



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

**Monografia**

Revisão da literatura sobre os efeitos adversos  
endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e  
seus possíveis preditores

**Lidiane Sousa Portugal**

**Salvador (Bahia)**  
**Fevereiro, 2014**

**FICHA CATALOGRÁFICA**

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Portugal, Lidiane Sousa

P853 Revisão da literatura sobre os efeitos adversos endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores / Lidiane Sousa Portugal. Salvador: LS, Portugal, 2014.

VIII: 38 fls.: il. [fig.].

Inclui anexos.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Ponde de Sena.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Lítio. 2. Hipotireoidismo. 3. Fatores de risco. I. Sena, Eduardo Ponde de. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU : 553.493.34



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

Fundada em 18 de Fevereiro de 1808



---

## **Monografia**

Revisão da literatura sobre os efeitos adversos  
endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus  
possíveis preditores

**Lidiane Sousa Portugal**

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Fevereiro, 2014

Monografia: Revisão da literatura sobre os efeitos adversos endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores, de **Lidiane Sousa Portugal**.

Professor orientador: **Eduardo Pondé de Sena**

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Eduardo Pondé de Sena** (Presidente), Professor Associado do Departamento de Biorregulação do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.
- **Regina Terse Trindade Ramos**, Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia.
- **Adson Roberto Santos Neves**, Professor Adjunto do Departamento de Anestesiologia e Cirurgia da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Maiara Lanna Bouzas**, Aluna do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde, PPgCS da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2014.

*“Que poderei retribuir ao Senhor Deus por tudo aquilo que Ele fez em meu favor?”*

*Salmo 115(116),12*

*Aos meus pais **Milton e Carmosina Portugal**  
Pelo amor, exemplo e dedicação  
Aos meus **irmãos e amigos**  
Por me ajudarem e incentivarem a prosseguir*

## EQUIPE

- Eduardo Pondé de Sena, Instituto de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Bahia.
- Lidiane Sousa Portugal, estudante da graduação de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia.

**INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES****UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Instituto de Ciências da Saúde
- Faculdade de Medicina da Bahia

**FONTES DE FINANCIAMENTO****Fonte de Financiamento:**

1. Recursos próprios.

## AGRADECIMENTOS

- À meu **Deus**, meu sumo bem, fonte do amor e autor da vida.
- Ao meu professor e orientador, **Eduardo Pondé de Sena**, pela atenção, apoio, incentivo e paciência durante este trabalho. Pelo interesse e disposição em ajudar sempre. Além da confiança em me aceitar como orientanda.
- À minha querida professora **Regina Terse**, exemplo de médica e professora, por ter me ajudado na elaboração do trabalho, orientando-me na realização do mesmo.
- Ao meu Professor **Adson Neves**, em ter aceitado fazer parte da Comissão Revisora deste trabalho com tanta solicitude e em tê-la feito com tanto zelo e dedicação, e à doutoranda **Maiara Lanna Bouzas**, também membro desta comissão, meus sinceros agradecimentos pela sua contribuição.
- À bibliotecária **Delba Barros Santos Rosa**, pelo bom exercício da profissão, em que me ajudou muitas vezes em muitas pesquisas, e na pessoa dela os funcionários da biblioteca Biblioteca de Saúde - UFBA.
- Às minhas queridas colegas **Sabrina Figueiredo, Gisele Gardin e Luara Cambuí** por me auxiliarem e me incentivarem na confecção deste trabalho, em sua formatação e execução, além de me darem apoio emocional com tanto zelo e amizade.
- Ao Professor **José Tavares Neto** pelo empenho, atenção, dedicação e compromisso pelo conhecimento acadêmico especialmente no eixo científico.
- À **Comunidade Católica Shalom** pelo apoio espiritual e emocional para cumprir este trabalho.
- À minha **família**, meus **amigos**, meus **irmãos** e todas as pessoas que me são caras na vida.

## ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS .....	2
I. RESUMO.....	3
II. OBJETIVOS.....	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA .....	5
III.1. Farmacocinética.....	6
III.2. Intoxicação por lítio.....	7
III.3. Efeitos colaterais endocrinometabólicos.....	8
III.3.1. Metabolismo iônico.....	8
III.3.2. Tireóide.....	9
III.3.3. Diabetes <i>insipidus</i> nefrogênico.....	11
III.3.4. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal.....	11
III.3.5. Metabolismo glicêmico.....	12
III.4. Ganho ponderal.....	12
III.5. Preditores.....	13
III.5.1. Sexo.....	13
III.5.2. Idade.....	14
III.5.3. Auto-imunidade.....	15
III.5.4. Mania Grave ou moderada/ Cicladores rápidos.....	15
III.5.5. Interação medicamentosa.....	16
III.6. Uso de efeitos colaterais para fins terapêuticos.....	16
IV. JUSTIFICATIVA .....	18
V. METODOLOGIA .....	19
VI. RESULTADOS.....	20
VII. DISCUSSÃO .....	30
VIII. CONCLUSÕES.....	34
IX. SUMMARY.....	36
X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

**ACTH** – Hormônio adrenocorticotrófico

**ADH** –Hormônio antidiurético

**AMP<sub>c</sub>** - Adenosina monofosfato cíclico

**Anti – TBG** – Anticorpo anti tireoglobulina

**Anti – TPO** – Anticorpo antiperoxidase

**AQP** – Aquaporina

**ECG** - Eletrocardiograma

**CRH** – Hormônio liberador de corticotrofina

**PTH** – Paratormônio

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**T3** - Triiodotironina

**T3L** – Triiodotironina livre

**T4** - tiroxina

**T4L** – tiroxina livre

**TGB** - Tireoglobulina

**TPO** - Tireoperoxidase

**TSH** – Hormônio estimulador da tireóide

**USG** - Ultrassonografia

## I. RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O carbonato de lítio tem sido amplamente utilizado na prática clínica como regulador de humor, especialmente no tratamento de transtorno bipolar. Essa terapia, no entanto, foi associada a uma série de efeitos adversos, especialmente endocrinometabólicos. Dentre eles, o hipotireoidismo destaca-se como um dos mais importantes e prevalentes. Os mecanismos compensatórios atuam com o propósito de impedir este efeito adverso, porém, quando fatores de risco (preditores) estão presentes, estes mecanismos não são efetivos, podendo estar diminuídos ou suprimidos, levando à manifestações laboratoriais ou clínicas do hipotireoidismo. O conhecimento prévio dos efeitos adversos e seus principais preditores permitem ao médico assistente triar os pacientes que tem maior probabilidade de apresentar estes efeitos, buscar o acompanhamento sistemático dos mesmos e oferecer ao paciente, quando necessário, o manejo adequado. **OBJETIVO:** Fazer uma revisão da literatura sobre hipotireoidismo e seus possíveis preditores em pacientes que utilizam lítio. **MÉTODOS:** Os artigos foram pesquisados nas bases de dados MEDLINE (PubMed), Scielo, LILACS, BIREME e Portal de Periódicos Capes utilizando descritores relacionados ao tema. Um total de 136 artigos foi encontrado, sendo que 116 foram excluídos por apresentarem duplicidade ou estarem indisponíveis na íntegra ou pelo fato de não serem pertinentes. Outros cinco artigos foram selecionados pela sua relevância apesar de não terem sido gerados pelas bases. Vinte e cinco artigos foram utilizados. **RESULTADOS:** Os resultados dos artigos mostraram maior prevalência de hipotireoidismo em usuários do lítio pertencentes ao sexo feminino, com idade igual ou superior a 45 anos e presença de autoanticorpos relacionados à tireóide, sendo estes fatores considerados preditores da resposta adversa ao uso da droga. **CONCLUSÃO:** Pacientes do sexo feminino ou que tenham autoanticorpos antitireóide ou que tenham idade acima de 45 anos têm maior predisposição ao desenvolvimento de hipotireoidismo secundário ao uso do lítio.

**Palavras-chave:** 1. Lítio. 2. Hipotireoidismo. 3. Fatores de risco

## **II. OBJETIVOS**

### **Principal:**

Realizar uma revisão da literatura sobre os efeitos adversos endocrinometabólicos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores.

### **Secundários:**

- 1) Descrever ações do lítio em sistemas endocrinometabólicos;
- 2) Relacionar determinados fatores como possíveis preditores de efeitos colaterais;
- 3) Considerar possíveis utilizações terapêuticas para os referidos efeitos, especialmente os relacionados à tireóide.

### III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O surgimento da psicofarmacoterapia nos anos 50 do século passado representou verdadeira revolução na assistência àqueles que padecem de transtornos mentais. Muitos pacientes psicóticos, que antes se viam condenados a passar o resto de seus dias na mendicância ou em asilos, foram reintegrados às suas famílias <sup>(1)</sup>.

A mania é um período de humor elevado, expansivo ou irritável, com sintomas coexistentes de aumento de energia e da atividade dirigida a um objetivo e uma menor necessidade de sono. A mania representa um pólo do que foi chamado de doença maníaco-depressiva, mas atualmente é chamado de transtorno bipolar <sup>(2)</sup>.

Em 1803, José Bonifácio de Andrade e Silva descobriu a petalina na Suécia, mineral do qual Arfwerdson, em 1817 isolou o lítio. Em 1859, o lítio é introduzido na Medicina por Garrod que o administrou de maneira profilática em pacientes com gota. Entretanto, foi Lange, em 1887, que utilizou o lítio em uma paciente e observou melhora de seu quadro depressivo e passou a usá-lo preventivamente <sup>(3)</sup>.

Assim, esse cátion foi sendo cada vez mais introduzido na prática clínica de forma empírica. Os sais de lítio foram introduzidos na terapêutica médica em meados do século XIX, com relatos de seu uso em profilaxia da enxaqueca e no tratamento de problemas psiquiátricos. É uma das drogas mais estudadas em psicofarmacologia. Atualmente, está disponível no mercado em fórmulas de liberação prolongada ou imediata e são usados para tratar a mania, depressão refratária e recorrente e transtorno bipolar com importante redução da morbidade e mortalidade. É considerado o único regulador de humor com dados de redução de suicídio em pacientes bipolares <sup>(2)</sup>.

De fato, a terapia com lítio representa um grande impacto na clínica psiquiátrica. Apesar dos recentes avanços farmacológicos no tratamento de distúrbios psiquiátricos, estes sais são considerados alternativas eficazes e de baixo custo. O lítio, entretanto, pode promover grande quantidade de distúrbios endócrinos e metabólicos, principalmente nas funções da tireóide, paratireóide e no metabolismo mineral. Mecanismos de atividades moleculares e celulares estão envolvidos nesta propriedade <sup>(4)</sup>.

Os efeitos adversos provocados pelo uso do lítio tem possíveis preditores, tais como idade, sexo e auto-imunidade, o que é importante para que o prescritor possa estar mais atento no acompanhamento destes pacientes. Por outro lado, foi observado que, estes mesmos efeitos podem ser utilizados em alguns casos de forma terapêutica.

### III.1. Farmacocinética

O lítio é absorvido rápida e completamente pelo trato gastrointestinal. A absorção é concluída cerca de 8 horas depois de sua administração e a concentração máxima ocorre 2-4 horas após dose oral. As apresentações crono-reguladas têm picos imediatos reduzidos e são capazes de diminuir efeitos adversos a nível de trato gastrointestinal. Não se conjuga em quantidades significativas às proteínas, sendo livremente filtrado pelo rim. A passagem pela barreira hemato-encefálica é lenta e quando atinge o equilíbrio, a concentração no sistema nervoso central é aproximadamente 40-50% das concentrações plasmáticas <sup>(2,5)</sup>. Depois da administração de uma dose única de lítio, 95% é eliminado na urina (um a dois terços nas primeiras 6-12hs) e o restante é excretado lentamente de 10-14dias. Meia-vida de eliminação é de 20-24h, podendo ser maior em idosos, a depender da taxa de filtração glomerular. É completamente filtrado e 80% são reabsorvidos. A depuração é cerca de 20% de creatinina de 15-30mL, sendo um pouco menor em idosos. Estabelece competição com o sódio e sua retenção pode estar associada a mecanismos de eliminação do sódio, como diuréticos, estados febris, diarreia e outras alterações do trato gastrointestinal <sup>(2)</sup>.

Sua concentração terapêutica, que deve estar na faixa de 0,6-1,2mEq/L, se aproxima bastante de sua faixa de toxicidade (acima de 1,5mEq/L), o que torna sua janela terapêutica bastante estreita. Há relato de intoxicações em concentrações um pouco maiores que 1,25mEq/L<sup>(4)</sup>. Devido a este fato, as determinações periódicas da concentração são cruciais. O lítio não deve ser usado em pacientes em que não se possa ser avaliar regularmente <sup>(2)</sup>.

Os principais efeitos tóxicos são disartria, distúrbio cognitivo e coordenação prejudicada. Foram também descritos: confusão mental, convulsão e coma. O tratamento é notadamente sintomático, não havendo antídoto específico. Para os pacientes em tratamento com lítio, recomenda-se que os níveis sanguíneos sejam dosados a cada 3-6 meses<sup>(6)</sup>.

Normalmente circula livremente sem estar associado a proteínas e tem excreção essencialmente renal (95%) <sup>(2)</sup>.

O uso do lítio está comumente relacionado com uma série de alterações de ordem endócrina, principalmente das funções tireoidiana e paratireoidiana. Outras alterações estão relacionadas ao metabolismo iônico, a ganho ponderal e diabetes, sendo estes dois últimos, bastante referidos como motivos da descontinuação do seu uso. A descontinuação do uso do lítio, por sua vez, pode levar à reinternação hospitalar. Algumas alterações no ECG podem ser observáveis, não sendo necessário o monitoramento de rotina, ao menos em pacientes mais jovens. Nos portadores de arritmia ou doença coronariana, o monitoramento deve ser considerado <sup>(2)</sup>. Reações alérgicas como dermatite, foliculite, vasculite podem ocorrer durante o uso do lítio, com piora de outros problemas existentes, como acne.

Num país tropical, com temperaturas elevadas no verão, é comum algum grau de desidratação, mesmo que leve, e em usuários de lítio já podem surgir sinais de intoxicação.

Populações especiais como hipertensos (dieta hipossódica, uso de anti-hipertensivos) exigem cuidados redobrados, pois a diminuição do sódio facilita a intoxicação pelo lítio. A interação medicamentosa com anti-inflamatórios não esteroidais ou diuréticos pode favorecer maior concentração sanguínea de lítio, portanto, pacientes que fazem uso notadamente crônico deste tipo de substâncias devem ter maior predisposição a efeitos adversos relacionados a este medicamento.

As contra-indicações consideradas formais ao uso do lítio são: doenças cardíacas, insuficiência renal grave, gravidez e lactação. Tem-se como contra-indicação relativa o hipotireoidismo, o uso em menores de 12 anos, uso em cicladores rápidos e em portadores de distúrbios gastrointestinais graves<sup>(3)</sup>. De qualquer forma, recomenda-se monitorização frequente de quaisquer pacientes que venham fazer uso prolongado da referida droga.

### **III.2. Intoxicação por lítio**

Como dito anteriormente, a janela terapêutica no tratamento com lítio é muito estreita. A intoxicação pode ocorrer por ingestão aguda ou por acúmulo crônico, tanto por uma

dosagem excessiva quanto por diminuição da excreção renal. Na intoxicação aguda, as manifestações neurológicas surgem tardiamente, até 12 horas depois da ingestão devido à lenta penetração do íon no SNC. Nas intoxicações por uso crônico, as manifestações podem surgir de maneira insidiosa, de modo habitual, junto com alguma comorbidade (infecção, diarreia e desidratação). Os quadros de intoxicação variam de casos leves com náuseas, vômitos e diarreia até os mais graves, com bradicardia, hipotensão, hipotermia, convulsões e coma <sup>(7)</sup>. Em alguns casos, os *déficits* neurológicos, cognitivos e motores podem ser irreversíveis, sendo que o tremor cerebelar persistente é o mais comum. O tratamento é feito mediante lavagem gástrica, sem uso de carvão (já que não há adsorção) e tratamento de suporte para aumentar a excreção renal com alcalinização da urina e cristalóides<sup>(7)</sup>.

O lítio cruza a barreira placentária podendo ocorrer intoxicação fetal (ou neonatal), mesmo se os níveis na mãe estiverem normais. É classificado como categoria de risco D na gestação. Usado no início da gestação, pode favorecer aumento na incidência de anomalias cardiovasculares no recém-nascido, inclusive malformação de Ebstein. A exposição materna ao lítio pode provocar bócio, depressão do SNC, hipotonia e sopro cardíaco. A poliúria materna pode estar ainda mais agravada pelo uso de lítio. O uso concomitante de medicamentos perdedores de sal ou mesmo dieta hipossódica podem ocasionar intoxicação materna e fetal. Os efeitos são reversíveis após a suspensão do seu uso. O lítio passa para o leite materno e concentrações de 33-50% das concentrações plasmáticas são encontradas no leite, podendo provocar reações adversas no bebê, como hipotonia, letargia e cianose <sup>(3)</sup>.

### **III.3. Efeitos colaterais endocrinometabólicos**

Muitos efeitos endocrinometabólicos já foram descritos na literatura e estão bem documentados. Dentre eles, destaca-se o metabolismo iônico, diabetes *insipidus* e disfunções na tireóide.

#### **III.3.1. Metabolismo iônico**

O uso crônico de lítio pode estar associado à hipercalcemia leve, que é normalmente reversível com a retirada da medicação. Em alguns casos, pode haver hipercalcemia

persistente e desenvolvimento de hiperparatireoidismo <sup>(4,6)</sup>. A adição de lítio em culturas de células de paratireóide normais e hiperplásicas provoca um aumento nos níveis de paratormônio em torno de 2-5 vezes. A prevalência de hiperparatireoidismo é maior em mulheres com ocorrência de adenomas. Outros estudos referem benefício do uso de lítio na massa óssea de ratos, e que pacientes em tratamento de manutenção com lítio tiveram maior densidade mineral óssea do que os controles <sup>(4)</sup>.

O nível de cálcio sérico está elevado, porém o nível de paratormônio (PTH) está também elevado ou “anormalmente” normal, uma vez que o que se espera fisiologicamente é uma redução dos níveis de PTH em função dos maiores níveis de cálcio. Imagina-se que pode haver um antagonismo nos receptores de cálcio (CaR) de forma que um maior limiar de cálcio seja necessário para inibir a liberação de PTH. O lítio também promove a excreção urinária reduzida de cálcio, devido ao aumento da reabsorção renal secundária ao aumento de PTH. Outro mecanismo seria a estimulação direta da glândula <sup>(6)</sup>.

Devido a uma inibição do influxo de cálcio mediado pelo receptor N-metil D-aspartato, o lítio interfere com a homeostasia do cálcio e suprime a ativação pró-apoptótica dependente de cálcio <sup>(4)</sup>.

### **III.3.2. Tireóide**

O regulador mais importante da função da tireóide e do seu crescimento é o eixo hipotalâmico-hipofisário, o hormônio liberador de tireotropina e o hormônio estimulador da tireóide (TSH) <sup>(8)</sup>. O carbonato de lítio é um estabilizador de humor. A influência do mesmo pode trazer sérias consequências aos usuários dessa droga. Um dos efeitos colaterais é a inibição da função da tireóide <sup>(9)</sup>. Normalmente, as variações de TSH são pequenas. As concentrações de hormônios, portanto, mantêm-se praticamente constantes, ocorrendo apenas aumentos noturnos de TSH e T4. O TSH age estimulando a síntese de tireoglobulina, o processo de captação de iodeto e cada um dos passos subsequentes na síntese de T3 e T4. Estimula também a endocitose do colóide contendo os hormônios, a proteólise da tireoglobulina e liberação de T3 e T4 da glândula. Estimula também a endocitose do colóide contendo os hormônios, a proteólise da tireoglobulina e liberação de T3 e T4 da glândula. Alguns pacientes tratados com lítio podem desenvolver aumento da tireóide. O estímulo

sustentado de TSH leva à hipertrofia e hiperplasia de células foliculares<sup>(8)</sup>. Pacientes tratados com lítio podem desenvolver aumento da tireóide. A indução de crescimento de células da tireóide é relatada mesmo na tireóide ectópica. Este potencial pode ser manifestado em até 50% dos pacientes que tomam lítio cronicamente. Geralmente, o bócio é difuso, indolor e benigno. A tireóide pode estar aumentada em pacientes que fazem uso crônico de lítio com manifestações de curso benigno<sup>(4,6)</sup>. Ocorre inibição da liberação dos hormônios da tireóide – principal mecanismo envolvido no hipotireoidismo e no bócio, considerando incrementos de hormônio estimulador da tireóide em função da redução de hormônios causada pelo uso do lítio. O hipotireoidismo lítio-induzido compromete a eficácia da litioterapia, se não controlado. Como o hipotireoidismo subclínico é muito frequente na população geral, dosagem prévia de T4 livre e TSH ultra-sensível é recomendável. TSH elevado com T4 livre normal define hipotireoidismo subclínico e deve ser corrigido com reposição de tiroxina.

A prevalência do bócio é maior em pacientes que fazem uso da medicação por períodos prolongados ou aqueles que vivem em áreas com deficiência de iodo. O risco de desenvolvimento de câncer não foi relacionado<sup>(10)</sup>. A presença de tireoidite auto-imune foi um preditor do hipotireoidismo e bócio com risco relativo de 8,4 se comparado aos pacientes que possuíam anticorpos negativos<sup>(11)</sup>.

Além disso, alguns autores trazem a ideia de que pacientes bipolares tratados ou não tratados com lítio, podem ter diferenças no perfil funcional da tireóide<sup>(12)</sup>. Para comprovar o fato, utilizaram pacientes chineses portadores de distúrbio bipolar, mas que nunca haviam sido adequadamente tratados.

Organicamente, o lítio se acumula na célula folicular inibindo a captação de iodo pela célula, interferindo na iodação da tirosina e conseqüente formação do coloide no polo apical das células. Esta inibição é reversível e dose-dependente, mas pode levar a uma hiper-resposta ao TSH no teste do hormônio liberador da tireotropina. Até 30% dos pacientes podem desenvolver elevação do TSH (hipotireoidismo subclínico) que pode evoluir para hipotireoidismo com ou sem bócio. Esta inibição é ainda mais pronunciada em pacientes com hipertireoidismo, sendo o lítio em doses baixas utilizado inclusive como alternativa terapêutica em pacientes com tireotoxicose que não toleram tionamidas. Apesar de o hipertireoidismo ser relativamente raro em associação com o lítio, foram relatados alguns casos. Parece ocorrer após muitos anos de tratamento, a etiologia inclui a doença de Graves, bócio multinodular tóxico e tireoidite silenciosa<sup>(6)</sup>.

O volume da tireóide em pacientes que usam lítio pode ser monitorizado por ultrassonografia da tireóide e sua medida pode ter um lugar no manejo clínico.

### **III.3.3. Diabetes *insipidus* nefrogênico**

Os efeitos renais a longo prazo do tratamento com lítio são preocupantes. A capacidade dos rins de concentrar a urina diminui durante o tratamento e pelo menos 60% dos pacientes desenvolve alguma forma de poliúria e polidipsia compensatória<sup>(2)</sup>. A vasopressina (ou hormônio antidiurético - ADH) desempenha um papel fundamental na manutenção do equilíbrio hídrico corpóreo. O seu mecanismo de sinalização mediado pela proteína G está diretamente relacionado ao AMPc. A ligação de ADH ao receptor V2 estimula a expressão de aquaporinas nos rins, elas serão responsáveis pela retenção de água e diminuição no volume urinário. O lítio inibe a expressão de aquaporinas, especialmente a aquaporina 2 (AQP2), por mecanismos ainda não esclarecidos. Alguns estudos referem a inibição da adenilato ciclase, enquanto outros tentam provar que o lítio induz infrarregulação independente de adenilato ciclase, relacionando-se com inibição da síntese de AQP2<sup>(6)</sup>. O lítio entra no ducto coletor provocando aumento na excreção de sódio. Uma porcentagem dos pacientes em tratamento com lítio podem desenvolver diabetes *insipidus* nefrogênico, sendo a principal causa secundária do mesmo. Este efeito é geralmente reversível com a retirada da medicação, no entanto, em alguns casos a capacidade de concentrar a urina pode demorar meses ou anos após suspensão do uso. Pacientes que fazem uso mais prolongado da droga estão mais propensos a danos renais irreversíveis devido à nefropatia intersticial crônica com progressão à insuficiência renal<sup>(6)</sup>. Além disso, alguns pacientes mostram lesões microscópicas na histologia, mas sem comprometimento da filtração glomerular<sup>(4)</sup>. Assim, a função renal pode ser monitorada e a avaliação com nefrologista deve ser considerada.

### **III.3.4. Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal**

O lítio pode levar a um aumento de ACTH e cortisol em resposta ao teste CRH-dexametasona, sugerindo um possível efeito do fármaco no eixo hipotalâmico-hipofisário. Demonstrou ter efeito inibitório também em células de feocromocitoma<sup>(4)</sup>.

### III.3.5. Metabolismo glicêmico

O lítio tem efeito inibidor sobre aminoácidos e secreção de insulina induzida pela glicose por meio de mecanismos relacionados com a função microtubular e influxo de cálcio nas células  $\beta$ -pancreáticas. Estudos mostram que a infusão de lítio leva à hiperglicemia, aumento dos níveis de glucagon e diminuição da resposta de insulina induzida pela glicose. Efeitos também podem ser atribuídos à ação de catecolaminas no sistema simpático adrenal, promovendo glicogenólise e efeito direto da droga nas células  $\alpha$ -pancreáticas e nos receptores  $\beta$ -adrenérgicos determinando redução da secreção de insulina e aumento dos níveis de glucagon. Por outro lado, o lítio demonstrou um efeito *insulin-like* sobre o metabolismo da glicose em músculo esquelético e adipócitos. Em músculo de rato, a droga aumentou a sensibilidade à insulina. Outros modelos animais mostram que o lítio promove maior captação de glicose pelos miócitos e também síntese de glicogênio <sup>(13)</sup>.

### III.4. Ganho ponderal

O ganho de peso induzido por antipsicóticos e estabilizadores de humor é de etiologia multifatorial. Muitas dessas drogas estimulam o apetite e a preferência por alimentos doces ou gordurosos, o que supõe uma ação direta sobre sistemas metabólicos e centros nervosos ligados ao controle da saciedade e do peso <sup>(1)</sup>.

Portadores de transtorno afetivo bipolar são mais propensos a terem aumento de peso do que a população geral <sup>(6)</sup>, o que pode estar associado ao uso de outras medicações psicotrópicas. Ganho de peso em até 10kg pode ocorrer em cerca de 30% dos pacientes que utilizam lítio. Estudos referem que pacientes com polidipsia apresentam este efeito de forma mais pronunciada do que outros. Alguns outros estudos ainda referem mudanças nos níveis de leptina como fator que, em última análise, poderia estar causando ganho de peso. Uma ação *insulin-like* provocada pelo lítio na fase inicial do tratamento pode acarretar maior deposição de gordura. Ademais, o edema secundário à retenção de sódio e o hipotireoidismo subclínico também contribuem para o ganho de peso <sup>(1)</sup>.

Estudo com mulheres jovens, pré-menopausadas foi realizado a fim de avaliar a relação entre os níveis de hormônios (prolactina, hormônio luteinizante, hormônio folículo-

estimulante, 17- $\beta$  estradiol, progesterona, tiroxina, tireotropina, cortisol, sulfato de dehidroepiandrosterona, testosterona livre, leptina e um teste de tolerância oral à glicose). Tal estudo teve como objetivo medir as áreas sob a curva de glicose e insulina quando da administração do lítio ou do placebo. Um aumento dos níveis séricos de hormônio tireotrópico foi o único efeito significativo do lítio, o que pode predispor para o ganho de peso após a administração prolongada do cátion <sup>(14)</sup>.

A associação entre medicamentos psicotrópicos e alterações menstruais, síndrome de ovários policísticos e função global do sistema endócrino reprodutivo em mulheres com transtorno bipolar pode ocorrer.

### **III.5. Preditores**

O tratamento com lítio tem sido associado a efeitos adversos metabólicos, tais como hipotireoidismo (mais prevalente), hiperparatireoidismo, ganho de peso e diabetes *insípida* nefrogênica. Muitos destes efeitos não contra-indicam seu uso, mas carecem de maior atenção e vigilância. Portanto, é interessante que os médicos que prescrevem o lítio tenham consciência destes efeitos adversos e, ao mesmo tempo, sigam estratégias para sua detecção e gestão.

Mecanismos compensatórios podem estar presentes para impedir o surgimento de tal efeito, porém quando fatores de risco estão presentes, sejam de cunho ambiental ou intrínseco, a resposta potencial compensatória pode estar reduzida e os efeitos clínicos podem ser relevantes

Deve-se, por exemplo, com relação ao hipotireoidismo, observar que 8% da população feminina e 3% da população masculina têm hipotireoidismo subclínico TSH (hormônio estimulante da tireóide elevado) com T4 livre em níveis normais em um paciente assintomático e assim, estes indivíduos estão em maior risco de desenvolver hipotireoidismo manifesto <sup>(6)</sup>.

#### **III.5.1. Sexo**

A maior frequência de obesidade em mulheres sugere um papel relacionado a hormônios reprodutivos. Em vista disto, um estudo investigou o efeito de lítio numa

variedade de hormônios (14). No entanto, o único achado significativo observado após tratamento com lítio foi um aumento do nível de TSH. Outros estudos, porém, confirmaram a prevalência de alterações da tireóide no sexo feminino devido a outras razões.

### III.5.2. Idade

O *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o lítio para tratamento de transtorno bipolar em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos. As crianças têm maior volume de água no corpo e maior fator transformador de crescimento (TGF) do que adultos e idosos. A meia-vida mais curta resultante exige aumento de doses diárias. Assim como para adultos, o monitoramento da função renal e da tireóide é importante, juntamente com a pesquisa clínica sobre a extensão da poliúria. Na população geriátrica, devido ao uso frequente de outros medicamentos, o potencial de contra-indicações e de interações medicamentosas é substancial. As reduções da idade relacionadas com a quantidade de água corporal total e a depuração de creatinina reduzem a margem de segurança para tratamento com lítio em idosos. Neste caso, deve-se almejar níveis séricos menores (0,6-0,8mEq/L) para reduzir o risco de toxicidade. Como a taxa de filtração glomerular (TFG) geralmente cai abaixo de 60mL/min, deve-se tentar buscar alternativas terapêuticas, apesar das vantagens do lítio. Além disso, podendo haver uso concomitante de diuréticos e inibidores da enzima conversora da angiotensina para controle de níveis pressóricos, aumenta-se ainda mais o risco de aumento nos níveis séricos <sup>(2)</sup>.

As doenças da tireóide são os distúrbios endócrinos mais comuns na população em geral. Na maior parte dos casos, elas são compatíveis com condições benignas que podem ser assintomáticas ou afetar as pessoas em extensão variável. Uma vez que esses distúrbios geralmente representam condições crônicas, sua prevalência aumenta com a idade e atinge, em idosos, as maiores taxas. Nódulos da tireóide, por exemplo, são um achado clínico comum. A maioria dos pacientes com nódulos tireoidianos tem pouco ou nenhum sintoma. Doenças da tireóide em pacientes com mais de 60 anos merecem atenção a partir de diferentes pontos de vista: a prevalência é diferente daquela do jovem adulto, os sintomas são mais sutis e dificultam o diagnóstico. Idade e comorbidades frequentemente forçam escolhas terapêuticas e podem limitar a segurança e eficácia da terapia.

### **III.5.3. Auto-imunidade**

Parece haver uma ligação entre a terapia com lítio e aspectos do sistema imunitário funcionando notadamente a autoimunidade, como circulação de anticorpos antitireoidianos contra peroxidase (TPO) que estão normalmente presentes em hipotireoidismo lítio-induzido. Geralmente mulheres ou homens com anticorpos contra a tireóide são mais predispostos a esses efeitos adversos <sup>(4)</sup>. Uma elevação nos títulos de anticorpos antitireoidianos foi observada, apenas em pacientes que já possuíam autoanticorpos antes da administração de lítio. Assim, o lítio não parece induzir autoimunidade em si, mas sim pode exacerbar autoimunidade da tireóide pré-existente, estimulando a secreção de imunoglobulinas pelos linfócitos <sup>(15)</sup>. Curiosamente, anticorpos anti-TPO foram considerados como mais prevalentes em pacientes com transtorno afetivo bipolar do que na população geral (3%) e pacientes com outros transtornos mentais <sup>(6)</sup>. Há também relato de um modelo em que se evidencia a ação mitogênica do lítio e também estímulos na síntese de DNA no nível da proteína G componente do sistema de sinalização da adenilato ciclase na tireóide.

### **III.5.4. Mania Grave ou moderada/ Cicladores rápidos**

A ciclagem rápida é uma variante do Transtorno Bipolar que afeta cerca de 10-15% e tem por definição a frequência de 4 ou mais episódios da doença durante os últimos 12 meses. Com relação aos cicladores rápidos, tem se buscado encontrar relação entre o simples fato de o paciente ser um ciclador rápido e disfunção na tireóide, independente de exposição ao lítio<sup>(12)</sup>. Alguns autores, inclusive, consideram a ciclagem rápida como contra-indicação relativa ao uso do lítio <sup>(3)</sup>. Existem referências no uso de hormônios tireoidianos usados como terapêutica adjuvante e que têm mostrado eficácia em pacientes resistentes ao tratamento, tais como alguns que apresentam ciclagem rápida, unipolares ou com depressão bipolar. Parece que o sistema da tireóide pode ter papel importante no processo fisiopatológico de distúrbios bipolares em pacientes com e sem exposição ao lítio. De fato, esses hormônios têm mostrado possuir propriedades na regulação de humor, através da modulação de múltiplos sistemas de transmissão central. Tendo em conta que a diminuição do hormônio da tireóide contribui para o processo fisiopatológico da distúrbios bipolares, alguns autores sugerem substituição do lítio ou devida reposição com hormônios sintéticos.

### III.5.5. Interação medicamentosa

A interação medicamentosa com antiinflamatórios não esteroidais ou diuréticos pode favorecer maior concentração sanguínea de lítio <sup>(2)</sup>. Os primeiros por alterarem a perfusão renal, facilitam a reabsorção. Os diuréticos, como os tiazídicos, depletam sódio e podem provocar reduções significativas da depuração do lítio, já os poupadores de potássio têm um efeito modesto com aumentos concomitantes do nível sérico. Os diuréticos de alça parecem ter impacto limitado, portanto, pacientes que fazem uso, notadamente crônico deste tipo de substâncias devem ter maior predisposição a efeitos adversos relacionados a este medicamento <sup>(2)</sup>. Da mesma forma, pacientes que fazem uso crônico do lítio e que se apresentavam anteriormente estáveis podem descompensar, podendo ocorrer inclusive intoxicação quando se fizer necessário uso agudo não previsto de algumas destas substâncias. Ocasionalmente, portadores de doenças sistêmicas graves podem ser tratados com lítio, desde que as indicações sejam convincentes.

O metronidazol pode provocar toxicidade em virtude da diminuição do *clearance* renal íon quando associado ao lítio. Também usuários de inibidores da enzima conversora de angiotensina e antagonistas do receptor da angiotensina podem ter os níveis elevados de lítio<sup>(3)</sup>.

### III.6. Uso de efeitos colaterais para fins terapêuticos

A radioiodoterapia foi utilizada pela primeira vez em 1941. A eficácia, o relativo baixo custo e a meia-vida de 8 dias tem feito com que haja uma grande adoção a este tratamento contra hipertireoidismo em todo o mundo. Melhores resultados são alcançados com a utilização de alguns adjuvantes. O lítio tem sido um deles <sup>(16)</sup>. Os sais de lítio alteram significativamente a cinética da tireóide, por meio da inibição da liberação de iodo orgânico da glândula. Isto sugere que o lítio pode ser utilizado como adjuvante da radioterapia no tratamento da tireotoxicose <sup>(17)</sup>.

Os tão temidos efeitos colaterais do lítio estão atualmente sendo considerados para fins terapêuticos, havendo relato de seu uso como adjuvante na ablação da tireoide (pré e pós-

operatório); hipertireoidismo, funcionando como alternativa, por exemplo, para pacientes em uso de cumarínicos e que necessitem do uso de antitireoidianos.

#### **IV. JUSTIFICATIVA**

O lítio há muito tempo vem sendo utilizado para tratamento de transtornos psíquicos. Os efeitos colaterais desta droga já foram relatados e citados como tema de vários artigos por serem motivo de grande preocupação no cotidiano do clínico com relação à prescrição (ou não) aos seus pacientes, notadamente os psiquiátricos. Esta revisão se propõe a analisar os efeitos colaterais e possíveis preditores, considerando a utilização destes mesmos efeitos para fins terapêuticos.

## V. METODOLOGIA

**Desenho de estudo:** Trata-se de um estudo de revisão da literatura no qual foram buscados trabalhos que abordem os efeitos adversos do lítio relacionados à tireóide e seus possíveis preditores.

**Bases de dados:** A busca por artigos foi realizada nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), Scielo, LILACS, BIREME e Portal de Periódicos Capes. Utilizou-se também livros técnicos referentes ao assunto.

### **Estratégia de busca:**

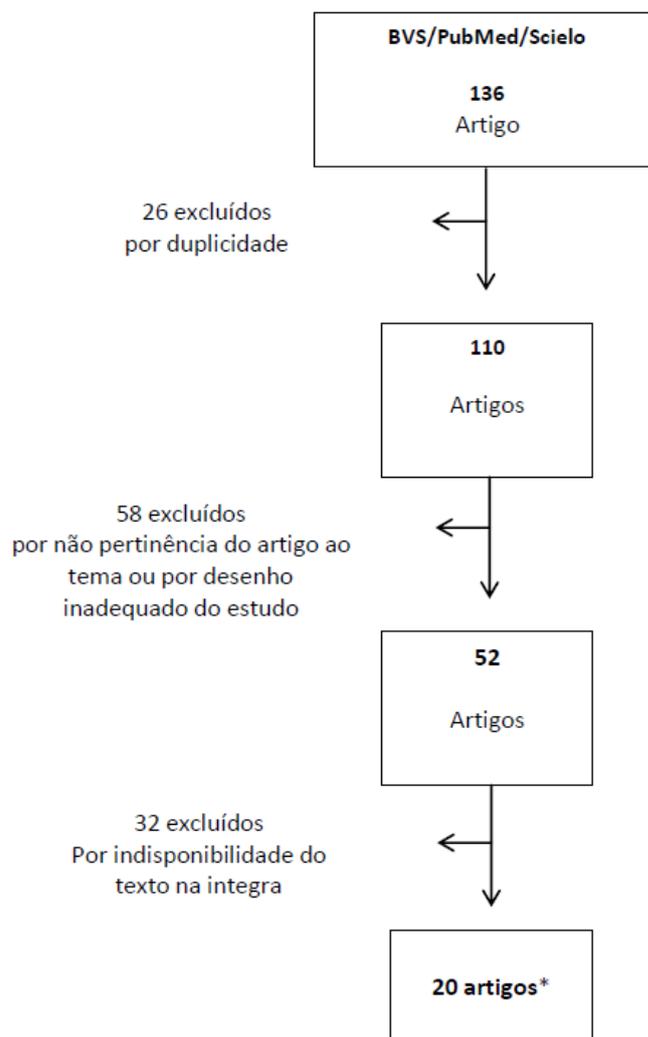
- Foram utilizados descritores relacionados ao uso de Lítio e a ocorrência de efeitos adversos de caráter endocrinometabólico: “lithium carbonate AND hypothyroidism”, “lithium carbonate AND hyperthyroidism”, “lithium carbonate AND thyroid AND risk factors”, “lithium carbonate AND thyroid AND adverse effects AND risk factors”, “lithium carbonate AND adverse effects AND endocrine system”
- Busca manual nos artigos encontrados para identificação de possíveis novos artigos que não foram obtidos com a busca eletrônica.

### **CrITÉRIOS de seleção/inclusão:**

- Artigos derivados de estudos originais e de revisão, realizados em seres humanos, que apresentaram a intervenção procurada com pelo menos algum dos efeitos procurados.
- Artigos publicados até março de 2013 nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa.

## VI. RESULTADOS

Para esta revisão foram selecionados 25 artigos. Destes, 20 resultaram da seleção dos artigos gerados pelas bases pesquisadas e outros 5 foram acrescentados por busca manual devida a importância da evidência por eles gerada para o tema em questão. O fluxograma de exclusão de artigos pode ser visto na figura 01.



\* Outros cinco artigos foram selecionados através de busca manual (ver metodologia)

FIGURA 01: Fluxograma de seleção de artigos a partir das bases eletrônicas de dados

Uma coorte com seguimento de 15 anos avaliou a função tireoidiana em 150 pacientes ambulatoriais em diferentes estágios de tratamento com lítio <sup>(18)</sup>. A área em que foi realizado o estudo foi endêmica para o bócio. Vinte e um pacientes foram utilizados como controle e 129 já faziam uso do Lítio. As concentrações séricas variaram de 0,5 – 1,0 mmol/L, determinadas por espectrofotometria de absorção de massas. O exame clínico foi realizado de acordo com o critério de *World Health Organization* (WHO). T<sub>3</sub> e T<sub>4</sub> foram analisados por radioimunoensaio e as concentrações de hormônios livres (T<sub>3</sub>L e T<sub>4</sub>L) foram separadas por cromatografia *Sephadex* e analisadas por radioimunoensaio. Os níveis de TSH foram analisados por Imunoradiometria ultrasensível.

Esse estudo avaliou os pacientes nos seguintes períodos: início <sup>(19)</sup>, 2 anos <sup>(20)</sup>, 6 anos <sup>(21)</sup>, 10 anos <sup>(22)</sup> e 15 anos <sup>(11)</sup>. Na primeira avaliação, o bócio estava presente em 51% dos pacientes tratados com lítio, e em 9,5% dos pacientes no grupo controle. Não houve aparente correlação entre este fato e a duração do tratamento. Casos de hipotireoidismo clínico não foram observados, porém, casos de hipotireoidismo subclínico foram evidenciados em 19% dos casos no grupo tratado e em 9,5% dos pacientes não expostos.

A prevalência de anticorpos antitireóide foi relacionada com tempo de uso do medicamento e com a idade dos pacientes. A presença desses anticorpos foi mais observada em pacientes que tinha mais tempo de uso da droga. De maneira geral, dos pacientes expostos por mais tempo, 15% mostraram anticorpo microssomal e anti TBG positivos, sendo 19% das mulheres e 6,5% dos homens. Nos pacientes com mais de 2 anos de uso, essa taxa foi de 20%, enquanto naqueles que tinham menos de 2 anos, a taxa foi de 6,7%. Apenas um paciente do grupo controle (4,8%) apresentou esses anticorpos positivos.

A prevalência de hipotireoidismo subclínico foi mais alta em pacientes com presença de autoanticorpos (53%) do que naqueles que apresentaram o mesmo desfecho, porém sem a presença dos mesmos (13%).

Os pacientes que usaram o lítio e apresentaram anticorpos negativos demonstraram menores níveis de TBG, T<sub>3</sub> e T<sub>3</sub>L, embora não fosse um dado estatisticamente significativo. Já os níveis de T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L foram significativamente menores e os níveis de TSH mais elevados em pacientes com pelo menos 2-3 meses de tratamento do que naqueles do grupo controle. Os níveis de T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L também foram significativamente mais baixos em pacientes de ambos os sexos com 5 anos ou mais de tratamento. As mulheres, neste caso, apresentaram níveis ainda mais baixos do que os homens.

Não houve diferença na função da tireóide em pacientes que usam antipsicóticos, benzodiazepínicos e antidepressivos.

O bócio não foi relacionado com sexo, idade, níveis séricos de lítio e duração do tratamento. A correlação positiva de anticorpos, idade e sexo pode ser observada na população geral, o que pode explicar, em parte, o aumento de anticorpos em pacientes do sexo feminino que tinham mais de 40 anos.

O **segundo artigo** dessa coorte <sup>(20)</sup> publicado dessa coorte, analisada num *follow-up* de 2 anos, seguindo os mesmos critérios que o primeiro, utilizou-se também antiTPO, por meio da técnica de radioimunoensaio. Houve aumento dos títulos de anticorpo antimicrosomal em dois terços dos casos e desenvolvimento de anticorpo em 4 pacientes.

Com relação aos níveis de TSH, só houve aumento significativo em pacientes que apresentaram autoanticorpos no início do estudo (29%). Aqueles que não apresentaram estes anticorpos, não sofreram variação significativa nos níveis de TSH (2,4%). Para as mulheres, os valores variaram comparativamente entre aquelas que tinham anticorpos positivos (40%) e que tinham anticorpos negativos (3,7%) no início do estudo. Para os homens, apesar dos níveis aumentados deste hormônio fossem transitórios naqueles com autoanticorpos negativos; naqueles com autoanticorpos positivos, os níveis se mantiveram, alguns necessitando de reposição de tiroxina.

Com relação ao hipotireoidismo clássico, os dados obtidos no grupo de mulheres não diferem da população geral, não excedendo 2% anualmente. No início do estudo <sup>(18)</sup>, foi observado aumento na circulação de anticorpos autoimunes em pacientes tratados com o lítio. Entretanto, esta associação não foi confirmada relação, já que o aumento desses anticorpos foi transitório e não se manteve com o tempo de uso do lítio.

No ***follow-up* de 6 anos** <sup>(21)</sup>, todos os pacientes passaram por uma reavaliação geral que consistiu em exame físico da tireóide e análise sérica dos hormônios. Aqueles que apresentaram alguma alteração na tireóide foram encaminhados para consulta com endocrinologista. Após o início do seguimento, observou-se que a prevalência de hipotireoidismo não difere da população geral. Dos 150 pacientes, 34 saíram do estudo em 2 anos de *follow-up* e mais 37 (25%) saíram até o 6º ano de seguimento (35 abandonaram e dois foram a óbito). Não houve relação entre o sexo e o índice de desistência. Esta, porém, foi maior naqueles que tinham menos de 1 ano de tratamento quando admitidos no estudo (64%).

No total, 20 pacientes mostraram aumento da tireóide ao exame físico e 26% apresentaram aumento à USG. Todos os pacientes com antiTPO mostraram hipoecogenicidade. Dos 79 que continuaram o estudo, 72 mantiveram uso do lítio, enquanto que 5 passaram a usar a carbamazepina, devido à resposta pobre ao lítio ou intolerância aos efeitos adversos. Mesmo estes continuaram sendo acompanhados no estudo. Doze (15%) do total dos 79, tinham anticorpos desde o início e quatro já estavam sendo tratados com levotiroxina. 10% dos 60 pacientes que não tinham anticorpos no início, passaram a apresentá-los (antiTPO), todos eram mulheres em diferentes estágios de uso do lítio. Um fato que pode ter enviesado os dados é a correlação entre uso do cigarro e o bócio. Alguns pacientes psiquiátricos demonstraram fazer uso de fumo, e houve aumento significativo da glândula em pacientes que fumavam.

Com **dez anos** de acompanhamento <sup>(22)</sup>, observou-se que a perda anual no seguimento de pacientes ficou em torno de 5 – 10%, não havendo relação com o sexo. De acordo com o primeiro estudo, a prevalência de anticorpos foi maior em mulheres do que em homens. Um total de 6 mulheres e três homens desenvolveram anticorpos autoimunes (1,5% em mulheres e 1,3% dos homens). Com relação ao hipotireoidismo subclínico, houve maior incidência em mulheres (2,3%) que em homens (0,4%), porém não foi significativo. A incidência anual de hipotireoidismo subclínico foi significativamente maior em pacientes com autoimunidade (6,2% vs 1,1%). Em mulheres com anticorpos negativos foi 1,9% ao ano e em homens, foi nula.

Com **15 anos** de acompanhamento, permaneceram 45 pacientes no estudo. Cinco pacientes necessitavam de reposição com levotiroxina no início do tratamento, 14 necessitaram durante o seguimento de 15 anos, resultando uma taxa anual de 1,5%, maior incidência em mulheres (2,1%) do que em homens (0,3%). A incidência de hipotireoidismo com reposição do hormônio foi maior em pacientes com anticorpos circulantes (6,4% vs 0,8%). Um único caso de hipertireoidismo foi observado (numa paciente de 72 anos) que após 10 anos de *follow-up* apresentou diminuição de TSH e aumento de T3 e T4. Três pacientes foram tireoidectomizados: Um devido a um carcinoma papilífero e dois devido à nódulos múltiplos.

Um estudo retrospectivo <sup>(9)</sup> foi realizado numa amostra de 62 pacientes adultos: 23 homens, 31 mulheres e 8 excluídos por falta de dados. A idade variou entre 17 e 83 anos. Foi realizada uma revisão de prontuário, no qual se observou que a prevalência de

hipotireoidismo foi maior em mulheres (41,9%) que em homens (21,7%). Os testes sorológicos foram realizados utilizando quimioluminescência e o paciente era considerado com hipotireoidismo se tivesse valores de T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> e T<sub>4</sub>L abaixo dos valores de referência (T<sub>3</sub>: 0,81-1,90ng/dL; T<sub>4</sub>: 4,9-12,0µg/dL; T<sub>4</sub>L: 0,7-1,85ng/mL), juntamente com aumento dos níveis de TSH acima dos valores de referência (TSH: 0,4 – 4,5µUI/mL), bem como considerações clínicas anotadas em prontuário. Os níveis do lítio foram determinados por metodologia de elétrons íon seletivo e deveriam estar na faixa de 0,7 – 1,4mEq/L. 58,1% das mulheres e 78,3% dos homens não apresentaram alterações nos níveis hormonais tireoidianos. A proporção de indivíduos com hipotireoidismo ficou em torno de 33%. Não houve relação com o tempo de uso.

Um outro estudo <sup>(10)</sup>, utilizando basicamente entrevista em pacientes que fizeram uso do Lítio por um ano, lançou mão de regressão linear para analisar relação entre hipotireoidismo e alguns fatores de risco. Neste estudo, 22 homens e 38 mulheres fizeram parte. Foi considerado hipotireoidismo apenas os casos em que se fez necessário a suplementação com hormônio tireóideo. A média de idade foi de 41,3 anos. No momento da entrevista a média de tratamento foi de 6,9 anos e a concentração média sanguínea foi de 0,74mmol/L de lítio. O hipotireoidismo foi observado em 27% dos 60 pacientes. Destes, 9 desenvolveram bócio. Neste estudo, observou-se sintomas diversos, como, por exemplo, o tremor e a poliúria, porém em se tratando de ganho ponderal este foi mais prevalente em mulheres (47%) que em homens (18%), bem como o hipotireoidismo, que também foi mais prevalente no sexo feminino (37%) que no masculino (9%). Realizou-se uma regressão linear com hipotireoidismo como variável dependente e idade, sexo, duração de tratamento e o ganho de peso, como variáveis independentes. A única variável independente que foi significativa para previsão de hipotireoidismo foi o ganho de peso (> 5 kg). Ou seja, pessoas que, neste estudo, ganharam peso no primeiro ano de tratamento pareciam ter mais risco de desenvolver hipotireoidismo.

Considerando ainda a variável sexo, um estudo foi realizado a fim de avaliar a relação entre hormônios sexuais femininos, exposição ao lítio e ganho de peso <sup>(14)</sup>. Das 23 pacientes, 10 tinham aproximadamente 22 anos de idade e receberam lítio (300mg/3 vezes/dia) e 13 tinham 21,7 anos e receberam placebo. O estudo randomizado foi conduzido durante dois ciclos menstruais consecutivos. O primeiro ciclo foi considerado como linha de base para cada participante. Um dia antes do início do estudo, o peso foi medido e também no último dia da administração do lítio ou placebo. O tratamento foi administrado durante o segundo

ciclo menstrual, no primeiro dia do ciclo até o primeiro dia do mês seguinte. Os autores analisaram a exposição ao lítio com alteração de hormônios sexuais femininos, leptina e outros hormônios envolvidos na regulação do peso corporal. Amostras de sangue foram coletadas nos dias 3, 10, 20 e 26, representando diferentes fases de um mesmo ciclo. Os valores séricos do lítio estavam abaixo daqueles observados na prática clínica, porque foram coletados 15h após o uso, e não 12h após, como recomendado. Lítio ou placebo foram administrados e no ciclo seguinte, as análises foram realizadas no mesmo dia do ciclo na linha de base, assim cada mulher representou seu próprio controle. O único hormônio que apresentou variação foi o TSH, o que acredita-se que pode estar relacionado ao aumento ponderal devido a um possível hipotireoidismo secundário ao uso do lítio.

Dentro da mesma variável, Kirov alocou 274 pacientes <sup>(23)</sup>, durante o tratamento com lítio, 27 mulheres ( 17 %) desenvolveram hipotireoidismo, em comparação com apenas quatro homens ( 3,5%). Além disso, observou-se que à medida que as mulheres avançavam na idade, o índice de hipotireoidismo ou hipertireoidismo aumentava, chegando a 50% naquelas a partir de 65 anos. Mesmo considerando o hipertireoidismo como distúrbio endocrinometabólico associado ao uso de lítio, as mulheres apresentaram maior incidência (3,9%) que os homens (1,8%); sendo que estas apresentaram o efeito em menor tempo (73,3 meses) do que os homens (80 meses). Um outro fator observado foi a presença de anticorpos antitireóide (anti TPO). A taxa desses anticorpos em pacientes sem distúrbios da tireóide foi de 17%, porém, naqueles que apresentaram a taxa foi de 58,3%.

Um outro estudo <sup>(24)</sup>, realizado com 718 indivíduos, sendo que 23 foram excluídos por usarem tiroxina antes de iniciarem uso do lítio. Dos 695 (430 deles, mulheres e 265 homens); 10,4% desenvolveram hipotireoidismo, sendo maior prevalência em mulheres (14%) que em homens (4,5%). Outro fator pertinente observado é a média de tempo de uso até desenvolvimento de hipotireoidismo foi menor nas mulheres (24meses) que em homens (59 meses). A taxa de prevalência para este evento na população geral foi de 3,2%. O valor sérico médio de lítio foi de 0,64mmol/l.

Utilizando-se como variável a idade, um estudo foi realizado com 82 indivíduos entre 5 e 17 anos <sup>(13)</sup>. O propósito do estudo principal era coletar dados sobre a eficácia da combinação de valproato de sódio e lítio a fim de se buscar a remissão dos sintomas nesta população de pacientes. O *end-point* seria após 4 semanas após remissão dos sintomas ou 16 semanas caso o indivíduo não estivesse respondendo bem à terapia. Aqueles que não

toleraram 8 semanas foram excluídos. Ao final do estudo, 20 pacientes tiveram valores de TSH maiores do que 10 U/L (acima deste ponto de corte, fez-se necessária a utilização de hormônio sintético). Estes pacientes foram alocados como grupo 1, enquanto que aqueles que tiveram valores de TSH abaixo deste valor, foram alocados no grupo 2. Níveis séricos de lítio variaram de 0,76mEq/L (Grupo1) e 1,0mEq/L (grupo 2). Não houve diferenças significativas entre gênero, duração da doença, presença de ciclo rápido, psicose, idade e idade de início da doença entre os grupos 1 e 2. Quando se considerou Valproato associado ao lítio como potencial preditor de aumento de TSH, observou-se apenas níveis mais elevados de lítio naqueles que tinham níveis mais elevados de Valproato (85,7µg/mL vs 70,7µg/mL).

A fim de comparar se houve diferença no perfil relacionado ao hipotireoidismo entre pacientes que usaram lítio e aqueles que nunca usaram, foi realizado um estudo <sup>(12)</sup> com pacientes bipolares que nunca usaram lítio e carbamazepina (n=78) e pacientes que usam lítio (n=53). As concentrações de hormônios (T3, T4 e TSH) foram comparadas entre os dois grupos. A taxa de hipotireoidismo foi mais baixa naqueles que não usaram lítio (6,3%-10,8%) do que naqueles que usaram (28%- 32%). Significativas alterações nos três hormônios indicando hipotireoidismo foi observada mesmo em pacientes com doença de longa data, mas com acentuada mania. Naqueles depressivos que não usaram lítio, observou-se que haviam níveis mais baixos de T4; já nos que usavam, maior tempo de doença foi relacionado com maiores níveis de TSH e menores de T3. Duas categorias pareceram apresentar maior probabilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo na vigência do tratamento: mulheres com maior tempo de doença e aqueles com mania grave ou moderada cujos principais representantes são os cicladores rápidos e portadores de mania mista.

Ainda com relação à ciclagem rápida, Gyulai realizou um ensaio clínico utilizando 20 pacientes cicladores rápidos, sem medicação e 20 indivíduos saudáveis <sup>(25)</sup>. A hipótese era de que cicladores rápidos seriam mais sensíveis à exposição ao lítio do que os indivíduos saudáveis (controles). Analisou-se hormônios tireoidianos em todos os participantes. Em seguida, todos foram submetidos à 4 semanas de uso do lítio (obteve-se nível sérico entre 0,7-1,2mEq/L). Repetiram-se os exames em seguida. Observou-se que ambos grupos tiveram aumento nos níveis de TSH. Níveis, porém, maiores foram observados nos pacientes que nos controles (17,8µU/mL vs 11,5µU/mL, respectivamente).

Kupka tentou relacionar a presença de anticorpos em pacientes ambulatoriais com transtorno bipolar, comparando com grupos controle e encontrou maior prevalência de

anticorpo anti-TPO (28%) que nos controles populacional (3,0 – 17,8%) ou psiquiátrico (3,7 – 15,3%)<sup>(26)</sup>. A prevalência de anticorpos foi igual em homens e mulheres, tendo mais ou menos de 45 anos. Estes anticorpos são considerados mais específicos que os anti TGB, sendo preferencialmente ou exclusivamente usados. De maneira geral, neste estudo, homens do grupo controle que representava a população geral tiveram níveis de anticorpos bem menores do que os pacientes do grupo bipolar. Porém, aqueles que nunca usaram lítio, interessantemente, tiveram mais altos níveis de anticorpos (34,3%). A ocorrência de antiTPO em pacientes bipolares não foi relacionada a nenhum estado de humor (depressão, mania/hipomania, ciclagem rápida, etc). De maneira geral, mulheres tiveram maior prevalência de disfunção na tireóide (22%) que os homens (11,6%), mesmo tendo valores de autoanticorpos semelhantes. Pacientes com anti-TPO tiveram maior prevalência de disfunção da tireóide (25%) em comparação com aqueles que não apresentavam estes anticorpos (14,2%) e pacientes tratados com lítio tiveram também maior prevalência nesta disfunção (24,5%) do que os que nunca tinham sido tratados (5,7%). Concluiu-se que auto-imunidade da tireóide e exposição de lítio são dois independentes mas fatores de risco cumulativos para o hipotireoidismo em pacientes com transtorno bipolar e que as mulheres estão em maior risco para hipotireoidismo do que os homens.

Com relação ao **hipertireoidismo**, sabe-se que relatos deste efeito adverso são raros. Dos 40 artigos encontrados, 13 estavam indisponíveis, 8 mostravam o uso desta droga como agente causador do efeito (sendo que 6 eram relatos de caso e os outros dois referiam este efeito após fase prévia de hipotireoidismo). Em contrapartida, 14 artigos referiam uso do lítio como tratamento alternativo contra hipertireoidismo no caso de impossibilidade de uso de medicamentos mais comuns para este fim. Outros 4 não possuíam resumo e o último dava informações gerais sobre o assunto.

Um estudo controlado randomizado, realizado com 350 pessoas, durante o período de 12 – 60 meses, analisou o uso do lítio como adjuvante na radioterapia em pacientes com hipertireoidismo<sup>(16)</sup>. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos de estudo. Em um deles (Grupo controle- GC) foi dado Iodo radioativo, sem lítio. O outro grupo recebeu além do Iodo radioativo, e 300mg de lítio 3 vezes ao dia, por 3 semanas (Grupo lítio- GL), desde que passou a ser-lhes administrado o iodo. A média de radioiodoterapia foi a mesma para ambos os grupos. Carbimazol administrado à totalidade dos pacientes, que no momento da radioterapia estavam na condição de eutireoideos, sendo que medicamento foi suspenso cerca de 72-96h antes da radiação. Todos se submeteram ao exame físico e laboratoriais de função da tireóide.

Os pacientes foram considerados curados quando apresentaram eutireoidismo (persistindo por 12 meses após primeira evidência) ou hipotireoidismo permanente. A taxa de cura após a primeira dose de iodo radioativo foi 68,4% no grupo controle e 68,9% no grupo lítio. Após um ano, as taxas foram 70,5% vs 71,6% para os grupos GC e GL, respectivamente; a taxa de cura ao final do estudo foi 96,7% vs 96,3%, também nesta ordem. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, nem mesmo com relação à retenção de iodo pela glândula. Não foram levadas em consideração diferenças tais como sexo e idade na análise dos resultados. Considerou-se também alguns efeitos colaterais como náuseas, desconforto abdominal, tontura, entre outros como um fator complicador para uso do lítio nestas circunstâncias. Uma outra consideração observada pelos autores foi o uso de medicamentos antitireóide antes do início da radioterapia para todos os pacientes, o que pode ter levado um viés no resultado, podendo esta medida ter tornado iguais os desfechos nos dois grupos.

Um outro estudo, desta vez com 256 pacientes recém diagnosticados, foi realizado <sup>(17)</sup>. Todos foram tratados com metimazol durante 2-3 meses, sendo retirado 15 dias antes do início da radioterapia. Os pacientes foram divididos em 2 grupos: Aqueles com baixa captação de iodo (<30%) (Grupo I); e no segundo grupo, aqueles com captação >30%, que foi o grupo controle (Grupo II). A dose de radiação foi semelhante para cada tipo de doença nos dois grupos. A fim de avaliar o efeito do lítio, adicionalmente, 10 pacientes do grupo controle foram analisados antes e durante tratamento com o lítio. O lítio foi administrado 3 dias antes do início do tratamento com iodo e continuou-se seu uso até o 5º dia. A dose foi calculada e implementada com aumento da captação de iodo radioativo. Em 45% dos pacientes (n= 51) deste grupo foram observados 3 anos após tratamento. No grupo II, também 51 pacientes foram igualmente acompanhados. Um melhor resultado foi observado em pacientes do grupo I após um ano de estudo. O eutireoidismo foi observado em 84% dos casos; hipotireoidismo em 4% e hipertireoidismo em 12%. No grupo controle, 50% eram eutireoidianos, 10% hipotireoidianos e 40% hipertireoidianos. Os resultados no segundo e terceiro ano foram comparáveis em ambos os grupos.

Alguns benefícios têm sido observados quando se utiliza lítio como adjuvante na radioiodoterapia, entre eles, está o aumento na retenção de iodo, rápida estabilização dos hormônios tireoidianos, além da melhora do estado clínico em um ano. Em pacientes com baixa captação de iodo, a utilização do lítio provocou uma melhora nesse processo, sendo que

17% não apresentaram melhora com o uso da droga, o que pode ser justificado pela administração prévia de sobrecarga de iodo nos últimos 8-20 meses em todos estes pacientes.

## VII. DISCUSSÃO

Conforme afirma a literatura, o uso do lítio inibe a liberação de hormônios da tireóide, levando a um aumento compensatório nos níveis de TSH. Um outro mecanismo que explicaria o aumento dos níveis de TSH, seria a estimulação direta das células pelo lítio, como já observado em cultura. Este aumento de TSH, associado a uma inibição da liberação de hormônios da tireóide pelo lítio podem causar hipotireoidismo subclínico ou hipotireoidismo clássico (considerados neste trabalho apenas com a designação de hipotireoidismo) e/ou aumento da glândula com possível mudança na textura da mesma ou ainda necessidade de reposição de hormônios tireóideos.

O hipotireoidismo e outros distúrbios da tireóide foram relacionados com a presença de autoanticorpos, sexo e idade, medicamentos e ciclagem rápida, como possíveis preditores destes efeitos.

Nesta revisão, buscou-se encontrar estes fatores e tentar relacioná-los a uma possível tendência ao hipotireoidismo. Um fato importante a ser observado é que alguns pacientes, na vigência do estudo, foram submetidos ao uso de levotiroxina, sem que houvesse desenvolvimento do hipotireoidismo clássico propriamente dito. Um grupo de pesquisa <sup>(14)</sup> utilizou apenas elevação de títulos isolados de TSH, como medida para a tendência ao hipotireoidismo

Um importante estudo sobre a influência do sexo e da idade nas doenças tireoidianas foi o inquérito Whickham. Este estudo alocou uma amostra aleatória de 2.779 indivíduos no Reino Unido, tendo como objetivo, num *follow-up* de 20 anos, analisar a incidência e história natural de doenças da tireóide. As taxas anuais deste estudo (1,4-1,8%) não diferem da população geral, sendo um pouco maior em mulheres (2%) com idade acima de 45anos. Este dado se assemelha ao encontrado por Bocchetta em sua coorte <sup>(11,20,22)</sup>.

Foi constatado que mulheres que utilizam lítio expressam mais anticorpos autoimunes do que os homens que utilizam a droga, o que se dá de igual semelhante em relação à população geral <sup>(22)</sup>. Alguns autores citam esta variação em torno de (22-28%) <sup>(11,22,26)</sup>, enquanto que para os homens, segundo os mesmo autores, este número não supera os 10%. A incidência anual da presença de autoanticorpos para uma dada população é 1,4-1,8%. O uso do lítio não altera em nada este fato <sup>(20)</sup>.

Alguns autores aventaram a hipótese de que pacientes com distúrbios de humor podem apresentar disfunções variadas de tireóide. Um estudo conduzido com 37 pacientes mostrou que os portadores de transtorno bipolar misto tem níveis de TSH maiores e níveis de T<sub>4</sub> menores que maníacos bipolares <sup>(27)</sup>. Em pacientes com ciclagem rápida e mania, os estudos mostraram a presença de autoanticorpos em número maior que a população geral ou em outros pacientes psiquiátricos <sup>(26)</sup>. Quando expostos ao lítio, os valores de TSH ou disfunção na tireóide são maiores nestes grupos em relação àqueles que não apresentam as mesmas características. Estes pacientes foram considerados, portanto, grupo de risco ao desenvolvimento de disfunção da tireóide quando na vigência do tratamento com lítio <sup>(12,25,26)</sup>.

Dos estudos analisados no presente trabalho, observou-se que a presença de autoanticorpos esteve associada ao hipotireoidismo (ainda que subclínico) ou pelo menos evidências do mesmo, como persistência de níveis elevados de TSH ou necessidade do uso de tiroxina. A incidência, porém, destes anticorpos aumenta com a idade e é mais prevalente no sexo feminino <sup>(22)</sup>. Assim, estes três fatores estiveram sempre relacionados.

Em usuários de lítio, o hipotireoidismo foi encontrado por alguns autores numa prevalência global que variou entre 10,4% <sup>(28)</sup> até a (24% – 32%) <sup>(9,12,13,26)</sup>. Considerando-se a prevalência apenas em mulheres este valor aumenta consideravelmente (37%-41,9%) <sup>(9,10)</sup>, chegando a valores superiores a 50% em mulheres acima de 65anos <sup>(23)</sup>. Essas alterações muitas vezes representam condições crônicas e a sua prevalência, portanto, aumenta com a idade, atingindo, em idosos, as maiores taxas. Consistem, normalmente, em condições benignas, podendo ter grau de comprometimento variável.

O aumento da glândula (bócio) e/ou mudança de sua textura pode ser consequência diretamente ligada a este evento, devido ao estímulo sustentado do hormônio, gerando hipertrofia e hiperplasia da glândula. A infiltração linfocitária também pode justificar estas mudanças em pacientes com autoanticorpos antitireóide, causando hipoecogenicidade. Estudos relacionam estas mudanças, seja no tamanho ou na textura, ao hipotireoidismo ou tendência ao mesmo <sup>(21,28,29)</sup>.

Um outro estudo <sup>(21)</sup> relacionou alteração da glândula ao ato de fumar. O uso do fumo, portanto, deve ser investigado, haja vista particular frequência do hábito em pacientes psiquiátricos.

Recentes evidências indicam que o lítio inibe a função dos linfócitos T-supressores, cujo papel é prevenir a formação descontrolada dos autoanticorpos. Esta influência na atividade celular pode interferir nos mecanismos autoimunes que ocorrem na glândula tireóide, resultando em infiltração linfocitária da mesma. Tal infiltração de linfócitos sob estas condições muda a textura microfolicular do órgão para uma estrutura tissular com difusões hipocogênicas<sup>(9)</sup>. Diante desta evidência, alguns autores<sup>(15,29)</sup> recomendaram a utilização da USG como ferramenta para acompanhamento em pacientes sob risco de desenvolver hipotireoidismo. Porém, deve-se observar que pode haver variação natural de acordo com a endemicidade de cada região.

Medicamentos utilizados com frequência por pacientes psiquiátricos, tais como benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos e anticonvulsivantes não mostraram nenhuma interação relacionada ao lítio capazes de provocar aumento na incidência de hipotireoidismo. Dentre os anticonvulsivantes, inicialmente pensou-se que a carbamazepina (inibidora de TSH) quando associada ao lítio, poderia estar gerando algum efeito na disfunção da tireóide, mas não foi confirmado, já que os valores de T4L e T3L foram considerados normais durante o uso<sup>(22)</sup>. Valproato de sódio foi exceção a esta evidência, pois, quando utilizado em associação com o lítio, foi considerado fator de risco e preditor para desenvolvimento de disfunção tireóidea<sup>(13)</sup>.

A disfunção da tireóide induzida pelo lítio pode não envolver apenas efeitos diretos sobre a tireóide em si, mas também envolver exacerbação de uma tireoidite autoimune subjacente indolente, possivelmente por causar mudanças de subpopulações de linfócitos T. Não obstante, alguns autores<sup>(18,29)</sup> questionaram o fato de a própria medicação desencadear efeito autoimune, porém, na sua coorte, 2 anos depois desta hipótese, Bocchetta<sup>(20)</sup> não comprovou associação, chegando a constatar no seguimento de sua coorte em dois anos, seis, dez e quinze anos de seguimento, que a ocorrência de autoanticorpos encontrada não difere da população geral<sup>(11,20-22)</sup>, variando entre 1,5- 2%. O que foi observado nos estudos muito se assemelha ao estudo Whickham.

Casos de hipertireoidismo ou câncer em pacientes na vigência do tratamento com lítio foram considerados raros, sendo encontrado apenas um caso de cada um dos eventos numa coorte de quinze anos. Entretanto, desde que a aspiração por agulha fina não foi feita de forma sistemática, compreende-se que casos de câncer podem ter sido subnotificados<sup>(11)</sup>.

Detecções seriadas de TSH, hormônios livres e anticorpos autoimunes contra a tireóide devem ser realizados para o acompanhamento dos pacientes que utilizam lítio a fim de avaliar a existência de efeitos adversos e seu devido manejo.

A suplementação hormonal com tiroxina pode ser utilizada como alternativa para manejo dos efeitos adversos causados pelo lítio. O T4 é mais utilizado que o T3 devido à maior estabilidade. Obviamente, a titulação deve ser cuidadosa para que não haja supressão de TSH. Além disso, alguns trabalhos referem que a suplementação hormonal pode ser benéfica para alguns casos de transtorno bipolar, especialmente aqueles casos refratários ao tratamento convencional <sup>(30)</sup>.

A ausência de um grupo controle limitou resultados de alguns estudos, já que existem relatos de disfunções da tireóide em pacientes psiquiátricos independente da exposição ao lítio <sup>(26)</sup>.

## VIII. CONCLUSÕES

1. O uso do lítio está relacionado à disfunções da tireóide, especialmente ao hipotireoidismo. A presença de preditores favorece ainda mais a tendência ao desenvolvimento deste efeito.
2. Mulheres, especialmente em idade acima de 45 anos; portadores de doença tireóidea subjacente, cicladores rápidos e usuários crônicos de determinados tipos de medicamentos apresentam maior tendência ao hipotireoidismo.
3. A incidência de autoanticorpos contra a tireóide em usuários de lítio, não excede a da população geral.
4. A prevalência de hipotireoidismo está relacionada à presença de anticorpos antitireóide.
5. A prevalência de autoanticorpos antitireoidianos é mais comum em mulheres, especialmente aquelas que tem mais de 45anos. Sendo assim, o hipotireoidismo na vigência do uso do lítio é mais comum nestas mulheres.
6. Cicladores rápidos mostraram tendência à presença de autoanticorpos antitireóide mais que a população geral.
7. Desenvolvimento de hipertireoidismo e malignidade em pacientes que usam lítio são raros.
8. A realização da triagem (por métodos laboratoriais e de imagem) deve ser feita nos pacientes antes do tratamento.
9. O acompanhamento sistemático de todos os pacientes pelos métodos citados, especialmente os que tem predisposição, é condição indispensável na vigência do tratamento com lítio, e deve ser realizado, pelo menos a cada 6 (seis) meses.
10. Para os idosos, recomenda-se cuidadosa abordagem terapêutica e acompanhamento rigoroso do tratamento específico para minimizar as alterações tireoidianas induzidas por drogas comuns na prática clínica.

11. O tratamento do hipotireoidismo associado a lítio ou outros tratamentos com drogas psicotrópicas é muitas vezes gerido de forma conservadora, reduzindo a dosagem, ou usando agentes alternativos com semelhantes ações psicotrópicas.
12. Se houver indicação clínica para continuação do tratamento com lítio, a suplementação de hormônio da tireóide pode ser apropriada.
13. A utilização do lítio como alternativa quando não se puder lançar mão de medicamentos mais comuns no tratamento de hipertireoidismo, deve ser considerado, porém, carece ainda de muitos estudos referentes a este assunto.
14. Estudos de hipertireoidismo durante o uso de lítio precisam ser aprofundados, levando em consideração inclusive os possíveis preditores da resposta ao medicamento.

## IX. SUMMARY

**INTRODUCTION:** Lithium carbonate has been widely used in clinical practice as a mood regulator, especially in the treatment of bipolar disorder. This therapy, however, has been associated with adverse effects, especially endocrine and metabolic. Among them, hypothyroidism is one of the most important and prevalent. Compensatory mechanisms may be present against this effect, however, when risk factors (predictors) are present, these mechanisms may be reduced or suppressed, leading to laboratory or clinical manifestations of hypothyroidism. Prior knowledge of the adverse effects and their main predictors allow the attending physician screening patients who have an increased likelihood of developing these effects, seeking the systematic monitoring of the same and offering to the patient appropriate management when necessary. **OBJECTIVE:** To systematically review the literature about hypothyroidism and its predictors in patients using lithium. **METHODS:** Articles were searched in MEDLINE (PubMed), SciELO, LILACS, BIREME and website Periódicos Capes using descriptors related to the topic. A total of 136 articles were found, of which 116 were excluded due to duplication, unavailability of full text or context not relevant. Other five articles were selected for their relevance despite not having been generated by the electronic data bases. Twenty- five articles were used. **RESULTS:** The results of the articles showed a higher prevalence of hypothyroidism in female lithium users, aged over 45 years and who present autoantibodies related to thyroid. These factors are considered predictors of adverse response to drug use. **CONCLUSION:** Female patients, patients who have antithyroid autoantibodies or who are aged above 45 years have greater predisposition to develop hypothyroidism secondary to the use of lithium. Laboratory and imaging tests are recommended as tools in the prevention and screening of possible effects. The administration of synthetic hormones should be considered.

**Keywords:** 1. Lithium. 2. Hypothyroidism. 3. Risk Factors

## X. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. José P, Teixeira R. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. 2006;28(2):186–96.
2. Goodman L, Sanford L, Gilman A, Brunton L. As Bases farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman. 12th ed. 2012. p. 444–55.
3. Sena E, Oliveira I, Scippa A, Quarantini L. Psicofarmacologia Clínica. 3rd ed. 2011.
4. Giusti CF, Amorim SR, Guerra R a, Portes ES. Endocrine disturbances related to the use of lithium. Arq Bras Endocrinol Metab. 2012 Apr;56(3):153–8.
5. Silva P. Farmacologia. 7a Edição.
6. Livingstone C, Rampes H. Lithium: a review of its metabolic adverse effects. J. Psychopharmacol. 2006 May;20(3):347–55.
7. Martins HS. Emergências Clínicas: Uma Abordagem Prática. 2012.
8. Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B. FISILOGIA. 5a ed. 2004.
9. Botton SR, Beck ST, Botton BR, Noal M, Bem AF De. Frequência de hipotireoidismo em pacientes com dis- túrbio bipolar tratados com carbonato de lítio Frequency of hypothyroidism in patients with bipolar disorder treated with lithium. 2008;40(3):225–7.
10. Henry C. Lithium side-effects and predictors of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. J. Psychiatry Neurosci. 2002 Mar;27(2):104–7.
11. Bocchetta a, Cocco F, Velluzzi F, Del Zompo M, Mariotti S, Loviselli a. Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients. J. Endocrinol. Invest. 2007. p. 363–6.
12. Zhang Z-J, Qiang Li, Kang W-H, Tan Q-R, Gao C-G, Zhang F-G, et al. Differences in hypothyroidism between lithium-free and -treated patients with bipolar disorders. Life Sci. 2006 Jan 11;78(7):771–6.
13. Gracious BL, Findling RL, Seman C, Youngstrom EA, Demeter CA, Calabrese JR. Elevated Thyrotropin in Bipolar Youths Prescribed Both Lithium and Divalproex Sodium. J AM ACAD CHILD ADOLESC. 2004;(February):215–20.
14. Baptista T, Lacruz A, de Mendoza S, Guillén M, Burguera J, de Burguera M, et al. Endocrine effects of lithium carbonate in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2000;24(1): 1-1.
15. Loviselli a, Bocchetta a, Mossa P, Velluzzi F, Bernardi F, del Zompo M, et al. Value of thyroid echography in the long-term follow-up of lithium-treated patients. Neuropsychobiology. 1997. p. 37–41.
16. Bal CS, Kumar A, Pandey RM. A randomized controlled trial to evaluate the adjuvant effect of lithium on radioiodine treatment of hyperthyroidism. Thyroid. 2002 May;12(5):399–405.

17. Płazińska MT, Królicki L, Bąk M. Lithium carbonate pre-treatment in <sup>131</sup>I therapy of hyperthyroidism. *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* 2011 Jan;14(1):3–8.
18. Bocchetta a, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli a, Velluzzi F, Martino E, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991. p. 193–8.
19. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health.* 2006 Jan;2:23.
20. Bocchetta a, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli a, Velluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr. Scand.* 1992. p. 38–41.
21. Bocchetta a, Cherchi a, Loviselli a, Mossa P, Velluzzi F, Derai R, et al. Six-year follow-up of thyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1996. p. 45–8.
22. Bocchetta a, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli a. Ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001 Dec;21(6):594–8.
23. Kirov G, Tredget J, John R, Owen MJ, Lazarus JH. A cross-sectional and a prospective study of thyroid disorders in lithium-treated patients. *J. Affect. Disord.* 2005 Aug;87(2-3):313–7.
24. Jonhston A, Eagles J. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors.pdf. 1999. p. 336–9.
25. Gyulai L, Bauer M, Bauer MS, García-España F, Cnaan A, Whybrow PC. Thyroid hypofunction in patients with rapid-cycling bipolar disorder after lithium challenge. *Biol. Psychiatry.* 2003 May;53(10):899–905.
26. Kupka R, Nolen W. High rate of autoimmune thyroiditis in bipolar disorder: lack of association with lithium exposure. *Biol. Psychiatry.* 2002;51(4):305–11.
27. Chang KD, Keck PE, Stanton SP, McElroy SL, Strakowski SM, Geraciotti TD. Differences in thyroid function between bipolar manic and mixed states. *Biol. Psychiatry. Society of Biological Psychiatry;* 1998 May;43(10):730–3.
28. Nieves P, Ezquiaga E. Efectos tiroideos inducidos por el tratamiento con litio en pacientes con trastornos afectivos. 2013;10(4):116–8.
29. Schiemann U, Hengst K. Thyroid echogenicity in manic-depressive patients receiving lithium therapy. *J. Affect. Disord.* 2002 Jun;70(1):85–90.
30. Ramasubbu R. Thyroid hormone treatment for lithium - induced thyroid dysfunction in mood patient. *J. Psychiatry Neurosci.* 2003;28(2):2002–3.