

## Freqüência de hipotireoidismo em pacientes com distúrbio bipolar tratados com carbonato de lítio

### Frequency of hypothyroidism in patients with bipolar disorder treated with lithium

Salimara Rampelotto Botton<sup>1</sup> e Andreza Fabro de Bem<sup>2</sup>

**Resumo:** O carbonato de lítio é um estabilizador do humor usado no tratamento de pacientes portadores de Transtorno Bipolar do Humor. A influência do carbonato de lítio no eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide pode trazer consequências sérias aos usuários dessa droga, pois um dos seus efeitos colaterais é a inibição da função da tireóide com prevalência do Hipotireoidismo sintomático e Hipotireoidismo subclínico nos pacientes. Com o intuito de verificar a prevalência de hipotireoidismo em pacientes com Distúrbio Bipolar tratado com carbonato de lítio, foram revisados prontuários de 62 pacientes adultos, que consultaram no Ambulatório de Distúrbio Bipolar do Hospital Universitário de Santa Maria entre janeiro de 1973 e julho de 2003. A amostra foi constituída por 23 homens e 31 mulheres sendo 8 excluídos por falta de dados ou apresentarem outro tipo de diagnóstico. Observamos que a prevalência do desenvolvimento do hipotireoidismo foi maior entre as mulheres (41,9%) do que nos homens (21,7%) portanto, as mulheres foram mais susceptíveis ao desenvolvimento do hipotireoidismo do que os homens. A determinação dos hormônios da tireóide antes e durante o uso do carbonato de lítio é de fundamental importância no monitoramento das complicações causadas pelas alterações dos hormônios da tireóide.

**Palavras Chaves:** Distúrbio bipolar, doença da tireóide, hipotireoidismo, lítio.

**Abstract:** Lithium is a mood stabilizer used to treat patients with bipolar mood disorder. The influence of lithium in the hypothalamus–pituitary–thyroid (HPT) axis can bring serious consequences to the users of this drug because one of its collateral effects is the inhibition of thyroid function with prevalence of symptomatic hypothyroidism and subclinical hypothyroidism in patients. Sixty-two notes of adult patients that consulted in the Ambulatory of Bipolar Disorders at University Hospital of Santa Maria were reviewed between January 1973 and July 2003 in order to verify the prevalence of hypothyroidism in patients with bipolar disorder treated with lithium. The sample had 23 men and 31 women. Eight patients were excluded because of the lack of data or because they have presented another type of diagnostic. We observed that the prevalence to develop hypothyroidism in patients using lithium was bigger in women (41,9%) than in men (21,7%). Therefore women were more susceptible to develop hypothyroidism than men. Thyroid hormones determination before and during lithium treatment is really important to the control of complications caused by thyroid hormones alterations.

**Key Words:** Bipolar disorder, thyroid antibodies, hypothyroidism, lithium.

---

<sup>1</sup> Farmacêutica Bioquímica - Aluna do Curso de Especialização em Laboratório Clínico II –

<sup>2</sup> Professora de Bioquímica Clínica - Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas – Universidade Federal de Santa Maria - RS

## 1. Introdução

A depressão é o componente central da desordem afetiva bipolar. Existem três hipóteses para a etiologia da doença: hormonal, neuroquímica e genética. A característica essencial do transtorno bipolar do humor é a ocorrência de um episódio maníaco distinto. Todavia, a maioria dos indivíduos podem desenvolver eventuais episódios depressivos (Oliveira e Lima, 1996).

A utilização do lítio foi primeiramente descrita em 1981 por Montigny e colaboradores, e desde então tem sido recomendada como estratégia de primeira escolha para pacientes com desordens bipolares (Bauer et al., 2002).

O lítio é absorvido por via oral de forma rápida e completa. O lítio não se une às proteínas plasmáticas nem é metabolizado, e elimina-se 95% de forma inalterada pelo rim. A eliminação é inicialmente rápida e, após tratamento prolongado, torna-se mais lenta. Na forma ativa o lítio pode ser reabsorvido 80% no túbulo proximal. A velocidade de excreção diminui com o aumento da idade. No início do tratamento a meia vida é bifásica, a concentração sérica diminui com rapidez durante 5 a 6 horas iniciais, seguida de uma diminuição gradual durante as 24 horas seguintes. O início de sua ação terapêutica pode demorar de 1 a 3 semanas (Goodman et al., 2003).

A influência do Carbonato de Lítio no eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireóide pode trazer conseqüências sérias aos usuários dessa droga, pois um dos efeitos colaterais é a inibição da função da tireóide, com prevalência do Hipotireoidismo sintomático em 3-5% (Berens et al, 1970 ; Albrecht & Hopf, 1982) e Hipotireoidismo subclínico em 21% dos pacientes ( Perrild et al, 1990 ). O lítio reduz a liberação de hormônios tireóideos (T3, T4) e aumenta a regulação basal, na qual o hormônio liberador de tireotropina (TRH) estimula a liberação do hormônio estimulador da tireóide (TSH). Alguns autores detectaram anticorpos tireoglobulina (TAB) e peroxidase (TPO) em pacientes tratados com lítio. (Leroy et al., 1988 ; Bocchetta et al., 1991). Existe uma ampla variação entre os estudos que tratam da prevalência de anticorpos tireoideanos, sendo encontrados valores

entre 7,8% (Sigman et al., 1984) a 48,7% (Lazarus et al., 1986) dependendo da população estudada.

Ainda não está bem estabelecido o papel do lítio na etiologia do hipotireoidismo desenvolvido nos pacientes com doença bipolar (Bauer et al, 2001). Kupka e colaboradores (2002) sugeriram que o tratamento com lítio não foi relacionado com a etiologia da tireóide autoimune. Todavia, quando tratados com lítio os pacientes bipolares apresentam maior risco ao desenvolvimento do hipotireoidismo (Kleiner et al., 1999). Também é sugerido que o lítio induza a exacerbação da predisposição à tireoidite de Hashimoto autoimune por imunomodulação ( Myerts et al., 1985 ).

Estudos recentes feitos por Cole e colaboradores (2002), demonstraram evidências que efetivamente pacientes doentes são sensíveis a variações na função da tireóide. Baixos níveis de T3 e T4 e altos valores de TSH são associados significativamente com baixa resposta ao tratamento durante fase aguda de depressões.

O acompanhamento com dosagens bioquímicas, através de análise quantitativa dos hormônios TSH, T3, T4 ou T4L, permitem que os pacientes sejam encaminhados ao endocrinologista, caso ocorra uma modificação nos níveis desses hormônios.

O presente trabalho procurou verificar a prevalência do desenvolvimento do hipotireoidismo nos pacientes submetidos ao tratamento com carbonato de lítio do Ambulatório de Distúrbio Bipolar do Hospital Universitário de Santa Maria.

## **2. Materiais e Métodos**

### **2.1. Casuística**

Um estudo retrospectivo foi realizado através da investigação de prontuários de 62 indivíduos (38 do sexo feminino e 24 do sexo masculino), do Ambulatório de Distúrbio Bipolar do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), os quais fizeram uso de carbonato de lítio e tiveram determinados os níveis dos

hormônios tireoidianos no período de janeiro de 1973 a julho de 2003. A idade dos indivíduos variou entre 17 e 83 anos.

## **2.2. Metodologia**

Os testes sorológicos foram realizados através de métodos automatizados disponíveis no Laboratório Central do HUSM. A determinação de TSH, T3, T4, T4L, foi realizado pelo método de imunoenensaio por quimioluminescência (CLIA), pelo aparelho IMMULITE da DPC (Diagnostic Products Corporation). Alterações nestas dosagens foram consideradas como indicativo de inibição das funções da tireóide.

Para a caracterização dos indivíduos como hipotireoideos foram observados os valores de T3, T4 ou T4L abaixo dos intervalos de referência (T3: 0,81- 1,90 ng/dL; T4: 4,9-12,0 µg/dL; T4L: 0,7-1,85 ng/mL), juntamente com o aumento dos níveis do TSH acima dos valores de referência (TSH: 0,4 – 4,5 µIU/mL), bem como as considerações clínicas anotadas nos prontuários. Para a caracterização dos indivíduos como hipotireoideos foram observados os valores de T3, T4 ou T4L abaixo dos intervalos de referência (T3: 0,81- 1,90 ng/dL; T4: 4,9-12,0 µg/dL; T4L: 0,7-1,85 ng/mL), juntamente com o aumento dos níveis do TSH acima dos valores de referência (TSH: 0,4 – 4,5 µIU/mL), bem como as considerações clínicas anotadas nos prontuários.

Os níveis sorológicos de lítio foram determinados por metodologia de eletrodos íon-seletivo. A terapia com carbonato de lítio é monitorada através de dosagens sorológicas. As concentrações sanguíneas do lítio, em adultos devem estar entre 0,7 e 1,4 mEq/L e em idosos entre 0,1 e 0,2 mEq/L.

Dos 62 casos analisados, 8 pacientes foram excluídos do estudo (7 do sexo feminino e 1 do masculino), onde 2 deste por insuficiência de dados e o restante por apresentarem hipertireoidismo.

## **3. Resultados**

Análise criteriosa dos dados clínicos e laboratoriais contidos nos prontuários demonstraram diferenças nas manifestações tireoidianas entre homens e

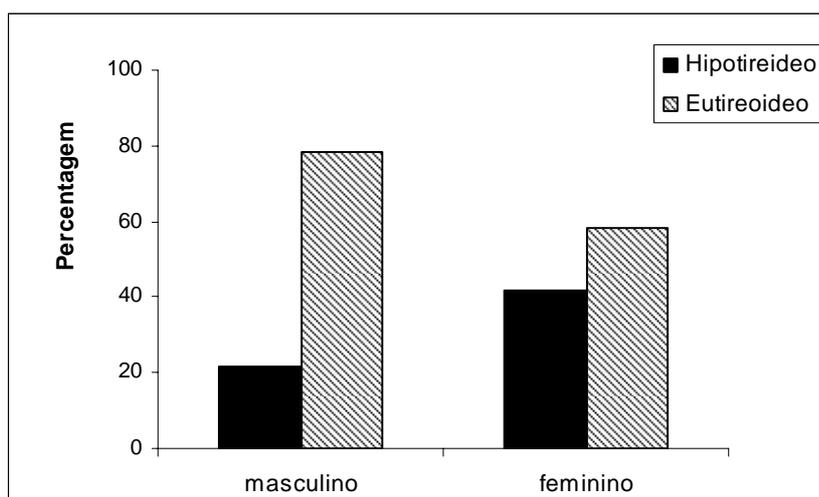
mulheres (Tabela I). A proporção de mulheres que desenvolveram hipotireoidismo com a terapia com carbonato de lítio foi de 41,9%, enquanto entre os homens esta proporção foi reduzida à metade (21,7%). Todavia 58,1% das mulheres e 78,3% dos homens não demonstraram alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos com o uso do carbonato de lítio (Figura 1). A proporção de hipotireoidismo na totalidade dos pacientes com distúrbio bipolar estudados, foi de 33,3%.

O tempo de exposição ao carbonato de lítio não teve relação com o desenvolvimento das alterações tireoidianas. Entretanto os indivíduos com mais de 50 anos no momento do diagnóstico do distúrbio bipolar e conseqüente início da terapia com o lítio, desenvolveram hipotireoidismo mais rápido que os indivíduos mais novos. (Figura 2).

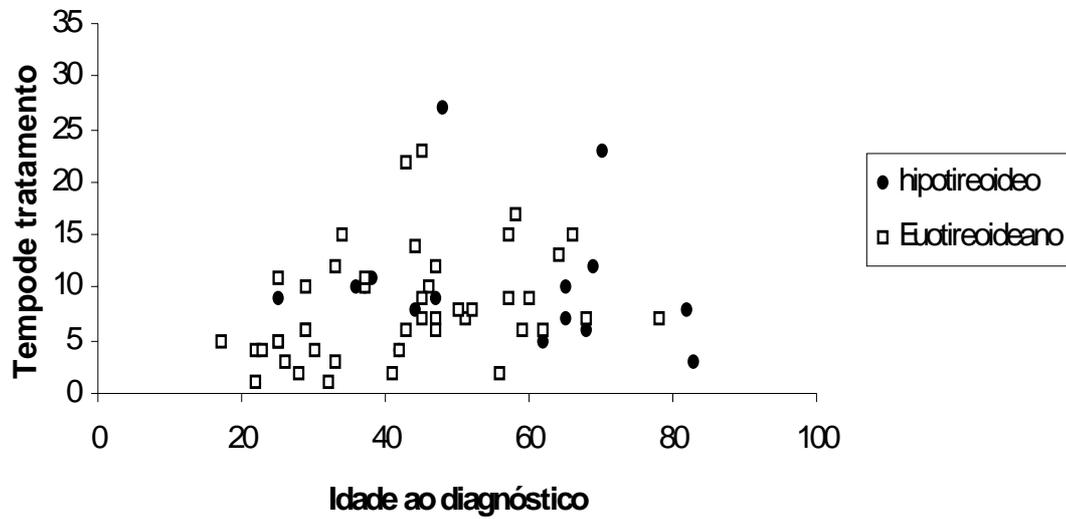
O tempo médio para o desenvolvimento do hipotireoidismo após o início da terapia com lítio foi em média 7 anos para ambos os sexos (Figura 3).

**Tabela I:** Frequência do Hipotireoidismo em pacientes tratados com carbonato de lítio segundo o sexo.

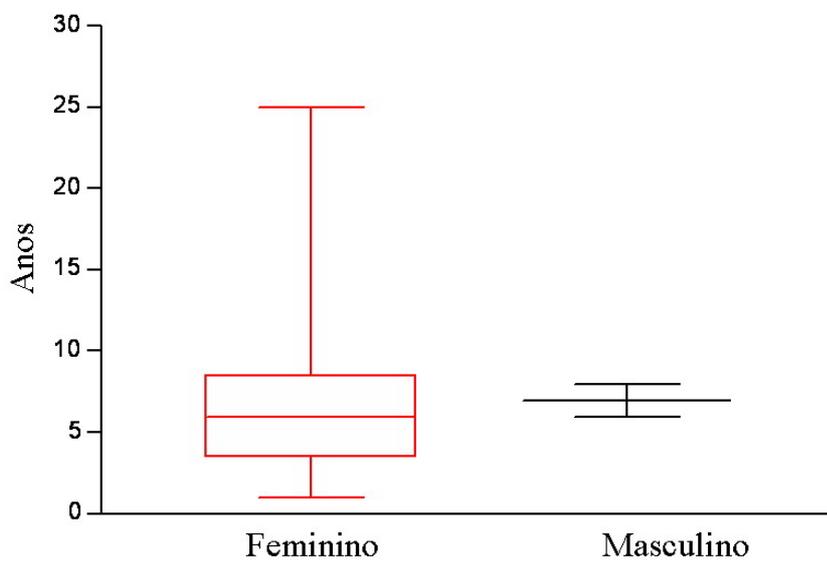
Sexo	Hipotireoideo	Eutireoideo	Total
Feminino	13 (41,9%)	18 (58,1%)	31
Masculino	05 (21,7%)	18 (78,3%)	23
Total	18 (33,3%)	36 (66,7%)	54



**Figura 1:** Prevalência em porcentagem das doenças tireoidianas de acordo com o sexo dos indivíduos analisados



**Figura 2:** Tempo de tratamento (anos) com carbonato de lítio e idade no momento da dosagem dos hormônios tireoideanos.



**Figura 3:** Tempo médio (anos) para desenvolvimento das alterações tireoidianas.

### **3. Discussão**

Juntamente com os efeitos terapêuticos do tratamento de pacientes com distúrbio bipolar, o carbonato de lítio pode levar ao hipotireoidismo sintomático ou subclínico, provavelmente devido à indução da tireoidite autoimune com níveis aumentados de anticorpos tireoideanos, (Albrecht and Hopf, 1982; Smigan et al., 1984; Bocchetta et al., 1991).

Recentes evidências indicam que o lítio inibe a função dos linfócitos T-supressores, cujo papel é prevenir a formação descontrolada dos anticorpos contra antígenos produzidos pelo próprio indivíduo. Esta influência na atividade celular pode interferir nos mecanismos autoimunes na glândula tireóide. Com infiltração de linfócitos sob tais condições, a textura microfoliar do órgão pode mudar para uma estrutura tissular com difusões hipogênicas, como observado em pacientes com doença de Graves (Becker et al, 1989; Schiemann et al, 1999) e tireoidite de Hashimoto (Espinase et al., 1980; Hayashi et al., 1985, 1986; Gutenknust et al., 1989; Marcocci et al., 1991).

Como já se esperava, nossos dados comprovaram que pacientes que receberam terapia com lítio, desenvolvem hipotireoidismo sintomático ou subclínico, independente do tempo de uso dessa medicação provavelmente devido à inibição do hormônio regulador com compensatório aumento da regulação do TSH. Os resultados desse estudo refletem os achados de outros pesquisadores, (Bocchetta et al, 1991; Kupka et al,2002; Bschor et al,2003) os quais também observaram a diminuição da secreção dos hormônios tireoidianos pelo sistema HPT (hipotalâmo-hipófise tireóide) durante a terapia com carbonato de lítio.

Estudos de acompanhamento da terapia com carbonato de lítio por 6 e 10 anos (Bocchetta et al.,1996 e 1999) demonstraram a possível indução de anticorpos tireoideanos pelo lítio. Da mesma forma Kupka e colaboradores (2002), demonstraram que pacientes com desordem bipolar tiveram uma maior prevalência ao aumento dos anticorpos tireóidianos, sendo as mulheres mais afetadas a essas falhas da tireóide. A alta imunidade da tireóide e a exposição do

lítio foram dois fatores de risco independentes, mas cumulativos para o desenvolvimento do hipotireoidismo nos pacientes com desordem bipolar, e as mulheres apresentaram mais riscos para hipotireoidismo do que homens.

Os resultados deste estudo demonstraram que o tratamento de pacientes com desordens afetivas com carbonato de lítio induziu o hipotireoidismo em 33,3% do total dos casos analisados, sendo as mulheres mais susceptíveis ao desenvolvimento do hipotireoidismo (41,9%) do que os homens (21,7%). A determinação dos hormônios da tireóide antes e durante o uso do carbonato de lítio é de fundamental importância no monitoramento das complicações causadas pelas alterações dos hormônios da tireóide.

#### **4. Referências Bibliográficas**

Albrecht, J.; Hopf, U. Humoral autoimmune phenomena under long-term treatment with lithium with special regard to thyroïdal autoantibodies. *Klin. Wochenschr.* 1982; 60: 1501–4.

Bauer, M.; Whybrow, P.C. Thyroid hormone, neural tissue and mood modulation. *World Biol Psychiatry.* 2001; 2:57-67.

Bauer, M.; Whybrow, P.C.; Angst, J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (MFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, Part 1: acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World Biol Psychiatr.* 2002; 3:5-43.

Becker, W.; Frank, R.; Börner, W. Bedeutung einer quantitativen Grauwertanalyse des Sonogramms bei 'diffusen' Erkrankungen der Schilddrüse. *Fortschr. Röntgenstr.* 1989; 150, 66-71.

Berens, S.C.; Bernstein, R.S.; Robbins, J. et al. Antithyroid effects of lithium. *J. Clin. Invest.* 1970; 49: 1357–67.

Bocchetta, A.; Ardau, R.; Burrai, C. et al. Ten-year follow-up of lithium patients with special reference to thyroid function [poster abstract]. *Bipolar Disord* 1. 1999; (suppl 1) :25.

Bocchetta, A.; Bernardi, F.; Pedditzi, M. et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr. Scand.* 1991; 83: 193–8.

Bocchetta, A.; Cherchi, A.; Loviselli, A. et al. Six-year follow-up of thyroid function during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1996; 94:45-48.

Bschor, L.E.; Baethge, C.; Adli, M. et al. Hypothalamic-pituitary-thyroid system activity during lithium augmentation therapy in patients with unipolar major depression. *Psychiatry Neurosci.* 2003; 28 (3):210-6. Cole, D.P.; Thase, M.E.; Mallinger, A.G. et al. Slower treatment response in bipolar depression predicted by lower pretreatment thyroid function. *Am J Psychiatry.* 2002;159:116-21.

Espinasse, P.; Espinasse, D., Estour, B. et al. Echography in thyroiditis. *Ultrasonics.* 1980; 1, 345-352.

Goodman, A.; Hardman, J. G.; Limbird, L. E. *The Pharmacological Basis of Therapeutics: Goodman & Gilman.* 10<sup>a</sup> edição, McGraw-Hill Interamericana do Brasil: São Paulo, 2003.

Gutenkust, R.; Hafermann, W.; Mansky, T. et al. Ultrasonography related to clinical and laboratory findings in lymphocytic thyroiditis. *Acta Endocrinol.* 1989;121, 129-135. Hayashi, N.; Tamaki, N.; Konishi, J. et al. Sonography of Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Ultrasound.* 1986; 14, 123-126.

Hayashi, Y.; Tamai, H.; Fukata, S. et al. A long term clinical, immunological, and histological follow-up study of patients with goitrous chronic lymphocytic thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985; 61, 1172-1178.

Kleiner, J.; Altshuler, L.; Hendrick, V. et al. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: Review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry.* 1999; 60:249-255.

Kupka, R.W.; Nolen, W. A; Post, R. M. et al. High Rate of Autoimmune Thyroiditis in Bipolar Disorder: Lack of Association with Lithium Exposure. *Biological Psychiatry.* 2002; 51:305-311.

Lazarus, J.H.; McGregor, A.M.; Ludgate, M. et al. Effect of lithium carbonate therapy on thyroid immune status in manic depressive patients: A prospective study. *J. Affect. Disord.* 1986; 11; 155-160.

Leroy, M. C.; Villeneuve, A.; Lajeunesse, C. Lithium, thyroid function and antithyroid antibodies. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 1988; 12(4); 483-90.

Marcocci, C.; Vitti, P.; Cetani, F. et al. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991; 72, 209-213.

Montigny, C.; Grunberg, F.; Mayer, A.; Deschenes JP. Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *Br J Psychiatry.* 1981;138:252-6.

Myerts, D.H.; Carter, R. A.; Burns B.H. et al. A prospective study of the effects of lithium on thyroid function and on the prevalence of antithyroid antibodies. *Psychol Med.*1985; 15:55-61.

Oliveira, I. R.; Lima, M. S. Transtornos bipolares In: *Rotinas em Psiquiatria*, Porto Alegre: Artes Médicas.1996; p. 153.

Perrild, H.; Hegedus, L.; Baastrup, P.C. et al. Thyroid function and ultrasonically determined thyroid size in patients receiving long-term lithium treatment. *Am. J. Psychiatry.* 1990;147 (11), 1518-1521.

Schiemann, U.; Gellner, R.; Riemann, B. et al. Standardized grey scale ultrasonography in Graves' disease:correlation to autoimmune activity. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 141, 332-336.

Smigan, L.; Wahlin, A.; Jacobsson, L. et al. Lithium therapy and thyroid function test. Aprospective study. *Neuropsychobiol.* 1984; 11: 39-43.