



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS
GRADUAÇÃO EM MEDICINA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DO CURSO - MEDICINA

TÍTULO:
REPERCUSSÕES RENAIS E TIREOIDIANAS DO USO CRÔNICO DE LÍTIO: RELATO
DE CASO

AUTOR:
Wagner Lopes Pedro da Silva
Matrícula 10922433
ORIENTADOR:
Prof. José Givaldo Melquiades de Medeiros

João Pessoa/2015

DESCRITORES (DeCs)

Transtorno Bipolar (D001714); Carbonato de Lítio (D016651); Insuficiência Renal Crônica (D051436); Hipotireoidismo (D007037)

PALAVRAS-CHAVE:

Transtorno Bipolar; Carbonato de Lítio; Insuficiência Renal Crônica; Hipotireoidismo

KEY WORDS:

Bipolar Disorder; Lithium Carbonate; Chronic Renal Insufficiency; Hypothyroidism

RESUMO:

Objetivos: documentar caso clínico que demonstra repercussões renais e tireoidianas do uso crônico de carbonato de lítio.

Descrição do caso: mulher, 55 anos, fez uso de carbonato de lítio por 23 anos para tratamento de Transtorno Afetivo Bipolar. Após 5 anos de tratamento, evoluiu com hipotireoidismo, bem controlado com levotiroxina. Depois de 23 anos, foi diagnosticada insuficiência renal crônica. O lítio foi suspenso e substituído por divalproato de sódio, com adequado controle do Transtorno Afetivo Bipolar. A princípio houve piora da função renal, com posterior estabilização clínica.

Conclusões: o trabalho demonstra possíveis complicações do tratamento com carbonato de lítio, e ressalta a importância do rastreio de complicações tireoidianas e renais em todos os pacientes tratados cronicamente com lítio.

ABSTRACT:

Aims: documentation of a clinical case that presents renal and thyroidian repercussions of chronic lithium usage.

Case description: woman, 55 years old, used lithium carbonate for 23 years as treatment for Bipolar Affective Disorder. After 5 years of treatment, evolved with hypothyroidism, managed with levothyroxine. After 23 years, was diagnosed chronic renal insufficiency. The lithium was suspended and replaced with sodium divalproate, with adequate control of the Bipolar Affective Disorder. At first, there was worsening of the renal function, with posterior clinical stabilization.

Conclusions: the article demonstrates possible complications from treatment with lithium carbonate, and highlights the importance of screening thyroidian and renal complications in all patients chronically treated with lithium.

TEXTO

1) INTRODUÇÃO

O carbonato de lítio teve sua eficácia no tratamento de mania testada em 1949, quando John Cade publicou seu trabalho em que demonstrava a ação terapêutica do lítio, sendo a primeira medicação desenvolvida para controle do Transtorno Afetivo Bipolar (TAB). Porém, já alertava quanto à necessidade de monitoração dos sintomas de toxicidade[1].

Seu alerta foi comprovado por mortes por intoxicação, que ocorreram em pacientes portadores de insuficiência cardíaca e hipertensão, e que fizeram uso de sais de lítio em substituição ao sal de cozinha [2]. Devido a isso, a droga foi retirada do mercado norte-americano pela *Food and Drug Administration (FDA)* no mesmo ano, voltando a ser comercializada para o tratamento de mania, naquele país, somente em 1970 [2].

Nos dias atuais, o carbonato de lítio continua sendo uma opção terapêutica de primeira linha para tratamento do TAB [3]. Possui várias indicações, como no tratamento dos quadros de mania aguda, depressão bipolar e profilaxia de mania, depressão e comportamento suicida[4], além de ter ação como estabilizador do humor em portadores de Transtorno Esquizoafetivo, especialmente o subtipo bipolar[5]. Pode ser usado no tratamento de outros transtornos mentais, como depressão unipolar e nos sintomas afetivos e de humor da esquizofrenia[4], possui efeitos protetores contra neurotoxicidade e apoptose neuronal, e estimula a neurogênese[6,7].

A introdução do lítio no arsenal terapêutico pode ser considerado o mais importante avanço na prevenção de suicídio em bipolares e portadores de outros transtornos depressivos[8].

Apresenta, no entanto, como fator negativo, uma estreita faixa terapêutica, com níveis

séricos entre 0,8 e 1,2 mEq/L [9]. Os efeitos tóxicos, principalmente no uso prolongado, podem incluir redução na capacidade de concentração urinária e da função renal, diabetes insipidus nefrogênico, acidose tubular renal, síndrome nefrótica, falência renal, hipotireoidismo, hipertireoidismo, bócio tireoidiano, tireoidite crônica autoimune, hiperparatireoidismo e malformações congênitas [10,11], e pode causar abortos e partos pré-terms quando usado no primeiro semestre de gestação [12].

2) RELATO DO CASO

O presente caso ocorreu em uma mulher de 55 anos, parda, que fez uso de lítio durante 23 anos, para tratamento de TAB.

A enfermidade teve início há cerca de 25 anos. Na época, foi estabilizada com biperideno, clorpromazina e diazepam. Houve melhora do sono, sendo suspenso o benzodiazepínico. Após 1 ano, foram substituídos biperideno e clorpromazina pela carbamazepina. Foi bem controlada por 7 meses com o anticonvulsivante. Na terceira gestação, há 23 anos, houve intensificação dos sintomas, sendo tratada com haloperidol. Após o parto, introduziu-se o carbonato de lítio, 300mg, 2 vezes por dia. Faz uso contínuo da medicação desde essa data. Manteve-se a terapêutica de maneira ininterrupta por 23 anos.

Após cerca de 5 anos de uso do lítio, começou a apresentar hipotireoidismo, o qual é tratado desde esse momento com levotiroxina.

Posteriormente, depois de 20 anos de tratamento com lítio, foi perdido o seu seguimento, durante o qual manteve as referidas medicações. Se apresentou ao nosso serviço depois de 3 anos sem acompanhamento médico, com crise depressiva e queixa de perda de memória. Foi realizada investigação com exames complementares, apresentando litemia elevada e doença renal crônica, evidenciada por nefropatia parenquimatosa crônica em

ultrassonografia (figura 1), com presença de microalbuminúria e diminuição da concentração urinária. Também apresentou discreta anemia normocítica hipocrômica, possível anemia de doença crônica. A função renal estava no estágio 1, com *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault de 88,42 mL/min. Neste momento, suspendeu-se o carbonato de lítio e foi introduzido o divalproato de sódio 500mg, 2 vezes por dia.

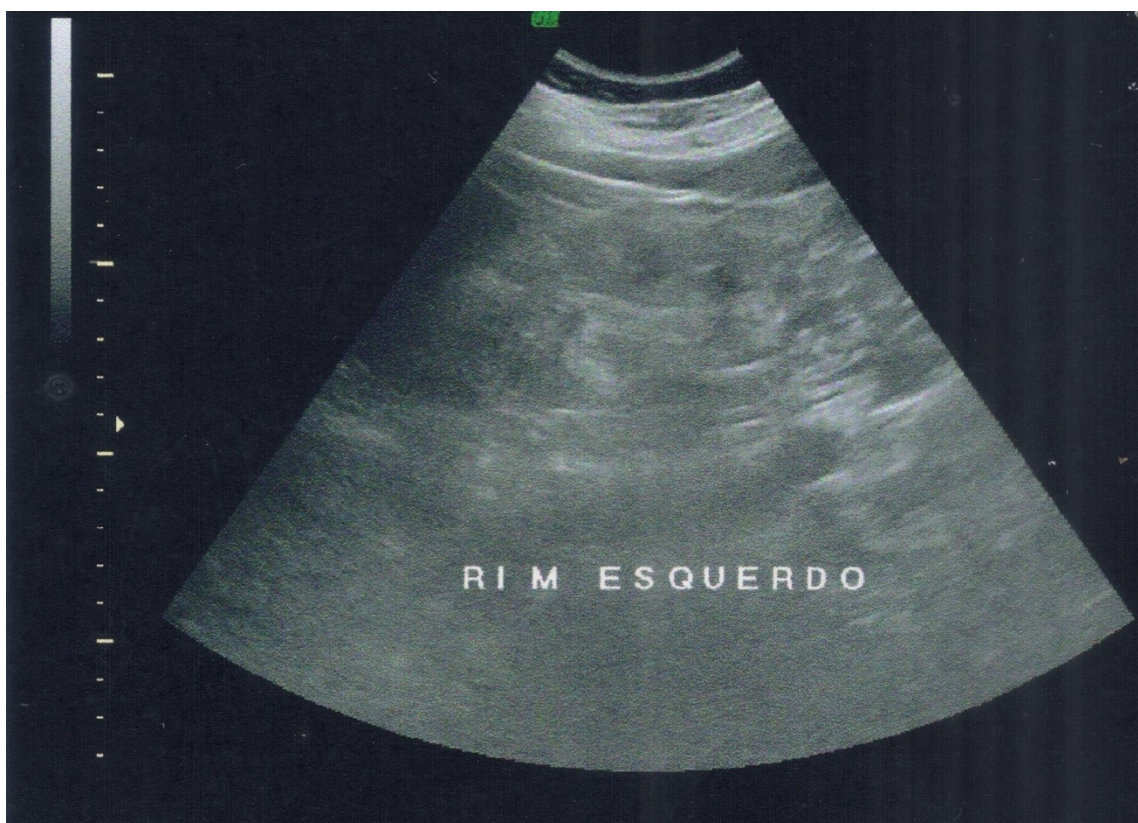


Figura 1. Ultrassonografia renal demonstrando ecogenicidade acentuadamente heterogênea difusamente com perda da diferenciação córtico-medular, compatível com nefropatia parenquimatosa crônica

Em 2013, evoluiu com piora da função renal, apresentando creatinina de 2,3mg/dL, com *clearance* de creatinina estimado pela fórmula de Cockcroft-Gault de 23,07 mL/min. A proteinúria se tornou mais acentuada, passando para proteinúria na faixa nefrítica (401,3 mg/dL), mas com normalização da concentração urinária. Nova ultrassonografia confirmou nefropatia parenquimatosa crônica. Última dosagem da creatinina demonstrou melhora da

função renal, e *clearance* estimado de 27,33 mL/min.

3) DISCUSSÃO

O caso relatado é um exemplo de possíveis complicações decorrentes do uso crônico de carbonato de lítio, apresentando hipotireoidismo, redução da capacidade de concentração urinária e insuficiência renal.

As mais comuns anormalidades tireoidianas decorrentes do tratamento com lítio são hipotireoidismo e bócio, sendo o hipertireoidismo infrequente [13]. O hipotireoidismo associado ao uso de carbonato de lítio é mais comumente subclínico, e surge em média após 2 anos de tratamento [14], sendo mais prevalente em mulheres acima de 45 anos [15]. Outros trabalhos confirmam os achados de hipotireoidismo [11], com prevalência de 7,1 % nos pacientes tratados com lítio [16]. O tratamento deve ser feito com reposição de levotiroxina [17] e manutenção do lítio para controle do TAB [18]. Dessa forma, a conduta supracitada foi adotada neste caso quando do surgimento do hipotireoidismo isolado.

O uso crônico de lítio pode se associar a uma série de complicações renais, como redução na capacidade de concentração urinária e da função renal, diabetes insipidus nefrogênico, acidose tubular renal, síndrome nefrótica, falência renal [10,19,20], sendo o efeito colateral mais comum diabetes insipidus nefrogênico [10,21] e a alteração crônica mais encontrada nefropatia tubulointersticial [22]. Há uma associação importante entre uso de lítio e presença de insuficiência renal em estágio terminal [19], havendo relação mais forte entre insuficiência renal crônica com tempo de uso da medicação e idade mais avançada [23]. A literatura confirma as alterações renais encontradas na paciente como possivelmente decorrentes do carbonato de lítio [2,20], inclusive as alterações ultrassonográficas [24].

A conduta adotada foi substituição do lítio por divalproato de sódio. É importante a

discussão com o paciente à respeito da troca do agente estabilizador do humor [25], pois apesar do perfil de efeitos colaterais o lítio continua sendo uma das opções mais efetivas de tratamento [26], sobretudo para prevenção de suicídio [8,27]. Contudo, pode haver declínio da função renal mesmo após descontinuação do lítio [28], como no caso relatado.

É recomendado que, no acompanhamento e antes do início da terapia com lítio, seja feita a dosagem, pelo menos anual, de funções renal, tireoidiana e paratireoidiana, com pelo menos dosagens de TSH, cálcio sérico e estimativa de função renal, com intervalo mínimo de 12 meses, além de se atentar a possíveis alterações clínicas, que devem ser todas documentadas [10,25], fazendo pronto encaminhamento e discussão do caso com demais especialidades médicas se alterados [18,26]. O caso apresentado demonstra possíveis efeitos do lítio sobre as funções renal e tireoidiana, em uma mesma paciente, evidenciando a importância do rastreio periódico em indivíduos tratados com carbonato de lítio.

4) REFERÊNCIAS

1. Cole N, Parker G. Cade's identification of lithium for manic-depressive illness--the prospector who found a gold nugget. J Nerv Ment Dis. 2012 Dec;200(12):1101-4.
2. Oliveira JL de, Silva Júnior GB da, Abreu KLS de, Rocha N de A, Franco LFLG, Araújo SMHA, et al. Lithium nephrotoxicity. Rev Assoc Med Bras. 2010 Oct;56(5):600-6.
3. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar Disord. 2013

Feb;15(1):1–44.

4. Malhi GS, Tanious M, Das P, Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2012 Mar;46(3):192–211.
5. Murru A, Pacchiarotti I, Amann BL, Nivoli AMA, Vieta E, Colom F. Treatment adherence in bipolar I and schizoaffective disorder, bipolar type. *J Affect Disord*. 2013 Dec;151(3):1003–8.
6. Chuang D-M, Manji HK. In search of the Holy Grail for the treatment of neurodegenerative disorders: has a simple cation been overlooked? *Biol Psychiatry*. 2007 Jul 1;62(1):4–6.
7. Chiu C-T, Chuang D-M. Molecular actions and therapeutic potential of lithium in preclinical and clinical studies of CNS disorders. *Pharmacol Ther*. 2010 Nov;128(2):281–304.
8. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2013;346:f3646.
9. Drugs for psychiatric disorders. *Treat Guidel Med Lett*. 2006 Jun;4(46):35–46.
10. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721–8.
11. Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010 Jul;20(7):763–70.

12. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Finkel-Pekarsky V, Arnon J, Kennedy D, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 2014 Jul;171(7):785–94.
13. Kibirige D, Luzinda K, Ssekitoleko R. Spectrum of lithium induced thyroid abnormalities: a current perspective. *Thyroid Res*. 2013;6(1):3.
14. Bocchetta A, Loviselli A. Lithium treatment and thyroid abnormalities. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2006;2:23.
15. 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.
16. Cayköylü A, Capoğlu I, Ünüvar N, Erdem F, Cetinkaya R. Thyroid abnormalities in lithium-treated patients with bipolar affective disorder. *J Int Med Res*. 2002 Feb;30(1):80–4.
17. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid*. 2014 Setembro;24(12):1670–751.
18. Sierra P, Cámara R, Tobella H, Livianos L. What is the real significance and management of major thyroid disorders in bipolar patients? *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2014 Jun;7(2):88–95.
19. Aiff H, Attman P-O, Aurell M, Bendz H, Schön S, Svedlund J. End-stage renal disease associated with prophylactic lithium treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014

Apr;24(4):540–4.

20. Tredget J, Kirov A, Kirov G. Effects of chronic lithium treatment on renal function. *J Affect Disord*. 2010 Nov;126(3):436–40.

21. Trepiccione F, Christensen BM. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: new clinical and experimental findings. *J Nephrol*. 2010 Dec;23 Suppl 16:S43–8.

22. Botton R, Gaviria M, Batlle DC. Prevalence, pathogenesis, and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis*. 1987 Nov;10(5):329–45.

23. Bocchetta A, Ardaub R, Carta P, Ligas F, Sardu C, Pani A, et al. Duration of lithium treatment is a risk factor for reduced glomerular function: a cross-sectional study. *BMC Medicine*. 2013 Feb 11;11(1):33.

24. Di Salvo DN, Park J, Laing FC. Lithium nephropathy: unique sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2012 Apr;31(4):637–44.

25. Gupta S, Kripalani M, Khastgir U, Reilly J. Management of the renal adverse effects of lithium. *Advances in Psychiatric Treatment*. 2013 Nov 1;19(6):457–66.

26. Severus E, Bauer M. Managing the risk of lithium-induced nephropathy in the long-term treatment of patients with recurrent affective disorders. *BMC Med*. 2013;11:34.

27. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr Danub*. 2014 Jun;26(2):108–14.

28. Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium nephrotoxicity: a progressive combined glomerular and

tubulointerstitial nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2000 Aug;11(8):1439–48.