


Sais de lítio: os mais peculiares psicofármacos

Lithium salts: the most peculiar psychotropic drugs

Sales de litio: los psicofármacos más peculiares

Ilgner Justa Frota¹ 

Rayanne Silva Vieira Lima² 

 10.59487/2965-1956-2-12306

1. Centro Universitário Christus
2. Universidade Federal do Ceará

Autora correspondente: ilgner0@gmail.com

Título Resumido: A história dos sais de lítio

Submetido em:
02/01/2024

Aprovado em:
17/02/2024

Publicado em:
17/03/2024



Conflitos de interesse: Não há qualquer conflito de interesses declarado pelos autores.

RESUMO

Objetivo: revisar de forma sucinta a história do desenvolvimento e uso do lítio como psicofármaco. **Metodologia:** revisão narrativa, com levantamento de dados históricos ligados à descoberta do elemento e sua translação ao uso clínico. **Resultados:** a descoberta do lítio se deu no século XIX, sendo inicialmente explorado no campo da química inorgânica. Seu desenvolvimento como psicofármaco se deu de modo lento e permeado pela resistência do meio científico, mesmo com resultados promissores desde o início. A posterior regulação pelo US Food and Drug Administration foi marcada por polêmicas, visto que o órgão parecia ignorar as evidências científicas disponíveis. Mesmo com tantas adversidades, o lítio consolidou-se como uma das drogas mais importantes no tratamento do transtorno bipolar. **Conclusão:** o caso do lítio exemplifica muito bem as dificuldades no desenvolvimento e aprovação de medicamentos com baixo potencial de lucros. Os médicos devem estar atentos para julgar a indicação de medicações por sua eficácia clínica e não em função de fatores de mercado.

Palavras chave: Carbonato de Lítio; Psicotrópicos; História da Medicina.

ABSTRACT

Objective: to succinctly review the history of the development and use of lithium as a psychotropic drug. **Methodology:** narrative review, with collection of historical data linked to the discovery of the element and its translation to clinical use. **Results:** the discovery of lithium took place in the 19th century, and was initially explored in the field of inorganic chemistry. Its development as a psychotropic drug took place slowly and was permeated by resistance from the scientific community, even with promising results from the beginning. Subsequent regulation by the US Food and Drug Administration was marked by controversy, as the agency seemed to ignore the available scientific evidence. Despite so many adversities, lithium has established itself as one of the most important drugs in the treatment of bipolar disorder. **Conclusion:** the case of lithium very well exemplifies the difficulties in developing and approving medicines with low profit potential. Doctors must be careful to judge the indication of medications based on their clinical effectiveness and not based on market factors.

Keywords: Lithium Carbonate; Psychotropic Drugs; History of Medicine.

RESUMEN

Objetivo: revisar de manera sucinta la historia del desarrollo y uso del litio como psicofármaco. **Metodología:** revisión narrativa, con recogida de datos históricos vinculados al descubrimiento del elemento y su paso al uso clínico. **Resultados:** el descubrimiento del litio tuvo lugar en el siglo XIX, y fue explorado inicialmente en el campo de la química inorgánica. Su desarrollo como psicofármaco fue lento y estuvo permeado por la resistencia de la comunidad científica, a pesar de tener resultados prometedores desde el principio. La posterior regulación por el US Food and Drug Administration estuvo marcada por controversias, ya que la agencia pareció ignorar la evidencia científica disponible. A pesar de tantas adversidades, el litio se ha consolidado como uno de los fármacos más importantes en el tratamiento del trastorno bipolar. **Conclusión:** el caso del litio ejemplifica muy bien las dificultades para desarrollar y aprobar medicamentos con bajo potencial de rentabilidad. Los médicos deben tener cuidado para que juzguen la indicación de los medicamentos en función de su eficacia clínica y no de factores de mercado.

Palabras clave: Carbonato de litio; Psicotrópicos; Historia de la Medicina.

INTRODUÇÃO

O lítio é um elemento raro, pertencente ao grupo químico dos metais alcalinos. Atualmente, mesmo com o desenvolvimento de novos fármacos, o lítio ainda figura como uma das principais drogas utilizada no manejo do transtorno bipolar¹. Entretanto, a história de seu desenvolvimento foi marcada por percalços. Desse modo, o objetivo deste trabalho é revisar de forma sucinta a história do desenvolvimento e uso do lítio como psicofármaco. Para isto, realizou-se uma revisão narrativa, com o levantamento dos dados históricos ligados à descoberta do elemento e sua translação ao uso clínico disponíveis em artigos científicos, seguida de uma análise crítica dos dados pelos autores.

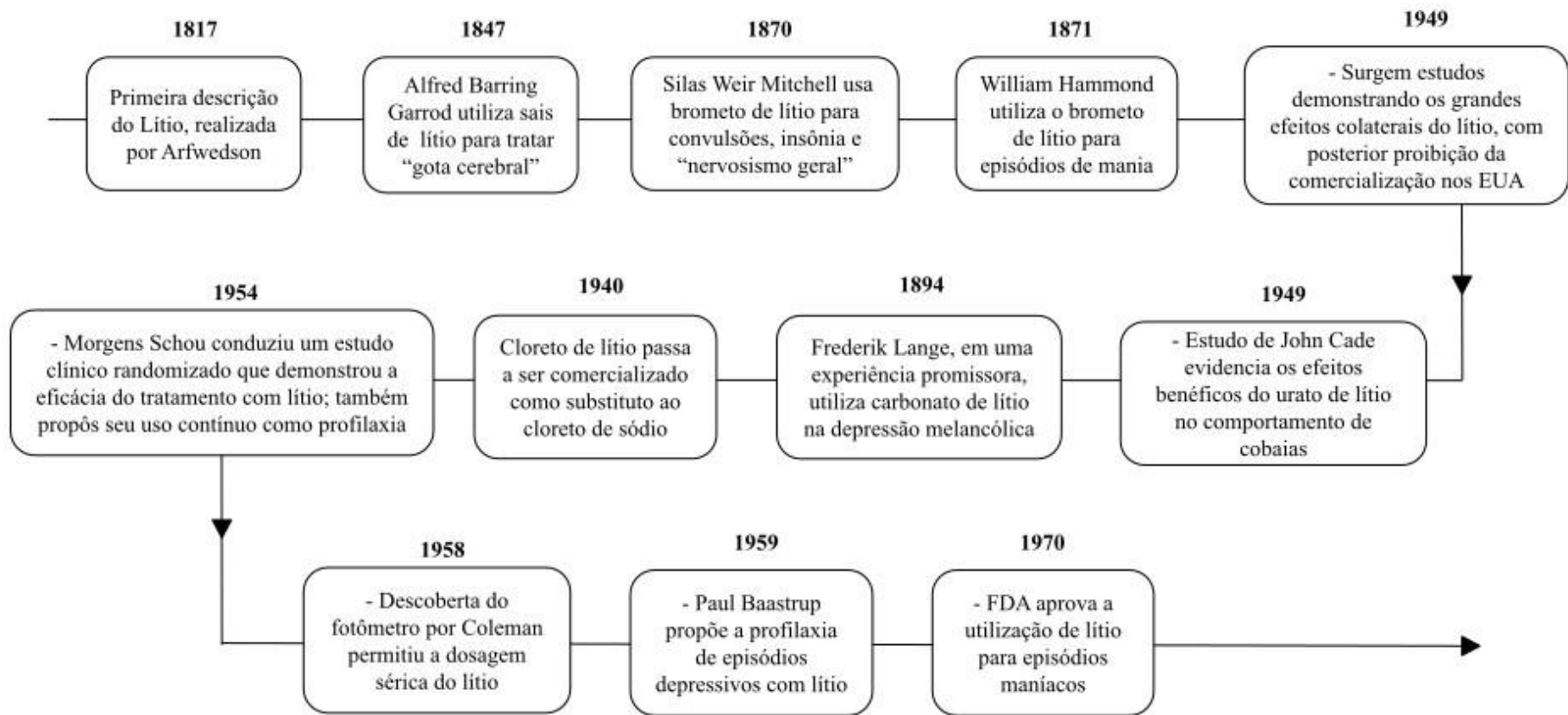
A revisão narrativa consiste em uma busca não sistematizada da literatura, e que visa fazer um apanhado geral do conhecimento sobre determinada área, porém sem a pretensão de esgotar o assunto². Apesar da baixa reprodutibilidade, é uma metodologia considerada apropriada para a discussão de processos do ponto

de vista teórico e conceitual, contribuindo para a disponibilização de textos que permitem uma aproximação inicial ao tema abordado^{2,3}.

A DESCOBERTA DO LÍTIO

Quando José Bonifácio – que, além de conselheiro do futuro imperador D. Pedro I, era professor de Geologia em Coimbra – publicou suas observações químicas sobre alguns novos minerais em uma ilha sueca no ano de 1800, mal imaginava que uma daquelas rochas pudesse conter um elemento até então desconhecido⁴. Foi somente no ano de 1817 que o químico sueco Arfwedson, estudando sob a supervisão do renomado médico, químico e professor Jacob Berzelius, percebeu que o minério Petalita continha uma substância que formava sais de forma análoga ao sódio e ao potássio, mas que não havia sido localizado nas amostras orgânicas até então estudadas⁵ (Figura 01). Então começou a história dessa substância tão peculiar, por eles batizada de *lithion* (do grego *lithos*, que significa “rocha”).

Figura 01- Resumo da história do lítio.



Fonte: Elaborado pelos autores.

Legenda: EUA=Estados Unidos da América; FDA=US Food and Drug Administration.

Inicialmente, as pesquisas que exploravam essa substância ocorreram no campo da química inorgânica, posto que se trata de um íon que não possui nenhuma função vital conhecida para os animais. Entre essas explorações, destacam-se os experimentos com eletrólise que levaram à sua purificação, em 1821, e que possibilitaram a mensuração do seu peso molecular, levando à descoberta de que se tratava do mais leve dos elementos sólidos⁶. Logo também se descobriram suas propriedades combustíveis e explosivas. Entre as aplicações não-farmacológicas do lítio ao longo desses dois séculos, podemos citar: graxas e sabões de alto desempenho (muito usadas em aviões na segunda guerra mundial), armas de fusão nuclear na guerra fria, aditivo industrial na produção de alumínio e de vidros, e, sobretudo, o moderno desenvolvimento das onipresentes baterias de íons de lítio, que hoje correspondem ao principal uso desse elemento na nossa sociedade.

USO CLÍNICO DO LÍTIO

Entre as descobertas precoces que fundamentaram o caminho para que o lítio fosse reconhecido pelo seu potencial farmacológico, destaca-se a percepção empírica da sua semelhança em propriedades químicas com o sódio e o potássio (que já tinham algumas propriedades biológicas bem estabelecidas, mesmo nessa época) – obser-

vação essa que se torna ainda mais marcante em seu pioneirismo, uma vez que Mendeleev viria a publicar a primeira versão da sua tabela periódica apenas em 1869⁷. Essa observação de que os íons de lítio competem com esses outros cátions alcalinos traçou o rumo para que as propriedades farmacológicas desse elemento fossem investigadas com mais afinco – em conjunto com a observação dos epidemiologistas de que algumas áreas com águas minerais (que, futuramente se saberia, eram águas minerais ricas em lítio) estariam relacionadas à loucura⁸.

A história do uso clínico do lítio teve início por volta da metade do século XIX, quando, em estudos de bancada, alguns médicos observaram que os íons de lítio dissolviam o ácido úrico que se acumulava nos rins⁹. Todavia, essa descoberta de ciência básica foi infrutífera, uma vez que a pesquisa clínica veio a demonstrar que as altas concentrações de lítio necessárias para que esse efeito existisse eram extremamente tóxicas ao ser humano. Porém, apesar dessa evidência negativa, compostos que continham lítio foram comercializados com indicações como cálculos renais, colelitíase e “diátese do ácido úrico” até pelo menos 1939⁸. Ainda que essa linha de investigação tenha sido abandonada, ocorreu uma descoberta química incidental e aparentemente irrelevante: a de que o urato de lítio era o único sal solúvel de urato. Entretanto, embora esses primeiros pesquisadores ainda não o soubessem,

esse era o momento em que se fechava o primeiro elo da corrente que viria a ocasionar a descoberta das propriedades antimaníacas do lítio.

É difícil dizer ao certo quando foi a primeira vez em que o lítio foi testado como psicofármaco, mas há uma série de pioneiros no século XIX dos quais existem registros. O primeiro foi o médico inglês Alfred Barring Garrod, que usou sais de lítio de 1847 até pelo menos 1859 para tratar o que ele entendia ser “gota cerebral”, baseado nos altos níveis séricos de ácido úrico encontrados em alguns pacientes com transtornos mentais. Já em 1870, o neurologista Silas Weir Mitchell, na Filadélfia, usava brometo de lítio para convulsões, insônia e “nervosismo geral”. No ano seguinte, 1871, William Hammond chegou a usar brometo de lítio para episódios de mania em Nova Iorque – para “diminuir a quantidade de sangue nos vasos cerebrais e acalmar qualquer excitação nervosa que possa estar presente”⁸.

Talvez a mais promissora dessas experiências precoces tenha sido em 1894, quando o psiquiatra dinamarquês Frederik Lange tratou 35 pacientes com depressão melancólica usando carbonato de lítio. Seu relato registrou excelentes impressões clínicas, porém ainda não existia análise estatística da forma que entendemos hoje⁸. Vale lembrar que o teste “t” de Student seria descoberto somente em 1908 e o valor “p” viria a ser popularizado por Fisher apenas em 1925 – no

século XIX, medicina baseada em evidências era simplesmente impossível.

Porém, após a virada do século, à medida que a compreensão da fisiopatologia dos transtornos mentais foi se aprofundando e entidades diagnósticas como a “gota cerebral” foram desaparecendo, essas primeiras experiências com o lítio ficaram perdidas na literatura. A substância caiu em desuso e passou a ser tratada como ineficaz ou mesmo tóxica, persistindo apenas em preparados como o “Lítio do Dr. Gustin” (um xarope produzido por um boticário em Marseilha) e o refrigerante americano 7 Up (cuja fórmula, até 1948, incluía citrato de lítio)⁸.

Porém, uma oportunidade única surgiu em 1940. Naquele ano, havia sido descoberto que dietas pobres em sódio traziam melhores resultados para pacientes cardíacos e hipertensos. Sendo assim, o cloreto de lítio passou a ser comercializado como um substituto mais saudável para o cloreto de sódio. Entretanto, em 1949, surgiram estudos demonstrando grandes efeitos colaterais e três mortes associadas ao consumo de sais de lítio⁹. No contragolpe, o governo americano proibiu a comercialização de todos os produtos que contivessem lítio no território dos Estados Unidos da América (EUA). Para um fármaco já sem nenhuma evidência estatística e à margem do estabelecimento científico, esse escândalo de intoxicação em massa parecia ter sido a pá de cal que comprovava de uma vez por todas que o lí-

tio, como tantos outros dos seus contemporâneos, estava fadado a se tornar mais uma nota de rodapé nos livros de história da farmacologia.

Entretanto, outro evento importante para a história do lítio aconteceu em 1949. Em Melbourne, na Austrália, um psiquiatra chamado John Cade estava intrigado pelos estudos com lítio relatados por Garrod há mais de um século. Com base em seu referencial teórico de que os transtornos mentais eram causados por uma intoxicação desconhecida por uma substância urinária, ele decidiu desenhar uma pesquisa de bancada na qual administraria urato de lítio – o único sal solúvel de ácido úrico – em cobaias para tentar desenvolver um modelo animal de psicose. É difícil imaginar o quanto John Cade se surpreendeu ao descobrir o efeito oposto: suas cobaias estavam dóceis e letárgicas. Sua familiaridade com os estudos de Garrod imediatamente lhe fizeram perceber a relevância desse resultado. Três anos antes da descoberta da Clorpromazina, John Cade havia encontrado o primeiro psicofármaco moderno¹⁰.

Após experimentar ele mesmo com a ingestão de citrato de lítio e de carbonato de lítio para se certificar da sua segurança, John Cade começou a administrá-los para seus pacientes com “excitação psicótica”. Embora sem resultado nos esquizofrênicos e nos depressivos, a resposta que ele conseguiu com os maníacos foi excepcional – alguns dos seus dez pacientes iniciais voltaram

completamente ao normal e tiveram alta hospitalar com cura completa, após anos em manicômios⁸.

Infelizmente, 1949 era o pior ano possível para que ele fizesse essa descoberta, após a catástrofe com os hipertensos. Além disso, esse foi um período no qual a psiquiatria tinha pouco contato e respeito pelo método científico. E pior, Cade publicou seus achados em um periódico obscuro, e seu vínculo institucional era com um pequeno hospital regional. Porém, apesar da resistência inicial (especialmente pelos americanos – ainda traumatizados pelo fracasso do cloreto de lítio) esse triunfo da ciência não teve como ser ignorado⁸.

Novos estudos começaram a aparecer: primeiro os resultados foram reproduzidos em hospitais maiores de Melbourne, depois na França, por fim na Dinamarca em 1954, quando o psiquiatra Mogens Schou conduziu um dos primeiros ensaios clínicos randomizados da história da psiquiatria¹⁰. Incrivelmente, estudos posteriores demonstraram que as cobaias de John Cade estavam intoxicadas por lítio, e que o efeito terapêutico real seria impossível de detectar com a metodologia que ele havia utilizado. Escreveu Mogens Schou em 2001: “Fazer descobertas terapêuticas baseadas em interpretações incorretas de experimentos exige curiosidade, ousadia, sorte e compaixão pelos pacientes”¹⁰.

O artigo de Schou, publicado no *British Medical Journal*, estabeleceu e divulgou de uma vez por todas que a revolução que estava em cur-

so; a mania, que até então era apenas controlada pela eletroconvulsoterapia ou por doses sedativas de barbitúricos, agora tinha um tratamento verdadeiramente eficaz. Em 1954, Schou também propôs o uso contínuo de sais de lítio para a profilaxia de novos episódios de mania, para além da reversão de um episódio já estabelecido, e Poul Baastrup, também na Dinamarca, propôs a profilaxia de episódios depressivos em 1959. A eficácia dos sais de lítio nessa indicação viria posteriormente a ser bem estabelecida, com grandes estudos em 1967 e 1970^{8,10}.

Entretanto, um obstáculo grande e controverso ainda persistia: a toxicidade. O índice terapêutico do lítio é bastante estreito: com níveis séricos de 0,6 a 1,2mmol/L como alvo terapêutico e com relatos de intoxicação aguda a partir do nível sérico de 1,5mmol/L, o manejo seguro dessa droga era altamente complexo até a descoberta do fotômetro de chama de Coleman, em 1958. Com o avanço da tecnologia laboratorial, passou a ser possível realizar essa dosagem sérica em todos os pacientes em uso de lítio, e, com a última barreira – a segurança – tendo sido superada, os sais de lítio foram aprovados como fármacos pelas inúmeras agências reguladoras ao redor do mundo em rápida velocidade: desde a Austrália de John Cade, passando pela Dinamarca de Mogens Schou, até quase todas as nações europeias⁸.

Entretanto, a resistência americana foi

avassaladora. Mesmo até os dias de hoje, os EUA são um dos poucos países nos quais o lítio é colocado em segundo plano no tratamento do que hoje chamamos de transtorno bipolar (à época, classificada pela CID-6 como psicose maníaco-depressiva). Com o lítio já bem estabelecido no restante do mundo, o suporte pelo uso dessa medicação nos EUA só teve início a partir da década de 1960 – um período mais difícil, uma vez que a clorpromazina, descoberta em 1952, já havia se colocado como uma opção segura e com certa eficácia nos quadros de mania aguda (embora seja tremendamente inferior ao que o lítio pode oferecer na profilaxia de novos episódios). Um dos maiores pioneiros foi Samuel Gershon, que começou a pesquisar em Michigan após um período trabalhando com um grupo da Universidade de Melbourne. Sua vasta experiência com o lítio lhe permitiu introduzir essa droga nos hospitais da região e instigar vários outros americanos a seguirem os seus passos⁸.

Por volta do final dos anos 60, muitos médicos americanos já estavam prescrevendo o lítio de forma ilegal: lembremos que o US Food and Drug Administration (FDA) havia proibido esse elemento em 1949. Ainda assim, os reguladores dos EUA passaram por argumentos extremamente amargos contra defensores que produziram, entre outras polêmicas, um livro *best-seller* (chamado *Moodswing*), denúncias na mídia, entrevistas em rede nacional, e até mesmo um médico que anunciou publicamente que prescrevia lítio ilegalmente e que, mesmo se o

FDA não o aprovasse, continuaria prescrevendo. Houve inclusive acusações de que os reguladores teriam dificultado essa aprovação como uma tentativa de permitir que indústrias farmacêuticas estadunidenses tivessem uma oportunidade de dominar o mercado de antimaníacos com novas drogas que eram mais custosas e menos eficazes, em detrimento dos pacientes. Enfim, em 1970, os Estados Unidos da América se tornaram o 50º país a aprovar o uso de sais de lítio para episódios maníacos – e mesmo hoje, o FDA não o aprovou para profilaxia de episódios depressivos, apesar da avassaladora evidência que existe na literatura⁸. A título de exemplo, uma meta-análise de 1999 (vinte e cinco anos atrás!) mostrou taxas de relapso de 74% com o placebo e de 29% com o lítio¹¹.

Ainda que hoje possamos fazer livre uso dessa eficaz medicação, esse processo tão tortuoso de translação, desde as cobaias de John Cade até a aprovação do FDA, levanta uma série de questões. Ocorreu todo tipo de acusação, até mesmo da parte de um grupo britânico do hospital Maudsley que acusou Mogen Schou de evangelismo por ter diagnosticado o próprio irmão com psicose maníaco-depressiva e ter prescrito lítio para ele^{8,10}. Entretanto, mesmo com tantos percalços, o lítio consolidou seu espaço como droga de escolha em diversas apresentações do transtorno bipolar, e deve manter este posto por vários anos¹.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O histórico do lítio traz uma mensagem importante para todos os pesquisadores que trabalham com medicina translacional: a dificuldade de aprovar uma droga sem apoio da indústria farmacêutica, mesmo com inúmeras evidências de eficácia inquestionáveis. A evidência científica sempre vem em segundo plano frente aos interesses comerciais e às propagandas, ainda que estas não tenham o menor fundamento no conhecimento médico estabelecido.

Cada vez mais, os psiquiatras modernos prescrevem drogas menos eficazes e mais caras, meramente porque suas propagandas são melhores. Como clínicos, precisamos ter a coragem de usar a melhor medicação para o nosso paciente, ainda que ela tenha completado seus 73 anos de uso clínico. A indústria farmacêutica procura reforçar os seus lucros vultuosos e por vezes até dividir um pouco dessa renda com pesquisadores e prescritores, mas isso não deve ser suficiente para que os cientistas e os clínicos ignorem o que a ciência nos mostrou. O papel da academia nessa tarefa é primordial: só na universidade se consegue pesquisar aquilo que os interesses comerciais não alcançam – os genéricos, os antigos, os sem patente, os esquecidos, mas não por isso necessariamente ineficazes ou inseguros.

Adicionalmente, é importante salientar que o presente estudo, por seu desenho narra-

tivo, não se propôs a uma busca sistematizada da literatura, o que reduz sua reprodutibilidade. Por essa mesma razão, alguns acontecimentos e visões adicionais podem não ter sido discutidos. Esta la-

cuna abre uma demanda para que novos estudos, dessa vez com uma abordagem sistemática, sejam desenvolvidos, a fim de trazer novas perspectivas sobre este fármaco tão relevante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fountoulakis KN, Tohen M, Zarate CA. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *European Neuropsychopharmacology*. janeiro de 2022;54:100–15.
2. Rother ET. Revisão sistemática X revisão narrativa. *Acta paul enferm*. junho de 2007;20(2):v–vi.
3. Soares LS, Rodrigues LDC, Martins LN, Silveira FDR, Figueiredo MLF. Literature Review: particularities of each type of study. *Revista de Enfermagem da UFPI*. dezembro de 2013; 2(spe): 14-8.
4. D'Andraba. Des caractères et des propriétés de plusieurs nouveaux minéraux de Suède et de Norwège, avec quelques observations chimiques faites sur ces substances. *Journal de Physique, de Chimie, d'Histoire Naturelle, et des Arts*. 1800;51:239–46.
5. Berzelius J. Ein neues mineralisches Alkali und ein neues Metall. *Journal für Chemie und Physik*. 1817;21:44–8.
6. Brande WT. *A Manual of Chemistry*. 2º ed. Vol. 2. London: John Murray; 1821.
7. Courtney A. A brief history of the development of the period table [Internet]. 1997 [citado 16 de setembro de 2022]. Disponível em: <https://people.wou.edu/~courtna/ch412/perhist.htm>
8. Shorter E. The history of lithium therapy. *Bipolar disorders*. junho de 2009;11(Suppl 2):4–9.
9. Marmol F. Lithium: Bipolar disorder and neurodegenerative diseases Possible cellular mechanisms of the therapeutic effects of lithium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Dezembro de 2008;32(8):1761–71.
10. Schou M. Lithium treatment at 52. *Journal of Affective Disorders*. dezembro de 2001;67(1–3):21–32.
11. Davis JM, Janicak PG, Hogan DM. Mood stabilizers in the prevention of recurrent affective disorders: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. dezembro de 1999;100(6):406–17.

Como citar:

Justa Frota I, Silva Vieira Lima R. Sais de lítio: os mais peculiares psicofármacos. *Dialog Interdis Psiq S Ment* [Internet]. 17º de março de 2024 [citado 17º de março de 2024];2(2):e12306. Disponível em: <https://revistas.uece.br/index.php/dipsm/article/view/12306>