

Lítio e a sua aplicação terapêutica na psicose maníaco-depressiva:



A.C.M. Leal, A.S.G. Fernandes

Alunas da licenciatura em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

Editado por: Matilde Castro

Química do lítio

O lítio (tabela I) foi descoberto por Arfwedson em 1817 ao estudar um mineral chamado petalite, não conseguindo no entanto isolar o elemento. Tal só viria a ser conseguido por Bunsen e Matthiessen em 1855, por electrólise do cloreto de lítio fundido. O seu nome deriva da palavra grega “*litheos*”, que significa pedra, pois na altura acreditava-se que o lítio só estava presente nas pedras ¹.

O lítio não ocorre livremente na natureza e mesmo combinado está longe de ser abundante. 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 amblygonite ou ainda da petalite e eucryptite, que são aluminossilicatos de lítio ². Também foram detectados sais de lítio na cinza de algumas plantas, nomeadamente no tabaco, no leite, no sangue ou em fontes minerais ¹.

Tabela I: Resumo das características físico-químicas do lítio

Nome	Lítio	Origem	Natural
Número Atómico	3	Estado Físico	Sólido
Símbolo Químico	Li	Densidade	534 Kg m ⁻³
Massa atómica	6,942	Rede Cristalina	Cúbica de corpo centrado
Ião Comum	Li ⁺	Ponto de Fusão	454 K
Substância Elementar	Li	Ponto de Ebulição	1620 K
Classe	Metal	Raio iónico	78 pm

Psicose maníaco-depressiva

Trata-se de uma psicose na qual o campo afectivo da pessoa é acometido de emoções violentas, sentimentos persistentes ⁹, vivências ora depressivas ora eufóricas e alterações no nível global de actividade. Na fase depressiva há alteração do humor de natureza emotiva, quase sempre de conotação depressiva ou melancólica ⁹. Mania, bem pelo contrário, é um estado de euforia constante, no qual o indivíduo vive uma plena possibilidade de tudo.

A maioria das psicoses afectivas são unipolares: 89% depressivos, 2% maníacos. Cerca de 9% são bipolares: alternância de episódios maníacos e depressivos.

Apesar da etiologia da psicose maníaco-depressiva ainda não estar bem estabelecida, acredita-se que esta seja devido a irregularidades de ordem bioquímica. Os estados maníacos devem-se a um excesso de noradrenalina nas sinapses adrenérgicas centrais e a depressão pode então dever-se a uma deficiência de noradrenalina nas sinapses nervosas.

História do lítio na terapêutica

O lítio foi introduzido na medicina como substância terapêutica por Garrod, em 1863. Contudo, águas e suspensões com elevado teor de lítio haviam sido já utilizadas durante centenas de anos como "curas" para variadas doenças ³.

Nos anos 20, o lítio era usado como anti-epiléptico e tonificante geral e o brometo de lítio como hipnótico. Nos anos 40, usava-se cloreto de lítio como um substituto do Cloreto de Sódio para doentes cardíacos que necessitavam controlar a ingestão de sódio. A sua utilização foi suspensa quando se descobriu a extrema toxicidade do lítio em presença de baixos níveis de sódio ³.

A eficiência do lítio no tratamento de desordens maníacas reporta-se a Cade, em 1949. Esta aplicação do lítio foi rapidamente aceite na maioria dos países europeus. Contudo, só nos anos 70 é que o carbonato de lítio foi comercializado nos Estados Unidos para o tratamento da fase maníaca de doenças maníaco-depressivas ³.

O efeito dos sais de lítio na hiperactividade parece ter sido descoberto por acaso durante um estudo acerca do ácido úrico em roedores. O sal de lítio foi experimentado, com o objectivo de aumentar a solubilidade de algumas drogas. Foi observado que este sal tinha novos efeitos, nomeadamente a redução da actividade física. Posteriormente, os seus efeitos foram testados em pacientes que sofriam de hiperactividade. Embora os resultados tivessem sido positivos, o lítio estava inicialmente condenado

a não ser aceite como uma droga útil, uma vez que apresentava danos letais em alguns casos. Mais tarde foi descoberto que a morte era devido à administração de doses incorrectas. Presentemente o lítio é muito usado e com segurança, principalmente no tratamento de doenças do foro psíquico, mediante um controlo apropriado da dosagem.

Distribuição do lítio no organismo

a) Concentração intra e extracelular

O lítio não se liga a proteínas, sendo transferido directamente do sangue para os tecidos. O equilíbrio dinâmico entre os níveis de lítio nos tecidos e no soro fazem com que o doseamento sérico deste elemento seja uma boa forma de monitorizar a sua quantidade 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.

A concentração de lítio no plasma, soro, urina e outros fluidos corporais pode determinar-se por fotometria de emissão de chama, espectrofotometria de absorção atómica, ou por meio de um eléctrodo selectivo para este ião ⁴.

b) Transporte do lítio através das membranas celulares

Foram descritas diversas vias para o transporte de lítio ao nível das membranas dos eritrócitos, entre as quais destacamos: a bomba de sódio/potássio, na qual o lítio substitui o potássio, entrando assim para o meio intracelular; cotransporte sódio/potássio, podendo ocorrer substituição destes iões por lítio e rubídio, respectivamente e troca aniónica que envolve a ligação a iões carbonato.

c) Absorção gastrointestinal de lítio

O carbonato de lítio é bem absorvido quando administrado oralmente ³, sendo a sua absorção completa. O pico da sua concentração plasmática é de 2 a 4 horas após a ingestão ⁴ e a absorção é considerada completa ao fim de 8 horas.

As preparações farmacêuticas de libertação lenta, originam níveis séricos de lítio com picos mais baixos e mais regulares, não irritam a mucosa gástrica, e são melhor toleradas. O citrato de lítio tem uma absorção mais rápida no aparelho gastrointestinal superior e pode reduzir a diarreia. No entanto existem casos em que se verifica diarreia, sendo esta atenuada com o uso de lítio de libertação lenta.

Este tipo de lítio tem ainda a vantagem de causar menos efeitos colaterais, nomeadamente menor concentração nos túbulos renais que leva a menor poliúria e polidipsia. Dado que o lítio causa frequentemente irritação gástrica, deve ser tomado imediatamente após as refeições, ou acompanhado de alimentos ou leite ⁵.

d) *Excreção*

80% do lítio filtrado é reabsorvido, sendo a *clearance* do lítio cerca de 20% da creatinina ⁶. A excreção varia ligeiramente consoante o indivíduo. No caso de indivíduos com a função renal diminuída, a *clearance* é reduzida e o período de semi-vida prolongado.

A excreção de lítio é paralela à de sódio ⁴. Dado que o lítio não se liga às proteínas plasmáticas, é filtrado livremente pelo glomérulo sendo depois reabsorvido a nível do tubo contornado proximal ⁶. Em situações em que um doente esteja mais vulnerável à desidratação (febre, vômitos, clima quente, falta de apetite...), há maior predisposição para uma intoxicação de lítio ⁴. Em caso de desidratação, a resposta do tubo proximal à reabsorção de sódio (e lítio) é a redução da *clearance*. Um aumento na reabsorção de lítio conduz a um aumento na sua concentração sanguínea.

Em circunstâncias normais a taxa de excreção é independente do fluxo de urina e da ingestão de sódio. Contudo, em situações de carência de sódio, o lítio é reabsorvido pelos túbulos resultando na retenção de excessivas quantidades de lítio e na possibilidade de uma reacção tóxica.

Bioquímica do lítio

O lítio actua por meio de mecanismos neuroquímicos complexos e ainda pouco conhecidos, os quais envolvem:

a) *Interações iónicas*

Os electrólitos são essenciais nas funções neuronais por possuírem cargas eléctricas e porque intervêm na manutenção dos níveis de neurotransmissores e na sua libertação ⁷.

O lítio interfere com o sódio e potássio por pertencer também ao grupo I da tabela periódica e originar de igual modo um ião monovalente. Interage também com o magnésio e o cálcio por ter um raio iónico semelhante.

Dadas as suas semelhanças com o sódio, o lítio pode substituí-lo parcialmente no transporte de cargas. Esta substituição não é completa, uma vez que o lítio não é expulso por transporte activo pelas

bombas Na^+/K^+ . Existe assim uma alteração da excitabilidade da membrana, que se relaciona com a acção antimaníaca ⁷.

O lítio compete com o cálcio e o magnésio para os seus locais de ligação, tendo consequentemente influência nas acções estruturais, reguladoras e de sinalização destes iões.

Devido às interacções com o magnésio, que funciona como cofactor para um grande número de enzimas, o lítio pode inibir variados processos metabólicos (por exemplo, a glicólise) ⁸.

Competindo com o cálcio, o lítio pode afectar acções dependentes deste ião como a libertação de neurotransmissores e a produção de Adenosina Monofosfato cíclico (AMPC) e modificar o sistema de segundo mensageiro mediado por cálcio. ⁷

Considera-se ainda possibilidade do envolvimento do lítio em processos bioquímicos *in vivo* através da interacção com moléculas que contêm fosfato, nomeadamente por modificações na fosforilação de proteínas. Estas interacções podem estar na base da eficácia da terapêutica com lítio, e ocorrem quer a nível dos compostos fosfatados das bombas de Na^+/K^+ ou $\text{Mg}^{2+}/\text{Ca}^{2+}$, quer a nível dos fosfatos inositol.

b) Efeitos na expressão de genes

O lítio altera os níveis de Ácido Ribonucleico mensageiro (RNAm) de diversas proteínas, enzimas, receptores glucocorticoides e factores reguladores da transcrição. Provoca também a redução do RNAm para várias sub-unidades da proteína G e o aumento do RNAm para a adenilciclase (interferindo portanto no sistema do segundo mensageiro) ⁷. Por outro lado, as próprias alterações dos níveis dos sais iónicos afectam o fluxo de informação para os genes.

c) Efeito nos neurotransmissores e neuromoduladores

Serotonina

Nas fases maníacas, verifica-se um excesso de serotonina nas sinapses. Contrariamente, nas depressões, a recaptação da serotonina encontra-se diminuída. O lítio exerce um efeito iónico na interconversão de receptores entre estados de alta e baixa afinidade para a serotonina ⁷, aumentando ou diminuindo a sua recaptação e estabilizando os níveis deste neurotransmissor.

Estudos recentes sugerem que a acção do lítio implica também alterações na síntese e metabolismo da serotonina. O lítio medeia entre o aumento de afinidade para a captação de triptofano (percursor da

serotonina) e a sua degradação enzimática ⁸, consoante o paciente se encontra numa fase depressiva ou maníaca.

Noradrenalina (NA)

Uma das teorias acerca da acção terapêutica do lítio defende que este actua aumentando a actividade metabólica das aminas cerebrais e a recaptação de NA para as terminações nervosas, diminuindo a libertação de NA. A consequente diminuição de NA disponível nas sinapses nervosas explica a actividade antimaníaca do lítio.

d) Sistema do 2º mensageiro

AMPc

O lítio interfere com os níveis de AMPc por mecanismos que ainda não são bem conhecidos. Pode provocar uma diminuição da quantidade de AMPc por redução da activação da adenilciclase estimulada pela noradrenalina e por inibição da adenilciclase estimulada por cálcio-calmodulina e por Guanosina Trifosfato (GTP), devido à competição do lítio com o magnésio, o qual é essencial para a activação da GTP. Por outro lado, verifica-se que o lítio estimula a adenilciclase sensível à dopamina e à serotonina e que, em concentrações elevadas, altera a actividade da adenilciclase induzida por hormonas, o que conduz a uma aumento dos níveis de AMPc. Esta dualidade de acontecimentos está provavelmente relacionada com a dualidade da própria psicose maníaco-depressiva.

Fosfoinositol (PI)

O lítio tem influência ao nível do ciclo do fosfoinositol, o qual regula várias funções celulares mediadas pela mobilização intracelular de cálcio e pela actividade da proteína quinase C ⁷.

Em indivíduos maníaco-depressivos verifica-se um aumento ao nível de diversos parâmetros: sensibilidade à acumulação de fosfoinositol, actividade da quinase C, quantidade de cálcio intracelular e resposta ao mesmo.

O lítio inibe várias fosfatases, sendo particularmente importante a inibição da monofosfatase. Esta enzima converte o inositol monofosfato (IP1) em inositol, pelo que a sua inibição provoca um aumento de inositol monofosfato e um decréscimo de inositol. Níveis baixos de inositol podem comprometer a nova síntese de fosfoinositol e reduzir a resposta do receptor à estimulação, redução esta que leva a um efeito anti-maníaco ⁷.

e) *Glândulas endócrinas*

O tratamento com lítio provoca uma alteração transitória da função tiroideana. Pode haver uma diminuição dos níveis das hormonas tiroideias, sendo necessário proceder à sua compensação.

A administração medicamentosa de lítio é a que mais frequentemente causa bócio, provavelmente devido a um abaixamento das hormonas tiroideias e a um aumento da sensibilidade desta glândula à Hormona Estimuladora da Tiróide (TSH - Thyroid Stimulating Hormone). Verifica-se incidência de bócio em 4% a 60% dos pacientes sujeitos a tratamento com lítio, embora sem repercussão clínica na maioria dos casos. Constata-se também uma correlação entre a terapêutica com lítio e a ocorrência de hipotiroidismo, verificando-se hipotiroidismo clínico em 3,4% a 42% dos pacientes sujeitos a terapêutica com lítio e hipotiroidismo subclínico em 10% a 19% dos casos.

f) *Outras influências*

Para além dos mecanismos acima mencionados, o lítio provoca uma vasta gama de outros efeitos biológicos. A sua influência faz-se sentir a nível do metabolismo de carboidratos, ácidos gordos e prostaglandinas, da secreção da Hormona Antidiurética (ADH - Antidiuretic Hormone) e do sistema imunitário ⁷.

Terapêutica do lítio

a) *Aspectos práticos do uso do lítio*

O lítio é usado na forma de carbonato de lítio, com os nomes *Eskalith*, *Lithane*, *Lithonate* e outros ⁴. Usa-se em 4 contextos clínicos gerais: controlar a psicopatologia aguda e franca (como na agitação maníaca psicótica); modificar sintomas clínicos contínuos mais leves ou frequentes, mas episódicos (como a depressão crónica ou a irritabilidade episódica); estabelecer uma manutenção profiláctica nos casos bipolares; acentuar os efeitos dos antidepressivos em pacientes com um transtorno unipolar depressivo maior.

Uma característica única da terapêutica com lítio é que, para além de suprimir os sintomas de desordens maníacas como fazem as drogas antipsicóticas, também atenua a doença ³. Deste modo, na terapêutica antimaníaca com lítio consideram-se duas fases: na primeira pretende-se controlar o estado maníaco agudo, na segunda o objectivo é manter estável o comportamento do doente ³.

Geralmente decorre um período de cinco a dez dias desde o início do tratamento até que se observem os primeiros efeitos antimaníacos. Consequentemente, como as drogas antipsicóticas (clorpromazina, haloperidol...) exercem um efeito calmante mais rápido, elas são frequentemente administradas juntamente com lítio no tratamento de doentes com mania extrema. Quando se considera que o comportamento do doente está controlado, o antipsicótico é retirado e a terapêutica prossegue apenas com o lítio ³.

É necessário dosar a quantidade de lítio no sangue pois é a única maneira de saber a sua dose ideal ¹⁰. Na dosagem correcta não altera a consciência, não dá sonolência e é inócuo aos doentes não maníacos e não depressivos. Deve-se manter a mesma quantidade de sal na alimentação ao longo do tratamento, de modo a poder haver uma estabilização do lítio no organismo.⁹

b) Efeitos secundários

A maioria dos efeitos secundários (tabela II) são transitórios e desaparecem com a continuação do tratamento, à excepção do tremor das mãos.

O lítio é contra-indicado para doentes com disfunções renais, cardíacas ou quaisquer condições físicas que possam limitar a tolerância do doente à introdução de iões lítio ao organismo. Por exemplo, durante a gravidez o lítio tem efeitos teratogénicos, podendo causar fenda palatina e anomalias cardiovasculares no feto. O lítio é excretado no leite materno, pelo que as mães sujeitas a estes tratamentos devem evitar amamentar os filhos ⁵.

Tabela II: Classificação dos efeitos adversos do lítio

Efeitos gerais	Toxicidade aguda	Toxicidade crónica
*Náuseas	Vómitos persistentes	Hipotiroidismo
*Vómitos	Diarreia incontrolável	Hiperparatiroidismo
*Diarreia	Fraqueza muscular	Hipercalcémia
*Anorexia	Tremor intenso	Hipermagnesémia
Poliúria	Hiperactividade dos reflexos	Nefrite intersticial
<i>Polidipsia</i>	tendonais	Atrofia e fibrose renal
Tremor das mãos	Disartria	Aumento do açúcar no sangue
Aumento de peso	Letargia	Síndrome de <i>diabetes insipidus</i>
Edema	Sonolência	Aumento de glóbulos brancos
Insónia	Apoplexia	Problemas dermatológicos
	Coma	
	Morte	

*estes sintomas devem-se à irritação do tracto gastrointestinal e variam de acordo com a dose administrada

c) Toxicidade

A gravidade de uma intoxicação por lítio depende de 3 factores: o pico de concentração sérica de lítio, a duração da intoxicação e a tolerância individual. A toxicidade relaciona-se com a concentração de lítio no soro, pelo que esta deve ser monitorizada durante o tratamento com o lítio (2x por semana). Doze horas após a ingestão de lítio, concentrações séricas de 1,2 a 1,5 mmol/L podem representar perigo. Acima de 1,5mmol/L sofre risco de intoxicação. Os primeiros sintomas de uma intoxicação são: diarreia, vómitos, apatia, falta de energia, pernas fracas, sonolência, letargia, dificuldades em falar, tremores irregulares, fraqueza muscular, dores nos braços e nas pernas e ataxia. Estes sintomas, apesar de não significarem risco de vida, são desconfortáveis e indicam a eminência de problemas mais graves⁴. Deve-se neste caso suspender a terapêutica e, tomar grandes quantidades de água e ingerir bastante sal. Quando os níveis de lítio atingem cerca de 2,5 mmol/L, a intoxicação caracteriza-se por rigidez muscular, hiperactividade nos reflexos dos tendões e ataques epilépticos. Em casos de intoxicações mais graves deve proceder-se a lavagem gástrica, diurese ou mesmo hemodiálise.

d) Interações com outras drogas

A interacção do carbonato de lítio com outras drogas deve-se essencialmente ao facto da excreção renal do lítio ser sensível a alterações no balanço do sódio (a depleção de sódio tende a produzir retenção de lítio) e à existência de drogas que aumentam a toxicidade do lítio no sistema nervoso central (tabela III).

Tabela III: Interações medicamentosas clinicamente documentadas

Droga	Interação	Observações
Diuréticos (sobretudo tiazídicos)	Previsível	Excreção diminuída de lítio devido ao aumento da depleção de sódio e da absorção tubular de lítio. A Furosemida tem menor possibilidade de produzir este efeito.
Antiinflamatórios não esteroides	Não estabelecida	Redução da excreção renal de lítio (excepto com o Sulindac). A Indometacina reduz a excreção de lítio provavelmente por inibição de prostaglandinas.
Haloperidol	Altamente previsível	Casos ocasionais de neurotoxicidade em pacientes maníacos, sobretudo com grandes doses de uma das drogas ou de ambas.
Inibidores da ECA	Não estabelecida	Redução da depuração renal de lítio e aumento dos seus efeitos.
Metildopa	Não estabelecida	Aumento da probabilidade de toxicidade do lítio no sistema nervoso central (SNC). Deve-se então ajustar a dose de lítio ou substituir a metildopa por outro anti-hipertensivo.
Teofilina	Previsível	Aumento da excreção renal de lítio e redução dos seus efeitos.

e) *Resposta clínica*

Em 80% dos casos a Terapêutica com lítio funciona na totalidade e em 20% apenas aumenta o intervalo entre as fases e reduz a sua intensidade. Geralmente considera-se ineficaz no tratamento de estados depressivos unipolares agudos. Não existe uma relação linear entre a resposta terapêutica ótima e a concentração de lítio no plasma. No entanto, considera-se o intervalo de 1,0 a 1,2 mmol/L (12 horas após dose oral) como a concentração ótima para fins terapêuticos.

f) *Medicações alternativas ao lítio*

Não existe ainda uma verdadeira alternativa ao lítio ⁷. De um modo geral a substituição de lítio por outro tipo de medicamento só se justifica para doentes resistentes a esta terapêutica, como é o caso daqueles que sofrem de transtornos bipolares de ciclos rápidos ⁷. Com fins profiláticos também se usa: ácido valpróico, valproato de sódio, lamotrigina, gabapentina e topiramato ¹⁰. Para estados depressivos recomendam-se geralmente drogas antidepressivas tricíclicas e Terapia Electroconvulsiva (ECT – Electroconvulsive Therapy) em estados mais graves ³. Em estados maníacos podem utilizar-se clonidina, lorazepam, clonazepam, verapamil e também ECT ⁷. Como estabilizadores de humor, pode recorrer-se a carbamazepina, valproato e clonazepam. Estes usam-se como antiepiléticos e em desordens psiquiátricas. São geralmente usados como alternativa ao lítio, mas estudos recentes sugerem que se podem utilizar como medicamentos de primeira escolha ⁶.

Outras utilizações do lítio

Tabela IV: Outras áreas de aplicação do lítio

Metalurgia	Desgaseificante e agente de refinação de metais fundidos; ligas de cálcio e lítio usadas na purificação do cobre; aumenta a força de tracção e resistência à corrosão de ligas de alumínio ¹
Aeronáutica	Uso de LiOH na absorção de CO ₂ em submarinos e veículos espaciais
Sistemas de ar condicionado	LiCl é usado para regular a humidade do ar ¹
Cerâmica e vidro	Manufactura de cerâmica, vidro e polimentos vidrados; LiF é usado na construção de prismas de espectrofotómetros de infra-vermelho e no fabrico de esmalte ¹
Síntese química	Excitantes; lubrificantes e síntese orgânica em particular de hidretos complexos de alumínio e boro
Terapêutica	Tratamento de gota; estimulação de resposta imunitária; tratamento de dermatites seborreicas; inibição da replicação do herpes e do adenovirus quando em grandes concentrações ⁸ . Poderá ser útil: no tratamento de doenças autoimunes; como adjuvante no tratamento da SIDA em doentes sujeitos a terapia antiviral; o uso de LiCl e LiGLA para efeitos antitumorais ⁸

Glossário

Apoplexia: Designação genérica de afecções produzidas pela formação rápida de um derrame sanguíneo ou seroso no interior de um órgão

Ataxia: Falta de coordenação dos movimentos voluntários

Bócio: Doença que se caracteriza pelo aumento do volume da tireóide e consequentemente da parte anterior do pescoço, devido à subprodução ou superprodução da hormona tiroideia

Clearance: Volume de plasma do qual uma determinada substância é completamente removida num dado espaço de tempo. clearance de uma substância é igual á massa dessa substância por unidade de tempo sobre a concentração dessa substância no plasma

Disartria: Dificuldade na pronuncia e articulação de palavras

Hipercalcémia: Concentração plasmática do ião cálcio anormalmente elevada

Hipermagnesémia: Concentração plasmática do ião magnésio anormalmente elevada

Hiperparatiroidismo: Actividade excessiva da glândula paratiróide

Hipotiroidismo: Actividade diminuída da glândula tireóide

Nefrite: Inflamação aguda ou crónica dos nefrónios

Noradrenalina: Amina biogénica, catecolamina, neurotransmissor dos terminais pós-ganglionares sinápticos

Polidipsia: Sensação exagerada de sede

Poliúria: Excreção muito abundante de urina

Serotonina: Também denominada por 5-hidroxitriptamina ou 5-HT. Amina biogénica, neurotransmissor

Sinapses: Região de contacto entre dois neurónios, através da qual passam impulsos nervosos

Referências

1. Mellor's Modern Inorganic Chemistry; Longmans; London; 1967; 608-611
2. <http://www.if.ufrj.br/teaching/elem/e00300.html>, Instituto de Física da Universidade federal do Rio de Janeiro
3. Wang, Richard; Practical Drug Therapy; J B Lippincott Company; Philadelphia, Toronto; 1979; 105-106
4. Burtis, Carl A., Ashwood, Edward R.; Tietz Textbook of Clinical Chemistry; W B Saunders Company; 2ª edição; USA; 1994; 1138-1139
5. Katcher, Brian, Young, Lloyd Yee, Kimble, Mary Anne; Applied Therapeutics - The Clinical use of Drugs; Applied Therapeutics, Inc.; 3ª edição; San Francisco; 1983; 1033 (tabela adaptada), 1036
6. Kaplan, Lawrence A.; PESCE, Amadeo J.; Clinical Chemistry - Theory, Analysis, Correlation; Mosby; 3ª edição; 1996; 846, 1107
7. Feldman, Robert, Meyer, Jerrold, Quenzer, Linda; Principles of Neuropsychopharmacology; Sinauer Associates Inc. Publishers, Massachussetts; 1997; Pg. 853-859.
8. Birch, Nicholas J.; Inorganic Pharmacology of Lithium; Chem. Rev. 1999; Vol. 99, N° 9; American Chemical Society; 2666, 2669-2670, 2675-2676
9. http://www.jornaldepsiquiatria.com.br/bl8_baggio.html , Marco Aurélio Baggio
10. <http://www.mentalhelp.com/lítio.htm>, 2001, Dr. Rubens Pitliu, 5 de Maio de 2001

Outras referências

1. Silva, J. Fraústo da; Williams, R. J.P.; The Biological Chemistry of the Elements; Clarendon Press; Oxford; 1991
2. [.http://www.mentalhealth.com/fr30.html](http://www.mentalhealth.com/fr30.html), 2001, Philip W. Long, M.D.
3. http://www.transtornosdohumor.med.br/psicoterapicos_euro/resenha/, 2000
4. <http://www.ampnet.org.br/ampnet/artigos/3/3/htm>, IPSEMG - Hospital Psiquiátrico de Minas Gerais, Cláudia Hara, Andrea Luiza Vieira e Fábio Lopes Rocha