

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E DESENVOLVIMENTO NA
REGIÃO CENTRO-OESTE
GIOVANA KATIA VIANA NUCCI

ANÁLISE DO POTENCIAL DE RISCO À SAÚDE PELA INGESTÃO DE LÍTIO
PRESENTE NO MEDICAMENTO CARBONATO DE LÍTIO, UTILIZADO NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR

Campo Grande – MS
2025

GIOVANA KATIA VIANA NUCCI

**ANÁLISE DO POTENCIAL DE RISCO À SAÚDE PELA INGESTÃO DE LÍTIO
PRESENTE NO MEDICAMENTO CARBONATO DE LÍTIO, UTILIZADO NO
TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, da Faculdade de Medicina da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor.

Linha de pesquisa: Metabolismo e Nutrição

Orientador: Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento.

**Campo Grande – MS
2025**

FOLHA DE APROVAÇÃO

A tese intitulada **ANÁLISE DO POTENCIAL DE RISCO À SAÚDE PELA INGESTÃO DE LÍTIO PRESENTE NO MEDICAMENTO CARBONATO DE LÍTIO, UTILIZADO NO TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR**, apresentada por **GIOVANA KATIA VIANA NUCCI** à banca examinadora na Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, como exigência para obtenção do título de Doutor em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste, obteve aprovação.

BANCA EXAMINADORA:

Valter Aragão do Nascimento - UFMS

Alexandra Maria Almeida Carvalho - UFMS

Diego Azevedo Zoccal Garcia - UFMS

Elaine Silva de Pádua Melo - UEMS

Marcelo de Oliveira - IFMS

Campo Grande, 17 de dezembro de 2025.

Dedico este trabalho aos meus filhos, Rodrigo Maluly Nucci Júnior e Sarah Vitória Aparecida Nucci, que são a centelha que ilumina meu caminho e o motivo mais puro de cada conquista. Nos momentos em que o cansaço parecia maior que o sonho, foi em vocês que encontrei força e motivação. Que este trabalho lhes inspire a seguir sempre com coragem, curiosidade e fé na beleza do conhecimento. Tudo o que aqui se construiu é também de vocês — minha eterna razão de seguir adiante.

E também o dedico à memória de minha querida mãe, Gilda de Fátima Viana, que partiu cedo demais, mas permanece viva em cada lembrança, em cada valor, em cada traço do que sou. Que esta conquista chegue até onde ela estiver, como um sussurro de gratidão e saudade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte da vida, de toda sabedoria e graça, por me sustentar em cada etapa desta jornada, me conceder forças nos momentos de dificuldade e iluminar meus caminhos com fé e perseverança.

Ao Prof. Dr. Valter Aragão do Nascimento, agradeço pela orientação segura, a confiança depositada em meu trabalho e por todas as contribuições acadêmicas e humanas que enriqueceram este percurso. Sua dedicação, sabedoria e incentivo foram essenciais para a realização desta tese.

Ao meu esposo, Rodrigo Maluly Nucci, pelo amor, apoio e compreensão constantes diante das ausências inevitáveis nessa jornada. Sou grata por sua paciência e encorajamento que foram fundamentais para que eu pudesse dedicar-me a este projeto

Ao meu pai, Darcy Afonso Viana, gratidão por seu exemplo de caráter, dedicação e perseverança. Sua sabedoria e amor incondicional foram a base para minha formação pessoal e acadêmica. Agradeço por sempre acreditar em meu potencial e por me ensinar o valor do esforço e da honestidade.

À minha irmã, Jéssica Gabriela Viana, que sempre me apoia e motiva em tudo que faço, e por ser um exemplo de determinação e coragem. Em cada momento de desânimo, me deu força e motivação para continuar, para acreditar e nunca desistir. Foi muito importante nesse processo ter sua presença em minha vida, um presente precioso que Deus me deu.

Ao Pastor Ricardo Souza Vitoriano, à Pastora Márcia Souza Vitoriano e ao Presbítero Daniel Marcos Silva de Lima Vitoriano, pelo apoio espiritual, pelas orações e palavras de encorajamento que me fortaleceram ao longo deste processo. Agradeço pela amizade sincera e pela fé compartilhada, que me ajudaram a perseverar com propósito e gratidão, e sem as quais eu teria desistido.

Por fim, estendo meus agradecimentos a todos os técnicos e professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Desenvolvimento na Região Centro-Oeste que contribuíram com seu conhecimento para a concretização deste trabalho, em especial às professoras Alexandra Maria Almeida Carvalho e Elaine Silva de Pádua Melo, cujos ensinamentos foram fundamentais para a conclusão desta pesquisa.

RESUMO

O carbonato de lítio figura entre os estabilizadores de humor mais prescritos mundialmente, permanecendo como tratamento farmacológico de primeira linha para o transtorno bipolar (TAB). Embora sua eficácia seja reconhecida, apresenta um estreito intervalo terapêutico e a ingestão prolongada ou excessiva pode resultar em toxicidade renal, neurológica, endócrina ou cardíaca. Apesar de seu amplo uso clínico, estudos que monitoram a concentração real desse metal em produtos farmacêuticos são extremamente escassos. Esta pesquisa quantificou as concentrações de lítio no medicamento carbonato de lítio de referência e seus genéricos e similares disponíveis no Brasil para avaliar sua uniformidade química, ingestão diária estimada e o potencial risco à saúde. Amostras comerciais dos medicamentos foram adquiridas em farmácias localizadas em Campo Grande, estado de Mato Grosso do Sul (MS), e submetidas à digestão ácida, seguida de quantificação por Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado. A análise estatística usando o teste de Kruskal-Wallis revelou diferenças significativas entre as formulações ($p = 0,012$), confirmando teores não uniformes de lítio. Os valores obtidos variaram de 245,47 a 315,24 mg/kg, sendo que os medicamentos genéricos apresentaram as concentrações mais elevadas. A ingestão diária estimada e a ingestão diária crônica aumentaram com a dose terapêutica (600-1800 mg/dia). Os regimes de doses mais altas frequentemente excederam a exposição diária permitida pela diretriz *ICH Q3D (R2)* (do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Harmonised Guideline for elemental impurities*) (0,55 mg/dia). Ademais, valores de quociente de risco acima de 1, em alguns dos cenários posológicos, indicaram riscos potenciais à saúde associados à exposição excessiva ou de longo prazo ao carbonato de lítio. Como um dos primeiros estudos a quantificar o lítio em formulações comercializadas, este trabalho ressalta a necessidade de monitoramento sistemático e controle de qualidade mais rigoroso na produção para garantir aos consumidores a segurança e eficácia terapêutica.

Descritores: lítio; transtorno bipolar; risco à saúde; carbonato de lítio.

ABSTRACT

Lithium carbonate is among the most prescribed mood stabilizers worldwide, remaining the first-line pharmacological treatment for bipolar disorder (BD). Although its therapeutic efficacy is widely recognized, it has a narrow therapeutic index, and prolonged or excessive intake can result in renal, neurological, endocrine, and other toxicities. Despite its widespread clinical use, studies that monitor the actual concentration of this metal in pharmaceutical products are extremely scarce. The present study quantified the lithium concentrations in different lithium carbonate formulations available in Brazil to assess their chemical uniformity, estimated daily intake, and potential health risks. Commercial samples were acquired from pharmacies located in Campo Grande/MS and subjected to acid digestion, followed by quantification using Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES). Statistical analysis using the Kruskal-Wallis test revealed significant differences among the formulations ($p = 0.012$), confirming non-uniform lithium content. The values obtained ranged from 245.47 to 315.24 mg/kg, with the generic medications showing the highest concentrations. The estimated daily intake and the chronic daily intake increased with the therapeutic dose (600-1800 mg/day). The higher dose regimens frequently exceeded the daily exposure allowed by ICH Q3D (R2) (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Harmonised Guideline for elemental impurities) (0.55 mg/day). Furthermore, hazard quotient values above 1 in some of the medication use scenarios indicated potential health risks associated with excessive or long-term exposure to lithium carbonate. As one of the first studies to quantify lithium in commercial formulations, this work highlights the need for systematic monitoring and stricter quality control in production to ensure therapeutic safety.

Descriptors: lithium; bipolar disorder; health risk; lithium carbonate.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Identificação das amostras conforme sigla, classificação do medicamento e quantidade de comprimidos utilizados.....	40
Tabela 2 – Estágios, temperaturas e etapas programadas para o procedimento de digestão das amostras usando o bloco digestor.....	42
Tabela 3 - Parâmetros instrumentais e operacionais para análise em <i>ICP-OES</i>	43
Tabela 4 - Parâmetros da curva de calibração: equação de calibração ($y = ax + b$), limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ) e coeficiente de determinação (R^2).	44
Tabela 5 – Massa (M , kg/dia) de comprimidos de carbonato de lítio ingerida diariamente, considerando as amostras e as doses indicadas.....	46
Tabela 6 - Concentração média (mg/kg) e desvio padrão obtidos para o lítio nas amostras	50
Tabela 7 - Ingestão diária estimada (ID) de lítio em diferentes doses terapêuticas de carbonato de lítio (300, 600, 900, 1200, 1500 e 1800 mg) para as amostras.....	51
Tabela 8 - Ingestão Diária Crônica (CDI, mg/kg/dia) e Quociente de Risco (HQ) para lítio de acordo com a taxa de ingestão (IR) e cenário de dose.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAS	Espectrometria de Absorção Atômica (do inglês, <i>Atomic Absorption Spectrometry</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPF	Boas Práticas de Fabricação
CDI	Ingestão Diária Crônica (do inglês, <i>Chronic Daily Intake</i>)
CID	Classificação Internacional de Doenças
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (do inglês, <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>)
EDXRF	Fluorescência de Raios X por Dispersão de Energia (do inglês, <i>Energy-Dispersive X-ray Fluorescence</i>)
EUA	Estados Unidos da América
FB	Farmacopeia Brasileira
GBD	Carga Global de Morbidade (do inglês, <i>Global Burden of Disease</i>)
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
HNO ₃	Ácido nítrico
HQ	Quociente de Risco (do inglês, <i>Hazard Quotient</i>)
iCAP 6300®	Especrômetro simultâneo para análise rápida de oligoelementos em uma solução com níveis de partes por bilhão (ppb) e em partes por trilhão (ppt)
ICH	Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos para Uso Humano (do inglês, <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>)
ICH Q3D (R2)	Diretriz Harmonizada para Impurezas elementares (do inglês, <i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Harmonised Guideline for elemental impurities</i>)
ICP-MS	Especrometria de Massa de Plasma Indutivamente Acoplado (do inglês, <i>Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>)

<i>ICP-OES</i>	Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado (do inglês, <i>Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry</i>)
<i>INAA</i>	Análise Instrumental de Ativação de Nêutrons (do inglês, <i>Instrumental Neutron Activation Analysis</i>)
<i>IUPAC</i>	União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
<i>LA-ICP-MS</i>	Espectrometria de Emissão Atômica de Plasma Indutivamente Acoplado por Ablação a Laser (do inglês, <i>Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry</i>)
LOD	Limite de detecção (do inglês, <i>limit of detection</i>)
LOQ	Limite de quantificação (do inglês, <i>limit of quantification</i>)
OMS	Organização Mundial da Saúde
<i>PDE</i>	Exposição Diária Permitida (do inglês, <i>Permitted Daily Exposure</i>)
SUS	Sistema Único de Saúde
TAB	Transtorno Bipolar
<i>US FDA</i>	Agência Federal de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (do inglês, <i>United States Food and Drug Administration</i>)
<i>USP</i>	Farmacopeia Americana (do inglês, <i>United States Pharmacopeia</i>)
<i>XRF</i>	Espectrometria de Fluorescência de Raios-X (do inglês, <i>X-ray Fluorescence Spectrometry</i>)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	16
2.1 TRANSTORNO BIPOLAR.....	16
2.1.1 Retrospectiva histórica na compreensão do transtorno bipolar	16
2.1.2 Impacto global dos transtornos mentais	18
2.1.3 Características do transtorno bipolar.....	19
2.1.4 Prognóstico, comorbidades, fatores de risco e tratamento	20
2.1.5 A descoberta do lítio	23
2.1.6 A utilização terapêutica do lítio desde a antiguidade	24
2.1.7 O carbonato de lítio no tratamento do transtorno bipolar	27
2.1.8 Toxicidade do carbonato de lítio.....	30
2.2 MEDICAMENTOS E O POTENCIAL DE RISCO À SAÚDE	33
2.2.1 Medicamentos de referência, genéricos e similares	33
2.2.2 O controle de qualidade na produção de medicamentos	34
2.2.3 A quantificação de elementos químicos em produtos farmacêuticos	36
2.3 RELEVÂNCIA E MOTIVAÇÃO	38
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 OBJETIVO GERAL	39
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	39
4 METODOLOGIA	40
4.1 COLETA E IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS.....	40
4.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE	41
4.3 DIGESTÃO ÁCIDA DE AMOSTRAS	41
4.4 PARÂMETROS INSTRUMENTAIS E OPERACIONAIS PARA ANÁLISE	42
4.5 CALIBRAÇÃO ANALÍTICA E LIMITES DE DETEÇÃO	43
4.6 CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA	44
4.7 CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA CRÔNICA.....	46
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	48
5 RESULTADOS.....	50
5.1 CONCENTRAÇÃO DE LÍTIO	50
5.2 INGESTÃO DIÁRIA ESTIMADA.....	50
5.3 INGESTÃO CRÔNICA DIÁRIA E QUOCIENTE DE RISCO.....	51

6 DISCUSSÃO	55
6.1 CONCENTRAÇÕES DE LÍTIO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS	55
6.2 INGESTÃO DIÁRIA ESTIMADA DE LÍTIO	59
6.3 INGESTÃO DIÁRIA CRÔNICA E QUOCIENTE DE RISCO PARA O LÍTIO	60
7 CONCLUSÃO	65
REFERÊNCIAS.....	66

1 INTRODUÇÃO

O transtorno bipolar (TAB) é uma doença psiquiátrica crônica e grave caracterizada por episódios recorrentes de mania, hipomania e depressão que prejudicam profundamente a funcionalidade e a qualidade de vida dos pacientes (American Psychiatric Association, 2014; Chan *et al.*, 2022; Martella *et al.*, 2025). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos mentais estão entre as principais causas de incapacidade em todo o mundo, sobrecarregando substancialmente os sistemas de saúde e afetando milhões de indivíduos (World Health Organization, 2022a). O estudo da Carga Global de Morbidade (*GBD*, do inglês *Global Burden of Disease*) estima uma prevalência ao longo da vida de aproximadamente 2,4% para o TAB na população mundial (*GBD 2019 Mental Disorders Collaborators*, 2022). No Brasil, estima-se que mais de quatro milhões de pessoas vivam com esse transtorno, muitas das quais enfrentam estigma, atrasos no diagnóstico e acesso limitado ao tratamento adequado (Menezes *et al.*, 2024; Oliveira *et al.*, 2024).

O ônus social e econômico do TAB é significativo, afetando as relações interpessoais, o desempenho ocupacional e a funcionalidade geral. Aproximadamente 30% dos indivíduos com o transtorno apresentam comprometimento ocupacional grave e correm maior risco de suicídio (American Psychiatric Association, 2014; Dome; Rihmer; Gonda, 2019; World Health Organization, 2024). Além das consequências individuais, o TAB gera custos substanciais de saúde pública devido ao seu curso crônico, episódios recorrentes e manejo farmacológico ao longo da vida (Almeida; Junior; Cardoso, 2023; Angst; Sellaro, 2000; *GBD 2019 Mental Disorders Collaborators*, 2022).

A farmacoterapia é essencial no tratamento do TAB e o carbonato de lítio é reconhecido como tratamento de primeira linha para estabilização do humor e prevenção dos episódios de mania (Fountoulakis; Tohen; Zarate, 2022; Riedinger *et al.*, 2023; Volkmann; Bschor; Köhler, 2020). Entretanto, os efeitos tóxicos do lítio são historicamente conhecidos. Na primeira década do século XX houve a confirmação de intoxicação crônica em pacientes cardíacos e o registro, no final da década de 1940, de envenenamentos fatais nos Estados Unidos da América (EUA) decorrentes do uso de sais de lítio em substituição aos sais de sódio (López-Muñoz *et al.*, 2018; Nunes *et al.*, 2018). Diante dos casos de intoxicação, somente em 1970, após se tornar possível

a monitorização sérica dos níveis de lítio no sangue, a Agência Federal de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (US FDA, do inglês, *United States Food and Drug Administration*) aprovou o registro do carbonato de lítio para o tratamento do TAB (Frota; Lima, 2023; Nunes *et al.*, 2018; Riedinger *et al.*, 2023). Em pouco tempo ele se tornou referência e, até a atualidade, as farmacoterapias e protocolos nacionais e internacionais apresentam o lítio como primeira opção entre os medicamentos (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Figueiredo *et al.*, 2022; Rosa; Leão, 2021).

Contudo, o uso do lítio no TAB é limitado por um intervalo terapêutico bastante estreito (0,6 mEq/L a 1,2mEq/L), ou seja, a diferença entre uma dose segura e uma tóxica é pequena (Ferreira *et al.*, 2024; Frota; Lima, 2023; Nunes *et al.*, 2018; Paudel *et al.*, 2023; Van Deun *et al.*, 2021). Essa variação limitada indica que pequenas alterações na concentração sérica podem levar à toxicidade (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Hsu *et al.*, 2021). A farmacoterapia de longo prazo, devido ao caráter crônico do TAB, muitas vezes se estendendo por décadas, requer monitoramento clínico e laboratorial contínuo para ajustar a dosagem e minimizar os efeitos adversos (Goes, 2023; McIntyre *et al.*, 2020; Yatham *et al.*, 2018). A terapia de manutenção se concentra na otimização da dose e no ajuste personalizado sob supervisão médica para equilibrar a eficácia e a segurança terapêuticas (Airainer; Seifert, 2024; Almeida, 2020; Volkmann; Bschor; Köhler, 2020).

De acordo com registros da literatura, existem casos de intoxicação crônica e aguda em pacientes com TAB que utilizavam a dose mínima, de apenas 300 mg/dia, evidenciando a necessidade de monitoramento constante (Gaetani *et al.*, 2024; Paudel *et al.*, 2023; Serinken; Karcioğlu; Korkmaz, 2009; Takayama *et al.*, 2024). Logo, apesar do conhecido histórico de toxicidade do lítio, ainda em vários países existem registros de casos clínicos de intoxicação causada por este elemento, associada tanto à overdose aguda quanto ao uso crônico em farmacoterapia. Esses casos frequentemente envolvem comprometimento neurológico, disfunção renal ou complicações cardíacas, e podem ocorrer mesmo em níveis séricos terapêuticos (Ferreira *et al.*, 2024; Kobylianskii *et al.*, 2021; Murphy; Redahan; Lally, 2023; Offerman *et al.*, 2010; Paudel *et al.*, 2023). Dados de vigilância em larga escala, como os do Sistema de Controle de Intoxicações da Califórnia, também revelaram que, ainda que o índice de mortalidade permaneça baixo, existem casos fatais e uma

proporção considerável de pacientes desenvolve complicações graves que exigem hemodiálise (Baird-Gunning *et al.*, 2017).

Embora seja comprovada a sua eficácia terapêutica, existe uma lacuna na literatura quanto à evidência de estudos que quantificaram as concentrações de lítio diretamente em formulações farmacêuticas e, particularmente em medicamentos usados para o tratar o TAB (Aleluia *et al.*, 2023). Avaliações de risco toxicológico que consideram a variabilidade das dosagens de lítio comumente prescritas durante a terapia de manutenção no TAB também não são evidentes na literatura. Essa falta de estudos analíticos e baseados em risco representa uma lacuna crítica na literatura científica, pois a exposição prolongada ao metal pode levar à bioacumulação e efeitos à saúde que dependem da qualidade da formulação e do regime de dosagem (Bauer, 2022a; Ferreira *et al.*, 2024; Fountoulakis; Tohen; Zarate, 2022).

No Brasil, o mercado farmacêutico inclui formulações de referência, genéricas e similares, todas as quais devem atender aos requisitos de qualidade, segurança e eficácia terapêutica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; Barata-Silva *et al.*, 2017; Xavier *et al.*, 2019). Um medicamento de referência é a formulação patenteada original comprovadamente segura e eficaz por meio de ensaios clínicos. Uma vez expirada a patente, as formulações genéricas contendo o mesmo ingrediente ativo, dosagem e perfil de bioequivalência são autorizadas para comercialização. Formulações semelhantes também contêm o mesmo ingrediente ativo e demonstram equivalência terapêutica, mas podem diferir em características como forma, cor, embalagem ou prazo de validade (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; Brasil, 1999; Lima *et al.*, 2020).

Em contraste, a maioria dos outros países, como Estados Unidos, Canadá, Índia, China, Rússia, África do Sul e membros da União Europeia, reconhecem apenas duas categorias principais de medicamentos: referência e genéricos. Nessas jurisdições, as formulações genéricas devem estar dentro de 80 a 125% dos parâmetros farmacocinéticos do produto de referência e cumprir rigorosos padrões de qualidade, segurança e eficácia antes da autorização de comercialização (CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018; Rathod *et al.*, 2024).

Evidências científicas sobre agentes cardiovasculares e antidiabéticos de marca e genéricos demonstram consistentemente que, quando os critérios de bioequivalência são atendidos, as formulações genéricas têm desempenho

clnicamente equivalente aos seus medicamentos de referêcia (Rathod *et al.*, 2024; World Health Organization, 2017). Contudo, principalmente em países de baixa e média renda, variações nas práticas de fabricação e aplicação regulatória podem levar a inconsistências na qualidade do produto, ressaltando a importância da vigilância contínua após a comercialização (Rathod *et al.*, 2024; World Health Organization, 2017).

Destaca-se que, embora o carbonato de lítio seja amplamente utilizado para tratar o TAB em vários países, não foram encontrados estudos publicados quantificando as concentrações de lítio em medicamentos genéricos, similares e de referêcia utilizados para esse fim. Marcos regulatórios como os delineados pela Farmacopeia Brasileira (FB) (BRASIL, 2024) e o Conselho Internacional de Harmonização (ICH, do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) (ICH Expert Working Group, 2022) estabelecem limites específicos para impurezas elementares, incluindo o lítio, a fim de minimizar a exposição crônica a substâncias potencialmente tóxicas (Aleluia *et al.*, 2023; Maithani *et al.*, 2019). Todavia, as sistemáticas avaliações do teor de lítio em produtos farmacêuticos permanecem escassas na literatura, e os estudos que avaliam os riscos cumulativos à saúde associados às doses terapêuticas estão praticamente ausentes (Aleluia *et al.*, 2023; Bauer, 2022a).

Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo quantificar as concentrações de lítio em medicamentos de referêcia, genéricos e similares, de carbonato de lítio, comercializados no Brasil para o tratamento do TAB, utilizando a técnica de Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado (ICP-OES, do inglês, *Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*). Além disso, realizar comparações dos valores obtidos com os limites regulatórios internacionais e estimar a exposição oral crônica e o risco não carcinogênico associado a diferentes doses terapêuticas. Ao integrar a análise química com a avaliação de risco toxicológico, este estudo aborda uma importante lacuna crítica de conhecimento existente na literatura científica.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 TRANSTORNO BIPOLAR

2.1.1 Retrospectiva histórica na compreensão do transtorno bipolar

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os transtornos mentais constituem condições clínicas caracterizadas por alterações significativas nos processos de pensamento, emoção e comportamento, geralmente associadas a sofrimento psíquico e prejuízos no funcionamento cotidiano (World Health Organization, 2022a). Registros de manifestações compatíveis com essas condições remontam aos primórdios da civilização. Na Grécia Antiga, por exemplo, a noção de mania já estava presente em descrições literárias, como a fúria de Aquiles na Ilíada de Homero (López-Muñoz *et al.*, 2018). Na tradição judaico-cristã, passagens bíblicas, como a história do Rei Saul, também são interpretadas como representações de melancolia. Relato este que mostra a trajetória de um rei acometido por momentos de tristeza, fúria e comportamentos descritos como atormentados, cujo desfecho culmina em suicídio (Alcantara *et al.*, 2003).

A busca pela compreensão da doença que hoje se denomina transtorno bipolar (TAB) tem raízes antigas. A palavra mania, derivada do grego, era utilizada como sinônimo de “loucura”. Nos séculos V e IV a. C., Hipócrates já a descrevia como uma categoria específica de doença mental e interpretava a melancolia sob uma perspectiva naturalista, relacionada a sentimentos de medo e tristeza profunda. Sorano de Éfeso (I e II d.C.) diferenciava a mania, associada a delírios e comprometimento da razão, da melancolia, caracterizada por abatimento e ausência de alegria (Alcantara *et al.*, 2003; López-Muñoz *et al.*, 2018; Moreira; Bloc, 2012).

Ao longo da história, indivíduos que apresentavam sintomas compatíveis com o TAB foram frequentemente marginalizados, estigmatizados e interpretados como “possuídos” ou “loucos”. Os tratamentos aplicados incluíam isolamento, privação e práticas de caráter religioso. Apenas séculos depois é que o conhecimento psiquiátrico permitiu avanços na classificação e abordagem clínica desses quadros (Valentín, 2017).

Entre os registros médicos mais relevantes está o de Aretaeus da Capadócia (300–500 d.C.), considerado o “clínico da mania”. Esse autor foi pioneiro ao propor

que mania e melancolia não eram entidades distintas, mas manifestações de uma mesma condição, sendo a mania entendida como desfecho da melancolia (Alcantara *et al.*, 2003; Valentín, 2017). No século XIX, os psiquiatras franceses Falret e Baillarger aprofundaram essa perspectiva, estabelecendo as bases da concepção moderna do transtorno. Em 1850, Falret descreveu a *folie circulaire* (loucura circular), definida pela alternância entre episódios maníacos e depressivos, intercalados por períodos assintomáticos (Carvalho; Firth; Vieta, 2020; López-Muñoz *et al.*, 2018).

No final do século XIX, Emil Kraepelin propôs o conceito de “insanidade maníaco-depressiva”, que passou a orientar a psiquiatria no início do século XX. Essa formulação consolidou a visão do TAB como parte dos transtornos do humor e influenciou profundamente a classificação nosológica subsequente. Kraepelin também reconheceu a possibilidade de efeitos residuais após episódios agudos e embora a sua abordagem inicialmente sugerisse um prognóstico relativamente bom em comparação com as noções anteriores, ele também reconheceu que os transtornos do humor podem ter efeitos persistentes após episódios agudos, sugerindo desde então o aspecto mais crônico da doença (López-Muñoz *et al.*, 2018; Porto, 2004).

Posteriormente, Weigandt introduziu a noção de estados mistos, em que sintomas de mania e depressão coexistem (Alcantara *et al.*, 2003; Angst; Sellaro, 2000; Porto, 2004). No decorrer do século XX, pesquisadores como Kleist e Leonhard, na Alemanha, e Angst, Perris e Winokur, em outros países, destacaram a relevância de distinguir os quadros unipolares (depressivos) dos bipolares (com episódios de mania e depressão), avanço fundamental para o diagnóstico diferencial e o manejo terapêutico (Angst; Sellaro, 2000; Porto, 2004).

A consolidação dos critérios diagnósticos ocorreu a partir das classificações oficiais da psiquiatria moderna. Tanto a Classificação Internacional de Doenças (CID) quanto o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (*DSM*, do inglês, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) passaram a definir com maior precisão os sintomas e critérios do TAB. A partir da década de 1970, o diagnóstico passou a enfatizar os episódios maníacos, com foco em humor elevado e expansivo. Em 1994, o *DSM*, 4^a edição, (*DSM-IV*) introduziu pela primeira vez subtipos de TAB, aprimorando a nosologia e possibilitando maior especificidade clínica (Goes, 2023).

2.1.2 Impacto global dos transtornos mentais

A 5^a edição do *DSM* (*DSM-V*), em 2013, apresenta a classificação contemporânea dos transtornos psiquiátricos, englobando categorias como transtornos depressivos, transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, transtornos bipolares, transtornos obsessivos-compulsivos, esquizofrenia, entre outros (American Psychiatric Association, 2014). Essas condições representam uma fração substancial da carga global de doenças, situando-se entre as dez principais causas de impacto na saúde pública, com incremento expressivo desde a década de 1990 (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022).

Em termos epidemiológicos, estimou-se que, em 2019, aproximadamente 970 milhões de pessoas — cerca de uma em cada oito no mundo — apresentavam algum transtorno de saúde mental. Dentre esses indivíduos, 301 milhões foram diagnosticados com transtornos de ansiedade, 280 milhões com transtornos depressivos e cerca de 40 milhões com TAB (World Health Organization, 2022a). A crise sanitária decorrente da pandemia de COVID-19 intensificou esse cenário, resultando em uma maior prevalência de sintomas psiquiátricos na população mundial. Estudos iniciais sugeriram um aumento de aproximadamente 25,6% nos casos de transtornos de ansiedade e de 27,6% nos de transtornos depressivos apenas no primeiro ano da pandemia (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021; World Health Organization, 2022a; World Health Organization, 2022b).

No contexto brasileiro, a prevalência dos transtornos mentais acompanha a tendência global, destacando-se os quadros depressivos e ansiosos como os mais frequentes. Embora menos prevalente, o TAB é classificado pela OMS como uma das principais causas de incapacidade em escala mundial (GBD 2019 Mental Disorders Collaborators, 2022; Oliveira *et al.*, 2024; World Health Organization, 2024). Evidências provenientes da revisão sistemática conduzida por Oliveira *et al.* (2024), abrangendo dados entre 2000 e 2023, indicam que a prevalência do TAB ao longo da vida é de aproximadamente 2,4% na população mundial e de 2,1% no Brasil. Ou seja, o que corresponde a mais de 4 milhões de brasileiros vivendo com a condição, dos quais uma parcela expressiva já apresentou tentativas de suicídio, revelando não apenas a gravidade clínica, mas também o profundo impacto do transtorno sobre a saúde pública nacional (Menezes *et al.*, 2024; Oliveira *et al.*, 2024).

2.1.3 Características do transtorno bipolar

O TAB configura-se como uma condição psiquiátrica crônica e de elevada gravidade, caracterizada por episódios recorrentes de alteração do humor, oscilando entre estados de mania ou hipomania e episódios depressivos (Almeida; Junior; Cardoso, 2023; Martella *et al.*, 2025; Oliveira *et al.*, 2024). Em termos clínicos, os sintomas depressivos tendem a ser mais persistentes e prevalentes, comprometendo de maneira expressiva a funcionalidade dos indivíduos acometidos (Kapczinski; Quevedo, 2016; Oliveira *et al.*, 2024). Apesar disso, estudos sugerem que a magnitude da incapacidade gerada pelo transtorno ainda pode estar subestimada em estimativas globais, inclusive nas da OMS (Allison *et al.*, 2023).

Embora parte dos pacientes consiga manter alguma atividade ocupacional entre os episódios de oscilação do humor, cerca de 30% apresentam prejuízo severo no desempenho profissional (American Psychiatric Association, 2014). Além das limitações funcionais, essas pessoas frequentemente enfrentam estigmatização, discriminação social e diagnósticos equivocados, fatores que contribuem para abordagens terapêuticas inadequadas (Lane; Smith, 2023; World Health Organization, 2024). O diagnóstico do TAB permanece um desafio para a psiquiatria contemporânea, tanto pela sobreposição de sintomas com outros transtornos quanto pela latência diagnóstica, que frequentemente varia entre 6 e 10 anos após o surgimento dos primeiros sinais clínicos (Figueiredo *et al.*, 2022; Goes, 2023; McIntyre *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2024).

O *DSM-V* agrupa o TAB em uma seção específica denominada “Transtornos Bipolares e Relacionados”, que contempla o TAB tipo I, o tipo II e o transtorno ciclotímico. Adicionalmente, o manual reconhece apresentações clínicas atípicas sob a denominação “Outro Transtorno Especificado e Transtorno Bipolar Relacionado” (American Psychiatric Association, 2014). No presente estudo, adota-se o TAB tipo I como referência e, para fins de clareza conceitual, serão destacadas as principais características dos tipos I e II, considerando a relevância dessa distinção para a compreensão clínica do transtorno (Kapczinski; Quevedo, 2016).

No TAB tipo I o diagnóstico exige obrigatoriamente a ocorrência de ao menos um episódio maníaco, ainda que a presença de episódios depressivos seja frequente, mas não mandatória. A mania é definida como um período de humor anormalmente elevado, expansivo ou irritável, acompanhado por energia persistentemente

aumentada, mantendo-se por no mínimo sete dias consecutivos ou por qualquer duração quando ocorre a necessidade de hospitalização. Em casos mais graves, o quadro pode incluir sintomas psicóticos, como delírios, alucinações e comportamentos desorganizados (American Psychiatric Association, 2014; Martella *et al.*, 2025).

A síndrome maníaca, classicamente descrita, envolve uma tríade de exaltação do humor, aceleração do pensamento com fuga de ideias e aumento da atividade motora (Kapczinski; Quevedo, 2016). Entre os sintomas associados encontram-se grandiosidade e autoestima inflada, redução da necessidade de sono, agitação psicomotora, tomada de decisões impulsivas e envolvimento excessivo em atividades com potencial de risco (gastos compulsivos, práticas sexuais de risco ou uso abusivo de substâncias). Esses episódios resultam em prejuízos significativos para o funcionamento social e ocupacional do indivíduo (American Psychiatric Association, 2014; Carvalho; Firth; Vieta, 2020; Martella *et al.*, 2025).

O TAB tipo II caracteriza-se pela ocorrência de, no mínimo, um episódio depressivo maior e um episódio hipomaníaco ao longo da vida do paciente, sem que haja episódios maníacos. A hipomania compartilha sintomas nucleares com a mania, porém apresenta menor intensidade e não acarreta prejuízo social ou ocupacional significativo, o que a diferencia clinicamente (American Psychiatric Association, 2014; Kapczinski; Quevedo, 2016; Lane; Smith, 2023). Em razão de sua gravidade aparentemente ser menor, episódios hipomaníacos raramente motivam procura espontânea por atendimento médico, sendo mais comum que pacientes com TAB II sejam diagnosticados durante fases depressivas (American Psychiatric Association, 2014; Martella *et al.*, 2025).

2.1.4 Prognóstico, comorbidades, fatores de risco e tratamento

O primeiro episódio clínico de TAB ocorre predominantemente em fase precoce da vida adulta, geralmente entre os 18 e 25 anos. O início precoce da doença associa-se a um prognóstico desfavorável, frequentemente marcado por atrasos no diagnóstico e no início do tratamento, além de episódios depressivos mais intensos e elevada prevalência de comorbidades, como transtornos de ansiedade e uso de substâncias (American Psychiatric Association, 2014; Carvalho; Firth; Vieta, 2020; Figueiredo *et al.*, 2022).

Do ponto de vista epidemiológico, o TAB está relacionado a redução significativa na expectativa de vida. Estudos indicam que indivíduos acometidos vivem, em média, de 9 a 15 anos menos do que a população geral, devido tanto a causas naturais — como doenças cardiovasculares e respiratórias — quanto não naturais, como acidentes e suicídio. Os maiores índices de mortalidade natural estão relacionados a comportamentos de risco (sedentarismo, tabagismo, consumo de álcool), dificuldades de acesso a serviços de saúde e alta prevalência de comorbidades clínicas (Chan *et al.*, 2022; Riedinger *et al.*, 2023; World Health Organization, 2024).

Hayes *et al.* (2015) evidenciaram, por meio de meta-análise, que indivíduos com TAB apresentam risco sete vezes superior de morte por causas não naturais em comparação com a população geral. O suicídio desporta como a principal causa de morte não natural entre pessoas com o transtorno. O risco de tentativas é estimado entre 20 a 30 vezes maior do que na população sem a doença e o início precoce dos sintomas é considerado fator de vulnerabilidade relevante para o suicídio consumado (Chan *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024; Plans *et al.*, 2019). Estima-se que 20% a 60% dos indivíduos com TAB realizem, ao menos uma vez, tentativa de suicídio ao longo da vida, e até 20% dos não tratados podem evoluir para o suicídio consumado (Dome; Rihmer; Gonda, 2019).

Apesar da gravidade clínica, uma proporção significativa dos pacientes não recebe tratamento adequado, sobretudo para a população de baixa renda e pouco instruída. A cobertura assistencial é considerada baixa em nível global, em parte pela subnotificação e pelo acesso limitado a serviços especializados (McIntyre *et al.*, 2020; World Health Organization, 2024) (World Health Organization, 2024). Além disso, o caráter multifatorial do transtorno impõe desafios adicionais para o manejo clínico. O entendimento dos múltiplos fatores etiológicos genéticos, neurobiológicos, ambientais e sociais é fundamental para aprimorar as estratégias terapêuticas e garantir melhores desfechos (Figueiredo *et al.*, 2022; McIntyre *et al.*, 2020).

A literatura evidencia forte contribuição genética, com herdabilidade estimada entre 70% e 90%. Indivíduos com histórico familiar de bipolaridade apresentam risco até dez vezes superior de desenvolver a doença (Carvalho; Firth; Vieta, 2020; McIntyre *et al.*, 2020; Valentín, 2017). Entre os mecanismos biológicos descritos, destacam-se: alterações em neurotransmissores como dopamina e glutamato; modificações estruturais e funcionais cerebrais, incluindo redução da substância

cinzenta e prejuízos da neuroplasticidade; disfunções no metabolismo energético celular; além de efeitos do estresse crônico e elevação de marcadores inflamatórios (Martella *et al.*, 2025; McIntyre *et al.*, 2020).

Uma revisão conduzida por Martella *et al.* (2025), considerando publicações entre 2009 e 2024, sintetizou evidências sobre estadiamento do TAB, ressaltando achados de neuroimagem, fatores epigenéticos e o papel de microRNAs como potenciais biomarcadores. A identificação de biomarcadores confiáveis poderia favorecer diagnósticos mais precoces e orientar escolhas terapêuticas mais personalizadas. Todavia, os mecanismos genéticos e neurobiológicos permanecem insuficientemente compreendidos (Carvalho; Firth; Vieta, 2020; Martella *et al.*, 2025; O'Shea; McInnis, 2016).

Além dos determinantes biológicos, fatores ambientais exercem papel relevante na etiologia e evolução do TAB. Estilo de vida inadequado, incluindo sedentarismo, sono irregular, abuso de substâncias e má nutrição, são apontados como contribuintes importantes, bem como condições associadas, como obesidade e doenças cardiovasculares. Da mesma forma, fatores psicossociais, como estresse crônico, traumas, abandono e ausência de suporte social, estão relacionados à piora dos sintomas e a maiores dificuldades de adesão ao tratamento (Almeida; Junior; Cardoso, 2023; Figueiredo *et al.*, 2022; Oliveira *et al.*, 2024).

Considerando a complexidade do transtorno, o manejo terapêutico eficaz deve combinar intervenções farmacológicas e psicossociais, tanto em episódios agudos quanto no tratamento de manutenção. Terapias de apoio, incluindo psicoterapia cognitivo-comportamental, psicoeducação e aconselhamento familiar, contribuem para a compreensão da doença, redução do estresse e adesão terapêutica (Figueiredo *et al.*, 2022; Goes, 2023; Oliveira *et al.*, 2024). A adoção de hábitos saudáveis, como regularidade do sono, prática de atividades físicas e adequação da dieta, também favorece a estabilização do humor e reduz riscos metabólicos e cardiovasculares (Chan *et al.*, 2022; Lane; Smith, 2023; McIntyre *et al.*, 2020).

Apesar da relevância das estratégias não farmacológicas, a farmacoterapia continua sendo essencial. Nos episódios maníacos agudos, os medicamentos constituem a principal forma de intervenção, visando estabilizar o humor e reduzir a hiperatividade. De forma semelhante, nos episódios depressivos, o uso de fármacos é necessário, embora a escolha terapêutica deva ser cautelosa, uma vez que

antidepressivos tradicionais podem agravar os sintomas bipolares (Goes, 2023; Nierenberg *et al.*, 2023; Yatham *et al.*, 2018).

O tratamento de manutenção, após o controle dos episódios agudos, torna-se indispensável para prevenir recorrências, podendo se estender por meses ou anos; até mesmo por toda vida após o diagnóstico, conforme a gravidade do caso. Essa etapa envolve o uso contínuo de fármacos, monitoramento regular e, em alguns casos, ajustes graduais das doses, de modo a reduzir efeitos adversos e manter a estabilidade clínica (Goes, 2023; McIntyre *et al.*, 2020; Nierenberg *et al.*, 2023).

Carbonato de Lítio

2.1.5 A descoberta do lítio

Entre os agentes farmacológicos disponíveis, o carbonato de lítio consolidou-se historicamente como a principal terapia para episódios de mania e manutenção, constituindo um marco fundamental no manejo do TAB (Ferensztajn-Rochowiak; Chłopocka-Woźniak; Rybakowski, 2021; Nierenberg *et al.*, 2023; Riedinger *et al.*, 2023). A trajetória da descoberta do lítio, sua consolidação e os riscos associados ao tratamento serão discutidos a seguir.

No início do século XIX, José Bonifácio de Andrada e Silva publicou descrições sobre novos compostos minerais provenientes de uma ilha sueca. Em 1817, os químicos Jöns Jacob Berzelius e Johan August Arfvedson identificaram que um desses minerais, denominado petalita, continha cerca de 4% de um metal alcalino até então desconhecido. A análise revelou que esse elemento apresentava comportamento químico semelhante ao do sódio e do potássio, formando sais análogos. Tratava-se de um novo elemento químico, posteriormente denominado lithion, termo derivado do grego lithos, que significa “rocha” (Frota; Lima, 2023).

Atualmente, sabe-se que o lítio (Li) possui ampla distribuição natural, ainda que em pequenas concentrações. Ele corresponde ao 28º elemento mais abundante da crosta terrestre e ocupa a 17ª posição em frequência na água do mar (Markich *et al.*, 2025). É encontrado principalmente em rochas magmáticas, mas também está presente em rios, nascentes, vegetais, tecidos animais e até mesmo em meteoritos. O lítio é um metal alcalino, branco-prateado, macio e de baixa densidade, pertencente ao grupo 1A da tabela periódica. É o mais leve dos metais e se apresenta na natureza

sob a forma de íons, jamais em estado livre (López-Muñoz *et al.*, 2018; Oruch *et al.*, 2014).

Ao longo da história, diferentes compostos de lítio demonstraram potencial para aplicações relevantes, incluindo a fabricação de sabões industriais, a produção de vidro e alumínio e até o uso em armamentos nucleares (Frota; Lima, 2023). Porém, a aplicação mais notável e difundida atualmente é a produção de baterias recarregáveis de íons de lítio, fundamentais para o funcionamento de dispositivos eletrônicos portáteis, veículos elétricos e sistemas de armazenamento de energia renovável (Bermúdez-Rodríguez; Consoni, 2021).

Nesse contexto, o lítio se consolidou como elemento estratégico na transição energética global e a crescente demanda por esse elemento, impulsionada pelos setores automotivo, eletrônico e de saúde, deve resultar na duplicação da produção mundial até 2030. Além de sua importância tecnológica, o lítio adquiriu relevância no campo farmacológico. Após décadas de estudos clínicos e experimentais, seu uso terapêutico foi consolidado, especialmente na psiquiatria (Markich *et al.*, 2025).

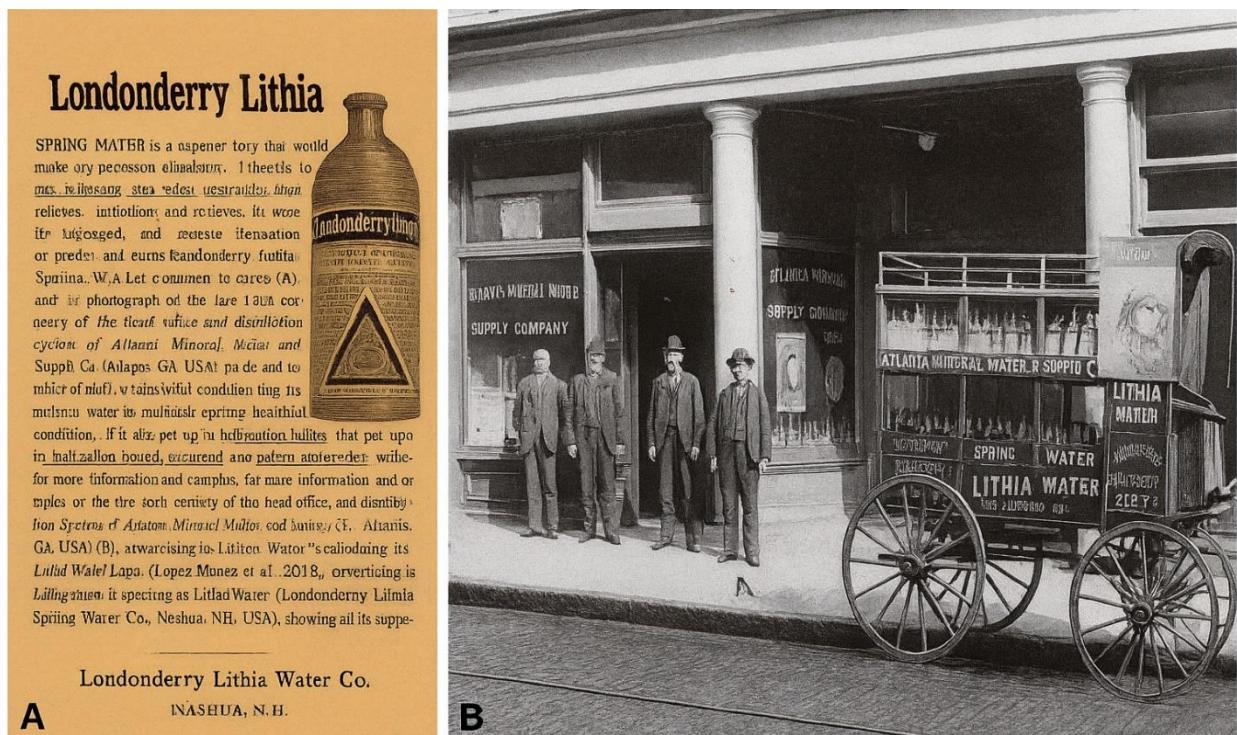
2.1.6 A utilização terapêutica do lítio desde a antiguidade

O uso terapêutico de águas minerais alcalinas remonta à Antiguidade. Nessas fontes, ricas em sais metálicos, acreditava-se existir propriedades curativas. O médico e filósofo Cláudio Galeno (131–200 d.C.) recomendava tanto a ingestão quanto os banhos nessas águas, especialmente em estâncias termais localizadas no norte da Itália, como forma de tratamento para indivíduos com quadros de agitação e euforia. Estudos posteriores, realizados mais de um milênio depois, sugeriram que essas águas possuíam concentrações significativas de sais de lítio (Almeida, 2020).

No século XIX, Garrod e Hammond passaram a defender o emprego terapêutico dos sais de lítio no manejo da gota e de alterações metabólicas. Os primeiros registros sistematizados datam da década de 1840, quando tais compostos foram administrados em pacientes acometidos por gota e por doenças então atribuídas ao acúmulo excessivo de ácido úrico. A partir desse período, o uso clínico do lítio expandiu-se gradualmente, ainda que sem respaldo científico robusto à época. Destaca-se, nesse contexto, que o lítio foi um dos primeiros compostos minerais empregados experimentalmente em intervenções psiquiátricas (Nunes *et al.*, 2018).

Na virada do século XIX para o XX, produtos comercializados como contendo “água de lítio” tornaram-se amplamente populares, sobretudo nos Estados Unidos (Figura 1). Amparados por estratégias publicitárias intensas, esses produtos eram divulgados como capazes de tratar diversas enfermidades, incluindo hiperuricemia, dispepsia e distúrbios nervosos de diferentes naturezas. Comercializados como seguros e eficazes, ganharam espaço no mercado de elixires, tônicos, águas minerais e até mesmo cervejas. Entre os exemplos mais conhecidos estavam a Buffalo Lithia Water e a Lithia Beer. Além disso, o lítio chegou a ser utilizado como substituto do sódio em pacientes com comprometimentos cardíacos (Johnson, 1984; López-Muñoz *et al.*, 2018).

Figura 1: Dois exemplos da popularidade das águas litiadas no final do século XIX: uma propaganda da Londonderry Lithia (Londonderry Lithia Spring Water and Co., Nashua, NH, EUA), mostrando todas as suas supostas propriedades terapêuticas (A) e uma fotografia do final do século XIX da sede e sistema de distribuição da Atlanta Mineral Water and Supply Co. (Atlanta, GA, EUA) (B), anunciando sua Lithia Water (López-Muñoz *et al.*, 2018).



Fonte: (López-Muñoz *et al.*, 2018)

O interesse popular pelo consumo de águas litiadas sofreu declínio já na primeira década do século XX, quando se verificou que tais produtos continham

apenas concentrações mínimas do metal. Ademais, em 1907, relatos clínicos documentaram os primeiros casos de intoxicação em pacientes cardiopatas decorrentes do uso prolongado de preparações contendo lítio. Ainda assim, os sinais de toxicidade foram, em geral, desconsiderados pela comunidade médica da época (López-Muñoz *et al.*, 2018).

Em 1929, foi lançado o refrigerante 7UP, originalmente denominado Lithiated Lemon-Lime Soda, formulado por Charles Leiper Grigg. A bebida gaseificada destacava-se por conter lítio em sua composição, sendo promovida com alegações de aumento da energia, melhora do humor, entusiasmo e benefícios estéticos para a pele. Em 1936, a marca passou a ser chamada apenas 7UP. O lítio permaneceu em sua fórmula até a década de 1940, quando surgiram novos relatos, nos Estados Unidos, de toxicidade associada ao consumo do metal (López-Muñoz *et al.*, 2018; Rappa *et al.*, 2001).

No campo médico, um marco decisivo ocorreu em março de 1948, quando o psiquiatra australiano John Frederick Joseph Cade, após testar em si mesmo a ausência de efeitos tóxicos, administrou 1.200 mg/dia de citrato de lítio a um paciente de 54 anos em estado maníaco havia cinco anos. Após cinco dias, observou-se melhora clínica significativa e, quatro meses depois, o paciente recebeu alta hospitalar, retornando às suas atividades com tratamento ambulatorial de 300 mg de carbonato de lítio duas vezes ao dia. Esse sal foi escolhido por apresentar maior solubilidade, absorção facilitada e menor propensão a causar náuseas em comparação ao citrato (López-Muñoz *et al.*, 2018).

O psiquiatra John Cade ampliou seus experimentos a outros nove pacientes com quadros maníacos semelhantes, constatando estabilidade clínica em todos os casos. A magnitude dos efeitos calmantes levou-o a especular que a mania poderia estar associada a uma deficiência de lítio no organismo. Suas descobertas foram publicadas em setembro de 1949 no *Medical Journal of Australia*, no artigo intitulado “Sais de lítio no tratamento da excitação psicótica”. De forma muito resumida, a publicação concluiu que os sais de lítio têm grande eficácia no tratamento do transtorno maníaco, com efeitos evidentes em um curto período de dias, mas após a interrupção do tratamento com lítio os pacientes voltaram ao estado original dos sintomas (Cade, 1949; López-Muñoz *et al.*, 2018).

Apesar do caráter promissor das descobertas de John Cade, o contexto histórico não foi favorável. Nos Estados Unidos, no final da década de 1940, diversos

casos de intoxicação fatal ocorreram devido ao uso de sais de lítio como substituto de sais de sódio no tratamento de pacientes cardíacos. A repercussão desses óbitos na imprensa contribuiu para o descrédito do lítio e sua retirada do mercado norte-americano. Em março de 1949 o metal foi totalmente excluído como ferramenta terapêutica nos Estados Unidos. John Cade abandonou suas pesquisas e passou a estudar outros metais alcalinos (López-Muñoz *et al.*, 2018; Nunes *et al.*, 2018).

Os resultados de John Cade atraíram outros pesquisadores, em especial o psiquiatra Mogens Schou e seu colega de equipe Poul Christian Baastrup. Eles iniciaram os primeiros ensaios clínicos randomizados usando o lítio na história da psiquiatria. Os resultados mostraram boa resposta clínica ao uso do lítio no tratamento da mania e foram publicados em 1954. A comprovação científica da eficácia antimaniáca dos sais de lítio ocorreu ao longo da década de 1950, sendo posteriormente confirmada, na Europa, no final dos anos 1960, sua efetividade na profilaxia de episódios maníaco-depressivos no TAB. Ainda assim, a Agência Federal de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (US FDA, do inglês, *United States Food and Drug Administration*) não autorizou seu uso terapêutico, mesmo após Mogens Schou, cientista dinamarquês, ter elucidado já em 1954 as causas da intoxicação por lítio e os métodos de prevenção correspondentes (Garrabé, 2012; López-Muñoz *et al.*, 2018).

2.1.7 O carbonato de lítio no tratamento do transtorno bipolar

O uso clínico do lítio foi retomado de forma consolidada apenas em 1970, quando a US FDA aprovou o registro do carbonato de lítio para o tratamento das fases maníacas do TAB, após o desenvolvimento de métodos para a monitorização sérica dos níveis do metal no sangue (litemia). Em 1974, a agência ampliou a indicação para a profilaxia de recaídas. Desde então, o carbonato de lítio consolidou-se como um dos principais pilares terapêuticos do TAB (Frota; Lima, 2023; Nunes *et al.*, 2018; Riedinger *et al.*, 2023), permanecendo até hoje como opção de primeira linha nos protocolos farmacológicos (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Figueiredo *et al.*, 2022; Rosa; Leão, 2021).

Há mais de cinco décadas disponível no mercado farmacêutico, o carbonato de lítio é considerado um tratamento confiável e de eficácia comprovada para o TAB, sendo amplamente referido como o “padrão-ouro” no manejo da doença (Arnold *et al.*,

2021; Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; McIntyre *et al.*, 2020; Oliveira *et al.*, 2024). Sua principal contribuição clínica é a estabilização de episódios maníacos, depressivos e a redução significativa do risco de suicídio, sendo este o único fármaco com benefício antissuicida comprovado (Arnold *et al.*, 2021; Chan *et al.*, 2022; Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Goes, 2023; McIntyre *et al.*, 2020; Riedinger *et al.*, 2023). Além disso, pode ser utilizado como adjuvante em quadros de depressão recorrente grave, potencializando a resposta a antidepressivos (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025).

Ao contrário do lítio vendido nas famosas “água litiadas”, no final do século XIX, e suas supostas propriedades terapêuticas não comprovadas, o qual destacamos anteriormente (figura 1), atualmente, o lítio é a base do carbonato de lítio, um sal amplamente utilizado clinicamente em razão de sua maior solubilidade e biodisponibilidade, além de sua comprovada eficácia no tratamento do TAB. Embora o mecanismo de ação ainda não esteja completamente elucidado, acredita-se que o fármaco exerce efeito modulador sobre a neurotransmissão, estabilizando a excitabilidade neuronal por meio do equilíbrio eletrolítico intracelular e da regulação de bombas de sódio, o que reduz a hiperatividade associada aos episódios de mania (Riedinger *et al.*, 2023; Van Deun *et al.*, 2021).

Do ponto de vista farmacocinético, o carbonato de lítio é absorvido de forma rápida, pois sua biodisponibilidade oral é praticamente 100%, atingindo concentração plasmática máxima dentro de 2 a 3 horas. Portanto, espera-se que quase toda dose ingerida de lítio passe para a corrente sanguínea. O carbonato de lítio apresenta meia-vida de cerca de 12 horas. Por ser metálico, não sofre metabolização hepática, não se liga às proteínas plasmáticas e é excretado de forma quase integral pelos rins, após distribuir-se na água corporal total (Almeida, 2020; Oruch *et al.*, 2014; Van Deun *et al.*, 2021).

No mercado farmacêutico brasileiro o carbonato de lítio está disponível para venda nas seguintes apresentações: comprimidos revestidos de 300mg, tanto para a marca de referência quanto para genéricos e similares, e comprimidos de liberação prolongadas de 450 mg, sendo comercializado predominantemente o medicamento de referência. Segundo recomendações da bula, a faixa terapêutica varia de 0,8–1,4 mEq/L para mania aguda, 0,6–1,2 mEq/L para manutenção e 0,5–1,0 mEq/L como adjuvante em depressão grave. Essas concentrações são alcançadas com doses entre 600 e 1.800 mg/dia (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Eurofarma, 2023).

No Brasil, o carbonato de lítio 300 mg é disponibilizado gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Transtorno Afetivo Bipolar Tipo I (Ministério da Saúde, 2016), motivo pelo qual esta foi a apresentação objeto das análises no presente estudo. O regime recomendado para o tratamento, segundo o referido protocolo, prevê dose inicial de 300 mg/dia, com incremento progressivo a cada dois dias até atingir 900 mg, sendo a dose máxima de 1.800 mg/dia, ajustada de acordo com a concentração sérica (0,6–1,2 mEq/L) (Ministério da Saúde, 2016). A dispensação de carbonato de lítio no Brasil é rigidamente controlada, sendo permitida apenas mediante receita de controle especial, conforme a Portaria nº 344/1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária (Ministério da Saúde, 1998).

O tratamento deve ser contínuo e prolongado, dado que a manutenção reduz de forma significativa o risco de suicídio. Contudo, o monitoramento regular do nível sérico de lítio é indispensável em todo o curso terapêutico (Ministério da Saúde, 2016; Paudel *et al.*, 2023; Riedinger *et al.*, 2023). Além dos benefícios antimanicáticos, antidepressivos e antissuicidas, existem evidências de efeitos antivirais e possivelmente antidemenciais. Entretanto, os riscos de efeitos adversos devem ser continuamente avaliados (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023).

A dose ideal depende de fatores individuais como idade, peso, comorbidades e uso concomitante de outras medicações que possam interagir. Silva, Marini e Campanher (2024) conduziram um estudo envolvendo 55 prontuários de pacientes atendidos em um Centro de Atenção Psicossocial, que faziam uso do carbonato de lítio nos últimos 5 anos, entre 2019 e 2024. Verificou-se que a dose mais prescrita foi de 900 mg/dia (45,4% dos casos), seguida de 600 mg/dia (27,4%). Doses variando entre 300 e 1.800 mg/dia também foram utilizadas em menores porcentagens (Silva; Marini; Campanher, 2024). O monitoramento dos níveis séricos deve ser realizado semanal ou quinzenalmente até a estabilização da litemia e, posteriormente, a cada 2 a 3 meses, especialmente nos seis primeiros meses de tratamento, até a definição da dose de manutenção (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025).

Um relato de caso notável foi descrito por Ferensztajn-Rochowiak *et al.* (2021), sobre uma paciente de 79 anos em uso contínuo de carbonato de lítio por 50 anos, sem necessidade de associação a outros estabilizadores do humor. A paciente apresentava remissão completa dos sintomas bipolares, manutenção da funcionalidade social e profissional, além de benefícios adicionais, como ausência de

gripes, infecções virais e herpes labial recorrente, sugerindo efeito antiviral. O único efeito adverso identificado foi o desenvolvimento de doença renal crônica assintomática em estágio 2. O estudo reforça que a terapia com lítio, embora demande monitoramento constante, oferece benefícios substanciais à qualidade de vida de pacientes com TAB (Ferensztajn-Rochowiak; Chłopocka-Woźniak; Rybakowski, 2021).

Permoda-Osip *et al.* (2016) apresentaram casos de cinco pacientes que receberam tratamento com lítio por 40 a 45 anos, nos quais o lítio foi iniciado na fase inicial do TAB. Os dados levantados, inclusive quanto aos efeitos colaterais do medicamento, permitiram concluir que o tratamento de ultralongo prazo com lítio pode viabilizar um bom funcionamento profissional e psicossocial, e os possíveis efeitos colaterais somáticos podem ser gerenciados, reforçando os benefícios do lítio para pacientes bipolares (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Permoda-Osip *et al.*, 2016).

2.1.8 Toxicidade do carbonato de lítio

Decorridos mais de 50 anos de comercialização do fármaco, a eficácia do carbonato de lítio no tratamento do TAB está amplamente registrada na literatura (Airainer; Seifert, 2024; Bauer, 2022b; Cade, 1949; Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Permoda-Osip *et al.*, 2016). Contudo, os efeitos tóxicos associados ao uso terapêutico do lítio também são evidentes até os dias atuais e foram descritos desde o início do século XX, após relatos de intoxicação crônica em pacientes cardíopatas. Nas décadas seguintes, especialmente no final dos anos 1940, casos de envenenamentos fatais foram registrados nos Estados Unidos em decorrência da utilização de sais de lítio como substitutos dos sais de sódio (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Ferreira *et al.*, 2024; Johnson, 1984; López-Muñoz *et al.*, 2018; Nunes *et al.*, 2018).

Apesar de sua eficácia clínica amplamente comprovada, o carbonato de lítio permanece subutilizado, tanto pela ocorrência de efeitos adversos relevantes quanto pela reduzida atratividade comercial, em razão de ser um fármaco antigo no mercado farmacêutico (Bauer, 2022a; Rybakowski; Ferensztajn-Rochowiak, 2022; Tondo *et al.*, 2019). Uma das maiores limitações de seu uso decorre do estreito intervalo terapêutico (0,6–1,2 mEq/L), no qual a margem entre uma dose eficaz e uma dose

tóxica é pequena (Ferreira *et al.*, 2024; Frota; Lima, 2023; Paudel *et al.*, 2023; Van Deun *et al.*, 2021).

Os sintomas de toxicidade variam conforme a gravidade. Concentrações superiores a 1,2 mEq/L podem provocar tremores, fraqueza muscular, distúrbios de concentração e diarreia. A intoxicação leve manifesta-se de forma insidiosa, com alterações neurológicas, gastrointestinais e renais (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Murphy; Redahan; Lally, 2023). Intoxicações graves apresentam como sintomas o vômito, ataxia, tontura, convulsão e, em casos extremos, coma (Murphy; Redahan; Lally, 2023; Oruch *et al.*, 2014). O monitoramento regular dos níveis séricos é fundamental para garantir a segurança do tratamento, associado à avaliação periódica da função renal e tireoidiana. Em casos de toxicidade, a suspensão imediata do fármaco e a hidratação intensiva constituem as primeiras medidas, não havendo antídoto específico disponível (Murphy; Redahan; Lally, 2023).

Considerando que o TAB é uma condição psiquiátrica grave e crônica (American Psychiatric Association, 2014; Martella *et al.*, 2025; Oliveira *et al.*, 2024), a toxicidade pode decorrer não apenas de superdosagens agudas, mas também da acumulação progressiva do lítio durante tratamentos prolongados, mesmo quando os níveis séricos permanecem dentro da faixa terapêutica (Nunes *et al.*, 2018; Oruch *et al.*, 2014; Takayama *et al.*, 2024). A intoxicação crônica, mais comum que a aguda, é geralmente não intencional e resulta da administração de doses que excedem a capacidade de eliminação renal do fármaco (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025). Quadros de desidratação e perda de eletrólitos, causados por vômitos, diarreia, sudorese excessiva ou hemorragias, reduzem a excreção renal e elevam a concentração sérica do lítio (Fountoulakis; Tohen; Zarate, 2022; Murphy; Redahan; Lally, 2023).

Entre os efeitos adversos de maior relevância destacam-se a disfunção renal e as alterações tireoidianas, geralmente observadas após 10 a 20 anos de tratamento contínuo (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Hsu *et al.*, 2021; Permoda-Osip *et al.*, 2016; Shine *et al.*, 2015). A literatura apresenta relatos clínicos de pacientes que receberam lítio por quatro a cinco décadas com remissão sustentada dos sintomas do TAB, preservação do funcionamento social e profissional até idades avançadas, mas também mostra a ocorrência de doença renal crônica e distúrbios endócrinos em parte dos indivíduos acompanhados. O uso crônico do lítio muitas

vezes é associado ao desenvolvimento de hipotireoidismo, hiperparatireoidismo e diabetes insípido nefrogênico (Mota *et al.*, 2021; Murphy; Redahan; Lally, 2023; Permoda-Osip *et al.*, 2016).

Paralelamente às evidências da eficácia do tratamento do TAB com o lítio em longo prazo, existe o fato de que a vigilância clínica deve ser permanente (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Permoda-Osip *et al.*, 2016; Tondo *et al.*, 2019). Ferreira *et al.* (2024) relataram o caso de uma paciente de 66 anos, portadora de doença renal crônica, que desenvolveu manifestações graves neurológicas, cardíacas e endócrinas associadas ao uso contínuo do carbonato de lítio, apesar de recomendações médicas prévias de suspensão. Casos adicionais reforçam a importância do monitoramento. Nunes *et al.* (2018) descreveram intoxicação em uma paciente de 53 anos em uso contínuo de lítio por mais de 30 anos (600 mg/dia), sem acompanhamento médico ou monitoramento dos exames por uma década. O nível sérico alcançou 4,07 mmol/L, configurando toxicidade multissistêmica grave que demandou hemodiálise. Paudel *et al.* (2023) relataram o caso de uma paciente de 73 anos que, após redução da ingestão de líquidos e alimentos, apresentou nível sérico de 3,2 mmol/L, evoluindo com sintomas neurológicos e gastrointestinais que foram revertidos apenas após hidratação, monitoramento intensivo e correção eletrolítica.

As interações medicamentosas representam fator adicional de risco. O uso concomitante de diuréticos e anti-inflamatórios pode elevar as concentrações séricas de lítio e aumentar a probabilidade de toxicidade (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Oliveira *et al.*, 2024; Paudel *et al.*, 2023). Quando os níveis séricos ultrapassam 2,0 mEq/L ou ocorrem manifestações graves, a hemodiálise é indicada para rápida redução do lítio no sangue (Ferensztajn-Rochowiak; Rybakowski, 2023; Mota *et al.*, 2021; Murphy; Redahan; Lally, 2023). O risco de eventos fatais aumenta substancialmente em concentrações acima de 3,5 mEq/L (Hsu *et al.*, 2021; Silva; Marini; Campanher, 2024). Contudo, existe registro de óbito de falecimento, por intoxicação, de um paciente que entrou em colapso súbito após vômitos, mesmo com níveis de lítio dentro da faixa terapêutica (Venkatarathnamma; Patil; Nanjundaiah, 2011). Apesar de a mortalidade ser baixa, elas podem ocorrer, ademais as intoxicações frequentemente resultam em hospitalizações prolongadas (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Paudel *et al.*, 2023). Finalmente o tratamento com carbonato de lítio sem a monitorização clínica e dos níveis séricos pode levar à toxicidade multissistêmica grave e eventualmente pode ser fatal (Nunes *et al.*, 2018).

2.2 MEDICAMENTOS E O POTENCIAL DE RISCO À SAÚDE

2.2.1 Medicamentos de referência, genéricos e similares

Dados divulgados pela Anvisa em 2017 apontaram que o mercado farmacêutico brasileiro movimentou aproximadamente US\$ 17,4 bilhões, representando um crescimento de 9,4% em comparação ao ano anterior (Pinheiro; Barros; Nóbrega, 2020). Esse avanço foi impulsionado pelo desenvolvimento científico, pela inovação tecnológica e pela adoção de políticas públicas voltadas à redução dos custos de medicamentos, fatores que ampliaram o acesso da população a diferentes alternativas terapêuticas. Entre elas, destacam-se os medicamentos genéricos, similares, biossimilares, nanomedicamentos e complexos não biológicos, todos sujeitos a protocolos regulatórios específicos para assegurar qualidade, eficácia e segurança (Barata-Silva *et al.*, 2017; Lima *et al.*, 2020).

No Brasil, estão amplamente disponíveis medicamentos de referência, genéricos e similares (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020, 2025; Brasil, 1999). O crescimento do consumo de genéricos e similares se deve, sobretudo, ao custo inferior, sendo os genéricos a opção mais acessível (Pinheiro; Barros; Nóbrega, 2020). O medicamento de referência corresponde à formulação original, desenvolvida e patenteada para o tratamento de determinada condição clínica. Para ser registrado junto à autoridade sanitária, deve apresentar comprovação científica de qualidade, além de eficácia e segurança demonstradas em estudos clínicos (Brasil, 1999; Lima *et al.*, 2020; Lira *et al.*, 2014).

Os genéricos foram introduzidos no mercado brasileiro em 1999, após a promulgação da Lei nº 9.787, que estabeleceu diretrizes para ampliar o acesso a terapias farmacológicas. Esses medicamentos só podem ser produzidos após a expiração da patente do fármaco de referência e devem obrigatoriamente apresentar a mesma composição, dose, forma farmacêutica, via de administração e efeito terapêutico. Sua denominação comercial corresponde ao princípio ativo, o que garante transparência ao consumidor (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; Presidência da República do Brasil, 1999). O consumo de genéricos vem crescendo progressivamente no país, em substituição aos medicamentos de referência (Barata-Silva *et al.*, 2017; Xavier *et al.*, 2019).

De acordo com a Lei nº 9.787/1999, os medicamentos similares também contêm o mesmo princípio ativo, na mesma concentração, forma farmacêutica, via de administração e indicações terapêuticas, preventivas ou diagnósticas do medicamento de referência. Contudo, podem diferir em aspectos como tamanho, formato, validade, embalagem ou rotulagem, sendo identificados por marca comercial (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; Barata-Silva *et al.*, 2017; Brasil, 1999).

Uma revisão de literatura conduzida por Santos *et al.* (2020), com estudos publicados entre 2015 e 2020, demonstrou que os genéricos apresentam eficácia e qualidade equivalentes aos medicamentos de referência. Entretanto, os autores apontaram que os similares nem sempre atendem plenamente aos mesmos critérios de qualidade, reforçando a necessidade de maior rigor nas práticas de fabricação, além da realização de novas pesquisas para fundamentar sua equivalência (Santos *et al.*, 2020).

A indústria farmacêutica tem expandido significativamente a produção de medicamentos, acompanhada por avanços em ciência, tecnologia e saúde pública. Porém, o aumento da disponibilidade de fármacos também está associado à maior exposição da população a substâncias potencialmente deletérias, o que pode contribuir para o surgimento de complicações de saúde (Balaram, 2016). Neste contexto, torna-se essencial a implementação de medidas rigorosas de controle de qualidade, tanto de matérias-primas quanto das formulações finais, a fim de assegurar eficácia, segurança e confiabilidade, minimizando riscos à saúde pública (ICH Expert Working Group, 2022; Nascimento; Santos; Quintilio, 2022; Santos *et al.*, 2020).

2.2.2 O controle de qualidade na produção de medicamentos

Em âmbito internacional, dois referenciais se destacam como manuais regulatórios para a avaliação de impurezas em medicamentos, ingredientes farmacêuticos ativos, matérias-primas e intermediários: a Farmacopeia Americana (USP, do inglês, *United States Pharmacopeia*) e o Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH) (do inglês, *International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*) (Aleluia *et al.*, 2023). O Grupo de Trabalho do ICH publicou, em 2022, um guia com as diretrizes para análise de impurezas elementares (ICH Q3D (R2), do inglês, *International Council for Harmonisation of*

Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use - Harmonised Guideline for elemental impurities (ICH Expert Working Group, 2022), considerado marco regulatório na gestão de contaminantes elementares em fármacos. A diretriz *ICH Q3D (R2)* estabelece critérios de avaliação de risco baseados em toxicidade, conforme a exposição diária permitida (*PDE*, do inglês, *Permitted Daily Exposure*) e na probabilidade de ocorrência das impurezas nos produtos farmacêuticos.

No Brasil, as principais referências normativas são a Farmacopeia Brasileira (FB), 2024, em sua 7^a edição, e a Anvisa, responsável pela regulamentação e fiscalização (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024). A FB especifica ensaios obrigatórios como determinação do peso médio, dureza, friabilidade e doseamento, considerando que as formulações farmacêuticas devem ser concebidas para garantir a absorção adequada do princípio ativo, possibilitando o efeito terapêutico desejado. Desta forma, sua produção deve atender, além das normas internacionais, também as estabelecidas pela Anvisa, expressas na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 658, de 30 de março de 2022, que define as boas práticas de fabricação (BPF) de medicamentos (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020). O controle de qualidade constitui etapa essencial desse processo, assegurando a integridade do produto por meio de testes físico-químicos e microbiológicos (BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2024; Soares, 2024).

Historicamente, a *USP* exerceu papel fundamental nesse processo de evolução normativa. Em 2010, publicou dois capítulos específicos sobre impurezas elementares, que entraram em vigor em 2013, estabelecendo limites de exposição baseados em *PDE* adaptados às vias oral, parenteral e inalatória. O Capítulo <232> definiu limites de concentração em $\mu\text{g/g}$ a partir da relação entre o *PDE* e a dose máxima diária do medicamento, enquanto o Capítulo <233> substituiu ensaios centenários e introduziu metodologias modernas de análise: espectrometria de emissão óptica com plasma indutivamente acoplado (*ICP-OES*, do inglês, *Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry*) e espectrometria de massa com plasma indutivamente acoplado (*ICP-MS*, do inglês, *Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*) (Farmacopeia dos Estados Unidos - *USP* 38, 2015). Esses métodos garantem maior precisão, sensibilidade e reproduzibilidade na detecção de contaminantes (Jin, 2015; Menoutis; Parisi; Verma, 2018; Silva *et al.*, 2017).

2.2.3 A quantificação de elementos químicos em produtos farmacêuticos

A utilização de metodologias analíticas instrumentais contemporâneas para análises de produtos farmacêuticos, relacionadas a contaminantes metálicos e não metálicos, cresceu significativamente. O objetivo dessas análises é melhorar a qualidade dos fármacos e garantir a segurança do seu uso. Esse avanço pode ser atribuído também à maior eficácia analítica e à capacidade de fornecer uma nova variedade de dados sobre a composição desses produtos (Aleluia *et al.*, 2023; Barin *et al.*, 2016; Tian *et al.*, 2024).

Com o objetivo de quantificar os elementos contaminantes presentes nos mais variados fármacos, uma variedade de técnicas atômicas, nucleares e espectrométricas têm sido utilizadas, incluindo Espectrometria de Absorção Atômica (AAS, do inglês, *Atomic Absorption Spectrometry*), Espectrometria de Fluorescência de Raios-X (XRF, do inglês, *X-ray Fluorescence Spectrometry*), Análise Instrumental de Ativação de Nêutrons (INAA, do inglês, *Instrumental Neutron Activation Analysis*), Espectrometria de Emissão Atômica de Plasma Indutivamente Acoplado por Ablação a Laser (LA-ICP-MS, do inglês, *Laser Ablation Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry*), assim como aquelas delineadas na *USP*, *ICP-OES* e *ICP-MS* (Aleluia *et al.*, 2023; Balaran, 2016; Barin *et al.*, 2016).

A seleção de uma técnica apropriada exige a consideração de vários fatores críticos, incluindo limites de detecção, faixa operacional analítica, rendimento da amostra, efeitos de interferência, integridade dos dados, facilidade de uso e custo-benefício (Aleluia *et al.*, 2023; Balaran, 2016). Barin *et al.* (2016), realizaram uma revisão de literatura sobre métodos utilizados para detectar metais em medicamentos e concluíram que os métodos de plasma indutivamente acoplado (ICP), especificamente Espectrometria de Emissão Óptica ICP (OES) e Espectrometria de Massa ICP (MS), são ferramentas importantes e que satisfazem os critérios para análises multielementares. Ainda de acordo com a literatura, o método *ICP-OES* é reconhecido por sua eficácia para a análise de elementos químicos em produtos farmacêuticos (Barin *et al.*, 2016; Farmacopeia dos Estados Unidos - *USP* 38, 2015; Silva *et al.*, 2017).

No Brasil, mais especificamente no Centro Regional de Ciências Nucleares do Nordeste, em colaboração com o Departamento de Energia Nuclear, Santos *et al.* (2019), realizaram um estudo que objetivou a análise qualitativa e quantitativa de

amostras de furosemida, simvastatina e captoril dos tipos de referência, genérico e similar. Os pesquisadores utilizaram a Fluorescência de Raios X por Dispersão de Energia (EDXRF, do inglês, *Energy-Dispersive X-ray Fluorescence*) para identificar e quantificar cloro, magnésio, alumínio, potássio, ferro, zinco, bário e estrôncio nas amostras. Os pesquisadores concluíram que a determinação de metais traço em amostras de fármacos pode ser realizada pela técnica EDXRF, apesar de terem encontrado algumas limitações (Santos *et al.*, 2019).

No que se refere a comparação dos tipos de medicamento, genérico e similar, em relação ao de referência, Santos *et al.* (2019) encontram valores semelhantes dos elementos quantificados para as amostras de Furosemida tanto nos medicamentos de referência quanto nos similares. Os pesquisadores identificaram ainda valores de zinco, titânio e estrôncio próximos para amostras de captoril genérico e similar e altos níveis de alumínio nas amostras de captoril genérico, e o níveis de ferro estavam elevados nas amostras de captoril similar.

Pinheiro *et al.* (2020), utilizaram a técnica de *ICP-MS* para a determinação elementar e também compararam o medicamento de referência com o similar e o genérico. Eles analisaram sete amostras de comprimidos de omeprazol de sete marcas comerciais diferentes, quatro genéricos, dois similares e o medicamento de referência, todas adquiridas em farmácias locais em São Carlos, estado de São Paulo, Brasil. Os resultados mostraram que não houve diferença significativa, quanto aos teores dos elementos verificados nas marcas analisadas.

Neste contexto, Matricardi *et al.* (2023) validaram a técnica de *ICP-OES* para a quantificação de sódio e cálcio na matéria-prima carbonato de lítio, visto que a pureza do metal é determinante no sucesso do tratamento do TAB, para o qual ele é considerado tratamento de primeira linha, sendo o intervalo terapêutico considerado estreito. Os resultados indicaram que o método analítico é competente para identificar e quantificar os elementos de interesse, fornecendo precisão sob as condições experimentais especificadas (Matricardi *et al.*, 2023).

Em 2016, Nduka: Kelle e Ogoko (2020) realizaram um estudo com trinta analgésicos diferentes, fabricados localmente na Nigéria e obtidos aleatoriamente em farmácias situadas em Awka, estado de Anambra, Nigéria. Os pesquisadores quantificaram arsênio, cádmio, chumbo, cromo, mercúrio e níquel utilizando um espectrofotômetro de absorção atômica Varian AA240. Após as análises foi realizada a avaliação de risco usando o modelo da *USP*. Os resultados evidenciaram que o

consumo contínuo dos analgésicos produzidos na Nigéria pode expor os indivíduos à toxicidade e sérios prejuízos à saúde, ratificando a análise elementar em produtos farmacêuticos como uma técnica importante nos processos de controle de qualidade (Nduka; Kelle; Ogoko, 2020).

2.3 RELEVÂNCIA E MOTIVAÇÃO

O carbonato de lítio é amplamente utilizado no tratamento do TAB, sendo considerado um fármaco de primeira linha devido à sua eficácia comprovada no controle das fases maníacas e na prevenção das fases depressivas, assim como do suicídio. No entanto, seu intervalo terapêutico estreito torna o monitoramento da concentração de lítio no sangue fundamental, uma vez que pequenas variações na dose podem resultar em efeitos tóxicos ou ineficácia terapêutica.

No contexto brasileiro, onde coexistem medicamentos de referência, genéricos e similares, todos comercializados sob regulamentação da Anvisa, torna-se essencial verificar se ocorre a uniformidade nas concentrações de lítio entre esses diferentes tipos de formulações. A ausência de padronização pode comprometer tanto a segurança quanto a eficácia do tratamento, especialmente considerando o uso prolongado desse medicamento.

Matricardi *et al.* (2023) validaram a técnica de *ICP-OES* para a quantificação de sódio e cálcio em amostras do princípio ativo carbonato de lítio, no estado de São Paulo, Brasil, destacando a importância do controle de pureza na matéria-prima farmacêutica. De modo semelhante, Nduka, Kelle e Ogoko (2020) avaliaram analgésicos produzidos localmente na Nigéria, demonstrando variações significativas na composição elementar entre diferentes marcas. Já Pinheiro *et al.* (2020), utilizando *ICP-MS*, compararam medicamentos de referência, genéricos e similares, adquiridos em São Carlos, no estado São Paulo, Brasil, observando diferenças relevantes nas concentrações elementares.

Dessa forma, o presente estudo justifica-se pela necessidade de avaliar comparativamente as concentrações de lítio em medicamentos disponíveis no mercado brasileiro, utilizando metodologia analítica validada (*ICP-OES*), a fim de verificar a conformidade e consistência das formulações entre diferentes categorias farmacêuticas. Essa abordagem visa contribuir para a segurança do paciente, a qualidade dos medicamentos e o aperfeiçoamento do controle regulatório nacional.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o potencial de risco à saúde pela ingestão de lítio presente no medicamento carbonato de lítio - referência, genérico e similar, utilizado para tratamento do transtorno bipolar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar as concentrações de lítio nas amostras de carbonato de lítio, medicamentos de referência, similares e genéricos, utilizando a técnica Espectrometria de Emissão Óptica com Plasma Indutivamente Acoplado;
- Comparar os valores médios das concentrações de lítio nas diferentes amostras entre si e com órgãos regulamentadores nacionais e internacionais;
- Calcular a ingestão diária estimada de lítio pelo consumo do carbonato de lítio e comparar com o valor estabelecido nas diretrizes regulamentárias nacionais e internacionais;
- Calcular a estimativa de ingestão diária crônica e o quociente de risco para o lítio para análise do potencial risco à saúde devido ao consumo prolongado do carbonato de lítio quando ingerido em diferentes concentrações;
- Verificar a conformidade e uniformidade entre as diferentes formulações visando contribuir para o controle de qualidade e segurança terapêutica dos fármacos utilizados no tratamento do transtorno bipolar.

4 METODOLOGIA

4.1 COLETA E IDENTIFICAÇÃO DAS AMOSTRAS

Um total de 35 caixas de carbonato de lítio foram compradas, cada uma contendo 60 comprimidos, de 7 fabricantes e lotes de produção diferentes. As amostras farmacêuticas foram obtidas por meio de compra direta em farmácias de varejo localizadas na cidade de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil, durante o mês de setembro de 2024. Todas as compras foram realizadas mediante apresentação de prescrição médica, de acordo com a Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 1998). A seleção das marcas e laboratórios foi baseada na disponibilidade de produtos para compra nas principais redes de farmácias e drogarias do município de Campo Grande, MS, Brasil.

Para a identificação da amostra, cada medicamento foi rotulado por meio de um código composto pela letra M (para medicamento), seguida de um número sequencial (1 a 7) e uma inicial indicando a classificação do medicamento: R para referência, S para similar e G para genérico. Assim, a amostragem incluiu 5 caixas de cada medicamento, cada uma contendo 60 comprimidos, sendo: um medicamento de referência (M1R); 3 medicamentos similares de diferentes marcas e fabricantes (M2S, M3S e M4S); e 3 medicamentos genéricos produzidos por laboratórios distintos (M5G, M6G e M7G). Para cada amostra, o código de identificação, o composto químico, a classificação do medicamento e o número de comprimidos analisados estão listados na tabela 1.

Tabela 1 - Identificação das amostras conforme sigla, classificação do medicamento e quantidade de comprimidos utilizados.

Identificação da Amostra	Classificação do medicamento	Número de comprimidos por caixa	Quantidade de comprimidos
M1R	Referência	60	300
M2S	Similar	60	300
M3S	Similar	60	300
M4S	Similar	60	300
M5G	Genérico	60	300
M6G	Genérico	60	300
M7G	Genérico	60	300

Nota: Cada amostra foi codificada usando a letra M (para medicamento), seguida de um número sequencial (1-7) e uma letra representando sua classificação: R = Referência, S = Similar e G = Genérico.

Fonte: Elaborada pela autora

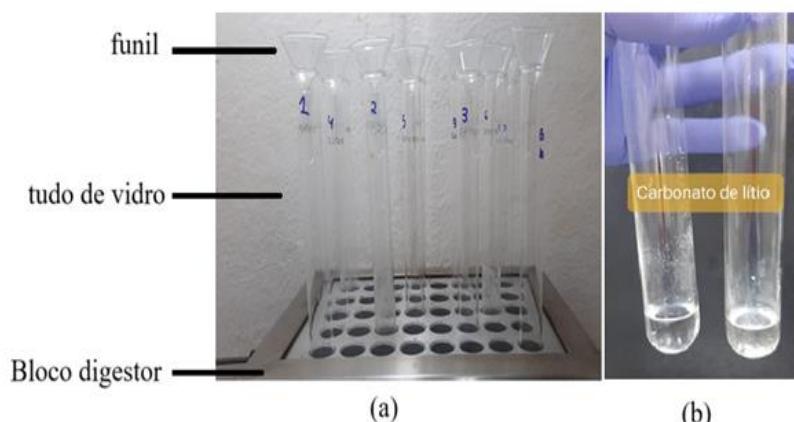
4.2 PREPARAÇÃO DAS AMOSTRAS PARA ANÁLISE

Todos os materiais usados nas análises, incluindo tubos de plásticos do tipo Falcon e vidraria, foram quimicamente desmineralizados antes do uso. Os itens foram imersos em solução de Extran a 5% (v/v) e ácido nítrico a 10% (HNO_3 , Merck) por um período mínimo de 24 horas. Posteriormente, todos os materiais foram cuidadosamente enxaguados com água ultrapura (H_2O ; resistividade 18,2 $\text{M}\Omega\cdot\text{cm}$, Millipore Biocel, Alemanha) e secos em estufa a 42 °C.

4.3 DIGESTÃO ÁCIDA DE AMOSTRAS

Uma quantidade de 300 comprimidos de cada uma das 7 amostras representativas foi triturada e homogeneizada individualmente. Posteriormente, uma quantidade de aproximadamente 0,25 g de cada amostra foi pesada usando uma balança analítica e colocada em tubos de ensaio de vidro. A cada um dos tubos foram adicionados 1,0 mL de água ultrapura (condutividade 18,2 $\text{M}\Omega\text{ cm}$, ultrapura, Merck, Darmstadt, Alemanha), 1,0 mL de peróxido de hidrogênio (H_2O_2 , 30%, Merck, Darmstadt, Alemanha) e 2,5 mL de ácido nítrico (HNO_3 , 65%, ultrapuro, Merck, Darmstadt, Alemanha). Posteriormente, cada solução foi homogeneizada em vórtice (Biomixer, QL-901, Brasil) e submetida à digestão ácida em bloco digestor (Tecnal, TE-041/25, Brasil) (figura 2).

Figura 2 – Tubos de vidro com amostras de carbonato de lítio durante o processo de digestão em bloco digestor e amostras digeridas.



Nota: a) bloco digestor com tubos de vidro contendo amostras de carbonato de lítio durante o processo de digestão e funil; b) amostras digeridas.

Fonte: Elaborada pela autora

O processo de digestão utilizando o bloco digestor foi realizado pelo método de ciclagem, em 3 estágios e 2 etapas (em minutos), utilizando parâmetros importantes do controle de temperatura do processo, o T_{Ramp} e o T_{Hold} , apresentados na tabela 2.

Tabela 2 – Estágios, temperaturas e etapas programadas para o procedimento de digestão das amostras usando o bloco digestor.

Estágios	Temperatura °C	T_{Ramp} (min)	T_{Hold} (min)
1	100	15	60
2	130	15	120
3	150	15	60

Fonte: Elaborada pela autora.

A etapa T_{Ramp} (tempo de rampa) é o tempo (min) programado para que o equipamento atinja determinada temperatura alvo a partir de uma temperatura inicial, garantindo que o aquecimento das amostras seja gradual e controlado. O T_{Hold} (tempo de patamar, do inglês, holding time) determina o tempo (min) durante o qual a temperatura da amostra é mantida o valor alvo, após a conclusão da etapa de rampa. O objetivo do T_{Hold} é garantir o tempo para que a digestão seja concluída.

Após a digestão ácida, as soluções resultantes foram filtradas em papel filtro de 9 μm (Whatman No. 40, GE Healthcare, Brasil) e diluídas até um volume final de 10 mL com água ultrapura (condutividade 18,2 $\text{M}\Omega\text{ cm}$, ultrapura, Merck, Darmstadt, Alemanha). Posteriormente, as amostras digeridas foram transferidas dos tubos de ensaio de vidro para tubos de polipropileno tipo Falcon de 50 ml para armazenamento e posterior quantificação elementar.

4.4 PARÂMETROS INSTRUMENTAIS E OPERACIONAIS PARA ANÁLISE

A quantificação do lítio nas 7 amostras estudadas foi realizada por meio de *ICP-OES* (Thermo Scientific, EUA, modelo iCAP 6300®, Thermo Scientific iTEVA, software, versão 2.8.0.96) sob condições instrumentais otimizadas para garantir exatidão e precisão. Os parâmetros instrumentais e operacionais utilizados são descritos na tabela 3.

Tabela 3 - Parâmetros instrumentais e operacionais para análise em ICP-OES.

Parâmetros	Configurações
Potência RF	1250 W
Fluxo de amostra	0,45 L/min
Replicas	3
Taxa de fluxo de gás de plasma	12 L/min
Tempo de integração	15 s
Tempo de estabilização	20 s
Pressão de nebulização	20 psi
Visualização de plasma	Axial
Comprimento de onda (nm) do Li	670,784 nm

Fonte: Elaborada pela autora.

4.5 CALIBRAÇÃO ANALÍTICA E LIMITES DE DETECÇÃO

As curvas de calibração externa foram preparadas usando uma solução padrão de lítio monoelementar (Specsol, São Paulo, Brasil). Para a calibração, foi empregado o branco analítico e 8 níveis de concentração: 0,007, 0,015, 0,031, 0,062, 0,10, 0,25, 0,50 e 1,00 ppm. Os parâmetros de calibração demonstraram excelente linearidade, confirmando a confiabilidade do procedimento analítico.

Os limites de detecção (LOD, do inglês, *limit of detection*) e limites de quantificação (LOQ, do inglês, *limit of quantification*) para o lítio foram determinados de acordo com os critérios estabelecidos pela União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC, do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry*) (Long; Winefordner, 1983).

O valor de LOD foi calculado multiplicando-se por 3 o desvio padrão do sinal do branco (SB) e dividindo-se o resultado pela inclinação da curva de calibração (C), conforme equação 1.

$$LOD = 3 * SB/C \quad (1)$$

Da mesma forma, o valor de LOQ foi obtido multiplicando-se por 10 o desvio padrão do branco (SB) por 10 e dividindo-se o resultado pela mesma inclinação (C), de acordo com a equação 2.

$$LOQ = 10 * SB/C \quad (2)$$

Os parâmetros da curva de calibração para o elemento analisado, incluindo a equação de calibração externa ($y = ax + b$), o LOD, o LOQ e o R^2 (coeficiente de determinação), são apresentados na tabela 4, os valores obtidos foram 0,0019 µg/g, 0,0063 µg/g e 0,9992, respectivamente, indicando excelente sensibilidade, precisão e linearidade do método analítico.

Tabela 4 - Parâmetros da curva de calibração: equação de calibração ($y = ax + b$), limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ) e coeficiente de determinação (R^2).

Analitos	Equação de Calibração Externa ($y = ax + b$)	LOD (mg/kg)	LOQ (mg/kg)	R^2
Lítio	$y = 127666x + 1241,5$	0,0019	0,0063	0,9992

Nota: $y = ax + b$; a = coeficiente angular; x = concentração (mg/g); b = coeficiente linear; y = intensidade relativa

Fonte: Elaborada pela autora.

Esses parâmetros (tabela 4) confirmam que o método *ICP-OES* é confiável e robusto para a determinação quantitativa de lítio em níveis de traços em matrizes farmacêuticas. O alto coeficiente de determinação e os baixos limites de detecção demonstram a adequação do método para garantir o controle de qualidade analítica do carbonato de lítio de grau farmacêutico, minimizando a incerteza e garantindo a reproduzibilidade dos dados de acordo com as diretrizes de validação *IUPAC* e *ICH*.

Com o objetivo de avaliar a precisão da quantificação de lítio realizada no *ICP-OES*, foi conduzido um ensaio de adição e recuperação de elementos, teste *Spike* (SCIENTIFIC, T. F, 2007), adicionando uma concentração 0,5 mg/L do elemento. Os procedimentos otimizados propiciaram uma recuperação *Spike* de 100% do analito.

4.6 CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA

A ingestão diária estimada (ID) (mg/dia) de lítio, resultante do consumo de carbonato de lítio, foi calculada utilizando-se a Equação 3 (adaptada de (ICH Expert Working Group, 2022; USP, 1989; World Health Organization, 2009)).

$$ID \left(\frac{mg}{dia} \right) = C \left(\frac{mg}{kg} \right) \times M \left(\frac{kg}{dia} \right) \quad (3)$$

Onde, C (mg/kg) equivale à concentração de lítio obtida na análise realizada utilizando a técnica *ICP-OES* e M (kg/dia) corresponde à massa de comprimido ingerida diariamente por um adulto em condições terapêuticas, conforme a dose indicada. Essa estimativa fornece uma base quantitativa para avaliar a exposição total ao lítio no uso farmacêutico.

Para realizar o cálculo de M (kg/dia) (equação 3), determinou-se a massa média dos comprimidos que compõem cada amostra analisada e multiplicou-se pelo número de comprimidos consumidos por dia, de acordo com a dose terapêutica prescrita. A massa média (gramas) dos comprimidos, para cada amostra, foi determinado através da pesagem individual de 20 unidades do fármaco em balança de alta precisão, seguida do cálculo da média aritmética simples dos valores obtidos (BRASIL, 2024); posteriormente o resultado foi convertido de gramas para quilogramas.

De acordo com as informações contidas na bula do fabricante do medicamento de referência no Brasil (Eurofarma, 2023), cada comprimido contém 300 mg de carbonato de lítio. O nível sérico terapêutico de lítio para a fase de manutenção no TAB varia de 0,6 a 1,2 mEq/L, o que normalmente é alcançado em adultos com doses diárias entre 600 mg e 1800 mg (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Eurofarma, 2023; Ministério da Saúde, 2016). Contudo, existem variações nas diretrizes internacionais indicando níveis séricos terapêuticos de 0,4 a 1,4 mEq/L (Malhi; Gessler; Outhred, 2017). Na fase de mania aguda no TAB pode ser necessária uma variação, mantendo o nível sérico de 0,8 a 1,4 mEq/L (Eurofarma, 2023), sendo aceitável e, em alguns casos, até necessário de 1,2 a 1,5 mEq/L (Moreno, 2018).

No presente estudo, para o cálculo da ingestão diária (ID), foram utilizadas todas as possíveis doses para obtenção dos diferentes níveis séricos terapêuticos indicados, ou seja, 300, 600, 900, 1200, 1500 e 1800 mg/dia, que correspondem, respectivamente, à ingestão de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 comprimidos de 300 mg de carbonato de lítio (Eurofarma, 2023; Ministério da Saúde, 2016). Dentre esses cenários, adotou-se como dose de manutenção a dose de 900 mg/dia equivalente à ingestão diária de três comprimidos de 300 mg cada, uma vez que a maioria dos pacientes é estabilizado com essa posologia, de acordo com o fabricante e a literatura de apoio (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Eurofarma, 2023; Fountoulakis; Tohen; Zarate, 2022; Ministério da Saúde, 2016; Silva; Marini; Campanher, 2024).

Os valores de M (kg/dia), conforme a amostra e o número de comprimidos correspondente às diferentes doses passíveis de indicação, são apresentados na tabela 5.

Tabela 5 – Massa (M , kg/dia) de comprimidos de carbonato de lítio ingerida diariamente, considerando as amostras e as doses indicadas.

Amostra	M (kg/dia)	M (kg/dia)	M (kg/dia)	M (kg/dia)	M (kg/dia)	M (kg/dia)
	Dose: 300 mg (1 comp.)	Dose: 600 mg (2 comp.)	Dose: 900 mg (3 comp.)	Dose: 1200 mg (4 comp.)	Dose: 1500 mg (5 comp.)	Dose: 1800 mg (6 comp.)
M1R	$4,07 \times 10^{-4}$	$8,14 \times 10^{-4}$	$1,22 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-3}$	$2,04 \times 10^{-3}$	$2,44 \times 10^{-3}$
M2S	$3,80 \times 10^{-4}$	$7,61 \times 10^{-4}$	$1,14 \times 10^{-3}$	$1,52 \times 10^{-3}$	$1,90 \times 10^{-3}$	$2,28 \times 10^{-3}$
M3S	$3,99 \times 10^{-4}$	$7,98 \times 10^{-4}$	$1,19 \times 10^{-3}$	$1,59 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-3}$	$2,39 \times 10^{-3}$
M4S	$4,00 \times 10^{-4}$	$7,99 \times 10^{-4}$	$1,19 \times 10^{-3}$	$1,59 \times 10^{-3}$	$1,99 \times 10^{-3}$	$2,39 \times 10^{-3}$
M5G	$4,08 \times 10^{-4}$	$8,15 \times 10^{-4}$	$1,22 \times 10^{-3}$	$1,63 \times 10^{-3}$	$2,04 \times 10^{-3}$	$2,44 \times 10^{-3}$
M6G	$4,01 \times 10^{-4}$	$8,01 \times 10^{-4}$	$1,20 \times 10^{-3}$	$1,60 \times 10^{-3}$	$2,00 \times 10^{-3}$	$2,40 \times 10^{-3}$
M7G	$5,16 \times 10^{-4}$	$1,03 \times 10^{-3}$	$1,55 \times 10^{-3}$	$2,06 \times 10^{-3}$	$2,58 \times 10^{-3}$	$3,09 \times 10^{-3}$

Fonte: Elaborada pela autora

4.7 CÁLCULO DA INGESTÃO DIÁRIA CRÔNICA

A ingestão diária crônica (CDI, do inglês, *Chronic Daily Intake*) de lítio foi utilizada para avaliar os potenciais riscos à saúde associados ao uso contínuo do medicamento carbonato de lítio. A CDI (mg/kg/dia) foi calculada de acordo com a equação 4 (Nduka; Kelle; Ogoko, 2020; Tschinkel *et al.*, 2020; USP, 1989).

$$CDI = \frac{C \times IR \times EF \times ED}{AT \times BW} \quad (4)$$

Os parâmetros e os valores exatos adotados neste estudo são: a análise do teor de lítio em comprimidos de carbonato de lítio, aqui, C (mg/kg) é a concentração de lítio quantificada por *ICP-OES* para cada amostra; IR é a taxa de ingestão diária (kg/dia), calculada para três diferentes doses terapêuticas possíveis de uso em fase de manutenção: 2 comprimidos de 300 mg por dia (600 mg/dia); 3 comprimidos de 300 mg por dia (900 mg/dia) e 4 comprimidos de 300 mg por dia (1200 mg/dia) (Eurofarma, 2023). Para calcular IR , os valores da massa média (kg) dos comprimidos de cada amostra foram multiplicados pela quantidade de comprimidos ingeridos conforme a dose indicada (tabela 5).

A CDI também foi simulada para os três cenários de ingestão anteriormente citados (600 mg/dia, 900 mg/dia e 1200 mg/dia), conforme as três *IR* previamente calculadas. As diferentes doses de ingestão, para as quais a CDI foi calculada, foram definidas tendo em vista que as concentrações séricas terapêuticas de lítio para manutenção a longo prazo geralmente variam entre 0,50–0,60 mEq/L e 0,80–1,00 mEq/L. Esses níveis podem variar de acordo com a resposta e tolerância individual, enfatizando a necessidade de monitoramento sérico regular (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Eurofarma, 2023; Malhi; Gessler; Outhred, 2017).

O *EF* corresponde à frequência de exposição ao medicamento (dias/ano), onde considerou-se *EF* = 360 dias/ano (contabilizando eventuais doses esquecidas/não ingeridas pelo paciente durante um ano); *ED* é a duração da exposição (anos) ao fármaco, neste estudo igual a 30 anos (um tratamento de manutenção de longo prazo). O valor de *ED* considera que o TAB é uma condição crônica, e a medicação em geral precisa ser mantida a longo prazo após o diagnóstico visando a estabilidade do humor e a prevenção da mania, devido aos benefícios terapêuticos do lítio, incluindo seu efeito anti-suicida bem documentado; essa utilização prolongada não deve negligenciar seus potenciais efeitos adversos (Almeida; Junior; Cardoso, 2023; Ferensztajn-Rochowiak; Chłopocka-Woźniak; Rybakowski, 2021; Ministério da Saúde, 2016; Permoda-Osip *et al.*, 2016). O peso corporal (*BW*) (kg) adotado no cálculo da CDI é 70 kg (padrão adulto) (IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010); finalmente, o *AT* refere-se ao tempo médio (dias), igual a 21.900 dias (60 anos × 365 dias) (US EPA, 2011).

O contexto terapêutico, no presente estudo, para a interpretação dos valores adotados para o cálculo da CDI foram os seguintes. Nível sérico de Li para tratamento de manutenção entre 0,50–0,60 a 0,80–1,00 mEq/L, com monitoramento de rotina. Para o cálculo do *AT*, correspondente ao tempo médio, considerou-se um período de 60 anos × 365 dias/ano = 21.900 dias, representando o período de exposição ao medicamento ao longo da vida para um adulto com 60 anos (US EPA, 2011); idade adotada porque indivíduos com TAB geralmente têm uma expectativa de vida reduzida em relação à população geral (American Psychiatric Association, 2014; Chan *et al.*, 2022; World Health Organization, 2024) (World Health Organization, 2024). Ademais de acordo com a literatura, o diagnóstico de TAB tende a ser tardio em aproximadamente 6 a 10 anos, e os primeiros sintomas geralmente aparecem entre 18 e 25 anos de idade (American Psychiatric Association, 2014; Carvalho; Firth; Vieta,

2020; Figueiredo *et al.*, 2022). Logo, a *CDI* foi estimada assumindo a exposição contínua ao lítio em virtude do uso do carbonato de lítio por 30 anos (*ED*) para um adulto de 60 anos.

O risco não carcinogênico associado à ingestão de lítio foi avaliado usando o quociente de risco (*HQ*, do inglês, *Hazard Quotient*), conforme descrito na equação 5 (Nduka; Kelle; Ogoko, 2020; US EPA, 1989; Zuo *et al.*, 2020)

$$HQ = \frac{CDI}{RfD} \quad (5)$$

Onde, a *CDI* (mg/kg/dia) representa a ingestão diária crônica de lítio previamente calculada na Equação 4, e *RfD* é a dose de referência, adotada como 0,002 mg/kg/dia (US EPA, 2024). A *RfD* (Reference Dose), ou dose de referência, é um parâmetro toxicológico estabelecido para representar a quantidade máxima diária de uma substância que pode ser ingerida sem expectativa de efeitos adversos à saúde, ao longo da vida. Ela é expressa em mg de substância por kg de peso corporal por dia (mg·kg⁻¹·dia⁻¹) e é derivada a partir de estudos experimentais e epidemiológicos, utilizando o NOAEL (nível de efeito adverso não observado) ou o LOAEL (nível mais baixo de efeito adverso observado), divididos por fatores de incerteza (UF) que consideram variações intra e interespécies, duração do estudo e qualidade dos dados. A *RfD* é amplamente utilizada por agências reguladoras, como a U.S. Environmental Protection Agency (USEPA), em avaliações de risco crônico não carcinogênico, servindo como base para o cálculo do *HQ*.

Na Equação 5, quando *HQ* > 1, existe um risco potencial à saúde, enquanto *HQ* < 1 indica um nível de exposição aceitável, sugerindo que é improvável que ocorram efeitos adversos à saúde nos consumidores (Nduka; Kelle; Ogoko, 2020; Tschinkel *et al.*, 2020; US EPA, 2024).

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as quantificações analíticas foram realizadas em triplicata, e os resultados são expressos em média ± desvio padrão (DP). Antes da comparação, os dados foram avaliados quanto à normalidade pelo teste de Shapiro-Wilk e quanto à homogeneidade das variâncias pelo teste de Levene. Como os dados não atenderam

às suposições de normalidade e homoscedasticidade, o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis foi aplicado para avaliar se existiam diferenças significativas entre as concentrações de lítio das formulações de referência, genérica e similar. Quando foram detectadas diferenças significativas ($p < 0,05$), o teste post-hoc de Dunn foi utilizado para comparações pareadas para identificar quais formulações diferiam entre si. Todas as análises estatísticas foram realizadas usando os softwares GraphPad Prism, versão 10.0.0 (GraphPad Software, LLC, San Diego, CA, EUA) e o nível de significância adotado foi $\alpha = 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 CONCENTRAÇÃO DE LÍTIO

A tabela 6 apresenta as concentrações de lítio obtidas nas amostras de carbonato de lítio analisadas utilizando *ICP-OES*. Os resultados mostram diferenças mensuráveis entre os produtos de diferentes fabricantes, que incluem formulações de referência, similares e genéricas, conforme descrito na tabela 1. As concentrações de lítio variaram de $245,47 \pm 4,02$ mg/kg (M3S) a $315,24 \pm 4,82$ mg/kg (M7G). Os teores do metal obtidos nas amostras decresceram da seguinte forma: M7G > M6G > M2S > M4S > M5G > M1R > M3S (tabela 6). As variações observadas refletem as diferenças entre marcas e tipos de formulação, embora todos os produtos contenham carbonato de lítio como ingrediente farmacêutico ativo declarado. Esses achados demonstram que a quantificação elementar por *ICP-OES* permitiu a diferenciação precisa do teor de lítio nas diversas categorias farmacêuticas comercializadas.

Tabela 6 - Concentração média (mg/kg) e desvio padrão obtidos para o lítio nas amostras de carbonato de lítio

Elemento	M1R	M2S	M3S	M4S	M5G	M6G	M7G
Lítio	247,40 ±6,25	264,81 ±2,34	245,47 ±4,02	263,64 ±1,27	257,96 ±9,20	285,37 ±9,60	315,24 ±4,82

Nota: Cada amostra foi codificada usando a letra M (para medicamento), seguida de um número sequencial (1-7) e uma letra representando sua classificação: R = Referência, S = Similar e G = Genérico.

Fonte: Elaborada pela autora

5.2 INGESTÃO DIÁRIA ESTIMADA

A tabela 7 apresenta o cálculo da ingestão diária (ID, mg/dia) de lítio obtida a partir do produto entre a concentração (C, mg/kg) do elemento quantificado em cada amostra e a correspondente massa diária ingerida (M, kg/dia) de carbonato de lítio (tabela 5). Seis cenários de dose terapêutica foram simulados em 300, 600, 900, 1200, 1500 e 1800 mg/dia, que correspondem, respectivamente, à ingestão de 1, 2, 3, 4, 5 e 6 comprimidos de 300 mg por dia. Esses valores representam as doses comumente prescritas para o tratamento do TAB.

Em todas as amostras, a ingestão diária de lítio aumentou proporcionalmente com a dose administrada. Os valores de ID variaram de $1,01 \times 10^{-1}$ mg / dia (M1R e

M2S, 300 mg) a $9,76 \times 10^{-1}$ mg / dia (M7G, 1.800 mg), demonstrando uma clara relação dose-resposta. As amostras M6G e M7G apresentaram consistentemente as maiores ingestões estimadas, refletindo suas concentrações relativamente mais altas de lítio determinadas por ICP-OES. Os dados também mostram que a duplicação da dose administrada aproximadamente dobrou a ingestão diária estimada, confirmando a linearidade do acúmulo de Li em relação à massa do comprimido ingerido (M).

Tabela 7 - Ingestão diária estimada (ID) de lítio em diferentes doses terapêuticas de carbonato de lítio (300, 600, 900, 1200, 1500 e 1800 mg) para as amostras de carbonato de lítio.

Amostras	ID (mg/dia)					
	Dose: 300 mg	Dose: 600 mg	Dose: 900 mg	Dose: 1200 mg	Dose: 1500 mg	Dose: 1800 mg
M1R	$1,01 \times 10^{-1}$	$2,02 \times 10^{-1}$	$3,02 \times 10^{-1}$	$4,03 \times 10^{-1}$	$5,04 \times 10^{-1}$	$6,05 \times 10^{-1}$
M2S	$1,01 \times 10^{-1}$	$2,01 \times 10^{-1}$	$3,02 \times 10^{-1}$	$4,03 \times 10^{-1}$	$5,04 \times 10^{-1}$	$6,04 \times 10^{-1}$
M3S	$9,80 \times 10^{-2}$	$1,96 \times 10^{-1}$	$2,94 \times 10^{-1}$	$3,92 \times 10^{-1}$	$4,90 \times 10^{-1}$	$5,88 \times 10^{-1}$
M4S	$1,05 \times 10^{-1}$	$2,11 \times 10^{-1}$	$3,16 \times 10^{-1}$	$4,22 \times 10^{-1}$	$5,27 \times 10^{-1}$	$6,33 \times 10^{-1}$
M5G	$1,05 \times 10^{-1}$	$2,10 \times 10^{-1}$	$3,15 \times 10^{-1}$	$4,21 \times 10^{-1}$	$5,26 \times 10^{-1}$	$6,31 \times 10^{-1}$
M6G	$1,14 \times 10^{-1}$	$2,29 \times 10^{-1}$	$3,43 \times 10^{-1}$	$4,57 \times 10^{-1}$	$5,72 \times 10^{-1}$	$6,86 \times 10^{-1}$
M7G	$1,63 \times 10^{-1}$	$3,25 \times 10^{-1}$	$4,88 \times 10^{-1}$	$6,50 \times 10^{-1}$	$8,13 \times 10^{-1}$	$9,76 \times 10^{-1}$

Fonte: Elaborada pela autora

No geral, os valores de ID calculados fornecem uma base quantitativa para avaliar possíveis diferenças na exposição ao lítio entre pacientes sob regimes terapêuticos variados. Esses valores foram posteriormente usados para estimar os parâmetros de CDI e HQ para avaliação de risco à saúde, conforme apresentado a seguir.

5.3 INGESTÃO CRÔNICA DIÁRIA E QUOCIENTE DE RISCO

Os valores de CDI resultantes para cada amostra são apresentados na tabela 8, que ilustra a contribuição individual da concentração de Li e do regime de dosagem para a ingestão crônica total. Esses achados fornecem evidências quantitativas de que pequenas variações na dosagem de Li influenciam significativamente a ingestão crônica estimada, enfatizando a importância do monitoramento individualizado da dose na farmacoterapia de longo prazo. A CDI foi calculada para cada amostra de

medicamento com base nas concentrações de lítio determinadas experimentalmente e nos três cenários de dose de ingestão (600, 900 e 1200 mg/dia) a longo prazo.

Tabela 8 - Ingestão Diária Crônica (CDI, mg/kg/dia) e Quociente de Risco (HQ) para lítio de acordo com a taxa de ingestão (IR) e cenário de dose.

Amostra	IR	CDI	HQ Dose: 600 mg	IR	CDI	HQ Dose: 900 mg	IR	CDI	HQ Dose: 1200 mg
	(kg/dia)	(mg/kg/dia)		(kg/dia)	(mg/kg/dia)		(kg/dia)	(mg/kg/dia)	
	Dose: 600 mg	Dose: 600 mg		Dose: 900 mg	Dose: 900 mg		Dose: 1200 mg	Dose: 1200 mg	
M1R	8,14 x10 ⁻⁴	1,42 x10 ⁻³	0,7098	1,22 x10 ⁻³	2,13 x10 ⁻³	1,0647	1,63 x10 ⁻³	2,84 x10 ⁻³	1,4196
M2S	7,60 x10 ⁻⁴	1,42 x10 ⁻³	0,7097	1,14 x10 ⁻³	2,13 x10 ⁻³	1,0646	1,52 x10 ⁻³	2,84 x10 ⁻³	1,4194
M3S	7,98 x10 ⁻⁴	1,38 x10 ⁻³	0,6903	1,19 x10 ⁻³	2,07 x10 ⁻³	1,0354	1,59 x10 ⁻³	2,76 x10 ⁻³	1,3806
M4S	7,99 x10 ⁻⁴	1,48 x10 ⁻³	0,7427	1,19 x10 ⁻³	2,23 x10 ⁻³	1,1141	1,59 x10 ⁻³	2,97 x10 ⁻³	1,4855
M5 G	8,15 x10 ⁻⁴	1,48 x10 ⁻³	0,7407	1,22 x10 ⁻³	2,22 x10 ⁻³	1,1111	1,63 x10 ⁻³	2,96 x10 ⁻³	1,4815
M6 G	8,01 x10 ⁻⁴	1,61 x10 ⁻³	0,8056	1,20 x10 ⁻³	2,42 x10 ⁻³	1,2084	1,60 x10 ⁻³	3,22 x10 ⁻³	1,6112
M7 G	1,03 x10 ⁻³	2,29 x10 ⁻³	1,1454	1,55 x10 ⁻³	3,44 x10 ⁻³	1,7181	2,06 x10 ⁻³	4,58 x10 ⁻³	2,2908

Fonte: Elaborada pela autora

Em todas as amostras, os valores de CDI aumentaram proporcionalmente com a dose administrada. O cenário de exposição mais baixa (600 mg/dia) produziu as menores estimativas de ingestão crônica, enquanto a dose mais alta (1200 mg/dia) produziu aproximadamente o dobro da dose mais baixa de CDI, refletindo uma correlação direta entre a dose prescrita e a potencial exposição sistémica ao lítio. Além disso, os valores de HQ aumentaram proporcionalmente com a dose administrada, refletindo a relação dose-resposta esperada. Dentre as amostras avaliadas, a formulações genéricas (M6G e M7G) apresentaram maiores valores de HQ em comparação com o medicamento de referência (M1R) e similares (M2S, M3S e M4S) em todos os níveis de dose.

6 DISCUSSÃO

Esta seção discute os resultados obtidos com a quantificação de lítio em formulações farmacêuticas, a estimativa da ingestão diária e a avaliação de risco à saúde expressa por meio da ingestão diária crônica e do quociente de risco. A discussão integra os achados apresentados nas tabelas 6-8, comparando-os com a literatura publicada, dados farmacológicos e padrões regulatórios.

6.1 CONCENTRAÇÕES DE LÍTIO EM FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS

A análise quantitativa dos comprimidos de carbonato de lítio (tabela 6) revelou uma variação considerável nas concentrações de Li entre as diferentes marcas e tipos farmacêuticos identificados na tabela 1. As amostras foram organizadas em ordem decrescente de teor de lítio da seguinte forma: M7G > M6G > M2S > M4S > M5G > M1R > M3S, com concentrações médias medidas variando de 315,24 mg/kg em M7G a 245,47 mg/kg em M3S (tabela 6). O teste de Kruskal-Wallis revelou diferenças significativas ($p = 0,012$), confirmado que as formulações não são uniformes entre as marcas. Do ponto de vista clínico, essa variação pode afetar a eficácia terapêutica e aumentar o risco de efeitos adversos, dada a estreita faixa terapêutica do lítio.

As formulações genéricas (M5G, M6G, M7G) apresentaram as maiores concentrações médias de lítio, particularmente M7G, que excedeu a amostra de referência (M1R) em aproximadamente 27%. Esse padrão sugere possíveis diferenças na pureza do ingrediente farmacêutico ativo ou variabilidade nos processos de fabricação. Os produtos similares M2S e M4S apresentaram concentrações intermediárias, mostrando um valor relativamente elevado, 264,81 mg/kg e 263,64 mg/kg, respectivamente, em comparação com o medicamento de referência (M1R), enquanto M3S e M4S permaneceram próximos da faixa inferior do conjunto de dados (tabela 6).

Em contraste, a formulação de referência (M1R), que geralmente se espera que represente a composição padrão, exibiu uma concentração de lítio na faixa intermediária (247,40 mg/kg). Embora este valor esteja dentro dos limites de especificação esperados para o carbonato de lítio, indica que alguns produtos genéricos e similares contêm concentrações elementares notavelmente mais elevadas do que a referência.

Os resultados obtidos corroboram com estudos anteriores que destacaram inconsistências químicas e de produção entre formulações de referência e genéricas. Dunne *et al.* (2013) e Merchant *et al.* (2020) demonstraram que, mesmo quando a substância ativa é idêntica, variações nos excipientes, métodos de fabricação e práticas de controle de qualidade podem influenciar a estabilidade, pureza e desempenho clínico do medicamento. Shen e Song (2024) enfatizaram ainda que fatores comerciais e regulatórios, incluindo políticas de marcas registradas, podem afetar indiretamente a padronização do mercado e a garantia de qualidade competitiva. Juntos, esses achados apoiam a observação atual de que a equivalência farmacêutica não garante necessariamente a homogeneidade química.

Estudos internacionais enfatizaram que, apesar da harmonização regulatória, podem persistir diferenças entre formulações de referência e genéricas, particularmente na composição do excipiente, processo de produção e níveis de impurezas (Dunne *et al.*, 2013; Merchant; Lutter; Chang, 2020; Shen; Song, 2024). Tais diferenças podem influenciar a biodisponibilidade, estabilidade e, em última análise, o desempenho terapêutico do medicamento. Esses achados sugerem que produtos contendo o mesmo ingrediente ativo declarado podem apresentar variações no conteúdo elementar, potencialmente influenciando a exposição e os resultados de segurança.

Em relação à variabilidade e precisão analítica, os desvios-padrão ($\pm 1,27 - \pm 9,60$ mg/kg) indicam precisão analítica adequada para as determinações do ICP-OES, apoiando a confiabilidade das diferenças observadas. No entanto, a magnitude da variação entre as marcas (≈ 70 mg/kg entre as médias mais baixas e mais altas) destaca uma heterogeneidade significativa entre as formulações comercializadas. Essas diferenças podem afetar a dose real de lítio administrada por comprimido, o que é crítico para manter o estreito intervalo terapêutico com o carbonato de lítio.

Dado que todas as amostras continham carbonato de lítio como ingrediente ativo declarado, as disparidades observadas nas concentrações de lítio podem surgir de diferenças na formulação, composição do excipiente ou variabilidade de fabricação entre as marcas. Como a terapia com lítio requer monitoramento terapêutico rigoroso para evitar toxicidade, mesmo pequenos desvios no conteúdo elementar podem resultar em níveis plasmáticos subterapêuticos ou potencialmente tóxicos nos pacientes. Essas variações de concentração, portanto, representam um risco

significativo para a segurança do paciente. Relatos na literatura descrevem casos de toxicidade crônica mesmo em indivíduos que utilizam dose de manutenção de 300 mg de carbonato de lítio por dia; valor inferior à dose mínima recomendada pelo fabricante no Brasil (Eurofarma, 2023; Gaetani *et al.*, 2024; Serinken; Karcioğlu; Korkmaz, 2009; Takayama *et al.*, 2024). Portanto, as discrepâncias observadas nos teores de lítio enfatizam a necessidade de controle de qualidade rigoroso e supervisão regulatória para garantir a equivalência entre medicamentos de lítio de referência, similares e genéricos disponíveis no mercado.

As concentrações de lítio quantificadas nas amostras foram comparadas com os limites máximos permitidos para metais em produtos farmacêuticos, tal como estabelecido pela diretriz *ICH Q3D (R2)* (ICH Expert Working Group, 2022), para administração oral. De acordo com a comparação, todas as concentrações médias de lítio nas amostras farmacêuticas (tabela 6) excederam o limite máximo estabelecido pela diretriz *ICH Q3D (R2)*, que é de 55 mg/kg. A FB não define um limite máximo permitido para esse elemento em produtos farmacêuticos, reforçando a ausência de critérios padronizados para tais dados. Todavia, é importante ressaltar que as elevadas concentrações de lítio observadas em todas as amostras do presente estudo (tabela 6) decorrem do fato de que o princípio farmacêutico ativo analisado é o carbonato de lítio, composto no qual o Li é o próprio elemento terapêutico. Além disso, as concentrações médias de lítio encontradas aqui foram maiores do que as relatadas por Li *et al.* (2015), que analisaram vários excipientes farmacêuticos e encontraram valores muito mais baixos (2,47 mg/kg) (Li *et al.*, 2015), porém, os critérios diferenciados não permitem comparações qualitativas.

A diferença no teor de lítio entre as amostras de medicamento, cujo princípio ativo é o carbonato de lítio, é digna de nota. No Brasil, de acordo com a legislação vigente, medicamentos similares e genéricos devem ter o mesmo princípio ativo, formulação, concentração, via de administração, esquema posológico e indicação terapêutica do produto de referência, garantindo eficácia equivalente (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2020; Brasil, 1999; Lima *et al.*, 2020). As diferenças significativas observadas nas concentrações de Li entre as marcas de medicamento levantam preocupação, pois podem gerar implicações clínicas para o tratamento do TAB e colocar em risco a segurança do consumidor. Essas descobertas destacam a necessidade de mais estudos sobre formulações à base de lítio e reforçam a

importância de uma supervisão regulatória mais rigorosa para garantir a uniformidade do produto e a segurança terapêutica.

Os resultados do presente estudo (tabela 6), que revelaram diferenças nas concentrações de Li entre os três tipos de medicamentos (genéricos, similares e de referência), contrastam com os achados relatados por Santos *et al.* (2020). Em sua revisão, os autores concluíram que os medicamentos genéricos geralmente apresentam a mesma concentração que os produtos de referência, indicando conformidade com os requisitos regulatórios que exigem conteúdo, formulação e dosagem idênticos de ingredientes ativos (Santos *et al.*, 2020). Desta forma, as variações observadas na análise realizada no presente estudo, sugerem possíveis inconsistências entre as formulações comercializadas, enfatizando a necessidade de monitoramento contínuo da equivalência do produto.

As diferentes concentrações de lítio quantificadas nas amostras representativas são consistentes com os achados relatados por Santos *et al.* (2019) que, ao comparar impurezas elementares em medicamentos à base de captopril dos tipos genérico, similar e de referência, também identificaram variações entre os elementos analisados (Santos *et al.*, 2019). Além disso, teores distintos de lítio entre as formulações, obtidos no presente estudo (tabela 6), estão em consonância com as observações de Santos *et al.* (2020), que avaliaram a equivalência farmacêutica de comprimidos anti-hipertensivos (genéricos, similares e de referência) com base na concentração do princípio ativo declarada na formulação. De acordo com os autores, os produtos similares apresentaram concentrações até 31% inferiores ao valor de referência, enquanto os genéricos exibiram resultados variáveis. Curiosamente, até mesmo o medicamento de referência apresentou concentração superior àquela informada em sua bula (Santos *et al.*, 2020).

O carbonato de lítio é amplamente utilizado no tratamento do TAB e da depressão recorrente. O uso dessa medicação requer monitoramento frequente dos níveis séricos de lítio, principalmente devido à toxicidade do metal e seu estreito intervalo terapêutico, o que pode levar à intoxicação mesmo quando os limites terapêuticos são respeitados. A concentração elevada do metal observada na amostra M7G pode, portanto, indicar um risco potencial à saúde. De acordo com a diretriz *ICH Q3D (R2)* (ICH Expert Working Group, 2022), o lítio é classificado como um elemento de Classe 3, caracterizado por toxicidade oral relativamente baixa e menor risco de

contaminação, o que normalmente ocorre apenas quando os analitos são adicionados intencionalmente durante o processo de fabricação do produto farmacêutico.

6.2 INGESTÃO DIÁRIA ESTIMADA DE LÍTIO

Na tabela 7, os valores estimados de ingestão diária (ID), derivados das concentrações de Li obtidas, fornecem uma visão importante sobre a exposição real aos pacientes submetidos a diferentes regimes terapêuticos para o TAB. Para doses entre 300 e 1800 mg/dia, a ingestão calculada de lítio variou de aproximadamente $9,80 \times 10^{-2}$ a $9,76 \times 10^{-1}$ mg/dia, mostrando que tanto a concentração do composto ativo quanto a massa dos comprimidos influenciam significativamente a ingestão elementar total.

Posologias envolvendo doses mais altas (≥ 1500 mg) resultaram em ingestões de lítio marcadamente elevadas. Para a dose de 1500 mg/dia nota-se ID excedendo o valor de $5,0 \times 10^{-1}$ mg/dia na maioria das amostras e acima de $5,5 \times 10^{-1}$ mg/dia nas amostras M6G e M7G. Considerando a dose de 1800 mg/dia, o ID excede $6,0 \times 10^{-1}$ mg/dia em seis das sete amostras, atingindo $9,76 \times 10^{-1}$ mg/dia em uma delas (tabela 7). Tais diferenças podem ter implicações clínicas, pois o lítio tem um intervalo terapêutico estreito e pequenas variações na ingestão podem afetar os níveis séricos e o risco de toxicidade. Consequentemente, a verificação analítica do conteúdo elementar em diferentes formulações comerciais é essencial para garantir a eficácia terapêutica e a segurança do paciente.

Quando os resultados do cálculo da ingestão diária estimada (ID) (tabela 7) são comparados com a diretriz *ICH Q3D (R2)* para impurezas elementares, que estabelece uma *PDE* de 0,55 mg/dia para o lítio, torna-se evidente que alguns cenários terapêuticos, especialmente em doses mais altas, excedem esse limite de segurança toxicológica. Especificamente, para a dose de 1800 mg, os valores de ID das amostras M1R, M2S, M3S, M4S, M5G, M6G e M7G variaram de 0,59 mg/dia a 0,98 mg/dia, todos superando o valor de *PDE*. Mesmo nas doses de 1200-1500 mg, algumas formulações (notadamente M7G e M6G) se aproximam ou excedem o limite de *PDE*.

Esses achados sugerem que a variabilidade na concentração de lítio entre os diferentes medicamentos carbonato de lítio têm implicações diretas na exposição do paciente e na toxicidade potencial, particularmente durante a terapia de longo prazo.

Dado que o lítio tem um intervalo terapêutico estreito e efeitos tóxicos cumulativos na função renal e tireoidiana, mesmo pequenos desvios acima da *PDE* podem aumentar o risco de resultados adversos (Chokhawala; Lee; Saadabadi, 2025; Ferreira *et al.*, 2024; Murphy; Redahan; Lally, 2023; Shine *et al.*, 2015; Venkatarathnamma; Patil; Nanjundaiah, 2011). Portanto, os resultados enfatizam a importância do monitoramento elementar de rotina e da adesão estrita aos limites da diretriz *ICH Q3D (R2)* para garantir a qualidade e a segurança dos produtos farmacêuticos à base de lítio. Os dados são consistentes com avaliações analíticas anteriores de impurezas elementares e componentes ativos em produtos farmacêuticos (Matmour *et al.*, 2022; Pinheiro; Barros; Nóbrega, 2020; Santos *et al.*, 2020; Santos *et al.*, 2019) reforçando a necessidade de controle sistemático de qualidade e avaliações de comparabilidade intermarcas em medicamentos à base de lítio.

As diferenças observadas entre as formulações comerciais destacam a necessidade de maior supervisão regulatória e padronização dos processos de fabricação para minimizar a variabilidade no conteúdo elementar. A verificação analítica por *ICP-OES*, conforme aplicada neste estudo, fornece uma ferramenta essencial de controle de qualidade para apoiar a conformidade com as diretrizes internacionais e proteger a saúde do paciente durante a terapia crônica com lítio.

6.3 INGESTÃO DIÁRIA CRÔNICA E QUOCIENTE DE RISCO PARA O LÍTIO

Os dados obtidos neste estudo estão de acordo com as estruturas de avaliação de risco da Organização Mundial da Saúde e da Farmacopeia Americana, que enfatizam a relevância dos parâmetros de exposição de longo prazo, como *EF*, *ED* e *AT*, na determinação de potenciais efeitos crônicos (US EPA, 1989; World Health Organization, 2009). Os resultados da *CDI* (mg/kg/dia) (tabela 8) indicam que a exposição crônica ao lítio por meio do uso terapêutico de carbonato de lítio pode ser substancial, principalmente sob doses diárias acima de 900 mg/dia. Isso é consistente com a natureza farmacológica do lítio como um elemento de intervalo terapêutico estreito, onde a fronteira entre eficácia terapêutica e toxicidade potencial é estreita.

Os cenários de exposição simulados (doses de 600, 900 e 1200 mg/dia) são consistentes com as diretrizes de prática clínica para terapia de manutenção no TAB. A tendência crescente de *CDI* entre as doses reforça a necessidade de individualização da dose e monitoramento da adesão. Para a dose de 600 mg/dia

nota-se que os valores do *HQ* estão próximos, porém, menores que 1, com exceção da amostra M7G, onde o quociente foi igual a 1,14. Para as doses de 900 mg e 1200mg todas as amostras mostraram *HQ* > 1, indicando potencial risco devido à probabilidade de ocorrência de efeitos adversos à saúde (Nduka; Kelle; Ogoko, 2020; Tschinkel *et al.*, 2020; US EPA, 2024) associados à exposição excessiva ou de longo prazo ao lítio. Como um dos primeiros estudos a quantificar o lítio em formulações comercializadas, este trabalho ressalta a necessidade de monitoramento sistemático e controle de qualidade mais rigoroso para garantir a segurança terapêutica.

Considerando a variação nas concentrações de lítio obtidas nas amostras e o cenário de exposição de 30 anos, os aumentos dos valores estimados *HQ* sugerem a necessidade de supervisão clínica rigorosa. Nota-se que para a amostra M7G, onde a concentração de lítio foi significativamente maior do que a obtida no fármaco de referência (M1R), o *HQ* foi o maior obtido em todas as simulações de doses, chegando a 2,29. Embora o uso terapêutico do carbonato de lítio seja controlado e justificado pela sua comprovada eficácia, os resultados reforçam que mesmo a exposição farmacêutica regulada pode contribuir significativamente para a carga corporal total de lítio, o que corrobora com a relevância do monitoramento dos níveis séricos, função renal e exposição cumulativa durante o tratamento (Gaetani *et al.*, 2024; Hsu *et al.*, 2021; Murphy; Redahan; Lally, 2023; Takayama *et al.*, 2024).

De acordo com a tabela 8, dose de 600 mg/dia, os valores de *HQ* variaram de 0,69 a 0,81, permanecendo abaixo da unidade para todas as formulações. Esses valores indicam que, em condições terapêuticas padrão, a exposição ao lítio permanece dentro dos limites de segurança aceitáveis, sugerindo que não há risco potencial não cancerígeno nessa dosagem. Por outro lado, a 900 mg / dia, os valores de *HQ* aumentaram para 1,03-1,21, com várias formulações excedendo o valor limite de 1,0. Esse achado sugere que o escalonamento moderado da dose pode elevar o potencial de exceder os níveis de exposição seguros, particularmente em formulações contendo concentrações mais altas de lítio. Finalmente, na dose de 1200 mg/dia, os valores de *HQ* variaram de 1,38 a 2,29, com a formulação M7G apresentando o maior valor, igual a 2,29.

Esses resultados indicam que, em doses terapêuticas mais altas, algumas formulações podem apresentar maior potencial de efeitos adversos, reforçando a importância de manter um controle rigoroso sobre o teor de lítio e uniformidade entre os produtos comercializados. Embora valores de *HQ* acima de 1,0 não impliquem

diretamente em toxicidade, eles sinalizam um possível problema de saúde em cenários de exposição crônica. A análise *HQ* demonstra que, embora as doses padrão de carbonato de lítio estejam geralmente dentro dos limites seguros, doses mais altas aumentam substancialmente o risco potencial de exposição, especialmente quando a variabilidade de produto para produto é considerada. Essas descobertas ressaltam a necessidade de garantia de qualidade rigorosa, monitoramento de lotes e acompanhamento do paciente para garantir a segurança e a consistência das terapias à base de lítio.

Em resumo, a avaliação da *CDI* e do *HQ* demonstram a existência de potencial risco à saúde do consumidor e que, para garantir a segurança no uso prolongado do carbonato de lítio, além do controle sérico e clínico do paciente, faz-se evidente a necessidade do monitoramento toxicológico e farmacocinético vigilante para equilibrar a eficácia e a segurança terapêuticas.

A toxicidade pode se manifestar agudamente, após uma overdose ou ingestão acidental, ou cronicamente, devido ao acúmulo prolongado no corpo quando a excreção é prejudicada. A toxicidade aguda sobre crônica também pode ocorrer em pacientes submetidos a tratamento de longo prazo que subsequentemente ingerem doses excessivas (Baird-Gunning *et al.*, 2017). Clinicamente, a intoxicação por lítio se manifesta com sintomas neurológicos, gastrointestinais e renais, incluindo tremor, ataxia, confusão, vômitos, diarreia, poliúria e, em casos graves, coma e arritmias cardíacas (Baird-Gunning *et al.*, 2017; Murphy; Redahan; Lally, 2023).

Vários relatos de casos e séries de casos documentam situações de intoxicação aguda ou crônica por lítio, muitas vezes com manifestações graves neurológicas, renais, cardíacas ou de múltiplos. Por exemplo, de Cates *et al.* (2017) descreveram o estudo de um homem, de aproximadamente 60 anos, que autoadministrou comprimidos de carbonato de lítio de 50 × 400 mg e desenvolveu neurotoxicidade grave tardia após o início da terapia renal substitutiva quando seu nível de lítio era de 4,7 mEq / L. A toxicidade crônica do lítio em uma mulher de 66 anos com doença renal crônica subjacente, estágio 4, foi detalhada por outro relatório, enfatizando o início sutil de sinais neurológicos e o desafio diagnóstico (Ferreira *et al.*, 2024).

Ademais, existem casos que ilustram que mesmo os níveis séricos de lítio indicados (considerados seguros), podem estar associados a desfechos fatais. É o caso de um paciente que desmaiou após vômitos, apresentando bradicardia e

alterações fisiológicas que o levaram ao óbito, apesar dos níveis de lítio dentro da faixa terapêutica (Venkatarathnamma; Patil; Nanjundaiah, 2011). Manifestações cardíacas raras incluíram bloqueio atrioventricular completo no contexto de toxicidade do lítio, como no caso de uma mulher de 66 anos que necessitou de hemodiálise e colocação de marca-passo (Gaetani *et al.*, 2024). Mais recentemente, uma mulher de 83 anos de idade em uma dose de manutenção modesta (300 mg/dia) apresentou intoxicação aguda por lítio em associação com hipermagnesemia e obstrução colônica, ressaltando o papel da fatores precipitantes, como interações medicamentosas e estado renal ou hidratação (Takayama *et al.*, 2024). Uma série de casos mais ampla do Sistema de Controle de Intoxicações da Califórnia relatou 502 exposições hospitalizadas ao lítio entre 2003 e 2007, mostrando que as mortes foram raras (0,8%), mas complicações cardíacas, embora incomuns, podem surgir, especialmente em ambientes de toxicidade crônica que requerem hemodiálise em 12,6% dos casos (Offerman *et al.*, 2010).

Apesar da gravidade e diversidade desses cenários clínicos, uma das principais limitações para um entendimento mais amplo continua sendo a falta de quantificação sistemática do lítio em formulações de medicamentos na literatura toxicológica (Ferreira *et al.*, 2024), para que se possa vincular a dosagem farmacêutica ingerida e a composição elementar do medicamento ou a variabilidade da formulação. Essa lacuna dificulta as comparações do risco de intoxicação em diferentes formulações (referência, genérica, similar) e em mercados regulatórios. Além disso, a classificação dos medicamentos como referência, genéricos e similares utilizados no Brasil não é adotada de maneira uniforme internacionalmente, dificultando a harmonização global da qualidade da formulação e a avaliação comparativa de risco.

Uma limitação fundamental do presente estudo reside na ausência de pesquisas comparáveis na literatura científica. Até o momento, não foram identificados estudos que quantifiquem as concentrações de lítio em formulações farmacêuticas, seja no Brasil ou em outros países. As publicações existentes abordam principalmente a eficácia clínica, farmacocinética e toxicidade da terapia com lítio, mas não avaliam o conteúdo real de lítio nos medicamentos comercializados. Essa lacuna restringe a possibilidade de comparar nossos achados com os de outras regiões e ressalta a necessidade de mais estudos analíticos.

Também é importante ressaltar que a classificação de medicamentos de referência, genéricos e similares é uma distinção regulatória exclusiva do sistema

farmacêutico brasileiro. Muitos outros países não adotam essa categorização tripartite, o que limita as comparações internacionais diretas de qualidade de formulação e consistência na produção. Consequentemente, investigações futuras são essenciais para expandir o banco de dados analítico sobre formulações à base de lítio, avaliar possíveis variações entre fabricantes e apoiar os esforços globais para garantir a qualidade, segurança e confiabilidade terapêutica dos medicamentos de lítio usados no tratamento do TAB.

O carbonato de lítio é amplamente reconhecido como o agente farmacológico de primeira linha para o tratamento a longo prazo no TAB, principalmente devido à sua eficácia na estabilização do humor e na prevenção do suicídio. No entanto, o lítio possui um intervalo terapêutico estreito, o que significa que mesmo pequenos desvios na concentração sérica podem levar à toxicidade. O equilíbrio entre benefício terapêutico e efeito tóxico é delicado, exigindo monitoramento clínico e laboratorial contínuo durante todo o tratamento (McKnight *et al.*, 2012; Murphy; Redahan; Lally, 2023).

Apesar da abundância de literatura clínica descrevendo a farmacocinética e a toxicidade do lítio, uma lacuna notável de pesquisa permanece: até o desenvolvimento desta pesquisa, não há evidências na literatura de outro estudo que quantificou a concentração real de lítio nas próprias formulações farmacêuticas. Essa limitação dificulta a análise comparativa entre os produtos comercializados e sua contribuição potencial para a variabilidade interpaciente e o risco de toxicidade. No Brasil, essa questão é particularmente relevante porque o mercado farmacêutico categoriza exclusivamente os medicamentos como referência, genéricos e similares. Portanto, estudos analíticos que quantificam o lítio em formulações comercialmente disponíveis, como a presente pesquisa, são cruciais para fortalecer a supervisão regulatória e garantir a segurança terapêutica.

7 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram variações significativas nas concentrações de lítio entre as formulações farmacêuticas de carbonato de lítio comercializadas no Brasil, abrangendo medicamentos de referência, genéricos e similares, analisados por *ICP-OES*. Essa variabilidade evidencia que as formulações não são quimicamente equivalentes, contrariando o pressuposto de uniformidade entre produtos terapeuticamente intercambiáveis.

Duas amostras de medicamentos genéricos apresentaram maiores teores de lítio, excedendo em aproximadamente 27% o valor do medicamento de referência, sugerindo que diferenças na composição dos excipientes, na pureza do princípio ativo ou no controle do processo de fabricação podem afetar o teor final de lítio em cada produto.

Os cálculos da *ID* e *CDI*, bem como do *HQ*, indicaram que, em doses terapêuticas elevadas (≥ 1500 mg/dia), a exposição do paciente pode ultrapassar a *PDE* permitida (0,55 mg/dia), conforme estabelecido pela diretriz *ICH Q3D (R2)*. Esse achado aponta para potencial risco toxicológico, especialmente em tratamentos prolongados, considerando o estreito intervalo terapêutico e a toxicidade cumulativa do lítio.

Diante desses resultados, o presente estudo destaca-se como a primeira avaliação quantitativa das concentrações de lítio em formulações de carbonato de lítio disponíveis no mercado brasileiro, contribuindo para o avanço da farmacovigilância e da avaliação de risco em medicamentos contendo sais de lítio. Os achados reforçam a necessidade de maior rigor no controle de qualidade, harmonização regulatória e monitoramento analítico contínuo, a fim de garantir a consistência química, segurança e eficácia terapêutica desses fármacos utilizados no tratamento do TAB.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** [S. I.], 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=1701&substanciaDescricao=CARBONATO%20DE%20L%C3%88DTIO>.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Convergência Regulatória.** [S. I.], 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/relacoes-internacionais/convergencia-regulatoria/convergencia-regulatoria> .
- AIRAINER, M.; SEIFERT, R. Lithium, the gold standard drug for bipolar disorder: analysis of current clinical studies. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, [s. I.], vol. 397, nº 12, p. 9723–9743, 2024.
- ALCANTARA, I. et al. Avanços no diagnóstico do transtorno do humor bipolar. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**, [s. I.], vol. 25, nº suppl 1, p. 22–32, 2003.
- ALELUIA, A. C. M. et al. Analytical approach of elemental impurities in pharmaceutical products: A worldwide review. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, [s. I.], vol. 205, p. 106689, 2023.
- ALLISON, S. et al. The new World Mental Health Report: Believing impossible things. **Australasian Psychiatry**, [s. I.], vol. 31, nº 2, p. 182–185, 2023.
- ALMEIDA, A. A. O Lítio na bioquímica e terapêutica. **Revista de Ciência Elementar**, [s. I.], vol. 8, nº 3, 2020. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2020/036>. Acesso em: 25 jun. 2025.
- ALMEIDA, V. G. de; JUNIOR, J. C. M. N.; CARDOSO, P. P. TRANSTORNO BIPOLAR: CARACTERÍSTICAS, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E TERAPIAS ATUAIS. **Revista Contemporânea**, [s. I.], vol. 3, nº 8, p. 12192–12199, 2023.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais [recurso eletrônico]: DSM-5.** 5^a edição-dados eletrônicosed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. Acesso em: 1 mar. 2025.
- ANGST, J.; SELLARO, R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. **Biological Psychiatry**, [s. I.], vol. 48, nº 6, p. 445–457, 2000.
- ARNOLD, I. et al. Old Age Bipolar Disorder—Epidemiology, Aetiology and Treatment. **Medicina**, [s. I.], vol. 57, nº 6, p. 587, 2021.
- BAIRD-GUNNING, J. et al. Lithium Poisoning. **Journal of Intensive Care Medicine**, [s. I.], vol. 32, nº 4, p. 249–263, 2017.

BALARAM, V. Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, [s. l.], vol. 80, p. 83–95, 2016.

BARATA-SILVA, C. et al. Desafios ao controle da qualidade de medicamentos no Brasil. **Cadernos Saúde Coletiva**, [s. l.], vol. 25, nº 3, p. 362–370, 2017.

BARIN, J. S. et al. Determination of elemental impurities in pharmaceutical products and related matrices by ICP-based methods: a review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, [s. l.], vol. 408, nº 17, p. 4547–4566, 2016.

BAUER, M. Lithium: What can we do to overcome the discrepancies between evidence, guideline recommendations and clinical practice?. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], vol. 60, p. 1–3, 2022a.

BAUER, M. Lithium: What can we do to overcome the discrepancies between evidence, guideline recommendations and clinical practice?. **European Neuropsychopharmacology**, [s. l.], vol. 60, p. 1–3, 2022b. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924977X22001651>. Acesso em: 15 out. 2025.

BERMÚDEZ-RODRÍGUEZ, T.; CONSONI, F. L. Uma abordagem da dinâmica do desenvolvimento científico e tecnológico das baterias lítio-íon para veículos elétricos. **Revista Brasileira de Inovação**, [s. l.], vol. 19, p. e0200014, 2021.

BORTOLOZZI, A. et al. New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview. **Pharmacological Reviews**, [s. l.], vol. 76, nº 3, p. 323–357, 2024.

BRASIL. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. Brasilia: Anvisa, 2024. vol. 1

BRASIL. **LEI Nº 9.787, de 10 de Fevereiro de 1999**. 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm. Acesso em: 22 out. 2025.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 7. ed. Brasília: Anvisa, 2024. vol. 1

CADE, J. F. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. **Bulletin of the World Health Organization**, [s. l.], vol. 78, nº 4, p. 518–520, 1949. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560740/>. Acesso em: 6 maio 2025.

CADTH – CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. **Generic drugs: regulatory and clinical considerations**. [S. l.], 2018. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>. Acesso em: 26 out. 2025.

CARVALHO, A. F.; FIRTH, J.; VIETA, E. Bipolar Disorder. **The New England Journal of Medicine**, [s. l.], vol. 383, nº 1, p. 58–66, 2020.

CHAN, J. K. N. et al. Life expectancy and years of potential life lost in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, [s. l.], vol. 221, nº 3, p. 567–576, 2022.

CHOKHAWALA, K.; LEE, S.; SAADABADI, A. Lithium. In: STATPEARLS. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519062/>. Acesso em: 19 jun. 2025.

COVID-19 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. **Lancet (London, England)**, [s. l.], vol. 398, nº 10312, p. 1700–1712, 2021.

DE CATES, A. N. et al. Lithium overdose and delayed severe neurotoxicity: timing for renal replacement therapy and restarting of lithium. **BMJ Case Reports**, [s. l.], vol. 2017, p. bcr2017222453, 2017.

DOME, P.; RIHMER, Z.; GONDA, X. Suicide Risk in Bipolar Disorder: A Brief Review. **Medicina**, [s. l.], vol. 55, nº 8, p. 403, 2019.

DUNNE, S. et al. A review of the differences and similarities between generic drugs and their originator counterparts, including economic benefits associated with usage of generic medicines, using Ireland as a case study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, [s. l.], vol. 14, nº 1, p. 1, 2013.

EUROFARMA. Bula Carbolitium. [s. l.], 2023.

FARMACOPEIA DOS ESTADOS UNIDOS - US EPA 38. **Capítulo 233: Impurezas elementares - Procedimentos**. NF33. ed. [S. l.]: [s. d.], 2015. vol. Second Supplement to USP 38–NF 33

FERENSZTAJN-ROCHOWIAK, E.; CHŁOPOCKA-WOŹNIAK, M.; RYBAKOWSKI, J. K. Ultra-long-term lithium therapy: all-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment. **Brazilian Journal of Psychiatry**, [s. l.], vol. 43, p. 407–413, 2021.

FERENSZTAJN-ROCHOWIAK, E.; RYBAKOWSKI, J. K. Long-Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. **Pharmaceuticals**, [s. l.], vol. 16, nº 1, p. 74, 2023.

FERREIRA, S. et al. Chronic Lithium Intoxication: A Challenging Diagnosis. **Cureus**, [s. l.], vol. 16, nº 1, p. e52626, 2024.

FIGUEIREDO, B. Q. de et al. Transtorno bipolar: desafios etiológicos, clínicos e terapêuticos. **Research, Society and Development**, [s. l.], vol. 11, nº 14, p. e120111436224–e120111436224, 2022.

FOUNTOULAKIS, K. N.; TOHEN, M.; ZARATE, C. A. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. **European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, [s. l.], vol. 54, p. 100–115, 2022.

FROTA, I. J.; LIMA, R. S. V. Sais de lítio: Os mais peculiares psicofármacos. **Diálogos Interdisciplinares em Psiquiatria e Saúde Mental**, [s. l.], vol. 2, nº 2, p. e12306–e12306, 2023.

GAETANI, S. L. *et al.* Lithium Toxicity: A Case Report of Toxicity Resulting in a Third-degree Heart Block. **Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine**, [s. l.], vol. 8, nº 1, p. 53–56, 2024.

GARRABÉ, J. La historia de la introducción del litio en medicina y psiquiatría: El nacimiento de la psicofarmacología moderna en 1949. **Salud mental**, [s. l.], vol. 35, nº 6, p. 541–544, 2012.

GBD 2019 MENTAL DISORDERS COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. **The Lancet Psychiatry**, [s. l.], vol. 9, nº 2, p. 137–150, 2022.

GOES, F. S. Diagnosis and management of bipolar disorders. **BMJ**, [s. l.], p. e073591, 2023.

HSU, C.-W. *et al.* Lithium concentration and recurrence risk during maintenance treatment of bipolar disorder: Multicenter cohort and meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, [s. l.], vol. 144, nº 4, p. 368–378, 2021.

IBGE - INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares: 2008-2009: antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil**. [S. l.]: Ibge, 2010.

ICH EXPERT WORKING GROUP. **GUIDELINE FOR ELEMENTAL IMPURITIES Q3D(R2)**. [S. l.]: [s. d.], 2022.

JIN, C. Clean Chemistry for Elemental Impurities Analysis of Pharmaceuticals in Compliance with USP 232. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], vol. 17, nº 5, p. 1141–1149, 2015.

JOHNSON, F. N. **The History of Lithium Therapy**. [S. l.]: Springer, 1984.

KAPCZINSKI, F.; QUEVEDO, J. **Transtorno bipolar: teoria e clínica (recurso eletrônico)**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2016.

KOBYLIANSKII, J. *et al.* A 54-year-old woman with chronic lithium toxicity. **CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, [s. l.], vol. 193, nº 34, p. E1345–E1348, 2021.

LANE, N. M.; SMITH, D. J. Bipolar disorder: Diagnosis, treatment and future directions. **Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh**, [s. l.], vol. 53, nº 3, p. 192–196, 2023.

LI, G. *et al.* Elemental Impurities in Pharmaceutical Excipients. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, [s. l.], vol. 104, nº 12, p. 4197–4206, 2015.

LIMA, R. Q. *et al.* Intercambialidade entre medicamentos de referência e similar / Interchangeability between reference drugs and similar. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], vol. 6, nº 12, p. 101122–101132, 2020.

- LIRA, C. A. B. D. *et al.* Knowledge, perceptions and use of generic drugs: a cross sectional study. **Einstein (São Paulo)**, [s. l.], vol. 12, nº 3, p. 267–273, 2014.
- LONG, G. L.; WINEFORDNER, J. D. Limit of detection. A closer look at the IUPAC definition. **Analytical Chemistry**, [s. l.], vol. 55, nº 7, p. 712A-724A, 1983.
- LÓPEZ-MUÑOZ, F. *et al.* A History of the Pharmacological Treatment of Bipolar Disorder. **International Journal of Molecular Sciences**, [s. l.], vol. 19, nº 7, p. 2143, 2018.
- MAITHANI, M. *et al.* Elemental impurities in pharmaceutical products adding fuel to the fire. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [s. l.], vol. 108, p. 104435, 2019.
- MALHI, G. S.; GESSLER, D.; OUTHRED, T. The use of lithium for the treatment of bipolar disorder: Recommendations from clinical practice guidelines. **Journal of Affective Disorders**, [s. l.], vol. 217, p. 266–280, 2017.
- MARKICH, S. J. *et al.* Lithium toxicity to marine organisms: Establishing water quality guideline values to protect temperate and tropical marine life. **Chemosphere**, [s. l.], vol. 383, p. 144487, 2025.
- MARTELLA, F. *et al.* Biomarker identification in bipolar disorder. **Pharmacology & Therapeutics**, [s. l.], vol. 268, p. 108823, 2025.
- MATMOUR, D. *et al.* From the Limit Test for Trace Elements Control to the Elemental Impurities Analysis by Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry: Application on Six Samples of Metronidazole API. **Journal of Trace Elements and Minerals**, [s. l.], vol. 2, p. 100017, 2022.
- MATRICARDI, C. de S. M. *et al.* Desenvolvimento e validação de metodologia analítica para quantificação de sódio e cálcio em carbonato de lítio empregando a técnica de ICP-OES com amostragem automatizada. **Revista JRG de Estudos Acadêmicos**, [s. l.], vol. 6, nº 13, p. 1943–1956, 2023.
- MCINTYRE, R. S. *et al.* Bipolar disorders. **The Lancet**, [s. l.], vol. 396, nº 10265, p. 1841–1856, 2020.
- MCKNIGHT, R. F. *et al.* Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. **Lancet (London, England)**, [s. l.], vol. 379, nº 9817, p. 721–728, 2012.
- MENEZES, I. A. de *et al.* Mudança de antipsicóticos em transtornos bipolares: uma revisão sistemática. **Journal Archives of Health**, [s. l.], vol. 5, nº 3, p. e2272–e2272, 2024.
- MENOUTIS, J.; PARISI, A.; VERMA, N. Study of the use of axial viewed inductively coupled plasma atomic emission spectrometry with ultrasonic nebulization for the determination of select elemental impurities in oral drug products. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], vol. 152, p. 12–16, 2018.

MERCHANT, L.; LUTTER, R.; CHANG, S. Identical or similar brand names used in different countries for medications with different active ingredients: a descriptive analysis. **BMJ Quality & Safety**, [s. I.], vol. 29, nº 12, p. 988–991, 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria - PRT nº 344, de 12/05/1998**. [S. I.], 1998.

Disponível em:

https://anvisalegis.datalegis.net/action/ActionDatalegis.php?acao=abrirTextoAto&link=S&tipo=POR&numeroAto=00000344&seqAto=000&valorAno=1998&orgao=SVS/M&codTipo=&desItem=&desItemFim=&cod_modulo=134&cod_menu=1696. Acesso em: 20 jun. 2025.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I — Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC**. [S. I.], 2016. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/protocolos/pcdt_transtornoafetivobipolar_tipoi.pdf/view. Acesso em: 20 jun. 2025.

MOREIRA, V.; BLOC, L. Fenomenologia do tempo vivido no transtorno bipolar. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [s. I.], vol. 28, p. 443–450, 2012.

MORENO R. A, C. T. A. **Condutas em psiquiatria - consulta rápida**. [S. I.]: Artmed, 2018.

MOTA, A. L. *et al.* Reações adversas decorrentes do tratamento com carbonato de lítio: uma revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, [s. I.], vol. 10, nº 11, p. e342101119853–e342101119853, 2021.

MURPHY, N.; REDAHAN, L.; LALLY, J. Management of lithium intoxication.

BJPsych Advances, [s. I.], 2023. Disponível em:

<http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85125754680&partnerID=8YFLogxK>. Acesso em: 21 out. 2025.

NASCIMENTO, J. M. R. D.; SANTOS, M. R. D.; QUINTILIO, M. S. V. O controle de qualidade nas indústrias farmacêuticas. [s. I.], 2022. Disponível em: <https://zenodo.org/record/7110754>. Acesso em: 18 maio 2025.

NDUKA, J. K.; KELLE, H. I.; OGOKO, E. C. Hazards and risk assessment of heavy metals from consumption of locally manufactured painkiller drugs in Nigeria. **Toxicology Reports**, [s. I.], vol. 7, p. 1066–1074, 2020.

NIERENBERG, A. A. *et al.* Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. **JAMA**, [s. I.], vol. 330, nº 14, p. 1370–1380, 2023.

NUNES, J. *et al.* Toxicidade Multissistémica por Lítio: a propósito de um Caso Clínico. **Psilogos**, [s. I.], vol. 16, nº 1, p. 94–99, 2018.

OFFERMAN, S. R. *et al.* Hospitalized lithium overdose cases reported to the California Poison Control System. **Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)**, [s. I.], vol. 48, nº 5, p. 443–448, 2010.

- OLIVEIRA, C. W. de M. *et al.* Uma revisão sistêmica do transtorno bipolar: aspectos epidemiológicos, diagnósticos, fatores de risco e intervenções terapêuticas. **Caderno Pedagógico**, [s. I.], vol. 21, nº 9, p. e8088–e8088, 2024.
- ORUCH, R. *et al.* Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. **European Journal of Pharmacology**, [s. I.], vol. 740, p. 464–473, 2014.
- O'SHEA, K. S.; MCINNIS, M. G. Neurodevelopmental origins of bipolar disorder: iPSC models. **Molecular and Cellular Neuroscience**, [s. I.], vol. 73, p. 63–83, 2016.
- PAUDEL, U. *et al.* Lithium toxicity: a case report. **Journal of Patan Academy of Health Sciences**, [s. I.], vol. 10, nº 1, p. 68–71, 2023.
- PERMODA-OSIP, A. *et al.* Kidney, thyroid and other organ functions after 40 years or more of lithium therapy: a case series of five patients. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, [s. I.], vol. 6, nº 4, p. 277–282, 2016.
- PINHEIRO, F. C.; BARROS, A. I.; NÓBREGA, J. A. Elemental impurities analysis in name-brand and generic omeprazole drug samples. **Helijon**, [s. I.], vol. 6, nº 2, p. e03359, 2020.
- PLANS, L. *et al.* Association between completed suicide and bipolar disorder: A systematic review of the literature. **Journal of Affective Disorders**, [s. I.], vol. 242, p. 111–122, 2019.
- PORTO, J. A. D. Bipolar disorder: evolution of the concept and current controversies. Evolução do conceito e controvérsias atuais sobre o transtorno bipolar do humor. [s. I.], 2004.
- PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA DO BRASIL. **LEI Nº 9.787, DE 10 DE FEVEREIRO DE 1999**. [S. I.], 1999. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9787.htm. Acesso em: 22 out. 2025.
- RAPPA, L. R. *et al.* Desperately Seeking Serendipity: The Past, Present, and Future of Antidepressant Therapy. **Journal of Pharmacy Practice**, [s. I.], vol. 14, nº 6, p. 560–569, 2001.
- RATHOD, S. P. *et al.* Overview on Current Regulatory Requirements for Non-Proprietary (Generic Drugs) in United States and BRICS Nations. **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, [s. I.], vol. 84, nº 5, 2024. Disponível em: <http://globalresearchonline.net/ijpsrr/v84-5/06.pdf>. Acesso em: 24 out. 2025.
- RIEDINGER, M. A. *et al.* Lithium in bipolar depression: A review of the evidence. **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental**, [s. I.], vol. 38, nº 5, p. e2881, 2023.
- ROSA, A. C. F.; LEÃO, E. R. Dor no transtorno bipolar: prevalência, características e relação com risco de suicídio. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, [s. I.], vol. 29, p. e3463–e3463, 2021.

- RYBAKOWSKI, J. K.; FERENSZTAJN-ROCHOWIAK, E. Mini-review: Anomalous association between lithium data and lithium use. **Neuroscience Letters**, [s. l.], vol. 777, p. 136590, 2022.
- SANTOS, S. O. *et al.* Methodology of trace metals analysis in reference, generic and similar medicines: a comparison. **Brazilian Journal of Health Review**, [s. l.], vol. 2, nº 5, p. 3985–3993, 2019.
- SANTOS, H. C. dos *et al.* Verificação da equivalência farmacêutica de comprimidos de referência, genéricos e similares de antihipertensivos distribuídos pela rede pública de saúde / Verification of pharmaceutical equivalence of reference, generic and similar pills of antihypertensive distributed by the public health system. **Brazilian Journal of Development**, [s. l.], vol. 6, nº 3, p. 11350–11363, 2020.
- SERINKEN, M.; KARCGOGLU, O.; KORKMAZ, A. Rarely seen cardiotoxicity of lithium overdose: complete heart block. **International Journal of Cardiology**, [s. l.], vol. 132, nº 2, p. 276–278, 2009.
- SHEN, J.; SONG, X. Anticompetitive effect of drug name trademark registration: lessons from China. **Humanities and Social Sciences Communications**, [s. l.], vol. 11, nº 1, p. 631, 2024.
- SHINE, B. *et al.* Long-term effects of lithium on renal, thyroid, and parathyroid function: a retrospective analysis of laboratory data. **Lancet (London, England)**, [s. l.], vol. 386, nº 9992, p. 461–468, 2015.
- SILVA, C. S. *et al.* Determination of As, Cd, Hg and Pb in continuous use drugs and excipients by plasma-based techniques in compliance with the United States Pharmacopeia requirements. **Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy**, [s. l.], vol. 138, p. 14–17, 2017.
- SILVA, A. B.; MARINI, D. C.; CAMPANHER, R. PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE CARBONATO DE LÍTIO EM PACIENTES DO CENTRO DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL EM MOGI GUAÇU. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, [s. l.], vol. 6, nº 12, p. 2349–2364, 2024.
- SOARES, N. C. D. O. A IMPORTÂNCIA DO CONTROLE DE QUALIDADE PARA EFICÁCIA E SEGURANÇA DO MEDICAMENTO. **REVISTA FOCO**, [s. l.], vol. 17, nº 7, p. e5628, 2024.
- TAKAYAMA, H. *et al.* A case of acute lithium poisoning and hypermagnesemia involving advanced colon cancer-induced colonic obstruction. **Oxford Medical Case Reports**, [s. l.], vol. 2024, nº 9, p. omae107, 2024.
- TIAN, M. *et al.* Method for determination of elemental impurities in metronidazole benzoate using inductively coupled plasma mass spectrometry. **European Journal of Mass Spectrometry (Chichester, England)**, [s. l.], vol. 30, nº 1, p. 60–64, 2024.
- TONDO, L. *et al.* Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. **International Journal of Bipolar Disorders**, [s. l.], vol. 7, nº 1, p. 16, 2019.

TSCHINKEL, P. F. S. *et al.* The Hazardous Level of Heavy Metals in Different Medicinal Plants and Their Decoctions in Water: A Public Health Problem in Brazil. **BioMed Research International**, [s. l.], vol. 2020, nº 1, p. 1465051, 2020.

US EPA, O. **Exposure Factors Handbook (2011 Edition)**. [S. l.], 2011. Reports and Assessments. Disponível em: <https://www.epa.gov/expobox/exposure-factors-handbook-2011-edition>. Acesso em: 22 out. 2025.

US EPA. **Regional Screening Level (RSL) Summary Table (TR=1E-06, HQ=1 November 2024)**. [S. l.], 2024. Disponível em:

https://search.epa.gov/epasearch/?querytext=Regional+Screening+Level+%28RSL%29+Summary+Table+&areaname=&areacontacts=&areasearchurl=&typeofsearch=epa&result_template=#/. Acesso em: 22 out. 2025.

US EPA. Risk Assessment Guidance for Superfund Volume I Human Health Evaluation Manual (Part A). [s. l.], 1989.

VALENTÍN, M. S. An Overview of the Neurological Base of Bipolar Disorder. **Journal of Childhood & Developmental Disorders**, [s. l.], vol. 3, nº 4, 2017. Disponível em: <https://childhood-developmental-disorders.imedpub.com/articles/an-overview-of-the-neurological-base-of-bipolar-disorder.php?aid=20825>. Acesso em: 29 mar. 2025.

VAN DEUN, K. *et al.* Lithium carbonate: Updated reproductive and developmental toxicity assessment using scientific literature and guideline compliant studies. **Toxicology**, [s. l.], vol. 461, p. 152907, 2021.

VENKATARATHNAMMA, P. N.; PATIL, A. R.; NANJUNDAIAH, N. Fatal lithium toxicity with therapeutic levels--a case report. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], vol. 49, nº 5, p. 336–338, 2011.

VOLKMANN, C.; BSCHOR, T.; KÖHLER, S. Lithium Treatment Over the Lifespan in Bipolar Disorders. **Frontiers in Psychiatry**, [s. l.], vol. 11, 2020. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyg.2020.00377/full>. Acesso em: 8 maio 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Bipolar disorder**. [S. l.], 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/bipolar-disorder>. Acesso em: 2 mar. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Environ Health Criteria 240. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food**. [S. l.]: [s. d.], 2009. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44065/WHO_EHC_240_eng.pdf.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products: activity report, August 2017–December 2021**. [S. l.], 2017. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097513>. Acesso em: 26 out. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Disorders**. [S. l.], 2022a. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Acesso em: 27 mar. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Mental Health and COVID-19: Early evidence of the pandemic's impact: Scientific brief.** [s. l.], 2022b. Disponível em: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Sci_Brief-Mental_health-2022.1. Acesso em: 2 mar. 2025.

XAVIER, J. L. S. *et al.* CONHECIMENTO E UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS, SIMILARES E DE REFERÊNCIA POR PACIENTES EM UNIDADES BÁSICAS DE SAÚDE DE MONTES CLAROS-MG. **Revista Uningá**, [s. l.], vol. 56, nº 1, p. 197–204, 2019.

YATHAM, L. N. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. **Bipolar Disorders**, [s. l.], vol. 20, nº 2, p. 97–170, 2018.

ZUO, T.-T. *et al.* Innovative health risk assessment of heavy metals in Chinese herbal medicines based on extensive data. **Pharmacological Research**, [s. l.], vol. 159, p. 104987, 2020.