MELATTI, G. C. **Aplicação de Atividades Lúdicas para o ensino da Tabela Periódica no Ensino Médio.** 2014. 50p. Trabalho de Conclusão de Curso – Curso Superior de Bacharelado e Licenciatura em Química, do Departamento de Química e Biologia – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Paraná, Curitiba, 2014.

MENDES, A. P. S. **O uso do Bingo Químico no Ensino da Química.** 2014. 35p. Monografia – Curso de Química Industrial- IMESA, São Paulo, Assis, 2014.

MOREIRA, K. H. R. MATOS, R. R. **Farmacoterapêutica utilizando Lítio no tratamento do Transtorno Afetivo Bipolar.** Universidade do Estado de Mato Grosso, Instituto de Tecnologia e Ciências Naturais, Faculdade de Ciências da Saúde, Curso de Medicina, Cáceres. Disponível em <<http://periodicos.unemat.br/index.php/revistamedicina/article/view/61/49>> Acesso em: 09 jul.2017.

MORENO, R.A. MORENO, D.H. SOARES, M.B.M. RATZKE, R. Anticonvulsivantes e Antipsicóticos no Tratamento do Transtorno Bipolar. **Revista Brasileira de Psiquiatria (online).** v.26. Outubro, 2010.

NOGUEIRA, F.B. **Síntese de Filmes Automontados de Poli(o-metoxianilina) e Nanopartículas de Pentóxido de Vanádio Como Cátodos em Baterias de íon-lítio em Líquidos Iônicos.** 2012. 77p. Dissertação (mestrado) – Instituto de Química – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

PAULINO, J.F. BUSNARDO, N.G. AFONSO, J.C. Processamento de Pilhas Li/MnO₂ Usadas. **Química Nova.** v. 30, n. 3, março, 2007, p. 718-722.

PEDREIRA, B. SOARES, M.H. PINTO, A.C. O papel do enfermeiro na adesão ao tratamento de pessoas com transtorno afetivo bipolar: o que os registros dizem? **Revista Eletrônica de Saúde Mental, Álcool e Drogas.** v.8, n.1, jan-abr, 2012. p.17-24.

PEREIRA, L.L. **Transtorno Bipolar: Características Médico-Clínicas e das Funções Executivas**. 2011, 86 p. Dissertação (Mestrado)- Centro de Ciências Sociais e Humanas – Universidade Federal de Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2011.

RANG, H. P. DALE, M.M. RITTER, J.M. FLOWER, R.J. HENDERSON, G. **Farmacologia**. 6. ed. Tradução de Tatiana Ferreira Robaina, Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

ROCCA, C.C.A. **Estudo Controlado das Funções Executivas no Transtorno Bipolar**. 2006, 186 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina – Universidade de São Paulo – São Paulo, 2006.

ROSA, A.R. KAPCZINSKI, F. OLIVA, R. STEIN, A. BARROS, H.T.M. Monitoramento da Adesão ao Tratamento com Lítio. **Revista de Psiquiatria Clínica**. v.33, n. 5, 2006, p. 249-261.

ROSOLEM, M. F. N. C. BECK, R. F. SANTOS, G. R. ARIOLI, V. T. Bateria de lítio-íon: conceitos básicos e potencialidades. **Cad. CPqD Tecnologia**, v. 8, n. 2, jul./dez. 2012, p. 59-72.

SARDELLA, A; FALCONE, M. **Química Série Brasil**. 1.ed. São Paulo: Editora Ática, 2004.

SCHATZBERG, A. F. COLE, J. O. DEBATTISTA, C. **Manual de Psicofarmacologia Clínica**. 7. ed. Tradução de Celeste Inthy, Porto Alegre: Artmed, 2009.

SHRIVER, D; ATKINS, P. **Química Inorgânica**. 4. Ed. Porto Alegre: Editora Bookman, 2008.

SILVA, A. S. K. P. **Jogo Educativo Sobre a Tabela Periódica Aplicado no Ensino de Química**. 2005, 46p. Monografia - Centro de Ciências e Tecnologia - Universidade Estadual do Norte Fluminense, Rio de Janeiro, Campo dos Goytacazes, 2005.

SILVA, P. **Farmacologia**. 7.ed.Rio de Janeiro: Editora Guanabara, 2006.

SILVA, R.C. SANTOS, V.C. MOCHIZUKI, A.B. ANJOS, K.F. Transtorno Afetivo Bipolar: Terapêuticas, Adesão ao Tratamento e Assistência de Enfermagem. **Revista Brasileira de Saúde Funcional**. v.1, n.1, junho, 2017, p. 10-21.

URBERCO, J; SALVADOR, E. **Química Essencial**. 1.ed. São Paulo: Editora Saraiva, 2001.

VARELA, H. FRITZ, H. MALTA, M. TORRESI, R.M. Materiais para Cátodos de Baterias Secundárias de Lítio. **Química Nova**. v. 25, n. 2, julho. 2002, p. 287-299.

VARELLA, D. **Transtorno Bipolar**. Doenças e Sintomas. Disponível em: < <https://drauziovarella.com.br/letras/t/transtorno-bipolar-2>>. Acesso em: 10 jul. 2017.

VASCONCELLOS, A.P.S. **Avaliação da Atividade Neuroprotetora e Atidepressiva do Tratamento com Lítio em um Modelo de Estresse Crônico Variado**. 2005, 239 p. Tese (Doutorado) – Instituto de Ciências Básicas de Saúde – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, 2005.

ZUNG, S; MICHELON, L; CORDEIRO, Q. **O uso do lítio no transtorno afetivo bipolar**. In: Arquivo Medico Hospitalar Faculdade Ciencias Medicas Santa Casa São Paulo, Disponível em < http://www.fcmscsp.edu.br/files/08_AR3.pdf> . Acesso em: 09 nov. 2016.