UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em
Toxicologia

SALIVA COMO AMOSTRA PARA O
CONTROLE TERAPÊUTICO DO LÍTIO

MIRIAM MEYER PASSARELLI

Tese para obtenção do grau de
DOUTOR

Orientador:

Prof. Dr. ESTER DE CAMARGO
FONSECA MORAES

São Paulo
1987

A Profa. Dra. ESTER DE CAMARGO
FONSECA MORAES, pelo apoio e
orientação deste trabalho, meu
reconhecimento e gratidão.

Aos meus filhos MATEUS e
ANDRÉ , com carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. RICARDO A. MORENO e Dra. LÚCIA MACIEL , do GRUDA (Grupo de Distúrbios Afetivos) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cujo apoio foi decisivo na elaboração do presente trabalho;

Ao Prof. Dr. VALENTIM GENTIL FILHO , pela solicitude, interesse e sugestões;

Ao Prof. Dr. GÜNTER HOXTER , pelo auxílio inestimável no estudo estatístico dos resultados;

A Profa. Dra. MARIA ELISA P.B. DE SIQUEIRA pela amizade e ensinamentos;

Ao CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, pela concessão da bolsa de estudos;

A ZILDA N.R. BAPTISTA , pela colaboração no estudo estatístico dos resultados;

A MOEMA R. DOS SANTOS , pela ajuda prestada na normalização bibliográfica;

A URÂNIA MARIA I. DE AVILA , pela presteza e eficiência no trabalho datilográfico;

Aos colegas, professores, funcionários e amigos da Disciplina de Toxicologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, que forneceram a infra-estrutura para a realização deste trabalho.

SUMARIO

	pg.
1. Introdução.....	1
2. O lítio e seu uso como medicamento.....	6
2.1. Aspectos farmacológicos do lítio.....	12
2.2. Aspectos toxicológicos.....	22
2.3. Controle terapêutico do lítio.....	31
3. Proposição.....	35
4. Material e Métodos.....	36
4.1. Material.....	36
4.1.1. Soluções-padrão de lítio.....	36
4.1.2. Aparelhos e Acessórios.....	36
4.1.3. Amostras.....	36
4.2. Método	37
4.2.1. Estabelecimento das condições analíticas adequadas para a determinação quantitativa do lítio.....	37
4.2.1.1. Colheita das amostras.....	37
4.2.1.2. Técnica analítica.....	38
4.2.1.3. Determinação da linearidade.....	40
4.2.1.4. Determinação da sensibilidade.....	40
4.2.1.5. Determinação do limite de detecção.	40
4.2.1.6. Determinação da precisão.....	41
4.2.1.7. Avaliação da exatidão.....	41

	pg.
4.2.2. Aplicação do método padronizado para determinação de lítio em amostras de soro e saliva de pacientes em tratamento.....	41
4.2.2.1. Determinação dos teores de lítio nas amostras.....	42
4.2.2.2. Determinação da razão de concentração do lítio na saliva e no soro.....	44
4.2.2.3. Tratamento estatístico.....	44
5. Resultados.....	46
5.1. Resultado da padronização do método de deter- minação de lítio nas amostras dentro das con- dições estabelecidas.....	46
5.1.1. Linearidade.....	46
5.1.2. Sensibilidade.....	46
5.1.3. Limite de detecção.....	46
5.1.4. Avaliação da precisão.....	46
5.1.5. Avaliação da exatidão.....	48
5.1.6. Resultado da variação da concentração de lítio em duas amostras consecutivas de saliva.....	48
5.2. Resultados das determinações de lítio em amos- tras de soro e saliva de pacientes sob lítio- terapia.....	49

	pg.
5.3. Tratamento estatístico dos resultados.....	49
5.3.1. Correlação entre a dose do medicamento e a razão das concentrações na saliva e no soro (sa/so).....	49
5.3.2. Análise de variância das razões sa/so.....	53
5.3.3. Correlação entre a concentração de lítio na saliva e no soro, interpacientes (Grupo I).....	55
5.3.4. Correlação entre as concentrações de lítio na saliva e no soro, intrapacientes (Grupo II).....	55
5.3.5. Resultados das concentrações de lítio no soro estimadas a partir das concentrações na saliva.....	59
6. Discussão dos Resultados.....	61
7. Conclusões.....	73
8. Referências Bibliográficas.....	75

"É de alguma forma surpreendente e fascinante que um simples sal, um íon, um extrato de rocha, seja capaz de alterar uma propriedade efêmera e sutil da mente que é o humor. As pessoas, estão mais acostumadas à idéia que os estados de sentimentos são afetados por substâncias orgânicas mais complexas, como o ópio, a marijuana, cocaína e o álcool. A simplicidade físico-química do lítio estimula a esperança que ele possa fornecer a luz para esclarecer a base neurológica do humor".

(TOSTESON, D.C. - Sci. Am., 244: 130-7, 1981)

1. INTRODUÇÃO

O lítio foi descoberto em 1817 por ARFWEDSON, isolado do mineral petalita, e seu nome é derivado da palavra grega "LITHOS", que quer dizer pedra¹³².

GARROD, em 1859, introduziu o uso de sais de lítio na Medicina para o tratamento da gota, baseado na observação, "in vitro", que cálculos de ácido úrico se dissolviam em soluções salinas de lítio, portanto, este deveria ter caráter uricosúrico¹⁸. A idéia de GARROD permaneceu em voga por muitos anos, mesmo depois de outros investigadores mostrarem que o lítio não dissolvia sais de ácido úrico "in vivo"¹⁶¹.

No final do século XIX, LANGE argumentava que várias doenças de caráter periódico como a gota, enxaqueca, epilepsia e, principalmente a depressão periódica, eram causadas por um aumento na concentração sanguínea de ácido úrico. Para o tratamento dessas enfermidades ele recomendava a "alcalinização", que era alcançada pela administração, por longo tempo, de um remédio contendo entre outras substâncias, carbonato de lítio. Anos mais tarde, o próprio LANGE admitiu que a eficácia do tratamento era duvidosa, a não ser para as depressões periódicas onde seu valor era inquestionável⁶.

No início do século XX o brometo de lítio foi indicado como sedativo e antiepiléptico. Nesta época foi demonstrada a propriedade hipnótica do íon brometo, mas a possibilidade de alguma ação farmacológica do íon lítio, em si, não foi considerada¹⁸.

No final da década dos anos 40, foi indicado o uso de solução de cloreto de lítio a 25%, como substituto do sal

de cozinha, com o intuito de melhorar o sabor dos alimentos em dietas com baixo teor de cloreto de sódio. Esse uso foi proibido nos Estados Unidos, após a ocorrência de algumas intoxicações fatais^{6, 34}. Justamente nessas condições, quando o consumo do sódio é diminuído, há um aumento da reabsorção renal do íon lítio⁶⁴.

TALBOTT tentou defender o emprego do cloreto de lítio como substituto do cloreto de sódio, propondo que seu uso seria seguro, se a concentração plasmática do cátion nunca excedesse a 1 mmol/L, afirmando que 12 mmoles (500 mg de LiCl) por dia, seriam suficientes para dar sabor aos alimentos¹⁶².

Paralelamente, na Austrália, em 1949, CADE por acaso descobriu a ação sedativa dos sais de lítio, quando administrado a cobaias. CADE especulou se esse efeito calmante do lítio sobre as cobaias poderia ser repetido em seres humanos. Iniciou o estudo administrando o composto por via oral a um homem de 51 anos, que estava hospitalizado em estado de mania crônica há cinco anos. Após cinco dias de tratamento o paciente mostrou melhora acentuada e decorridos dois meses foi capaz de deixar o hospital e reassumir o trabalho enquanto permanecia sob litioterapia¹⁶⁶.

Após completar seus estudos, na ignorância do insucesso da experiência americana, CADE publicou seus resultados em uma revista pouco divulgada fora de seu país, a Austrália¹⁶⁶. Além disso, CADE, era um psiquiatra desconhecido que trabalhava num obscuro e pequeno hospital de saúde mental. Afortunadamente porém, seu trabalho despertou o interesse de um pequeno número de

psiquiatras europeus, particularmente de SCHOU, da Universidade de Aarhus (Dinamarca) que começou a utilizar o lítio de maneira controlada. Inicialmente, trabalhou com um pequeno grupo de pacientes^{136,142} e, a partir daí, realizou um exaustivo e minucioso trabalho sobre a ação terapêutica do lítio.

No início da década de 60, o lítio foi aceito como tratamento de escolha para a mania, na Austrália e na maior parte da Europa. Por causa da desastrosa experiência dos médicos americanos, o lítio só foi aprovado pela "Food and Drug Administration", nos Estados Unidos, em 1970¹⁶¹.

No Brasil, a história do lítio é diferente da de outros medicamentos, pois seu uso se deve à iniciativa individual de alguns médicos e não a interesse industrial, pois o carbonato de lítio sendo quimicamente simples, não pode ser patenteado e com isso oferece pequena margem de lucro⁵⁸.

Afora algumas experiências pioneiras realizadas nas décadas de 50 e 60, o uso do lítio no Brasil só começou a tomar impulso a partir de 1970, após ter sido permitido nos Estados Unidos⁵⁸. Nos dias de hoje, a utilização de sais de lítio está cada vez mais difundida entre nós, principalmente nos grandes centros. Todavia, ainda está longe do razoável pois ainda não dispõe o país, de ambulatorios e clínicas de lítio para atender os mais de 100.000 pacientes com doenças afetivas que poderiam ser tratados⁵⁸. Em 1983, foi realizado um "Simpósio Brasileiro sobre o lítio" que certamente deve ter contribuído para que um maior interesse pela litioterapia tivesse surgido, além de promover o intercâmbio de informações entre os

psiquiatras, favorecendo assim o reconhecimento das vantagens do tratamento, de eficácia comprovada em distúrbios afetivos e permitindo que um maior número de pacientes dele venha se beneficiando ^{148,149,150,151}.

A litioterapia, contudo, deve ser bem controlada, pois o próprio CADE, em 1949, reconheceu a necessidade de se administrar doses individualizadas do medicamento. Seu procedimento era aumentar a dose até que sinais e sintomas de intoxicação aparecessem e, então, reduzi-la até que o quadro de mania reaparecesse, prescrevendo, em seguida, um novo aumento da dose ⁵. A concentração plasmática como um parâmetro de controle, foi proposta, prematuramente, por TALBOTT ¹⁶², em 1950, em uma época na qual o conhecimento referente à farmacocinética era ainda muito limitado. Tal procedimento foi sugerido, também, por SCHOU ¹⁴², embora a correlação entre a concentração plasmática e os efeitos farmacológicos não tivesse sido demonstrada. A determinação da concentração sérica do lítio foi considerada como de utilidade duvidosa nos anos 50 e 60. Nos últimos anos, porém, a necessidade de controle terapêutico do lítio vem sendo gradualmente reconhecida ^{3,54}, desde que realizado dentro das condições impostas pela sua farmacocinética.

A partir da observação que as concentrações do lítio na saliva são, freqüentemente, proporcionais às do plasma, o uso dessa amostra tem sido preconizado, seja para o controle, seja para estudos farmacocinéticos ³⁶. Alguns argumentos falam a favor da utilização da saliva: a amostra pode ser colhida por técnicas não invasivas; várias colheitas podem ser feitas sem o

desconforto do paciente; irritação cutânea e risco de infecção são evitados e, em se tratando de pacientes idosos e crianças, essa alternativa oferece mais vantagens. Além disso, o próprio paciente poderia colher a amostra, desde que bem orientado, enviando-as para os grandes centros quando residentes em cidades afastadas.

A distribuição do lítio entre o plasma e a saliva foi demonstrada pela primeira vez por GOOD, em gatos, que encontrou uma concentração maior na saliva⁵⁹. Ele é o melhor exemplo conhecido de fármaco ativamente secretado na saliva, onde sua concentração é cerca de duas a três vezes mais elevada que a do plasma⁷⁷.

Todavia, apesar de vários autores sugerirem a possibilidade do uso da saliva como alternativa para controle da litioterapia, para outros, ainda restam dúvidas a este respeito. Este fato chamou nossa atenção, frente ao interesse de padronizar as condições adequadas para o controle terapêutico do lítio. Assim sendo, na ausência de qualquer informação, entre nós, referente ao emprego da saliva como amostra, o presente trabalho foi delineado no sentido de verificar qual a relação entre os valores do fármaco nela encontrados e os do plasma e, ainda, em que condições tal amostra pode ser utilizada para o acompanhamento da litioterapia.

2. O LÍTIO E SEU USO COMO MEDICAMENTO

O lítio (Li) é o mais leve dos metais. Seu número atômico é 3 e seu peso atômico é 6,941. Há dois isótopos estáveis ${}^6\text{Li}$ e ${}^7\text{Li}$, e três radiativos, ${}^5\text{Li}$, ${}^8\text{Li}$ e ${}^9\text{Li}$ ⁹⁹.

O lítio pertence ao grupo dos metais alcalinos (grupo I A da Tabela Periódica) assemelhando-se ao Na e K em várias propriedades.

O raio iônico do Li^+ (0,60 Å) e o seu potencial de ionização fazem com que tenha propriedades semelhantes ao Ca^{++} e Mg^{++} ⁴³. Em termos de potencial iônico, o lítio lembra o cálcio e, em termos de raio iônico, é semelhante ao magnésio⁴⁷.

O cloreto de lítio, o mais solúvel dos cloretos alcalinos, é fortemente higroscópico e tem tendência a formar hidratos. Já o fluoreto, o carbonato e o fosfato, têm solubilidade baixa⁹⁹. O urato de lítio é o mais solúvel dos uratos.

O lítio torna a chama do fotômetro vermelha e seu espectro de emissão é dominado por uma forte e estreita linha a 670,8 nm¹³².

O metal puro nunca ocorre na natureza, aparece somente na forma de sais¹³². No ambiente, o lítio está presente nos solos em teores que variam de traços a 100 mg/Kg. Ocorre universalmente em diminutas quantidades na água, vegetais e alimentos de origem animal. Calcula-se que a dose diária ingerida na dieta de adulto seja de cerca de 100 µg (variando de 54 a 160 µg)¹⁶⁹.

O lítio, na forma iônica, existe em traços em todas as frações do organismo humano mas seu eventual papel fisiológico é ainda desconhecido. A concentração sérica normal é da ordem de 10 a 40µg/L (0,0014 a 0,0055 mmol/L) ⁴⁷.

O lítio e seus compostos têm inúmeras aplicações industriais, como na fabricação de ligas metálicas, como aditivos de lubrificantes, na produção de vidro, na indústria de borracha, etc, além de seu uso como medicamento ^{99,169}.

Problemas relacionados com a exposição ocupacional são resultado, principalmente, de efeitos tóxicos locais, relacionados ao emprego de hidreto de lítio ⁴⁷.

Efeitos decorrentes da exposição ambiental não têm sido reportados e, provavelmente, não existam. O lítio é fitotóxico em concentrações elevadas ¹⁶⁹.

Os primeiros sais empregados na terapêutica foram o citrato e o carbonato, mas devido a distúrbios digestivos causados pelo citrato, foi dada preferência ao uso do carbonato. Os sais mais utilizados nos medicamentos são o carbonato, o sulfato, o acetato, o gliconato e o glutamato. Neles, a concentração do lítio é, logicamente, variável; assim, 1 mmol de lítio é encontrado em 37mg de carbonato e em 210mg de gliconato ⁸⁹.

O sal mais usado em todo mundo, na terapêutica, é indubitavelmente, o carbonato de lítio ³⁷.

No Brasil as especialidades farmacêuticas existentes são: Carbolin[®] e Carbolitium[®] (carbonatos) e Mercinal[®] (iodeto).

Desde sua introdução em psiquiatria, o lítio mostrou-se eficaz no tratamento e "prevenção" da mania, podendo substituir neurolépticos, como a clorpromazina, e a terapia eletroconvulsiva, no tratamento da psicose maníaco-depressiva (PMD)⁵⁰.

Mania é definida como "um ou mais períodos distintos no qual predomina um humor muito exaltado ou uma irritação que não podem estar relacionados com a intoxicação por álcool ou por outra droga. O período de doença precisa ser perfeitamente distinto da função normal e persistir por, pelo menos, uma semana"⁵⁰.

Na psicose maníaco-depressiva bipolar os pacientes apresentam episódios de mania, alternadas ou não com fases depressivas; na forma unipolar da PMD os pacientes sofrem exclusivamente de depressão¹⁸.

O lítio exerce duas ações principais: uma terapêutica, outra profilática. A ação terapêutica diz respeito aos efeitos do medicamento no alívio ou na abolição dos sintomas, enquanto a profilática se refere à prevenção de uma nova fase da doença no paciente assintomático. Há autores que criticam a expressão "ação profilática" e advogam o uso do termo "tratamento de manutenção"¹⁷².

O aspecto clínico mais importante do lítio é, sem dúvida, sua habilidade de prevenir recorrência de episódios maníacos e depressivos. Este fato revolucionou o tratamento da doença maníaco-depressiva e introduziu na psiquiatria o conceito de "psicofarmacologia profilática"¹²⁸.

O carbonato de lítio é correntemente usado como antimaníaco, antidepressivo e na estabilização do humor.

As propriedades antimaníacas do lítio estão bem estabelecidas e baseadas em vários estudos; por eles fica comprovado, claramente ser o lítio superior ao placebo ^{60,61,142}. A maioria deles mostra que o lítio é mais eficaz nos sintomas mais específicos da mania, isto é, distúrbios de pensamento e humor ¹²⁸. A clorpromazina, parece ser superior ao lítio no que diz respeito ao controle inicial do comportamento em pacientes muito agitados, mas, ao final de três semanas os dois fármacos são igualmente efetivos ¹²⁰.

Não há, atualmente, maiores estudos sistemáticos da combinação de neurolépticos e lítio no tratamento da mania aguda, embora na clínica tal combinação seja freqüentemente usada no início do tratamento. Uma vez sob controle a mania, o neuroléptico, em geral, é reduzido após alguns dias ¹²⁸.

Dada a maior especificidade, a menor incidência de efeitos indesejáveis, como sedação, e ao efeito profilático, o lítio torna-se o agente terapêutico de primeira escolha em casos de mania ¹⁷².

O efeito antidepressivo do lítio não está totalmente definido. Os estudos iniciais sugeriam que ele não era efetivo como antidepressor ^{65,108}; estudos posteriores demonstraram um efeito moderado, mas impreciso ^{51,160}. GOODWIN e col. foram os primeiros a demonstrar inequivocamente o efeito antidepressor do lítio em pacientes bipolares deprimidos. Depressões recorrentes

parecem responder bem ao lítio independente de haver histórico de mania ou não¹²⁸.

A possibilidade de aparecer uma hipomania, ou mania induzida pelos antidepressores tricíclicos ou por inibidores da monoaminoxidase e, a probabilidade de que os tricíclicos possam acelerar os períodos de mania e depressão em pacientes com histórico cíclico de distúrbios afetivos, fazem o lítio ser mais adequado como antidepressor, neste caso¹²⁸. Ele pode ser, também, de valiosa ajuda em associação com outros antidepressores no tratamento da depressão unipolar¹³⁴.

Após vários estudos^{11,119,121}, a ação profilática do lítio nas doenças afetivas ficou bem estabelecida. Estes mostraram que o lítio era mais eficiente na prevenção de fases maníacas, enquanto, no caso das fases depressivas a ação era um pouco menor, pois essas reapareciam, às vezes, apesar do tratamento, se bem que com menor intensidade. Toda evidência colhida até o presente mostra que ele é igualmente eficiente como profilático nas depressões bipolar e unipolar, e superior aos tricíclicos em ambos os casos^{134,172}.

O diagnóstico clínico correto é crucial na terapia com o lítio, desde que ele é mais eficaz em alguns subgrupos de pacientes com distúrbios afetivos que em outros. Dificuldades em reconhecer estes subgrupos podem contribuir significativamente para as discrepâncias observadas entre os resultados de diferentes estudos realizados com o medicamento⁴³.

Embora, a maioria dos pacientes com distúrbios afetivos recorrentes, se beneficiem com o tratamento de

manutenção da litioterapia, cerca de 15% não respondem ao tratamento. Prever e entender esta resposta é uma das questões sem solução na "profilaxia" do lítio. Há vários estudos tentando mostrar indicadores biológicos, mas nada está plenamente comprovado^{35,57,73,94,118}.

A introdução do lítio na psiquiatria levou a um aumento na pesquisa de aspectos bioquímicos dos distúrbios mentais, assim como enfatizou a importância do diagnóstico diferencial em psiquiatria⁵⁰.

A ação terapêutica do lítio em outras situações ainda é discutida. O sucesso do lítio nas desordens afetivas resultou no emprego experimental do medicamento em diversas doenças e distúrbios psiquiátricos, desde os transtornos de conduta em crianças até a agressividade em prisioneiros¹⁷². Outras indicações em psiquiatria foram revistas por SCHOU¹³⁷, sugerindo seu uso em distúrbios esquizoafetivos recorrentes, instabilidade emocional em crianças e adolescentes, agressividade impulsiva patológica, síndrome de tensão pré-menstrual, alcoolismo⁷⁶, dependência à drogas e distúrbios afetivos de origem na síndrome cerebral orgânica.

Vários usos não psiquiátricos foram, também, tentados como: distúrbios de movimentos, hipertireoidismo, granulocitopenia, doença de Menière, vômito cíclico, enxaqueca, secreção indevida do hormônio antidiurético, etc.^{50,89,100,138,158}. Apesar das múltiplas indicações potenciais e dos inúmeros ensaios realizados, parece que o campo de ação farmacológica do lítio se resume essencialmente ao das doenças mentais⁸⁹.

2.1. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DO LÍTIO

De maneira geral o lítio é administrado na forma de cápsulas ou de comprimidos convencionais ou de liberação lenta. No Brasil o sal disponível comercialmente é o carbonato de lítio (Li_2CO_3) na forma de comprimidos convencionais.

Na prática médica não se administra e, provavelmente, nunca se administrará o lítio por outra via que não a oral; seu baixo índice terapêutico impede a administração parenteral e a irritação local torna impraticável a aplicação retal³.

As observações clínicas indicam que há grande diferença entre as doses necessárias para atingir os níveis terapêuticos, em diferentes pacientes, pois a dose diária requerida para o tratamento, ou prevenção, varia de 10 a 40 mmol de lítio (70mg a 280mg)⁵⁵. No tratamento de manutenção recomenda-se utilizar a dose diária dividida em duas ou mais vezes, para se evitar picos séricos elevados. As diferenças de doses e regimes de dosagem são decorrentes de fatores relacionados com a excreção renal, e com a variedade de especialidades farmacêuticas comercializadas^{49,79}.

Com pequenas variações, dependendo do sal de lítio, a absorção é rápida e total pelo trato gastrointestinal (TGI)⁷.

Quando administrado por via oral, como solução diluída de cloreto de lítio (24mmol LiCl /300mL de água), o íon lítio (Li^+) é rápida e completamente absorvido em toda

extensão do TGI. Isto foi confirmado em experimentos usando comprimidos com revestimento entérico e pela administração de supositórios, por via retal⁷.

Se o medicamento for administrado na forma de comprimidos, a velocidade de absorção dependerá da velocidade de desintegração e dissolução na luz do TGI. Os comprimidos convencionais são mais influenciados pelas condições no TGI, enquanto os comprimidos de liberação lenta apresentam curvas de absorção uniformes como as da solução de LiCl. Assim, estes comprimidos não apresentam um pico de concentração sérica, tão elevado como ocorre com os convencionais, após cada tomada⁷.

A absorção do lítio, em geral, não é alterada se o medicamento for tomado com as refeições. Em jejum, ao contrário, pode haver uma diminuição da absorção nas formas de liberação lenta, devido ao trânsito mais rápido pelo TGI^{7,2}.

Geralmente uma dose de 8mmol (300mg de Li_2CO_3 ou 560mg de citrato de lítio) eleva o nível sérico de Li de 0,2 a 0,4mmol/L^{4,7}.

Após rápida absorção, o Li^+ é distribuído de maneira relativamente lenta, sendo que a distribuição pode ser considerada completa em 6 a 10 horas⁷.

Após administração oral de carbonato de lítio em solução aquosa, o pico plasmático foi atingido dentro de 1 a 2 horas^{6,3}.

O volume aparente de distribuição corresponde a 50-90% do peso corpóreo, ou seja, 0,5 a 0,9L/Kg, com uma acentuada variação interindividual^{5,47,49}.

O íon lítio não se liga às proteínas plasmáticas e nem às teciduais^{7, 42}. Distribue-se por todos os tecidos, mas em velocidades diferentes; SCHOU encontrou que o lítio passa rápido do sangue para os rins, onde atinge o pico de concentração máximo em 15 minutos; de modo mais lento para o fígado, ossos e músculos e muito lentamente para o cérebro. O lítio, como outros íons, penetra de modo lento no cérebro, atingindo o pico máximo em 24 horas⁴¹. Atravessa de maneira fácil a barreira placentária⁸⁹.

O lítio não se distribue de modo uniforme. Após a administração intravenosa única, o acúmulo do fármaco varia de tecido para tecido⁴¹, sendo maior nos ossos, músculos e intestino grosso; intermediário nos rins e cérebro e baixo no fígado, estômago, baço, coração e pulmão. Durante o tratamento profilático, a concentração do lítio na maioria dos tecidos é semelhante à do plasma, embora o elemento se acumule no osso e tireóide¹⁸. No estado de equilíbrio a concentração no líquido céfalo-raquidiano corresponde a 40-50% da concentração plasmática⁴⁷. Existe acúmulo de lítio em certos órgãos endócrinos, após administração aguda e crônica; a concentração é maior na pituitária e tireóide, e menor na glândula adrenal; não foi notado acúmulo nos testículos e ovários¹⁵⁹.

Estudos da distribuição regional nas várias áreas do cérebro, revelaram uma concentração desigual, sendo maior nos gânglios basais e na pituitária e menor na medula espinhal e ponte, isto após administração intravenosa única de cloreto de lítio⁴¹. Após administração crônica intraperitoneal

do mesmo sal, os maiores níveis foram observados no neocortex e putamen, e os mais baixos no cerebelo e matéria branca, como corpo caloso e pendúculo basal; valores intermediários foram encontrados no tálamo, hipotálamo, núcleo septal, giro denteado, hipocampo e substância cinzenta central¹⁰⁵.

A razão para a extrema variação na concentração do lítio nas várias regiões do cérebro ainda não está esclarecida, mas isto pode ser devido às diferentes taxas de penetração e/ou extrusão seletiva através da membrana das células⁴¹.

A concentração intra-eritrocitária é menor que a do plasma, aproximadamente a metade da plasmática, e alguns pesquisadores sugerem que pode haver melhor correlação entre a concentração eritrocitária e a dos neurônios, do que a destes e a plasmática^{42,46,97}. Todavia, BRACCINI & DARCOURT, discordam desse ponto de vista²³.

O íon lítio não sofre biotransformação. A meia-vida biológica de eliminação ($t_{1/2}$) em pacientes com função renal normal varia de 7 a 20 horas durante o dia; a noturna pode ser 2 a 3 vezes maior. A concentração plasmática chega ao equilíbrio em cerca de 2 a 6 dias⁷.

Usando um modelo bicompartimental, aberto, com cinética linear de primeira ordem é possível, com aproximação, simular o perfil dos níveis séricos de lítio num período de 24 horas. Há proporcionalidade entre a dose diária administrada e a área sob a curva sérica^{7,49}. ERLICH e col.⁴² utilizaram um modelo tricompartmental aberto para o estudo da cinética do

lítio.

A principal via de excreção do lítio do organismo é a renal (95%); menos de 2% da quantidade absorvida é excretada via bile. A eliminação pelas fezes é pequena e pode aumentar em casos de diarreia. A perda pelo suor é desprezível a não ser quando a transpiração for excessiva^{7,63}.

Uma fração do lítio é secretada na saliva, sendo cerca de 2 a 3 vezes maior que a do plasma^{63,155,156}. Esta secreção parece se dar por um processo ativo semelhante à do potássio e não é influenciada de maneira acentuada pela dieta^{28,147}. O lítio é secretado no leite, por isso, mães sob litioterapia não devem amamentar.

A taxa de excreção renal é caracterizada por uma depuração do lítio de 10 a 40 mL/min^{5,55}, ou de 15 a 30 mL/min^{47,89}, correspondendo a 20-25% do "clearance" da creatinina. O lítio sofre filtração glomerular, e 70 a 80% do filtrado é reabsorvido. A reabsorção do lítio se realiza pelo mesmo mecanismo que o do sódio, mas varia segundo a região do néfron; assim a maior parte é reabsorvida nos túbulos contornados proximais, pequena parte na alça de Henle e somente em circunstâncias especiais, quando a excreção do sódio for muito baixa, o lítio poderia ser reabsorvido nos túbulos distais^{49,164}. Parece que há um ritmo circadiano na excreção do lítio devido, provavelmente, a uma variação na taxa de filtração glomerular^{42,79}.

Há uma série de fatores que afetam de maneira acentuada a depuração renal do lítio, como: a depleção do sódio, que acarreta sua diminuição; a administração de diuréticos (por

ex. acetazolamida, aminofilina e uréia) que atuam aumentando a reabsorção do sódio a nível proximal e levam a um aumento da depuração renal do lítio, os diuréticos que atuam a nível distal do néfron (por ex. tiazidas, o ácido etacrínico e a furosemida) produzem diminuição do "clearance"⁴⁹. A depuração renal do lítio tende a diminuir com a idade⁸⁹.

As teorias mais antigas associam a mania a um aumento das aminas biogênicas, em particular da norepinefrina e a depressão à sua diminuição^{47,178}; para outros, a desordem maníaco-depressiva decorreria de uma oscilação na sensibilidade de receptores^{27,179}. Há, ainda, a hipótese que a depressão venha de um aumento e a mania de um decréscimo, de funções intracelulares cálcio-dependentes; assim, a mania decorreria do aumento, e algumas depressões, da diminuição do cálcio intracelular⁴⁰.

O mecanismo de ação farmacológica do lítio no organismo, principalmente a nível de sistema nervoso, é obscuro, pois as complexas interações em que ele se envolve dificultam a distinção entre causa e efeito. Como o fármaco interfere em várias funções celulares, são muitas as teorias que tentam elucidar seu mecanismo de ação^{166,178,179}. Todavia, ele deve envolver, pelo menos em parte, a habilidade do lítio em mimetizar outros cátions de importância biológica como Na^+ , K^+ , Ca^{++} e Mg^{++} .

Fisiologicamente, ele pode exercer ação similar, mas não idêntica, a desses íons⁴⁷. Como esses cátions estão intimamente relacionados com a função da membrana celular, tudo faz crer, por analogia, que o lítio também interfere em vários sítios dessa

ultra-estrutura^{103,104} (Fig. 1).

Foi observado que certos pacientes com mania apresentavam um defeito no transporte pela membrana, resultando numa razão de concentração eritrócito-plasma maior do que a de indivíduos normais^{52,97,98}. Estudos realizados em familiares de pessoas com e sem distúrbios afetivos, sugeriram que a redução no contra-transporte sódio-lítio parece ser mais freqüente em parentes de primeiro grau (pais e filhos) de pacientes com distúrbios bipolares, do que em outras pessoas³⁸. A partir desse achado foi aventada a hipótese dessa deficiência no transporte ser um distúrbio hereditário, e que os gens responsáveis por esta expressão, também, comandariam uma pré-disposição para as desordens afetivas^{38,70,112}.

Nos anos 70 a maior parte dos estudos que exploravam o mecanismo de ação do lítio se concentrava sobre o metabolismo de neurotransmissores¹⁷⁸. Assim, ele agiria normalizando a recaptura das aminas biogênicas como norepinefrina, dopamina e serotonina, com um subsequente aumento intraneuronal, que provocaria uma inibição das enzimas que sintetizam os precursores e produtos finais dessas aminas⁴⁷. Atualmente, a ação do lítio sobre o sistema gabaérgico é o mais estudado; estes estudos sugerem que o íon estimularia a atividade funcional dos neurônios gabaérgicos¹⁷⁸. O lítio, também, interferiria no sistema colinérgico, levando a um acúmulo de colina intracelular¹⁷⁸.

Que o lítio interere com a ação de aminoácidos neurotransmissores como o ácido glutâmico, aspártico e

Figura 1. Mecanismos propostos para explicar a ação do lítio na mania⁴⁷

1. substituição do Na^+ e K^+ em vários sistemas de bombas da membrana
2. aumento da recaptura de dopamina (DA) e norepinefrina (NE)
3. inibição por retroalimentação da síntese de DA e NE e conseqüente diminuição da liberação desses neurotransmissores
4. diminuição da sensibilidade de receptores de catecolaminas e hormônios, pela inibição da atividade da adenilciclase

γ -aminobutírico (GABA) é bem sabido; há a possibilidade do lítio competir com o sódio na junção sináptica e, conseqüentemente, inibir o efeito excitatório dos ácidos glutâmico e aspártico e/ou prolongar a ação inibitória do GABA³⁹.

Os trabalhos mais recentes exploram o efeito do medicamento sobre os receptores celulares, os segundos mensageiros intracelulares e sobre os mecanismos da membrana responsáveis pela transferência da informação nos neurônios¹⁷⁹.

A hipótese de que o lítio agiria no processo maníaco depressivo pelo bloqueio do desenvolvimento de receptores neuronais hipersensíveis à dopamina²⁷ foi levantada, mas não comprovada por outros pesquisadores²⁹.

Por outro lado pode ocorrer, também uma diminuição da sensibilidade nos sítios receptores para catecolaminas pós-sinápticos, em decorrência de alteração do sistema ATPase (adenosinatrifosfatase), levando a uma diminuição do AMPc (adenosinamonofosfatocíclico), que exerce um importante papel nos processos de mediação celulares⁴⁷. A AMPc é formada a partir do ATP, numa reação catalizada pela enzima adenilciclase, que está ligada à membrana celular e requer um cátion bivalente como co-fator. O íon lítio inibe a adenilciclase^{18, 27, 96}.

Recentemente foi descoberto o efeito do lítio sobre o metabolismo do fosfatidil-inositol¹⁷⁹. Este fosfolipídeo está relacionado com os processos bioquímicos da membrana, decorrentes da ativação dos receptores GMPC (guanosinamonofostatocíclico) - dependente e leva ao estímulo da

enzima guanilatociclase, responsável pela síntese do GMPc, um dos segundo mensageiros ¹⁷⁹.

Para MELTZER ⁹⁶, o mecanismo de ação do lítio estaria relacionado com a interferência desse íon em vários processos celulares cálcio-dependentes. A relação de sistemas enzimáticos dependentes de cálcio, alterados pelo lítio, inclui adenilciclase, glicogênio sintetase, inositol-1-fosfatase e cálcio adenosina trifosfatase. O lítio, também, interferiria na regulação da sensibilidade de receptores pelo cálcio, na liberação de paratormônio, na estrutura de microtúbulos e em outros sistemas. Após, uma série de considerações MELTZER ⁹⁶, propõe a hipótese que a doença bipolar seria decorrente de desordens nas funções reguladas pelo cálcio, e que o lítio atuaria revertendo ou contrabalançando os efeitos dessas disfunções.

Foi mostrado que o lítio afeta o ritmo circadiano em plantas, animais e no homem; alguns autores ^{31,74} sugerem que em pacientes maníaco-depressivos com certos ritmos circadianos alterados ele teria uma ação efetiva direta.

2.2. ASPECTOS TOXICOLÓGICOS

O lítio é um fármaco que apresenta baixo índice terapêutico, os efeitos colaterais são comuns e intoxicações agudas não são raras. Ele afeta, praticamente, todo sistema fisiológico podendo causar distúrbios gastrintestinais, alteração neurológica, problemas mentais, cardiovasculares e outros.

Os efeitos adversos devidos ao lítio podem ocorrer mesmo com baixa concentração plasmática, durante administração crônica no tratamento de manutenção. Outros efeitos podem ocorrer em razão do acúmulo de lítio no organismo configurando-se como intoxicação aguda.

A intoxicação aguda causada pelo lítio não é uma ocorrência instantânea pois, em geral, sinais e sintomas precoces são aparentes por vários dias¹⁴¹. Os sinais prodrômicos aparecem usualmente, sem uma seqüência específica; a única constante é um apreciável aumento na concentração plasmática, refletindo maior absorção gastrintestinal ou uma diminuição da excreção renal do fármaco²⁶. Vômito, diarreia, tremor grosseiro das mãos, sonolência, vertigem, disartria, perda de apetite e lentidão, são sinais de um quadro agudo iminente¹⁷².

Os sinais mais severos são: perda da consciência, fasciculação muscular, hiperreflexia, nistagmo, convulsões epiléticas, oligúria e anúria²⁶.

A intoxicação tem uma tendência a desenvolver-se de maneira insidiosa. Em geral, há reversibilidade das manifestações tóxicas, e uma boa resposta clínica quando o quadro for detectado precocemente e tratado com vigor; contudo, ele tende para irreversibilidade quando os níveis séricos forem muito elevados e acompanhados por um estado físico debilitado, diagnóstico tardio, ou tratamento inadequado²⁶.

Níveis séricos de 2,0 a 3,0 mmol Li/L levam, geralmente, a uma síndrome aguda de intoxicação manifestada por confusão, desorientação, perda de memória, com vários graus de distúrbios e irritação neuromuscular. Níveis de 3,0 a 5,0 mmol Li/L refletem um estado severo de intoxicação, acompanhado, freqüentemente, de coma e convulsão. O quadro pode complicar-se pela oligúria, distúrbio eletrolítico, choque, hipotensão e, as vezes, arritmia cardíaca²⁶. Pode haver seqüelas como a demência e problemas neurológicos¹⁷². A morte, geralmente, ocorre devido a arritmia cardíaca ou por insuficiência respiratória complicada pela presença de grande quantidade de secreção viscosa nos brônquios.

O tratamento da intoxicação deve ser feito em unidade de tratamento intensivo. Intoxicações moderadas e severas devem ser tratadas com vigor. Dois objetivos são procurados no tratamento: aumentar a taxa de eliminação do lítio do organismo e diminuir os níveis intracelulares⁴⁵.

Emese ou lavagem gástrica são indicadas para prevenir a absorção no caso de ingestão de largas doses ou

ingestão de formulação de liberação lenta . A hemodiálise é o meio mais efetivo para remover o íon lítio^{45,66} ; a diálise peritoneal é indicada quando a primeira não tiver condição de ser realizada. Tratamento com infusão de cloreto de sódio não tem um efeito específico, podendo levar a hipernatremia, e não é recomendada⁶⁶. Para outros, entretanto, a administração de sódio deve ser rotineiramente usada com a hemodiálise ou diálise peritoneal⁴⁵. O uso de diuréticos, como tiazidas, furosema, ácido etacrínico e espironolactonas não ajudam e são potencialmente muito perigosos⁴⁵.

A intoxicação pelo lítio é uma situação séria. Observações feitas em 23 pacientes intoxicados, demonstraram que 2 morreram e outros 2 desenvolveram seqüelas neurológicas persistentes⁶⁶. A melhor maneira de prevenir a intoxicação pelo lítio consiste no controle da concentração sérica e em testes de função renal^{66 141}.

Alguns efeitos podem ser evidenciados no início da terapia com o lítio: a partir de 12 horas após a primeira dose até aproximadamente o quinto dia de administração, os pacientes podem apresentar fezes pastosas, náuseas, tremores finos nas mãos, sede, aumento da freqüência de micção, aumento do volume de urina e desconforto abdominal. Outros efeitos podem aparecer do quinto dia até 6 semanas do início do tratamento: fadiga, letargia, fraqueza muscular, polidípsia, poliúria, alterações de ECG e tremores das mãos. Alguns desses sinais e sintomas desaparecem completamente dentro de alguns dias ou

semanas; outros desaparecem, para reaparecer posteriormente e, alguns, podem persistir por semanas, ou meses, no decorrer do tratamento²⁶.

Efeitos colaterais tardios, que podem aparecer de 6 semanas a 24 meses do início da administração do lítio, compreendem: tremores das mãos, bócio, hipotireoidismo, leucocitose, edema, aumento de peso, polidípsia, poliúria e perda de memória²⁶.

Os efeitos do lítio sobre o sistema nervoso já são conhecidos desde a 30 anos; ele afeta as funções cognitiva, neurológica e neuromuscular. Os mais freqüentes e significativos efeitos são uma diminuição do bem estar, redução na habilidade de pensar claramente, tremores das mãos, sonolência e fraqueza muscular¹⁷⁰. Alterações no EEG são encontrados em alguns pacientes, mas são de relevância clínica questionável^{128,182}.

Os tremores finos, geralmente das mãos, são o sintoma neurológico mais comum, afetando cerca de 50% dos pacientes e podem ser aliviados pela redução da dose ou, em alguns casos, por uma pequena dose de um beta-bloqueador, como por exemplo o propranolol¹²⁸.

Na esfera psíquica podem ocorrer problemas para o paciente decorrente de sua interação com o ambiente; há necessidade de reorganização no grupo familiar frente à estabilização do humor do paciente. Por outro lado, a alteração

do humor básico nem sempre é bem aceita pelo paciente¹⁷².

O efeito endócrino mais significativo é a depressão da função tireoidiana. O fármaco, também, afeta a homeostase da glicose, as funções do córtex da adrenal, das glândulas paratireóides e pituitária anterior, mas os efeitos sobre estes sistemas, em geral, são transitórios e não constituem efeitos adversos de maior importância⁹³.

O lítio é em parte concentrado na tireóide causando uma diminuição na secreção dos hormônios; o abaixamento plasmático de triiodotironina e tiroxina, se acentuado, pode ser estímulo para o aumento da secreção de tireotrofina, e como consequência, pode ocorrer ou não formação de bócio; esse hipotireoidismo pode ser controlado com a administração de tiroxina⁹³. Alguns casos de hipertireoidismo associados com a litioterapia já foram relatados⁹³.

A poliúria e a polidípsia induzidas pelo lítio tem uma incidência de 60% entre os pacientes tratados, persistindo após 1 ano em cerca de 23% das pessoas^{131,172}. A longo prazo, o medicamento inibe a ação do hormônio antidiurético no sistema adenilciclase dos túbulos renais. Afortunadamente, esse distúrbio é reversível e moderado na maioria dos pacientes, constituindo a desidratação, o maior risco que pode ser prevenido por maior ingestão de líquido. Há autores que sugerem a administração de diuréticos tiazídicos para o controle da poliúria¹⁷³, conduta potencialmente perigosa pois estes diuréticos promovem perda de sódio e maior reabsorção de lítio nos túbulos renais¹⁷².

Estudos recentes, pela biopsia renal de pacientes em tratamento prolongado, mostraram alterações morfológicas do tecido renal e indicam que a poliúria induzida pelo lítio pode persistir por muitos meses após a retirada do fármaco¹¹³. As alterações morfológicas mais comuns são atrofia do nefron e fibrose intersticial, porém são inespecíficas e podem ser encontradas em várias formas de nefropatias crônicas¹⁷³.

Alterações na taxa de filtração glomerular estão relacionadas com a idade dos pacientes e não com a duração do tratamento com o lítio. Os dados indicam que 10 a 15 anos de tratamento contínuo não levam a uma severa e progressiva diminuição da taxa de filtração glomerular. Numa parcela de pacientes pode haver perda da habilidade de concentração renal que pode ser reversível ou não. A pré-existência de patologia renal ou tratamento concomitante são fatores de risco^{173,174}.

Para minimizar o risco de dano renal, o nível sérico de lítio deve ser mantido tão baixo quanto terapeuticamente possível, utilizar doses divididas ou preparação de liberação lenta. Controle de função renal é essencial, e uma hidratação adequada deve ser mantida^{128,174}.

Distúrbios gastrintestinais são observados com freqüência no início da litioterapia e usualmente desaparecem no decorrer do tratamento. Os pacientes podem experimentar inchaço epigástrico ou pressão estomacal e alguns queixam-se de gosto metálico na boca¹³⁹. Fezes pastosas e náuseas parecem estar associados com elevação dos picos de concentração sérica do lítio após a tomada do medicamento. Isto pode ser evitado pelo

parcelamento das doses ou redução das mesmas, ou, ainda, pela administração da maior dose à noite¹⁷².

Achatamento ou inversão da onda T e U do eletrocardiograma são comuns mas carecem de significado clínico¹³³. Ocorrência de arritmias durante um tratamento bem controlado é extremamente rara, a não ser no caso de uma pré-disposição individual. Medicação psicotrópica adicional, fármacos cardiovasculares ou uma doença cardíaca subclínica ou comprovada são fatores de risco que podem levar a problemas clínicos¹.

A leucocitose induzida pelo lítio corresponde a uma neutrofilia com linfocitopenia relativa e é de natureza benigna¹⁷²; o número de leucócitos pode chegar a $15.000/\text{mm}^3$. A contagem de eritrócitos parece não ser afetada pela administração de lítio¹⁶⁵. Efeitos sobre a contagem das plaquetas circulantes têm se mostrado variáveis, alguns pesquisadores não encontraram alteração, mas outros demonstraram um efeito protetor brando no número de plaquetas, em pacientes submetidos a quimioterapia¹²⁵.

Aproximadamente, 30% dos pacientes sob litioterapia têm um ganho de 5 a 10 Kg no peso; parte desse aumento pode ser devido à retenção de água. Como há possibilidade do tratamento afetar o centro regulador de peso no hipotálamo, alguns pesquisadores prescrevem dieta, mas há necessidade de ser assegurado ao paciente uma ingestão adequada de sódio, para que seja evitado um aumento da reabsorção renal do lítio, e conseqüente risco de intoxicação¹³⁹.

Edema é um efeito raro na terapia com o lítio; quando ocorrer há necessidade de ser observado para excluir

causa cardíaca, renal, hepática ou de origem endócrina. O edema pode se localizar nos pés, mãos e parede abdominal e, as vezes, no rosto; há maior tendência de formação durante os períodos de elevação da ingestão de sódio. Em geral ele desaparece espontaneamente, mas também pode persistir por um período maior. Nesta situação a administração cuidadosa de diuréticos, com controle freqüente da concentração sérica do lítio, costuma ser recomendada ¹³⁹.

Efeitos cutâneos, tais como a formação de acne, psoríasis, erupções acneiformes e reações alérgicas podem ocorrer em um número reduzido de pacientes. Na maioria dos casos constituem exacerbação de distúrbios dermatológicos pré-existentes. Fatores individuais predispõem o aparecimento desses tipos de alteração ¹².

Estudos feitos a longo prazo sugerem que, embora o lítio se acumule nos ossos, o fato porém não representa um dano significativo ¹⁷. Efeito osteogênico devido a um hiperparatireoidismo brando costuma ser reportado. O uso de lítio em crianças, adolescentes e pacientes com distúrbios metabólicos no tecido ósseo deve ser cercado de cuidados ¹⁷.

Foi aventada a hipótese do lítio provocar um aumento da incidência de cáries em pacientes com distúrbios bipolares ⁵⁷.

Impotência sexual constitui efeito muito raro, mas aparece, segundo alguns relatos da literatura ^{19,133}.

O efeito teratogênico do lítio em organismos animais não mamíferos, principalmente invertebrados, tem sido

comprovado. Estudos em vertebrados, especialmente em animais de laboratório (roedores) sugerem uma forte tendência a doenças morfológicas. Mas de um modo geral, nestes estudos, os animais foram expostos a doses muito maiores do que as usadas na litioterapia¹⁷⁷.

No homem o efeito teratogênico ainda não foi completamente estabelecido. Há alguma evidência que o lítio aumente a incidência de defeitos congênitos do coração, se administrado à gestante, especialmente nos 3 primeiros meses^{128, 172}.

Interações do lítio com outros fármacos, de importância prática, são as que ocorrem com neurolépticos, diuréticos natriuréticos, alguns antiepilépticos (carbamazepina), agentes antireumáticos não esteróideais, bloqueadores neuromusculares, sais de iodo e metil-dopa⁴.

São de maior relevância clínica as interações com os diuréticos natriuréticos; nesses casos, a perda de sódio compensada pelo aumento da absorção do lítio, aumenta o risco de intoxicação⁸⁶.

Administração concomitante de lítio e neurolépticos leva a um aumento da incidência de efeitos colaterais, particularmente tremores; os estudos não confirmam, contudo, que essa combinação leve a maiores danos neurológicos ou perda de funções mentais¹⁴⁰. Estudos farmacocinéticos indicam que o nível de clorpromazina plasmática pode estar diminuído durante a litioterapia; não é comprovada a interferência do haloperidol na cinética do lítio^{4, 140}.

A administração concorrente de carbonato de

lítio e compostos contendo iodo, pode aumentar os efeitos sobre a tireóide, quando possível essa associação deve ser evitada ⁸⁷.

Uma boa revisão das possíveis interações do lítio com outros medicamentos é feita por SALEM ¹³⁰.

2.3. CONTROLE TERAPEUTICO DO LÍTIO

A finalidade do controle terapêutico de um medicamento visa permitir que seja atingido um máximo de eficácia clínica aliado a um mínimo de efeitos adversos. Para tal, a determinação da concentração plasmática do fármaco representa um dado de grande utilidade.

Esse controle, na litioterapia reveste-se de capital importância, pois é necessário que o ajuste da dose efetiva seja feito sem que o risco de uma intoxicação, possa decorrer, devido, á elevação da concentração sérica do fármaco.

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado que doses inadequadas ou excessivas de medicamento têm sido administradas aos pacientes, com mais freqüência do que se reconhece. Como resultado a prática do controle terapêutico tem ganho grande relevância entre os clínicos ⁷⁸.

Foi demonstrado que a intensidade da ação farmacológica de muitos medicamentos se correlacionam melhor com a concentração sérica do que com a dose. Para a maioria dos fármacos, a dose administrada corresponde em alguma extensão com a intensidade do efeito farmacológico, porém há uma significativa

variabilidade quanto a relação dose-resposta entre os pacientes. Alguns fatores podem influir, determinando essa falta de correlação, tais como: medicação inadequada, diferenças na absorção, distribuição e eliminação entre os indivíduos tratados e falta de colaboração do paciente frente ao regime de dosagem prescrito. Além disso, a concentração no sítio receptor é influenciada pelo fluxo sanguíneo em cada região, à ligação do fármaco às proteínas do sangue e aos mecanismos de transporte. Também a presença de outros medicamentos, assim como estado físico do paciente são fatores que influem na intensidade do efeito farmacológico ⁷⁸.

A rigorosa supervisão exigida pela litioterapia baseia-se nos seguintes fatos: a) ampla variação interindividual, na dose necessária para atingir uma certa concentração plasmática, determinando uma necessidade de individualização da mesma; b) estreito intervalo terapêutico, isto é, doses terapêuticas muito próximas das doses tóxicas; c) ampla variação interindividual na hipersusceptibilidade e tolerância; d) condições ótimas de tratamento extremamente dependentes de uma função renal estável; e) uso por período prolongado da terapia de manutenção ⁶.

Nas últimas décadas, médicos e pesquisadores têm compreendido a absoluta necessidade de que as amostras de sangue para o controle terapêutico sejam padronizadas, pelo menos no que diz respeito ao intervalo de tempo entre a última tomada de lítio e a colheita do material ⁶.

AMDISEN ^{2,3,5,6,7} enfatiza a necessidade

de ser padronizada a hora da colheita da amostra e, que o intervalo entre a última dose de lítio e a colheita não deve ser menor que 12 horas, a fim de assegurar uma boa precisão intraindividual. Assim, a conduta preconizada consiste em colher as amostras de sangue pela manhã 11,5 a 12,5 horas após a dose noturna; a paciente deve estar no estado de equilíbrio dinâmico ("steady-state") e em regime de dosagem múltipla que deve ser rigorosamente cumprido. Com base na experiência clínica, e em dados de estudos retrospectivos foi estimado que o intervalo terapêutico situa-se entre cerca de 0,35 e 1,25 mmol Li/L e o risco de intoxicação aguda inicia-se com níveis de 1,4 mmol/L, isto se for utilizada a colheita padronizada de 12 horas ⁹.

O controle deve ser mais freqüente no início do tratamento ou, após, uma alteração da dosagem. No princípio do tratamento de manutenção as amostras de sangue devem ser retiradas no estado de equilíbrio dinâmico, isto é, após o uso de uma dose constante durante 5 a 7 dias. Deve-se verificar a concentração sérica cada semana durante um mês; depois mensalmente, durante seis meses e daí a cada dois meses. O nível de concentração deve ser ajustado para a concentração mínima terapeuticamente efetiva ^{2,71}.

No caso do tratamento do paciente na fase aguda da mania, as doses necessárias são maiores para atingir nível sérico eficaz de 0,8 a 1,4 mmol Li/L ⁷¹. Neste caso a concentração do lítio deve ser controlada diariamente e a dose alterada de maneira adequada.

Ao menor sinal de intoxicação deve ser medida

com urgência a concentração sérica do lítio. Verificar a hora da última ingestão do medicamento, a grandeza da dose e determinar a concentração a cada 3 horas; colocar os dados num diagrama semi-logarítmico para verificar a meia-vida biológica e a concentração sérica inicial, para conduzir o tratamento da intoxicação^{2,66}. Assim, o conhecimento da concentração do íon lítio é indispensável, tanto para o diagnóstico da intoxicação como para estabelecer o tratamento nesta emergência.

O controle terapêutico é indispensável em litioterapia, mas é suplementar à contínua supervisão clínica, pois, intoxicação severa pode ocorrer entre dois controles consecutivos, mesmo se o intervalo for tão curto como duas semanas³. Além do controle terapêutico adequado, o paciente e parentes devem estar treinados para reconhecer os sinais e sintomas de uma intoxicação leve.

Somente a concentração plasmática ou sérica tem sido de utilidade comprovada no controle terapêutico do lítio. A concentração intraeritrocitária tem atraído muito interesse^{62, 109}, mas os resultados ainda são contraditórios^{112, 84}. A determinação da concentração do lítio na saliva tem revelado uma variação individual muito grande¹⁵³, por isso sua utilização ainda é controvertida.

3. PROPOSIÇÃO

O uso da saliva como amostra para o controle terapêutico do lítio ainda é assunto controvertido. Todavia, frente às vantagens que essa prática oferece, foi propósito do presente trabalho avaliar a possibilidade de seu emprego, ou não, como amostra alternativa. Para atingir este objetivo, foi escolhido o seguinte plano de trabalho:

- estabelecimento das condições analíticas adequadas para a determinação de lítio em amostras biológicas;

- seleção de um grupo de pacientes sob litioterapia para a determinação das concentrações do fármaco em amostras de soro e saliva, colhidas concomitantemente;

- determinação da razão dos teores de lítio na saliva e no soro, interpacientes e intrapacientes;

- determinação da correlação entre as concentrações de lítio nas amostras analisadas com vistas ao emprego da saliva para o controle terapêutico.

4. MATERIAL E METODOS

4.1. MATERIAL

4.1.1. Soluções-padrão de lítio

Diluir uma ampola de solução de TRITISOL[®] (Merck) em 1 litro de água desionizada para obter solução de 1g Li/L. A partir desta solução-padrão fazer a diluição com água desionizada de modo a obter uma concentração de lítio de 0,2 a 10 mmol Li/L.

4.1.2. Aparelhos e Acessórios

- Espectrofotômetro de absorção atômica PERKIN-ELMER, modelo 373, equipado com lâmpada de cátodo oco de lítio.
- Agitador mecânico tipo VORTEX
- centrífuga SORVAL, tipo GLC-1

4.1.3. Amostras

- Sangue total, soro, plasma e saliva de indivíduos não tratados com lítio (BRANCO).
- Soro e saliva de uma população de pacientes tratados com lítio (GRUPO I).

- Soro e saliva de um mesmo paciente, colhidos em 5 ou mais vezes consecutivas, durante um certo período (GRUPO II).

Nota: Todo material de vidro utilizado deve ser descontaminado de minerais, por meio de uma solução de HNO_3 50% e água desionizada.

4.2. METODO

4.2.1. Estabelecimento das condições analíticas adequadas para a determinação quantitativa do lítio.

4.2.1.1. Colheita das amostras

- soro: colher 5 mL de sangue venoso;
- separar o soro por centrifugação a 2.000 rpm; durante 10 minutos;
- conservar sob refrigeração

- saliva: colher 2 mL de saliva mista, sem estímulo, pela simples projeção do material em um frasco de vidro, ou após estímulo mecânico, pela mastigação de um pedaço de Parafilme[®];

- deixar sob refrigeração durante 24 horas;
- separar o sobrenadante por centrifugação a 2.000 rpm, por 10 minutos;
- conservar o sobrenadante sob refrigeração.

As amostras foram colhidas, pela manhã, 12 horas (mais ou menos 30 minutos) após a última dose diária de carbonato de lítio e, antes da primeira dose do dia da colheita. Foram feitas algumas colheitas consecutivas da amostra de saliva, de um mesmo paciente, para o estudo da variação da concentração do lítio.

4.2.1.2. Técnica analítica

Após alguns ensaios preliminares foi utilizado o seguinte roteiro analítico:

- colocar 0,2 mL da amostra biológica em um tubo de ensaio e adicionar 3,8 mL de água desionizada (diluição 1:20);
- misturar em agitador (Vortex);
- efetuar a leitura da absorvância no espectrofotômetro de absorção nas seguintes condições de operação:
 - comprimento de onda - 670,8 nm
 - abertura da fenda - 0,7 nm
 - corrente da lâmpada de lítio - 15 mA

- cabeça do queimador de 10 cm de comprimento com fenda única
 - pressão do acetileno - $0,562 \text{ Kg/cm}^2$
 - pressão do ar - $2,109 \text{ Kg/cm}^2$
 - fluxo de ar - 55 unidades
 - fluxo de acetileno - 22,5 unidades
 - taxa de aspiração - 3,7 mL/min.
-
- analisar as amostras em duplicata e paralelamente realizar um ensaio em branco da amostra biológica correspondente.
 - calcular a concentração de lítio na amostra a partir das absorvâncias de ensaios realizados com soluções-padrão de lítio de 0,5; 1,0 e 2,0 mmol Li/L. Para tanto colocar em tubos de ensaio 0,2 mL da solução padrão, 0,2 mL da amostra biológica de pessoa não exposta ao lítio e 3,6 mL de água desionizada. Analisar como para a amostra.
 - calcular a concentração de lítio na amostra:

$$\text{conc. de Li na amostra (mmol/L)} = \frac{\text{absorv. amostra}}{\text{absorv. padrão}} \times \text{conc. do padrão (mmol Li/L)}$$

4.2.1.3. Determinação da linearidade

Para avaliar a linearidade do método foram analisadas soluções-padrão de lítio em água de 0,28 a 8,6 mmol Li/L de acordo com a técnica descrita em 4.2.1.2.

4.2.1.4. Determinação da sensibilidade

A sensibilidade em absorção atômica é definida como, a concentração de um elemento (expressa em mg/L) necessária para produzir um sinal de 1 % absorção (0,0044 unidades de absorvância). A sensibilidade de um elemento pode ser determinada pela leitura da absorvância produzida por uma concentração conhecida do elemento pela equação:

$$\frac{\text{conc. da sol. padrão (mg/L)}}{\text{absorvância}} = \frac{\text{sensibilidade}}{0,0044}$$

4.2.1.5. Determinação do limite de detecção

O limite de detecção é definido como a concentração do elemento que produz uma razão sinal/ruído igual a 2. Assim, o limite de detecção considera ambos, a amplitude do sinal e o ruído da linha de ba-

se, e é a menor concentração que pode ser claramente diferenciada do zero.

4.2.1.6. Determinação da precisão

Para avaliar a precisão foram realizados 20 ensaios independentes de soluções contendo 0,5 mmol Li/L em água desionizada e em soro, de acordo com a técnica descrita anteriormente.

4.2.1.7. Avaliação da exatidão

- Foi feita a comparação das análises de lítio em 5 amostras desconhecidas de soro, pela técnica estabelecida no presente trabalho, com os valores obtidos por outro laboratório para as mesmas amostras.

4.2.2. Aplicação do método padronizado para determinação de lítio em amostras de soro e saliva de pacientes em tratamento.

As amostras de sangue e de saliva foram colhidas de 20 pacientes sob litioterapia, atendidos no Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo Grupo de Distúrbios Afetivos (GRUDA).

Todos pacientes tiveram como diagnóstico a doença maníaco depressiva na forma bipolar, com exceção do paciente no. 1 que a apresentava na forma unipolar, e o de no. 13, depressão endogenomorfa atípica (Tabela I).

Durante o período de estudo, o paciente no. 7 apresentou um quadro de mania entre maio e junho de 1985; o de no. 12 uma hipomania atípica em maio de 1985; o de no. 13 depressão durante todo período e o paciente de no.19, hipodepressão mental em novembro de 1984; os demais mostraram-se clinicamente assintomáticos. Só apresentaram efeito colateral digno de nota os pacientes no.7 com hipertireoidismo em remissão, e o de no. 10 com um quadro de desidratação.

Os pacientes haviam sido tratados com lítio pelo menos 15 dias antes da colheita das amostras de soro e saliva.

4.2.2.1. Determinação dos teores de lítio nas amostras

Foram analisados 81 pares de amostras de saliva e soro, colhidas dos pacientes selecionados, de acordo com a técnica descrita em 4.2.1.2.

TABELA I- Características dos pacientes sob regime de litioterapia

PACIENTE				TRATAMENTO		
no.	idade (anos)	sexo	peso (Kg)	dose/dia (mg)	medicação ^(R) concorrente	duração (meses)
1	74	F	60	600	-	1
2	50	F	81	1050	-	4 ^{**}
3	41	F	62	600 a 900	Neozine	15 [*]
4	33	F	62	1200	Haldol Tofranil	1
5	40	F	72	1200	-	5
6	64	F	45	1050	Tofranil	12
7	51	F	58	600 a 1050	Levoide	4 ^{**}
8	62	F	68	600	Tofranil Propranolol	2
9	36	M	62	2100	-	12
10	57	M	67	1500	Ampticlil	10 ^{**}
11	40	F	55	900 a 1200	Tofranil	9
12	46	F	52	1350	Anatensol Akineton	14
13	50	F	65	600 a 750	Anafranil Ludiomil	15 [*]
14	40	F	58	1050	-	24
15	39	F	55	900	-	24
16	48	F	80	1050	Neozine	24
17	30	F	67	1200	Neozine Dienpax	3
18	32	F	65	2100	-	17
19	56	F	80	900	Aldomet Atromid	12
20	33	F	51	1200	-	8 ^{**}

* dias; ** anos

4.2.2.2. Determinação da razão de concentração do lítio na saliva e no soro

Foram determinadas as razões de concentração do lítio na saliva e no soro (sa/so) para os 81 pares de amostras analisadas.

4.2.2.3. Tratamento estatístico

Foi feito um estudo estatístico para verificar a correlação entre a concentração de lítio no soro e na saliva para as amostras do grupo I (estudo interpacientes) e do grupo II (estudo intrapacientes).

5. RESULTADOS

5.1. RESULTADO DA PADRONIZAÇÃO DO MÉTODO DE DETERMINAÇÃO DE LÍTIO NAS AMOSTRAS DENTRO DAS CONDIÇÕES ESTABELECIDAS

5.1.1. Linearidade

O método indicado em 4.2.1. mostrou-se linear para soluções-padrão de lítio na faixa de concentração de 0,28 a 8,6 mmol Li/L que, após diluição 1:20, corresponde à concentrações de 0,014 a 0,430 mmol Li/L (figura 2).

5.1.2. Sensibilidade

A sensibilidade do método determinada de acordo com o item 4.2.1.4. foi de 0,028 mg Li/L.

5.1.3. Limite de detecção

O limite de detecção obtido foi de 0,0018 mmol Li/L, ou seja, 0,0126 mg Li/L.

5.1.4. Avaliação da precisão

A avaliação da precisão do método proposto revelou coeficientes de variação de 3,7% e 3,6% para soluções-padrão de 0,5 mmol Li/L em água e soro, respectivamente.

Figura 2 - Curva de linearidade entre concentração de lítio e absorvância.

5.1.5. Avaliação da exatidão

A análise de 5 amostras de soro efetuada pelo método proposto em 4.2.1. e um laboratório tecnicamente conceituado, mostrou os valores apresentados na Tabela II.

TABELA II - Concentração de lítio nas amostras de soro, analisadas para o presente trabalho e por outro laboratório.

amostra (no.)	concentração (mmol Li/L)	valor obtido (mmol Li/L)	
		método proposto	laboratório
1	0	n.d.	n.d
2	2,0	1,93	1,90
3	1,5	1,44	1,42
4	1,0	0,98	1,00
5	0,5	0,50	0,49

n.d. = não determinado

5.1.6. Resultado da variação da concentração de lítio em duas amostras consecutivas de saliva

A relação entre a concentração de lítio na primeira amostra colhida e a da segunda, colhida imediatamente após, (14 pares de amostras), mostrou um coeficiente de correlação igual a 0,97 ($p < 0,001$).

5.2. RESULTADOS DAS DETERMINAÇÕES DE LÍTIO EM AMOSTRAS DE SORO E SALIVA DE PACIENTES SOB LITIOTERAPIA.

Foram colhidos 81 pares de amostras de soro e saliva dos 20 pacientes selecionados. Os resultados das concentrações de lítio obtidos nestas amostras encontram-se na Tabela III. Dessa tabela constam ainda a razão de concentração de lítio na saliva e no soro (sa/so) para cada par de amostras. São indicadas, também, as condições da colheita.

A dose média diária de carbonato de lítio administrada aos pacientes foi de 1113 ± 344 mg. A concentração média de lítio no soro foi de $0,78 \pm 0,20$ mmol/L e, na saliva de $1,75 \pm 0,55$ mmol/L. A razão saliva/soro média foi de $2,25 \pm 0,53$.

5.3. TRATAMENTO ESTATÍSTICO DOS RESULTADOS

5.3.1. Correlação entre a dose do medicamento e a razão das concentrações na saliva e no soro (sa/so)

Foi encontrado um coeficiente de determinação (r^2) igual a 0,28 entre a dose diária de carbonato de lítio, e a razão das concentrações na saliva e no soro ($n = 81$).

TABELA III - Concentração de lítio no soro e na saliva de pacientes em tratamento com carbonato de lítio

paciente	dia da colheita	tempo após última dose (h:min.)	tempo após última refeição (h:min)	concentração lítio (mmol Li/l)		razão sa/sr	condição da colheita da saliva
1	13.11.84	12:25	jejum	0,56	0,79	1,41	com estímulo
	11.12.84	12:25	1:25	0,84	2,24	2,67	" "
2	04.12.84	tomou lítio antes da colheita					
	22.01.85	" "	" "				
	26.02.85	12:35	jejum	0,61	0,95	1,56	sem estímulo
	19.03.85	12:35	"	0,59	0,97	1,64	" "
	18.04.85	12:30	"	0,68	1,11	1,63	" "
	16.06.85	12:25	"	0,54	0,92	1,70	" "
	11.07.85	12:30	"	0,50	0,98	1,96	" "
3	13.11.84	12:30	jejum	0,53	1,11	2,09	com estímulo
	18.12.84	12:30	"	0,72	1,34	1,86	" "
	26.03.85	10:35	"	0,91	não colheu	-	" "
4	02.10.84	12:45	1:35	0,92	1,80	1,96	com estímulo
	06.11.84	12:25	1:25	0,93	1,64	1,76	" "
	18.12.84	12:20	1:10	1,11	1,64	1,48	" "
5	23.10.84	10:25	2:15	0,83	2,19	2,64	sem estímulo
	27.11.84	10:40	jejum	0,79	2,40	3,04	" "
	18.12.84	10:30	2:10	0,68	1,72	2,53	" "
	15.01.85	10:35	2:35	0,67	1,83	2,73	" "
	26.02.85	10:40	2:40	n.d.	n.d.	-	" "
	19.03.85	10:00	3:00	0,74	2,03	2,74	" "
	18.04.85	11:10	jejum	0,50	1,21	2,42	" "
6	23.10.84	13:25	1:25	1,24	2,13	1,72	sem estímulo
	10.11.84	13:25	jejum	0,84	1,53	1,82	" "
7	16.10.84	tomou lítio antes da colheita					
	20.11.84	12:45	jejum	0,64	2,12	3,31	com estímulo
	05.03.85	12:30	"	1,30	2,87	2,21	" "
	11.04.85	12:30	1:00	1,19	2,71	2,28	" "
	30.05.85	12:20	jejum	1,21	2,78	2,30	" "
	11.07.85	12:50	"	0,93	1,88	2,02	sem estímulo

paciente	dia da colheita	tempo após última dose (h:min.)	tempo após última refeição (h:min)	concentração lítio (mmol Li/l)		razão sa/so	condição da colheita da saliva
8	23.10.84	12:45	jejum	0,60	não colheu	-	-
	13.11.85	12:10	2:10	0,66	1,94	2,94	com estímulo
9	20.11.84	9:45	jejum	1,05	2,73	2,60	sem estímulo
	18.12.84	12:45	"	n.d.	n.d.	-	" "
10	13.11.84	11:45	jejum	1,5	-	-	sem estímulo
	04.12.84	tomou lítio antes da colheita					
11	02.10.84	11:50	jejum	0,96	1,90	1,98	sem estímulo
	06.11.84	12:15	"	1,08	2,18	2,02	com "
	04.12.84	11:45	"	0,97	2,28	2,35	" "
	22.01.85	12:15	1:45	0,78	1,64	2,10	sem "
	09.05.85	11:20	1:50	0,80	1,43	1,79	" "
	13.06.85	12:25	1:55	0,59	1,46	2,47	" "
12	02.10.84	12:35	jejum	0,64	1,52	2,38	com estímulo
	07.11.84	10:45	"	0,93	2,45	2,63	" "
	15.01.85	11:05	"	0,75	1,78	2,37	" "
	05.03.85	10:00	"	0,81	1,91	2,36	" "
	25.04.85	12:00	"	1,00	1,89	1,89	" "
	22.05.85	11:25	"	0,87	1,89	2,17	" "
13	02.10.84	12:30	2:10	0,64	1,70	2,66	sem estímulo
	04.12.84	16:40	jejum	0,95	1,92	2,02	" "
	22.01.85	14:35	1:35	1,00	2,14	2,14	" "
	26.02.85	10:40	jejum	0,83	1,32	1,59	" "
	13.06.85	14:00	"	0,50	1,25	2,50	" "
14	09.10.84	11:35	jejum	0,52	0,99	1,90	sem estímulo
	13.11.84	10:20	1:50	0,84	2,05	2,44	" "

paciente	dia da colheita	tempo após última dose (h:min.)	tempo após última refeição (h:min)	concentração lítio (mmol Li/l)		razão sa/so	condição da colheita da saliva
15	16.10.84	12:20	jejum	0,80	2,50	3,10	sem estímulo
	20.11.84	12:15	"	0,80	2,14	2,68	" "
	18.12.84	12:00	2:00	0,68	1,85	2,72	" "
	29.01.85	11:15	1:15	0,71	1,92	2,70	" "
	30.05.85	13:15	1:15	0,69	1,74	2,52	" "
	11.07.85	13:00	jejum	0,70	1,80	2,57	" "
16	02.10.84	tomou lítio antes da colheita					
	06.11.84	12:35	jejum	0,73	0,78	1,07	com estímulo
	04.12.84	11:15	"	0,73	1,21	1,66	" "
	22.01.85	12:40	"	0,70	1,09	1,56	" "
	26.02.85	13:00	"	0,68	0,72	1,06	" "
	19.03.85	12:35	"	0,68	0,91	1,34	" "
	18.04.85	12:05	"	0,80	1,03	1,29	" "
17	02.10.84	13:20	jejum	0,49	1,18	2,41	sem estímulo
	06.11.84	14:30	"	0,93	2,66	2,86	" "
	22.01.85	12:35	1:35	0,57	1,45	2,54	" "
	26.02.85	13:05	2:00	0,89	1,91	2,15	" "
	19.03.85	12:35	2:20	0,66	1,59	2,41	" "
	13.06.85	12:30	2:30	0,48	1,41	2,92	" "
18	16.10.84	11:30	1:00	0,91	2,78	3,06	com estímulo
	04.12.84	11:40	jejum	0,80	2,71	3,39	" "
	05.02.85	12:45	1:15	0,82	2,50	3,05	" "
	30.05.85	10:50	1:20	0,60	1,78	2,97	" "
	11.07.85	12:25	1:40	0,39	1,24	3,18	" "
19	02.10.84	12:10	jejum	0,37	0,87	2,35	sem estímulo
	06.11.84	11:25	"	0,79	1,68	2,13	" "
	04.12.84	11:45	1:55	0,73	2,03	2,78	" "
	22.01.85	12:00	jejum	0,79	2,05	2,60	" "
	26.02.85	10:05	"	0,83	2,02	2,43	" "
	19.03.85	12:00	"	0,88	1,90	2,16	" "
20	09.10.84	12:15	jejum	0,97	2,34	2,41	sem estímulo
	13.11.84	12:35	"	1,08	2,29	2,12	" "
	11.12.84	12:20	"	0,92	1,74	1,89	" "
	29.01.85	12:10	"	0,55	0,78	1,42	" "
	05.03.85	12:45	"	0,93	1,94	2,09	" "
	30.05.85	12:35	"	0,92	1,73	1,88	" "

n.d. = não determinada

5.3.2. Análise de variância das razões sa/so

A Tabela IV apresenta os dados que foram utilizados para a análise de variância das razões sa/so.

Pela análise de variância foi testada a hipótese zero de que as diferenças entre as razões saliva/soro dos pacientes não eram significativas. Como o F calculado foi maior que o tabelado ($F_{(0,05;11;56)} = 2,28$) esta hipótese foi rejeitada; portanto, a diferença entre as razões entre pacientes foi significativa. A variação interpacientes foi da ordem de 86% enquanto intrapacientes foi de 33%.

O resultado do teste da diferença significativa entre as razões médias encontra-se ilustrado na Figura 3.

razão sa/so	(n)
$\bar{A} = 2,33 \pm 0,24$	(8)
$\bar{B} = 2,56 \pm 0,14$	(5)
$\bar{C} = 1,84 \pm 0,19$	(2)

Figura 3. Representação gráfica da similaridade entre as razões saliva/soro para os 12 pacientes do Grupo II de amostras.

TABELA IV - Valores das razões sa/so encontrados para os
pacientes do Grupo II, estatisticamente analisados.

Paciente no.	razão sa/so			CV %	(n)
	intervalo	$\bar{x}$	s		
2	1,56-1,96	1,70	0,15	9%	5
5	2,53-3,04	2,68	0,21	8%	6
7	2,02-3,31	2,42	0,51	21%	5
11	1,79-2,47	2,12	0,25	12%	6
12	1,89-2,63	2,30	0,25	11%	6
13	1,59-2,66	2,18	0,42	19%	5
15	2,52-3,10	2,72	0,20	8%	6
16	1,06-1,66	1,33	0,25	19%	6
17	2,15-2,92	2,55	0,29	12%	6
18	2,97-3,39	3,13	0,16	5%	5
19	2,13-2,78	2,41	0,25	10%	6
20	1,42-2,41	1,97	0,33	17%	6
Todos	1,06-3,39	2,29	0,53	23%	68

$\bar{x}$ = média

s = desvio padrão

n = no. amostras

5.3.3. Correlação entre a concentração de lítio na saliva e no soro, interpacientes (Grupo I)

A análise de regressão linear relacionando concentração de lítio na saliva e no soro, para os 81 pares de amostras deu a equação: concentração no soro = $0,25 \times$ concentração na saliva + $0,34$, com $r = 0,71$. ($p < 0,001$) e $r^2 = 0,50$.

Como o número de amostras para alguns pacientes foi menor que para outros, foram selecionados para a análise de regressão linear, apenas o primeiro e o último par de amostras colhidos. Neste caso a equação foi: conc. no soro = $0,26 \times$ conc. na saliva + $0,31$, com $r = 0,68$ ($p < 0,001$).

5.3.4. Correlação entre as concentrações de lítio na saliva e no soro, intrapacientes (Grupo II)

O resultado da análise de regressão linear para cada um dos 12 pacientes que constituíram o Grupo II de amostras, são apresentados na Tabela V. As figuras 4 e 5 ilustram graficamente estes resultados.

TABELA V - Equação de regressão linear e coeficientes de correlação das concentrações de lítio na saliva e no soro, intrapacientes (Grupo II)

paciente no.	r	r^2	a	b
2	0,71	0,51	-0,08	0,67
5	0,95	0,91	0,19	0,27
7	0,83	0,69	-0,20	0,51
11	0,85	0,73	0,11	0,41
12	0,69	0,47	0,28	0,29
13	0,75	0,56	0,09	0,41
15	0,89	0,80	0,38	0,17
16	0,36	0,13	0,64	0,09
17	0,91	0,82	0,10	0,34
18	0,98	0,97	0,03	0,31
19	0,91	0,82	0,09	0,36
20	0,95	0,91	0,35	0,30

r = coeficiente de correlação de Pearson

r^2 = coeficiente de determinação

a = intersecção

b = inclinação

Figura 4. Representação gráfica da análise de regressão linear para alguns pacientes do Grupo II. (r =coeficiente de correlação; p =significado do r ; n.s.= não significativo)

Figura 5. Representação gráfica da análise de regressão linear para alguns pacientes do Grupo II. (r =coeficiente de correlação; p =significado do r ; n.s.= não significativo)

5.3.5. Resultados das concentrações de lítio no soro estimadas a partir das concentrações na saliva

As concentrações de lítio no soro dos pacientes do Grupo II, foram estimadas a partir das concentrações na saliva, para tanto foi utilizada a equação de regressão linear geral (interindivíduos) e as equações de regressão linear individuais (intra-indivíduos). Foram calculadas, também, as diferenças entre as concentrações de lítio, previstas e observadas, no soro. Os valores obtidos foram reunidos em três grupos, usando como referência a concentração 0,18 mmol Li/L soro ¹²⁹ (Tabela VI).

TABELA VI - Distribuição das diferenças de concentrações,
previstas e observadas, de lítio nas amostras de soro
(Grupo II).

Paciente (no.)	amostra (n)	número de amostras* em cada diferença (mmol Li/L)		
		≥0,10	≥0,18	≥0,25
2	5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5	6	0 (4)	0 (0)	0 (0)
7	5	2 (5)	1 (2)	0 (0)
11	6	2 (4)	0 (1)	0 (0)
12	6	1 (1)	0 (1)	0 (0)
13	5	3 (5)	1 (0)	0 (0)
15	6	0 (3)	0 (0)	0 (0)
16	6	0 (4)	0 (2)	0 (0)
17	6	2 (3)	0 (1)	0 (0)
18	5	0 (5)	0 (3)	0 (0)
19	6	2 (2)	0 (1)	0 (0)
20	6	0 (4)	0 (0)	0 (0)
Σ	68	12 (40)	2 (14)	0 (0)

* o primeiro algarismo corresponde ao estudo intrapacientes e o
entre parênteses ao interpacientes.

6. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

A literatura apresenta uma variedade de métodos analíticos desenvolvidos para a determinação do lítio em amostras biológicas.

Plum¹¹⁶, em 1957, propôs um método colorimétrico semiquantativo. A princípio, o método quantitativo utilizado foi por fotometria de chama^{68,107}, que é ainda hoje empregado por um grande número de laboratórios que não dispõem de equipamentos mais sofisticados^{48,111,175}. Depois, foram propostos métodos de análise baseados na espectrofotometria de emissão^{8,25}. A partir de 1967, a determinação do lítio, em material biológico, por espectrofotometria de absorção atômica começou a tomar vulto^{22,81,180,183}. Outros métodos analíticos foram propostos, como a diluição isotópica e espectrometria de massa de dissorção química⁸², microeletrodo de lítio¹⁶³ e espectrofotométrico com "THORON"¹⁶⁸, mas os mais utilizados são a espectrofotometria de emissão^{117,126,181} e de absorção atômica^{10,33,67,88,123}. Com a evolução da tecnologia inovações foram propostas para estes dois métodos, permitindo maior sensibilidade e maior rapidez na análise. Assim, na absorção atômica foi introduzido o uso de atomização eletrotérmica, com forno de grafite^{44,91,101,157,167}; diluição isotópica estável²⁴ e métodos automatizados de injeção da amostra^{16,127}. Já a espectrofotometria de emissão evoluiu para o uso de chama de óxido nitroso-acetileno^{115,131}.

A escolha entre a espectrofotometria de emissão e a de absorção atômica é arbitrária, ambas técnicas são adequadas para a determinação de lítio em amostras biológicas de pacientes sob litioterapia^{32,85,122}. Foram realizados vários trabalhos

comparando os dois métodos ^{14,20,83,85,88}, que chegam à conclusão que ambos são sensíveis e precisos, para serem usados no controle terapêutico do lítio. A espectroscopia de emissão apresenta maior sensibilidade, porém está sujeita a maior interferência ¹²⁶, enquanto a absorção atômica é mais precisa ⁸³.

A espectrofotometria atômica é um método analítico que se baseia na medida de intensidade da luz emitida ou absorvida pelos átomos livres do elemento químico pesquisado.

As propriedades espectroscópicas dos átomos são primariamente determinadas pelas suas estruturas eletrônicas. O espectro atômico resulta da absorção ou emissão da energia radiante pelos átomos, quando os elétrons movem-se entre diferentes níveis de energia. As alterações de energia envolvidas nestas transições eletrônicas, são determinadas pela estrutura do átomo do elemento e são características de cada elemento. O comprimento de onda de luz emitida ou absorvida está relacionada com esta diferença de energia ⁵³.

Quando uma solução diluída de soro contendo lítio é nebulizada na chama de um espectrofotômetro de absorção atômica, acontece uma série de reações. Algumas das moléculas de lítio são dissociadas pelo calor da chama em átomos livres. Através da chama é passado um feixe de luz, com comprimento de onda correspondente à ressonância de transição do elemento, proveniente de uma fonte, em geral, uma lâmpada de cátodo oco feita do metal a ser analisado, no caso, o lítio. Os átomos do elemento, no estado fundamental, presentes na chama, absorvem a luz emitida pela lâmpada sendo a diminuição da intensidade de luz

transmitida detectada pelo equipamento eletrônico. Em condições ideais, o valor da absorvância causada pelo lítio, presente na chama, é diretamente proporcional à sua concentração na amostra analisada. A linha espectral de interesse para a determinação do lítio é a de comprimento de onda de $670,78 \text{ nm}^{90}$.

Para a determinação das concentrações de lítio nas amostras de soro e saliva, neste trabalho, foi empregada a espectrofotometria de absorção atômica, depois de estudadas a linearidade, sensibilidade, o limite de detecção e a precisão oferecidas pelo método.

BOWMAN²² foi o primeiro a determinar a concentração de lítio em soro sanguíneo por espectrofotometria de absorção atômica; para tal diluiu as amostras 1:10 em água e realizava a leitura da absorvância diretamente no espectrofotômetro. Outras diluições e diluentes são descritos na literatura^{10,20,56,69,81,144,180,183}.

No presente caso uma diluição 1:20 em água desionizada foi perfeitamente adequada para todas as amostras experimentadas: soro, plasma, sangue total e saliva. Como não houve diferença entre a determinação do lítio no soro e no plasma, o uso do soro foi preferido, uma vez que dispensa o emprego de anticoagulante.

Devido às várias interferências possíveis na análise por absorção atômica, as calibrações costumam ser feitas com padrões de lítio contendo sódio e potássio^{10,22,88,123,183} ou, então, em soro sintético¹⁸⁰, dextram 6%³³ ou "pool" de soro livre de lítio^{33,69,88}. Nos experimentos deste trabalho os

padrões foram adicionados a uma amostra de soro ou saliva livre de lítio para simular a amostra original, corrigindo a interferência de outros eletrólitos. As medidas da absorvância dos padrões em soro foram, sempre, um pouco maiores que as em água desionizada.

Os resultados obtidos com a padronização do método proposto para a determinação de lítio em amostras biológicas, por espectrofotometria de absorção atômica, mostraram que ele é perfeitamente adequado ao controle terapêutico do lítio. Assim, houve resposta linear da absorvância na faixa de concentração de 0,014 a 0,430 mmol Li/L, correspondente a 0,28 a 8,6 mmol Li/L no soro. A sensibilidade foi de 0,028 mg Li/L e o limite de detecção atingido foi de 0,0018 mmol Li/L. A precisão do método situou-se em 3,7% e 3,6% para uma solução de lítio de 0,5 mmol/L de água e soro, respectivamente. Um controle de qualidade foi realizado para verificar a exatidão dos resultados; estes se mostraram altamente concordantes.

Em vários trabalhos descritos na literatura^{21,95,106}
147,176 há a recomendação de se desprezar a primeira amostra desaliva (aprox. 2 mL). Para verificar a lógica deste procedimento, duas amostras consecutivas de 2 mL de saliva foram colhidas para a determinação da concentração de lítio, em ambas. A análise estatística mostrou que não houve diferença entre estas, quer tivessem sido colhidas com ou sem estímulo. Assim, no controle não há razão para se desprezar a primeira amostra de saliva.

No total foram colhidos 81 pares de amostras de soro e saliva, dos pacientes sob litioterapia selecionados. A

intenção inicial era fazer seis avaliações mensais de cada paciente mas, por motivos diversos, isso não foi possível. Assim, somente para 12, dos 20 pacientes escolhidos, foi possível fazer o estudo intraindividual.

Pelo exame da Tabela III pode ser verificado que em cinco casos, alguns pacientes tomaram lítio imediatamente antes da colheita, fato que impediu o controle terapêutico; um dos pacientes foi descartado por não ter cumprido as exigências do referido controle; em duas oportunidades, os indivíduos não estavam tomando a medicação, apesar de terem omitido essa informação. Neste último caso, as concentrações de lítio não puderam ser determinadas por estarem abaixo do limite de detecção. Portanto, a saliva apesar de concentrar o fármaco, também tem condições de acusar a falta de colaboração do paciente ao tratamento; todavia, na literatura apenas o soro é indicado para fins de verificação do cumprimento do regime de dosagem¹⁴³. Como no presente estudo ficou demonstrado que a concentração de lítio na saliva é sempre maior que a do soro é válido pensar na utilização de um volume menor de amostra, quando necessário.

Na literatura foram encontrados 26 trabalhos que estudaram a relação entre os teores de lítio na saliva e no soro ou plasma, conforme mostra a Tabela VII. Para melhor comparação dos resultados, não foram incluídos nesta Tabela os trabalhos referentes a experimentos feitos com voluntários, ou com pacientes usando dose única do medicamento^{48,63,77,167} e, também, os trabalhos^{146,176} que apresentaram valores de coeficiente de correlação (r) muito baixo. Quatro, entre os trabalhos

TABELA VII - Teores de lítio no soro (ou plasma) e na saliva em amostras colhidas concomitantemente, segundo diferentes autores.

autor	razão sa/so	s	r	técnica usada	pacientes (n)	observação	ref.
SHOPSIN (1969)	2,24	-	0,85	EAA	12	primeiro a sugerir saliva como amostra	147
LAZARUS (1973)	1,98*	0,72	0,52	EAA	25	considera arriscado o uso da saliva	80
SIMS (1974)	-	-	0,38	FC	25	sugere saliva como amostra	152
NEU (1975)	2,21 2,26*	0,20 0,23	0,90 0,92	FC	19	indica a saliva depois de estabelecida a razão sa/so individual	106
SINGLAS (1976)	2,42	0,21	-	-	12	indica a saliva na ausência de nefropatias	154
VERGHESE (1977)	2,22	0,50	0,88	FC	10	indica a saliva como amostra	171
SIMS (1978)	-	-	0,71	FC	30	considera saliva amostra inadequada	153
PRESKORN (1978)	-	-	0,79	FC	25	indica a saliva com mais de 13 amostras para cada indivíduo	117
RAVENSCROFT (1978)	2,22	-	-	EAA	12	indica a saliva só intrapacientes	124
MATEW (1979)	-	-	0,57	EAA	9	considera a saliva inadequada	95

autor	razão sa/so	s	r	técnica usada	pacientes (n)	observação	ref.
BANNET (1979)	2,22	0,50	-	-	39	considera a saliva inadequada	13
HAN (1979)	2,16 *	-	0,73	EAA	30	indica a saliva como amostra	92
OTHMER (1979)	-	-	0,83	FC	25	indica a saliva como amostra	110
BEN-ARYEH (1980)	2,24	0,35	0,87	FC	118	indica a saliva para pacientes no estado de equilíbrio	15
ROSHAN (1980)	2,64	0,77	0,50	EAA	11	indica a saliva só intrapacientes	129
NATARAJ (1981)	2,68	-	0,71	FC	28	considera a saliva inadequada	102
SELINGER (1982)	1,58 *	-	0,96	EE	19	indica a saliva da parótida	145
BOWDEN (1982)	2,49 2,85	0,67 0,49	0,83	EAA	40	indica a saliva só intrapacientes	21
KHARE (1983)	3,64	1,04	0,73	FC	60	considera a saliva inadequada	75
PERRY (1984)	2,53	-	0,83	-	15 (crianças)	não conclui se a saliva pode ser usada como amostra	114

sa = saliva

so = soro ou plasma

r = coeficiente de correlação

s = desvio padrão da razão sa/so média

* estímulo com bala cítrica

FC = fotometria de chama

EE = espectrofotometria de emissão

EAA = espectrofotometria de absorção atômica

apresentados^{95,110,152,153} na Tabela não mencionaram a razão saliva/soro, nem seu intervalo, e um outro¹¹⁷ fornece apenas este último.

A maioria dos autores usou saliva mista total, colhida sem estímulo ou com estímulo mecânico; alguns estimulam o fluxo salivar com sialagogos^{77,92,106}; somente LAZARUS⁸⁰ e SELINGER¹⁴⁵ usaram a saliva colhida da parótida.

No presente trabalho a saliva foi obtida, ou sem estímulo, ou após estímulo mecânico, pela mastigação de um pedaço de Parafilme[®]. A colheita da saliva da parótida exige um dispositivo especial¹⁴⁵, fato que retira uma das vantagens de seu uso como amostra.

SHOPSIN¹⁴⁷ foi o primeiro a indicar o uso da saliva como substituta do soro, no controle terapêutico do lítio; GROTH⁶³ e SIMS¹⁵², apenas o sugerem. Foi observada uma correlação positiva significativa entre o teor de lítio no plasma e na saliva mista^{21,106,117,124} ou na da parótida^{80,106,131}. Entretanto, alguns investigadores têm encontrado uma acentuada variação inter e intraindividual dessa correlação, fato que impossibilitaria seu uso no controle terapêutico^{13,48,75,80,95,102,146,153,176}. Ao contrário, entretanto, outros autores são totalmente a favor do uso da saliva como amostra^{92,110,167,171}; SINGLAS¹⁵⁴ concorda com eles, mas faz a ressalva da restrição para portadores de problemas renais; BEN-ARYEH¹⁵ recomenda seu emprego quando os pacientes já tenham alcançado o estado de equilíbrio do fármaco; SELINGER¹⁴⁵ é a favor para a saliva de parótida e KLINGER⁷⁷, para saliva mista, colhida sem estímulo com sialagogos. Outros a recomendam somente

para o controle intra-individual, isto é, para um mesmo paciente depois de estabelecida a razão sa/so ^{21,106,117,124,129}.

Frente a essa diversidade de opiniões tornou-se difícil através dos achados na literatura, avaliar a possibilidade do emprego da saliva como amostra para o controle terapêutico do lítio. Além disso, como os trabalhos foram desenvolvidos por meio de experimentos conduzidos de maneira bastante heterogênea, fica ainda mais difícil qualquer conclusão.

No presente caso os pacientes foram cuidadosamente selecionados; estavam em tratamento de manutenção e já haviam atingido o estado de equilíbrio. Nenhum paciente apresentou histórico de problema renal durante a fase de experimento e as amostras foram colhidas, dentro do possível, 12 horas (± 30 minutos) após a última dose de lítio diária.

Nessas condições de trabalho a razão sa/so média encontrada para os 81 pares de amostras colhidas foi $2,25 \pm 0,53$; valor este coerente com o da maioria dos trabalhos apresentados na Tabela VII ^{13,15,106,124,147,171}.

Não foi encontrada, como era de se esperar, pela análise estatística, dos resultados, uma correlação entre a dose administrada e a razão saliva/soro; isto se explica pela falta de relação linear entre dose e concentração sérica.

A análise de variância mostrou que a diferença entre as razões médias interpacientes foi significativa, fato ilustrado pela Figura 3; assim, três grupos foram estabelecidos: A, B e C. O grupo A engloba 8 dos 12 pacientes, significando que as suas razões são semelhantes, podendo ser utilizada a razão

média saliva/soro do grupo, no cálculo da concentração sérica do lítio a partir da saliva.

A equação de regressão linear relacionando concentração de lítio na saliva e no soro para a população estudada foi: concentração no soro = $0,25 \times$ concentração na saliva + 0,34; semelhante à encontrada por BEN-ARIEH¹⁵. O coeficiente de correlação foi de 0,71 ($p < 0,001$), mostrando existir correlação positiva entre as variáveis. Pelo exame da Tabela VII verifica-se que, com poucas exceções, os autores encontraram um elevado coeficiente de correlação.

Como a maioria dos trabalhos refere um coeficiente de correlação maior que 0,70, parece válido concluir-se que existe, realmente, uma correlação positiva entre a concentração sérica e a salivar interpacientes. É lícito admitir que essa correlação possa ser ainda maior nos casos de estudo intrapacientes, conforme demonstraram os resultados da análise intra-individual apresentados na Tabela V. Eles mostram que os coeficientes de determinação (r^2) variaram de 0,13 a 0,97. Assim, os pacientes no. 12 e 16 mostraram baixa correlação; os de no. 2, 7 e 13, uma correlação positiva de valor intermediário; os sete restantes um coeficiente acima de 0,70 (considera-se a correlação significativa quando os valores de r^2 forem maiores que 0,50 em módulo). A partir desta observação resulta claro que, mesmo intra-individualmente, há casos em que a saliva não pode ser usada para predizer a concentração sérica. Há necessidade, porisso, de ser estabelecido o sub-grupo de pacientes em que ela pode ser alternativamente usada. A falta de

correlação, para alguns pacientes, provavelmente se deve às condições de cinética individual, como por exemplo, foi notório, durante a fase experimental, a dificuldade de salivação apresentada pelo paciente no. 16, mesmo quando foi usado o estímulo mecânico.

A Tabela VI mostra a distribuição das diferenças entre as concentrações séricas de lítio observadas e as previstas, usando-se a equação de regressão linear para a população e as equações individuais de cada paciente do Grupo II. Pela análise dos resultados verifica-se que as diferenças foram maiores ou iguais a 0,18 mmol/L em catorze ocasiões, no estudo interpacientes; nunca, em nenhum dos estudos, foi maior que 0,25 mmol/L.

Pelos resultados obtidos neste trabalho, a equação geral poderia ser usada para vários pacientes; para outros, entretanto, isto não seria válido como, por exemplo, para o indivíduo de no. 18. Este comportou-se de maneira distinta da população estudada, apresentando inclusive a razão sa/so de 3,13, valor bem fora da média. Em compensação, para este mesmo paciente, o estudo intra-individual apresentou o maior coeficiente de correlação, mostrando que o teor de lítio da saliva poderia predizer a do soro.

Ao que tudo indica, a saliva pode ser utilizada como amostra para o controle terapêutico do lítio, desde que seja estabelecido o coeficiente de correlação saliva/soro para o paciente. A partir do resultado desse ensaio preliminar, torna-se possível descartar ou não, a possibilidade do uso da saliva como

amostra alternativa para pacientes sob litioterapia.

7. CONCLUSÕES

A partir dos resultados obtidos no presente trabalho, as seguintes conclusões podem ser tiradas:

1. o método proposto para a determinação de lítio em soro e saliva mostrou-se adequado para o controle terapêutico do medicamento;
2. a razão de concentração de lítio na saliva e no soro, para os 81 pares de amostras analisados, foi igual a $2,25 \pm 0,53$, com intervalo de 1,06 a 3,39; este resultado foi compatível com o da literatura;
3. as razões de concentração de lítio na saliva e no soro, no estudo intrapacientes variaram de $1,33 \pm 0,25$ a $3,13 \pm 0,16$;
4. houve uma correlação positiva entre as concentrações do fármaco na saliva e no soro no estudo interpacientes, cujo coeficiente de correlação de Pearson foi de 0,71 ($p < 0,001$);
5. os coeficientes de correlação entre as concentrações de lítio na saliva e no soro, no estudo intrapacientes variaram de 0,36 a 0,98 ($p < 0,01$);

6. apesar de existir uma correlação positiva entre as concentrações do medicamento sérica e salivar interpacientes, há necessidade de ser estabelecida a equação de regressão linear individual, para maior segurança da utilização da saliva como amostra;
7. a saliva pode ser usada para predizer a concentração sérica, desde que haja para o paciente uma correlação positiva significativa entre a concentração de lítio nessa amostra e no soro.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. ALBRECHT J.W. & MULLER-OERLIN-GHAUSEN, B. - Cardiovascular side-effects of lithium. In: JOHNSON, F.N. , ed *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 323-7.
2. AMDISEN, A. - Clinical and serum-level monitoring in lithium therapy and lithium intoxication. *J. Anal. Toxicol.*, Niles, 2 : 193-202, 1978.
3. AMDISEN, A. - Lithium: clinical aspects. Stocktaking after
+
30 years of monitoring the Li concentration. In: RICHENS, A. & MARKS, V., eds. *Therapeutic drug monitoring*, New York, Churchill Livingstone, 1981. p. 201-16.
4. AMDISEN, A. - Lithium and drug interactions. *Drugs*, Auckland, 24 ; 133-9, 1982.
5. AMDISEN, A. - Monitoring of lithium treatment through determination of lithium concentration. *Dan. Med. Bull*, Copenhagen, 22(7): 277-91, 1975.

* De acordo com as normas preconizadas pela ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS (ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos seguem o CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE SOURCE INDEX. (CASSI), 1985.

6. AMDISEN. A. - Serum concentration and clinical supervision in monitoring of lithium treatment. In: TOGNONI, G.; BATINI, R.; JUSKO, W.J. eds. *Frontiers in therapeutic drug monitoring*. New York, Raven Press, 1980. p. 71-82.
7. AMDISEN, A. - Serum level monitoring and clinical pharmacokinetics of lithium. *Clin. Pharmacokinet.*, Auckland, 2: 73-92, 1977.
8. AMDISEN, A. - Serum lithium determinations for clinical use. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, Oslo, 20: 104-8, 1967.
9. AMDISEN, A. & NIELSEN-KUDSK, F. - Relationship between standardized twelve-hour serum lithium, mean serum lithium of the 24-hour day, dose regimen and therapeutic interval. *Pharmacopsychiatry*, Stuttgart, 19: 416:419, 1986.
10. ARROYO, M.; De PAZ, J.F.; COCA, M.C. - Determinacion analitica de litio en suero sanguineo por espectrofotometria de absorcion atomica. *Rev. Clin. Esp.*, Madrid, 123 (5): 433-8, 1971.
11. BAASTRUP, P.C. & SCHOU, M. - Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 16: 162-72, 1967.

12. BAKKER, J.B. & PEPPLINKHUIZEN - Cutaneous side-effects of lithium. In: JOHNSON, F.N. , ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 372-7.
13. BANNET, & ANVNI, J. - Salivary lithium. *Br.J.Psychiatry*, London, 134: 446, 1979.
14. BARNES, B.A.; TEEARS, R.J.; BLOCH, D.M.; BATSAKIS, J.G. - Serum lithium: a CAP survey perspective. *Am. J. Clin. Pathol.*, Philadelphia, 68: 162-4, 1977.
15. BEN-ARYEH, H.; NAON, H.; SZARGEL, R.; GUTMAN, D.; HEFETZ, A. - Salivary lithium concentration - A tool for monitoring psychiatric patients. *Oral Surg. Oral. Med. Oral. Pathol.*, St. Louis, 50: 127-9, 1980.
16. BERNDT, H. & JACKWERTH, E. - Automatisierte mikromethode der flammen-atomabsorptions spektrometrie fur die bestimmung von 8 elementen in humanseren. *Fresenius Z. Anal. Chem.*, Wiesbaden, 290: 105-6, 1978.
17. BIRCH, N.J. - Bone side-effects of lithium. In: JOHNSON, F.N. , ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 365-71.

18. BIRCH, N.J. - Lithium in psychiatry. In: SIGEL, H., ed.
Metal ions in biological systems. New York, Marcel
Dekker, 1982.v. 14, p. 257-313.

19. BLAY, S.; FERRAZ, M.P.T.; CALIL, H.M. - Impotência sexual
induzida pelo uso do lítio. *J. Bras. Psiquiatr.*,
Rio de Janeiro, 33 (6): 441-8, 1984.

20. BLIJENBERG, B.G. & LEIJNSE, B. - The determination of
lithium in serum by atomic absorption spectroscopy and
flame emission spectroscopy. *Clin. Chim. Acta*,
Amsterdam, 19; 97-9, 1968.

21. BOWDEN, C.L.; HOUSTON, J.P.; SHULMAN, R.S.; CLOTIER, J.M. -
Clinical utility of salivary lithium concentration.
Int. Pharmacopsychiatry, Basel, 17: 104-113, 1982.

22. BOWMAN, J.A. - The application of resonance monochromators
to the determination of lithium in blood serum by atomic
absorption spectrophotometry. *Anal. Chim. Acta*,
Amsterdam, 37: 465-71, 1967.

23. BRACCINI, T. & DAR COURT, G. - Corrélation entre la
lithorachie et les taux de lithium dans le plasma et dans
les érythrocytes. *Encephale*, Paris, 6 ; 131-7,
1980.

24. BROST, D.F.; BRACKETT, J.M.; BUSCH, K.W. - Determination of lithium by optically monitored stable isotope dilution. *Anal. Chem.*, Washington, 51 (9): 1512-6, 1979.
25. BROWN, P.B. & LEGG, E.F. - The estimation of lithium in serum. *Ann. Clin. Biochem.*, London, 7 : 13-8, 1970.
26. BROWN, W.T. - The pattern of lithium side-effects and toxic reactions in the course of lithium therapy. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 279-88.
27. BUNNEY Jr., W.E.; PERT, A.; ROSENBLATT, J.; PERT, C.B.; GALLAPER, D. - Mode of action of lithium. Some biological consideration. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 898-901, 1979.
28. BURGEN, A.S.V. - The secretion of lithium in saliva. *Can. J. Biochem. Physiol.*, Ottawa, 36: 409-11, 1958.
29. CALIL, H.M. - Mecanismos de ação do lítio. *J. Bras. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, 33 (3): 220-2, 1984.
30. CARROL, B.J. - Prediction of treatment outcome with lithium *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 870-8, 1979.

31. CHRISTENSEN, S. & AGNER, T. - Effects of lithium on circadian cycles in food and water intake, urinary concentration and body weight in rats. *Physiol. Behav.*, Fayetteville, 28 (4): 635-40, 1982.
32. COOPER, T.B. & CARROLL, B.J. - Monitoring lithium dose levels: estimation of lithium in blood and other body fluids. *J. Clin. Psychopharmacol.*, Baltimore, 1 (2): 53-8, 1981.
33. COOPER, T.B.; SIMPSON, G.M.; ALLEN, D. - Rapid direct micro method for determination of plasma lithium. *At. Absorpt. Newsl.*, Norwalk, 13 (5): 119-20, 1974.
34. CORCORAN, A.C.; TAYLOR, R.D.; PAGE, I. - Lithium poisoning from the use of salts substitutes. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, 139: 685, 1949.
35. CORYELL, W.H. & WINOKUR, G. - Predicting lithium responders and non-responders: familial indicators. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*. Baltimore, University Park Press, 1980, p. 137- 42.

36. DANHOF, M. & BREIMER, D.D. Therapeutic drug monitoring in saliva. *Clin. Pharmacokinet*, Auckland, 3:39-57, 1978.
37. DICIONÁRIO de especialidades farmacêuticas. 15. ed. Rio de Janeiro, Editora de Publicações Médicas, 1986. p. 216.
38. DORUS, E.; GHANSHAYAN, N.P.; FRAZER, A.; MENDELS, J. Genetic determinant of lithium ion distribution. I-An in vitro monozygotic-dizygotic twin study. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 31: 463-6, 1974.
39. DREOSTI, I.E. Lithium and mania-hypotheses. *Med. J. Aust.*, Glebe, 67: 235-6, 1980.
40. DUBOVSKY, S.L. Intracellular calcium ion in affective disorders: a review and an hypothesis. *Biol. Psychiatry*, New York, 18: 781-97, 1983.
41. EBADI, M.S.; SIMMONS, V.J.; HENDRICKSON, M.J. LACY, P.S. Pharmacokinetics of lithium and its regional distribution in rat brain. *Eur. J. Pharmacol.*, Amsterdam 27: 324-9, 1974.

42. EHRLICH, B.E.; CLAUSEN, C.; DIAMOND, J.M. - Lithium Pharmacokinetics: Single-dose experiments and analysis using a physiological model. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, New York, 8(5): 439-61, 1980.

43. EHRLICH, B.E. & DIAMOND, J.M. Lithium, membranes and manic-depressive illness. *J. Membr. Biol.*, New York, 52: 187-200, 1980.

44. EHRLICH, B.E. & DIAMOND, J.M. - An ultramicro method for analysis of lithium and other biologically important cations. *Biochim. Biophys. Acta*, Amsterdam, 543: 264-8, 1978.

45. EL-MALLAKH, R.S. Treatment of acute lithium toxicity. *Vet. Hum. Toxicol.*, Manhattan, 26(1): 31-35, 1984.

46. ELIZUR, A.; SHOPSIN, B.; GERSHON, S.; EHLENBERGER, A. - Intra: Extra cellular lithium ratios and clinical course in affective states. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, 13(6): 947-952, 1972.

47. ERESHEFSKY, L.; GILDERMAN, A.M.; JEWETT, C.M. - Lithium therapy of manic depressive illness Part I: target symptoms pharmacology & kinetics. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, 13: 403-8, 1979.

48. EVRARD, J.L.; BAUMANN, P.; PERA (-BALLY), R.; HAEFELI, L.P.
Lithium concentration in saliva, plasma and red blood
cells of patients given lithium acetate. *Acta
Psychiatr Scand.*, Copenhagen, 58: 67-79, 1978.
49. FARINÀ, J.B.E. & LLABRÉS, M.M. Farmacocinetica del litio.
Rev. Assoc. Esp. Farm. Hosp., Vigo, 9(4): 183-91,
1985.
50. FAWCET, J. - Lithium carbonate in medicine and psychiatry.
Adv. Exp. Med. Biol., New York, 127: 1-13, 1980.
51. FIEVE, R.R.; PLATMAN, S.R.; PLUTCHICK, R.R. The use of
lithium in affective disorders. I-Acute endogenous
depression. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 125:
478-91, 1968.
52. FRAZER, A.; MENDELS, J.; BRUNSWICK, D.; LONDON, J.;
PRING, M.; RAMSEY, T.A.; RYBAKOWSKI, J. - Erythrocyte
concentration of the lithium ion: clinical correlates and
mechanisms of action. *Am. J. Psychiatry*, Washington,
135(9): 1065-9, 1978.
53. FRY, D. - Lithium-analytical techniques. In: RICHENS, S.A.
& MARKS, V., eds. *Therapeutic drug monitoring*. New
York, Churchill Livingstone, 1981, p. 217-23.

54. FRY, D.E. & MARKS, V. - Value of plasma-lithium monitoring. *Lancet*, London, 1: 886-8, 1971.
55. FYRO, B.; PETTERSON, V.; SEDVALL, G. - Pharmacokinetics of lithium in manic-depressive patients. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 49: 237-47, 1973.
56. GALINDO, L.; HARDISSON, A.; FAJARDO, J.D.; MONTELONGO, F.G. Determinacion del litio en suero sanguíneo por espectrofotometria de absorción atómica. *An. R. Acad. Farm.*; Madrid, 48(4): 543-50, 1982.
57. GENTIL FILHO, V. - Alterações dentárias (comunicação preliminar). *J. Bras. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, 33(6): 442-6, 1984.
58. GENTIL FILHO, V. - História do uso dos sais de lítio em psiquiatria. *J. Bras. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, 33(3): 211-4, 1984.
59. GOOD, C.A. - An experimental study of lithium. *Am. J. Med. Sci.*, Thorofare, 125: 273-84, 1903.
60. GOODWIN, F.K.; MURPHY, D.L.; BUNNEY, Jr., E. - Lithium carbonate treatment in depression and mania. A longitudinal double-blind study. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 21: 486-96, 1969.

61. GOODWIN, F.K. & ZIS, A.P. - Lithium in the treatment of mania comparisons with neuroleptics. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 840-4, 1979.
62. GREFFE, J. - Dosages du lithium dans les milieux biologiques et surveillance du traitement. *Encephale*, Paris, 11: 79-83, 1985.
63. GROTH, V.; PRELLWITZ, W.; JAHNCHEN, E. - Estimation of pharmacokinetic parameters of lithium from saliva and urine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, St. Louis, 16(3): 490-8, 1974.
64. HANLON, L.W.; ROMAINE, M.; GILROY, F.J.; DEITRICH, J. - Lithium chloride as a substitute for sodium chloride in the diet. *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, Chicago, 139: 688, 1949.
65. HANSEN, C.J.; REDBOLL, K.; SCHOU, M. - Lithium in psychiatry: a review. *J. Psychiatr. Res.*, Oxford, 6: 67-95, 1968.
66. HANSEN, H.E. & AMDISEN, A. - Lithium intoxication (report of 23 cases and review of 100 cases from the literature). *Q. J. Med.*, Oxford, 47: 123-44, 1978.

67. HANSEN, J.L. - The measurement of serum and urine lithium by atomic absorption spectrophotometry. *Am. J. Med. Technol.*, Bellaine, 34(11): 625-33, 1968.
68. HELM, H.J. & ANDRIESSE, D. - The determination of lithium in serum during therapy with lithium salts. *Clin. Chem. Acta*, Amsterdam 6: 747-8, 1961.
69. HISAYASU, G.H.; COHEN, J.L.; NELSON, R.W. - Determination of plasma and erythrocyte lithium concentration by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, Winston-Salem, 23(1): 41-5, 1977.
70. HOKIN-NEAVERSON, M.; SPIEGEL, D.A.; LEWIS, W.C. - Deficiency of erythrocyte sodium pump activity in hypomanic-depressive psychosis. *Life Sci.*, Elmsford, 15: 1739-48, 1974.
71. HULLIN, R.P. - Minimum serum lithium levels for effective prophylaxis, In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*. Baltimore, University Park Press, 1980. p. 243-7.
72. JEPPSON, J. & SJOGREN, J. The influence of food on side effect, and absorption of lithium. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 51: 285-8, 1975.

73. JOHNSON, F.N. - Predicting lithium responders and non-responders: psychological indicators. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980, p. 126-32.
74. JUDD, L.L. - Effect of lithium on mood, cognition, and personality function in normal subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 860-5, 1979.
75. KHARE, C.B.; SANKARANARAYANAN, A.; GOEL, A.; KHANDELWAL, S.K.; MURTHY, R.S. - Saliva lithium levels for monitoring lithium prophylaxis of manic depressive psychosis. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, Munich, 21(9): 451-3, 1983.
76. KLINE, N.S.; WREN, J.C.; COOPER, T.B.; VARGA, E.; CANAL, O. Evaluation of lithium therapy in chronic and periodic alcoholism. *Am. J. Med. Sci.*, Thorofare, 268(1): 15-22, 1974.
77. KLINGER, G. - The lithium content of saliva as an indicator of lithium "status". In: *Spurenelement. Symp.*, 4. Leipzig, FSU, JENA, 1983, p. 94-7.

78. KOCH-WESER, J. - Serum drug concentration in clinical perspective. In: RICHENS, A. & MARKS, V., eds. *Therapeutic drug monitoring*. New York, Churchill Livingstone, 1981, p. 1-20.
79. LAURITSEN, B.J.; MELLERUP, E.T.; PLENGE, P.; RASMUSSEN, S.; VESTERGAARD, P.; SCHOU, M. - Serum lithium concentration around the clock with different treatment regimens and the diurnal variation of the renal lithium clearance. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 64: 314-9, 1981.
80. LAZARUS, J.H.; FELL, G.S.; ROBERTSON, J.W.K.; MILLAR, W.T.; BENNIE, E.H. - Secretion of lithium in human parotid saliva in manic depressive patients treated with lithium carbonate. *Arch. Oral Biol.*, Oxford, 18: 329-35, 1973.
81. LEHMANN, V. - Direct determination of lithium in serum by atomic absorption spectroscopy. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, 20: 123-5, 1968.
82. LEHMANN, W.D.; BAHR, U.; SCHULTEN, H.R. - Determination of lithium in microlitre amounts of human body fluids at therapeutic and normal levels by stable isotope dilution and field desorption mass spectrometry. *Biomed. Mass Spectrom.*, London, 5 (9): 536-9, 1978.

83. LEVY, A.L. & KATZ, E.M. - Comparison of serum lithium determinations by flame photometry and atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem*, Winston-Salem, 16 (10): 840-2, 1970.
84. LIPPMAN, S.; REGAN, W.; BALDWIN, H. - The lithium index: too variable for use in clinical practice. *Hosp. Commun. Psychiatr.*, Washington, 34 (1): 71-2, 1983.
85. LIPPMAN, S.; REGAN, W.; MANSHADI, M. - Plasma lithium stability and a comparison of flame photometry and atomic absorption spectrophotometry analysis. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 138 (10): 1375-7, 1981.
86. LITHIUM carbonate chlorothiazide. In: AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. *Evaluations of drug interactions*. 2. ed. Washington, 1976. p. 137-9.
87. LITHIUM carbonate - potassium iodide. In: AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION. *Evaluations of drug interactions*. 2. ed. Washington, 1976. p. 140-2.

88. LITTLE, B.R.; PLATMAN, S.R.; FIVE, R.R. - The measurement of lithium in biologic samples by atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, Winston-Salem, 14 (12): 1211-7, 1968.
89. LOO, H.; PUECH, A.J.; BOULENGER, J.P. - Lithium. *Pathol. Biol.*, Paris, 34 (4): 275-87, 1986.
90. MAESSEN, F.J.M.J. - Atomic spectrometric methods and techniques for the determination of lithium in biological materials: fundamental principles and recent advances. IN: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*. Baltimore, University Park Press, 1980. p. 205-18.
91. MAESSEN, F.J.M.J.; POSMA, F.D.; BALKE, J. - Direct determination of gold, cobalt and lithium in blood plasma using the mini-massmann carbon rod atomizer. *Anal. Chem.*, Washington, 46 (11): 1445-9, 1974.
92. MAN, P.L. - Correlation of saliva and serum lithium. *Psychosomatics*, Irvington, 20 (11): 758-9, 1979.
93. MANNISTO, P.T. - Endocrine side-effects of lithium, IN: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980.p. 310-22.

94. MARINI, J.L. - Predicting lithium responders and non-responders: physiological indicators. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980.p. 118-25.
95. MATHEW, R.J.; CLAGHORN, J.L.; FENIMORE, D.; DAVIS, C.; WEINMAN, M. - Saliva lithium and lithium therapy. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 136: 6, 1979.
96. MELTZER, H.L. - Lithium mechanisms in bipolar illness and altered intracellular calcium functions. *Biol. Psychiatry*, New York, 21: 492-510, 1986.
97. MENDELS, J. & FRAZER, A. - Alterations in cell membrane activity in depression. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 131 (11): 1240-6, 1974.
98. MENDELS, J. & FRAZER, A. - Intracellular lithium concentration and clinical response: towards a membrane theory of depression. *J. Psychiatr. Res.*, Oxford, 10: 9-18, 1973.
99. MOREL, C. & REYNIER, M. - Lithium (Li) et composés minéraux (fiche toxicologique no. 183). *Cah. Notes Doc.*, Paris, 111: 293-6, 1983.

100. MOROCUTTI, C.; FATTAPPOSTA, F.; ALBANI, G.; SANARELLI, L.; VALLE, E.; RIZZO, P.A. - Recenti acquisizioni sui sali di litio: aspetti biochimici, neurofisiologici e clinico-terapeutici, *Clin. Ter.*, Roma, 117: 511-9, 1986.
101. MOYNIER, I.; BOURRET, E.; FUSSELLIER, M.; BARDET, L. - Determination de micro-quantités de lithium sérique par spectrophotométrie d'absorption atomique. *Pathol. Biol.*, Paris, 34 (1): 51-6, 1986.
102. NATARAJ, G.S. & BHAT, V.K. - Reliability of saliva lithium level - a prospective study. *Indian J. Psychiatry*, Lucknow, 23 (2): 115-9, 1981.
103. NAYLOR, G.J.; DICK, D.A.T.; DICK, E.G.; MOODY, J.P. - Lithium therapy and erythrocyte membrane cation carrier. *Psychopharmacology*, Berlin, 37: 81-6, 1974.
104. NAYLOR, G.J.; DICK, D.A.T.; POIDEVIN, D.; WHYTE, S.F. - Erythrocyte membrane cation carrier in depressive illness. *Psychol. Med.*, London, 3: 502-8, 1973.
105. NELSON, S.C.; HERMAN, M.M.; BENSCH, K.G.; BARCHAS, J.D. - Localization and quantitation of lithium in rat tissue following intraperitoneal injections of lithium chloride. II. Brain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, Baltimore, 212: 11-5, 1980.

106. NEU, C.; DIMASCIO, A.; WILLIAMS, D. - Saliva lithium levels: Clinical Applications. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 132 (1): 66-8, 1975.
107. NEVIUS, D.B. & LANCHANTIN, G.F. - Operation of the technicon flame photometer with natural gas. Use in the determination of serum lithium and the semi-microanalysis of serum sodium and potassium. *Clin. Chem.*, Winston-Salem, 11 (6): 633-40, 1965.
108. NOACH, C.H. & TRAUTNER, E.M. - The lithium treatment of maniacal psychosis. *Med. J. Aust.*, Glebe, 2: 219-22, 1951.
109. OLIE, J.P.; GAY, C.; LOO, H.; ZARAFIAN, E.; POIRIER-LITRE, M.F.; DENIKER, P. - Intérêt du dosage du lithium intra-érythrocytaire dans la surveillance bioclinique de la lithiothérapie. *Ann. Biol. Clin.*, Paris, 40: 3-10, 1982.
110. OTHMER, E.; POWELL, B.; PIZIAK, V.K.; PRESKORN, S.H. - Prospective use of saliva lithium determinations to monitor lithium therapy. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, 40 (12): 525-6, 1979.

111. PALLADINO Jr., A.; LONGENECKER, R.G.; LESKO, L.J. -
Lithium test-dose methodology using flame photometry:
problems and alternatives. *J. Clin. Psychiatry*,
Memphis, 44 (1): 7-9, 1983.
112. PANDEY, G.N.; DORUS, E.; DAVIS, J.M.; TOSTESON, C. -
Lithium transport in human red blood cells. Genetic and
clinical aspects. *Arch. Gen Psychiatry*, Chicago,
36 : 902-8, 1979.
113. PERRY, P.J. - Lithium nephrotoxicity. *Drug Intell. Clin
Pharm.*, Hamilton, 16 (10): 740-4, 1982.
114. PERRY, R.; CAMPBELL, M.; GREGA, D.M.; ANDERSON, L. -
Saliva lithium levels in children: Their use in
monitoring serum lithium side effects. *J. Clin.
Psychopharmacol.*, Baltimore, 4 (4): 199-202, 1984.
115. PICKETT, E.E. & HAWKINS, J.L. - Determination of lithium
in small animal tissues at physiological levels by flame
emission photometry. *Anal. Biochem.*, Baltimore,
112: 213-8, 1981.
116. PLUM, C.M. - A semi-quantitative method for determination
of lithium in small amounts. *Clin. Chim. Acta*,
Amsterdam, 2: 67-9, 1957.

117. PRESKORN, S.H.; ABERNETHY, D.R.; MCKNELLY Jr., W.V. - Use of saliva lithium determinations for monitoring lithium therapy. *J. Clin. Psychiatry*, Memphis, 39: 756-8, 1978.
118. PRIEN, R.F. - Predicting lithium responders and non-responders: illness indicators. IN: JOHNSON, F.N. ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 133-6.
119. PRIEN, R.F. & CAFFEY, Jr., E.M. - The current status of lithium prophylaxis. *Dis. Nerv. Syst.*, Memphis, 35: 470-1, 1974.
120. PRIEN, R.F.; CAFFEY, Jr.; E.M.; KLETT, C.J. - Comparison of lithium carbonate and chlorpromazine in the treatment of mania. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 26: 146-53, 1972.
121. PRIEN, R.J. - Lithium in the prophylactic treatment of affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 847-8, 1979.
122. PYBUS, J. & BOWERS Jr, G.N. - Measurement of serum lithium by atomic absorption spectroscopy. *Clin. Chem.*, Wiston-Salem, 16: 139-43, 1970.

123. PYBUS, J. & BOWERS Jr., G.N. - Serum lithium determination by atomic absorption spectroscopy. In: MAC DONALD, R.P., ed. *Standard methods of clinical chemistry*. New York, Academic Press, 1970. v.6, p. 189-92.
124. RAVENSCROFT, P.; VOZEH, S.; WEINSTEIN, M.; SHEINER, L.B. - Saliva lithium concentrations in the management of lithium therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 35: 1123-7, 1978.
125. RICEVUTI, G.; MAZZONE, A.; RIZZO, S.C. - The effects of lithium on platelet count. *Acta Haematol.*, Basel, 74: 118-9, 1985.
126. ROBERTSON, R.; FRITZE, K.; GROF, P. - On the determination of lithium in blood and urine. *Clin. Chim. Acta*, Amsterdam, 45: 25-31, 1973.
127. ROCKS, B.F.; SHERWOOD, R.A.; RILEY, C. - Direct determination of therapeutic concentrations of lithium in serum by flow-injection analysis with atomic absorption spectroscopic detection. *Clin. Chem.*, Winston-Salem, 28 (3): 440-3, 1982.
128. ROSENTHAL, N.E. & GOODWIN, F. - The role of the lithium ion in medicine. *Annu. Rev. Med.*, Palo Alto, 33: 555-68, 1982.

129. ROSMAN, A.W.; SCZUPAK, C.A.; PAKES, G.E. - Correlation between saliva and serum lithium levels in manic-depressive patients. *Am. J. Hosp. Pharm.*, Washington, 37: 514-8, 1980.
130. SALEM, R.B. - A pharmacist's guide to monitoring lithium drug - drug interactions. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, Hamilton, 16 (10): 745-7, 1982.
131. SELINGER, D.; HAILER, A.N.; NURNBERGER Jr., J.I.; SIMMONS, S.; GERSHON, E.S. - A new method for use of salivary lithium concentrations as an indicator of plasma lithium levels. *Biol. Psychiatry*, New York, 17 (1): 99-102, 1982.
132. SHOU, M. - Biology and pharmacology of the lithium ion. *Pharmacol Rev.*, Baltimore, 9: 17-58, 1957.
133. SCHOU, M. - Lithium. IN: DUKES, M.N.G., ed. *Side effects of drugs. annual 8*, Amsterdam, Elsevier, 1984. p. 34-43.
134. SCHOU, M. - Lithium as a prophylactic agent in unipolar affective illness. Comparison with cyclic antidepressants. *Arch. Gen. Psychiatry*, Chicago, 36: 849-51, 1979.

135. SHOU, M. - Lithium studies I- toxicity. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, Copenhagen, 15: 70-84, 1958.
136. SCHOU, M. - Problemas práticos do tratamento com o lítio. *J. Bras. Psiquiatr.*, Rio de Janeiro, 24: 283-317, 1975.
137. SCHOU, M. - The psychiatric uses of lithium outside manic-depressive illness. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 68-72.
138. SCHOU, M. - The range of non-psychiatric uses of lithium. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 73-9.
139. SCHOU, M. - Side-effects: miscellaneous. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980 p. 391-3.
140. SCHOU, M. & AMDISEN, A. - Lithium. In: DUKES, M.N.G., ed. *Meyler's side effects of drugs*. 9. ed. Amsterdam, Excerpta Medica, 1980.p. 43-50.
141. SCHOU, M.; AMDISEN, A.; TRAP-JENSEN, J. - Lithium poisoning. *Am. J. Psychiatry*, Washington, 125 (4): 112-9, 1968.

142. SCHOU. M.; JUEL-NIELSEN, N.; STROMGER, E.; VOLDBY, H. -
The treatment of manic psychoses by the administration
of lithium salts. *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry*,
London, 17: 250-60, 1954.
143. SCHWARCZ, G. & SILBERGELD, S. - Serum lithium spot checks
to evaluation medication compliance. *J. Clin. Psycho_*
pharmacol., Baltimore, 3 (6): 356-8, 1983.
144. SEDVALL. G.; PETTERSON, V.; FYRO, B. - Individual
differences in serum levels of lithium in human subjects
receiving fixed doses of lithium carbonate. Relation to
renal lithium clearance and body weight. *Pharmacol.*
Clin., Berlin, 2: 231-5, 1970.
145. SELINGER, D.; SIMMONS, S.; HAILER, A.W.; NURNBERGER, Jr.,
J.I.; GERSHOM, E.S. - An effective method for measuring
salivary lithium in patients on anticholinergic drugs.
Biol. Psychiatry, New York, 17 (10): 1145-55,
1982.
146. SETHI, N.; PRAKASH, R.; SETHI, B.B. - Relationship between
lithium levels of saliva and serum. *Biol. Psychiatry*,
New York, 16 (4): 413-4, 1981.

147. SHOPSIN, B.; GERSHON, S.; PINCKNEY, L. - The secretion of lithium in human mixed saliva: effects of ingested lithium on electrolyte distribution in saliva and serum. *Int. Pharmacopsychiatry*, Basel, 2: 148-69, 1969.
148. SIMPÓSIO brasileiro sobre lítio. São Paulo, 1983. Parte 1
In: *J. Bras. Psiquiatr*, Rio de Janeiro, 33 (3):
201-22, 1984.
149. SIMPÓSIO brasileiro sobre lítio. São Paulo, 1983. Parte 2
In: *J. Bras. Psiquiatr*, Rio de Janeiro, 33 (4):
290-302, 1984.
150. SIMPÓSIO brasileiro sobre lítio. São Paulo, 1983. Parte 3
In: *J. Bras. Psiquiatr*, Rio de Janeiro, 33 (5):
363-77, 1984.
151. SIMPÓSIO brasileiro sobre lítio. São Paulo, 1983. Parte 4
IN: *J. Bras. Psiquiatr*, Rio de Janeiro, 33 (6):
415-46, 1984.
152. SIMS, A.C.P. & WHITE, A.C. - Saliva and serum estimations in psychiatric patients. *Br. J. Psychiatry*, London, 124: 106-7, 1974.

153. SIMS, A.C.P.; WHITE, A.C.; GARVEY, K. - Problems associated with the analysis and interpretation of saliva lithium. *Br. J. Psychiatry*, London, 132: 152-4, 1978.
154. SINGLAS, E.; LECRUBIER, Y.; SIMON, P. - Interêt et limites des dosages de lithium dans la salive. *Nouv. Presse Méd.*, Paris, 5 (23): 1488, 1976.
155. SPRING, K.R. & SPIRTES, M.A. - Salivary excretion of lithium: I. human parotid and sub-maxillary secretions. *J. Dent. Res.*, Washington, 48 (4): 546-49, 1969.
156. SPRING, K.R. & SPIRTES, M.A. - Salivary excretion of lithium: II. functional analysis. *J. Dent. Res.*, Washington, 48 (4): 550-4, 1969.
157. STAFFORD, D.T. & SAHAROVICI, F. - Serum lithium determinations using flameless atomic absorption spectroscopy. *Spectrochim. Acta*, Oxford, 29B: 277-81, 1974.
158. STEIN, R.S.; HOWARD, C.A.; BRENNAN, M.; CZORNIK, M. - Lithium carbonate and granulocyte production: dose optimization. *Cancer*, Philadelphia, 48: 2696-701, 1981.

159. STERN, S.; FRAZER, A.; MENDELS, J.; FRUSTACI, C. -
Distribution of the lithium ion in endocrine organs of
the rat. *Life Sci.*, Elmsford, 20: 1669-74, 1977.
160. STOKES, P.E.; STOLL, P.M.; SHARMORAN, C.A.; PATTON, M.J.-
Efficacy of lithium as acute treatment of manic depressive
illness, *Lancet*, London, 1: 1319-25, 1971.
161. STROBUSCH, A.D. & JEFFERSON, J.W. - The checkered history
of lithium in Medicine. *Pharm. Hist.*, Madison,
22: 72-6, 1980.
162. TALBOT, J.H. - Use of lithium salts as a substitute for
sodium chloride. *Arch. Intern. Med.*, Chicago, 85:
1-10, 1950.
163. THOMAS, R.C.; SIMON, W.; OEHME, M. - Lithium accumulation
+
by small neurones measured by a new Li sensitive
microelectrode. *Nature*, London, 258: 754-6, 1975.
164. THOMSEN, K. & SHOU, M. - Renal lithium excretion in man.
Am. J. Physiol., Bethesda, 215 (4): 823-7, 1968.
165. TISMAN, G. & SHOW-JEN, G.W. - Haematological side-effects
of lithium. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium
therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980.
p.338-44.

166. TOSTESON, D.C. - Lithium and mania. *Sci. Am.*, New York, 244 (4): 130-7, 1981.
167. TRAPP, G.A. - Matrix modifiers in graphite furnace atomic absorption analysis of trace lithium in biological fluids. *Anal. Biochem.*, Baltimore, 148: 127-132, 1985.
168. TRAUTMAN, J.K.; GADZEPHO, V.P.Y.; CHRISTIAN, G.D. - Spectrophotometric determination of lithium in blood serum with thoron. *Talanta*, London, 30 (8): 587-91, 1983.
169. TSALEV, D.L. & ZAPRIANOV, Z.K. - *Atomic Absorption spectrometry in occupational and environmental health practice*, Boca Raton, CRC Press, 1984. v. 1, p. 150- 3.
170. TYRER, S. & SHOPSIN, B. - Neural and neuromuscular side-effects of lithium. IN: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 289-309.
171. VERGHESE, A.; INDRANI, N.; KURUVILLA, K.; HILL, P.G. - Usefulness of saliva lithium estimation. *Br. J. Psychiatry*, London, 130: 148-50, 1977.

172. VERSIANI, M. - Terapêutica II: Lítio. J. Bras. Psiquiatr., Rio de Janeiro, 29 (1): 9-15, 1980.
173. VESTERGAARD, P. - Renal side-effects of lithium, In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 345-57.
174. VESTERGAARD, P.; AMDISEN, A.; HANSEN, H.E.; SCHOU, M. - Lithium treatment and kidney function. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 60: 504-20, 1979.
175. VILLENEUVE, A.; DERY, R.; GERREST, P.H. - A simple micro-method for serum lithium determination. *Clin. Biochem.*, London, 4: 194-5, 1971.
176. VLAAR, H.; BLEEKER, J.A.C.; SCHALKEN, H.F.A. - Comparison between saliva and serum lithium concentrations in patients treatment with lithium carbonate. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 60: 423-6, 1979.
177. WEINSTEIN, M.R. - Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: JOHNSON, F.N., ed. *Handbook of lithium therapy*, Baltimore, University Park Press, 1980. p. 421-9.

178. WOLF, M.A. - Hypotheses actuelles sur le mécanisme d'action du lithium. I - lithium et neuromédiateurs. *Encephale*, Paris, 13: 3-11, 1987.
179. WOLF, M.A. - Hypotheses actuelles sur le mécanisme d'action du lithium. II - lithium et membrane; du récepteur au nucléotide cyclique en passant par les phospholipides membranaires. *Encephale*, Paris, 13: 13-21, 1987.
180. WOODS, A.E.; CROWDER, R.D.; COATES, J.T.; WITTRIG, J.J. - Determination of microquantities of lithium in biological fluids. I - Recovery studies in serum. *At. Absorpt. Newsl.*, Norwalk, 7 (5): 85-6, 1968.
181. WOOLEN, J.W. & WELLS, M.G. - Simple flame spectrophotometric assay of serum lithium. *Ann. Clin. Biochem.*, London, 10: 85-8, 1973.
182. ZAKOWSKA-DABROWSKA, T. & RYBAKOWSKI, J. - Lithium induced EEG changes: relation to lithium levels in serum and red blood cells. *Acta Psychiatr. Scand.*, Copenhagen, 49: 457-65, 1973.

183. ZETTNER, A.; RAFFERTY, K.; JARECHI, H.G. - The determination of lithium in serum and urine by atomic absorption spectroscopy. *At. Absorpt. Newsl.*, Norwalk, 7 (2): 32-4, 1968.