



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



O RISCO DO USO DO LÍTIO PARA O SISTEMA ENDÓCRINO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

THE RISK OF USING LITHIUM FOR THE ENDOCRINE SYSTEM: A LITERATURE REVIEW.

Alicia Mendes Cardoso¹

Gabriela Barbosa Teixeira¹

Isabela Hobeika Hatem¹

Júlia Fonseca Ferreira da Silva¹

Lizandra Catharine Martins¹

Mariana Vinhas Nunes Bari¹

Christiane Nicolau Coimbra²

Ricardo Diniz²

Nayara Cavalcanti Ares²

Paulo Maccagnan²

Eliane Marta Quinones²

¹Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

²Docente do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

Resumo

O carbonato de lítio é uma droga psicotrópica e medicamento de escolha para o tratamento do transtorno bipolar. Esse fármaco possui estreita faixa terapêutica e, por isso, seu uso deve ser monitorado, para evitar possíveis complicações. Além de agir no sistema nervoso central, o lítio pode ocasionar algumas repercussões sistêmicas a longo prazo e pode atuar no sistema endócrino,

mais especificamente na tireoide, paratireoides, pâncreas, eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e testículos, sendo a lesão da tireoide um dos principais efeitos colaterais, levando ao desenvolvimento de hipotireoidismo e bócio, mais comumente. Quando o lítio afeta as paratireoides, pode ocorrer hipercalcemia moderada e hiperparatireoidismo, por mecanismos ainda não esclarecidos. Sabe-se também que, devido à sua capacidade de alterar mecanismos de absorção de água, o uso prolongado de lítio tem relação com surgimento de diabetes insipidus nefrogênico, sendo esse medicamento a causa mais comum desta doença. Esta revisão objetivou reunir artigos que relatam a ação do lítio sobre o sistema endócrino e seus potenciais riscos e consequências.

Descritores: sistema endócrino; carbonato de lítio.

Abstract

The lithium carbonate is a psychotropic drug and medication of choice for the treatment of bipolar disorder. This drug has a narrow therapeutic range and, therefore, its use must be monitored to avoid possible complications. In addition to acting on the central nervous system, lithium can cause some long-term systemic repercussions and can act on the endocrine system, more specifically on the thyroid, parathyroids, pancreas, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and testicles, with thyroid injury being one of the main side effects, leading to the development of hypothyroidism and goiter, most commonly. When lithium affects the parathyroids, moderate hypercalcemia and hyperparathyroidism can occur through mechanisms that are still unclear. It is also known that, due to its ability to change water absorption mechanisms, the prolonged use of lithium is related to the onset of diabetes insipidus, with this drug being the most common cause of this disease. This review aimed to gather articles that report the action of lithium on the endocrine system and its potential risks and consequences.

Keywords: endocrine system; lithium carbonate.

Introdução

O carbonato de lítio é um sal inorgânico formado por dois cátions de Lítio (Li+) e um ânion de carbonato e é utilizado como uma droga psicotrópica, sendo prescrito como fármaco de eleição para o tratamento do transtorno bipolar, visto que diminui a incidência e severidade de ambos os episódios, de mania e depressão, e reduz o risco de suicídio no tratamento com lítio a longo prazo.^{1,2,3,4,5,6,7,8}

No uso terapêutico do lítio, a monitorização de sua concentração deve ser rigorosa, por este possuir uma faixa terapêutica estreita (entre 0,6 e 1,2 mM). Isto aumenta o risco de toxicidade em diferentes graus, podendo ocorrer de forma aguda ou crônica, representada por sinais e sintomas de ataxia, distúrbios de consciência, diarreia, diabetes insipidus nefrogênica, arritmias e tireotoxicose. Neste caso, a hemodiálise é o único tratamento para reverter a intoxicação severa por lítio.^{5,9}

Além das ações no sistema nervoso central, o tratamento a longo prazo com lítio pode estar associado a repercussões sistêmicas, afetando múltiplos órgãos que incluem os rins, coração, junção neuromuscular, fígado, testículos, glândulas tireoide e paratireoides.^{4,8}

Com relação ao sistema endócrino, a lesão sobre a tireoide é um dos mais importantes efeitos colaterais da terapia de lítio a longo prazo e alguns resultados mais comuns disto incluem o bócio e hipotireodismo.^{3,10} Nessa glândula, o lítio se acumula em concentrações três a quatro vezes maiores comparado ao plasma e afeta o funcionamento da captação e organificação do iodo e na produção e liberação de hormônios tireoidianos. Além disso, interfere em processos imunes da tireoide, podendo ocasionar um aumento da autoimunidade, especialmente se esta alteração era prévia ao início do tratamento, e pode levar a alterações estruturais da tireoide.^{2,6,10}

Além das alterações tireoidianas, o lítio altera o metabolismo do cálcio, causando o hiperparatireoidismo e, ao afetar a homeostase de água e sódio, leva ao diabetes insipidus nefrogênico.^{3,9}

Esta revisão visou reunir artigos que relatam a ação do lítio sobre o sistema endócrino e seus potenciais riscos e consequências.



Metodologia

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, foram utilizados artigos científicos disponíveis nas bases de dados: PubMed, SciELO e Science Direct. Após a busca de vários artigos relacionados ao risco do uso de lítio para o sistema endócrino, foram selecionados 13 destes para esta pesquisa. Os critérios de inclusão utilizados foram artigos que abordavam a relação do lítio com o sistema endócrino, focando em seus riscos e possíveis implicações. Os artigos que não contemplavam esses critérios foram excluídos da seleção.

Desenvolvimento

1.1 Mecanismo do lítio

O carbonato de lítio é um fármaco utilizado como estabilizador de humor, prescrito em distúrbios bipolares e em comportamentos agressivos-compulsivos. Na sua composição química estão dois cátions lítio (Li^+) e um ânion carbonato (Li_2CO_3). Ele tem várias atuações no sistema nervoso central, mas seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido e este não se liga a proteínas plasmáticas. Entretanto, o lítio age gerando um aumento da síntese e turnover no sistema colinérgico e nas concentrações de acetilcolina. Além disso, promove uma redução nas concentrações de norepinefrina e dopamina, no armazenamento e liberação no sistema adrenérgico e, também aumenta a síntese de serotonina, devido a maior captação de triptofano nas sinapses. Em virtude destes inúmeros eventos, este fármaco regula a excitação da membrana celular.^{1,4}

Após sua administração via oral, o lítio é absorvido pelo trato gastrointestinal, atingindo sua concentração máxima após 2 a 4 horas. No adulto, apresenta meia vida de 20 horas e atinge um equilíbrio após a ingestão correta durante 5 a 7 dias. É excretado quase completamente por via renal (95-98%), dependendo da taxa de filtração glomerular, ocorrendo de forma rápida, de modo que a sua concentração plasmática diminui após 12 a 24 horas da ingestão da última medicação. Não há evidências de metabólitos ativos, de modo que 95% da dose é excretada sem sofrer

processos de biotransformação. Assim como outras drogas psicotrópicas, o lítio atua no metabolismo do fosfatidilinositol.^{1,3}

O índice de mortalidade pelo lítio é inferior a 1% e seu índice terapêutico é estreito, variando de 0,6 a 1,2 mM, de modo que se ultrapassar o nível de 2 mM, torna-se tóxico. As doses recomendadas encontram-se entre 900 e 1500 mg/dia. Contudo, dentro da faixa terapêutica ele pode apresentar alguns efeitos adversos, variando entre os pacientes. À exemplo de náuseas, ganho de peso, diarreia, lesões de pele como acne e psoríase, tremores finos, fotofobia, olho seco, nistagmo, miastenia gravis e papiledema. Outras alterações cardiovasculares, que incluem arritmias cardíacas e hipotensão também podem estar presentes, assim como albuminúria.^{4,11}

A toxicidade pelo lítio é dividida em aguda, aguda-crônica e crônica, de modo que as duas últimas são mais graves, devido a sua distribuição no SNC. Dentre os sintomas, são descritas alterações neurológicas como coordenação prejudicada, confusão mental, sinais focais, convulsões, coma, hiperreflexia e em casos mais graves, morte. O tratamento depende do grau de toxicidade. Em casos mais leves, a interrupção do uso pode ser eficiente. Quando a intoxicação for moderada, lavagem gástrica, infusão de fluidos e irrigação intestinal com polietilenoglicol são medidas aconselhadas. Já em casos graves, (níveis acima de 4 mM), métodos como a hemodiálise são estabelecidos.^{4,11}

1.2 Lítio e tireoide

A glândula tireoide produz os hormônios tireoidianos triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), estes são fundamentais para a manutenção do metabolismo a níveis fisiológicos e a regulação da liberação dos hormônios hipofisários (TSH) e hipotalâmicos (TRH).^{1,3,4}

O lítio é capaz de ocasionar diversos efeitos sobre a glândula, entre eles hipotireoidismo, hipertireoidismo e bócio. Sendo que, através do transporte ativo pelo canal Na^+/I^- (sódio iodeto), pode acumular-se nas células tireoidianas, competir pelo transporte de iodo, resultando em baixa captação do mesmo pela tireoide, além disso, ao induzir o hipotireoidismo com aumento do

hormônio TSH, resulta no aumento da captação de iodo pela célula folicular.^{3,4,11} Outros efeitos incluem a diminuição da iodização da tirosina e o estímulo à proliferação de folículos tireoidianos normais.⁴

Sabe-se que o lítio é capaz de inibir a liberação dos hormônios tireoidianos T3 e T4, provocando hipotireoidismo e bócio. Em um estudo retrospectivo com 718 pacientes, Johnston et al, encontraram prevalência de hipotireoidismo em 10,4% daqueles pacientes submetidos ao tratamento prolongado a base de lítio, visto principalmente nas mulheres participantes do estudo.⁴

Existem evidências de que o lítio promove modificações funcionais na proteína G, a qual é primordial para a cascata de produção e liberação dos hormônios tireoidianos pelas células foliculares da tireoide, ocorrendo sua inatividade pelo uso de determinados medicamentos. Portanto a conseqüente diminuição da produção dos hormônios tireoidianos ocasiona no aumento da liberação do hormônio TSH pela hipófise anterior ocasionando o hipotireoidismo.^{1,3,4,9}

Além disso, estudos mostraram que o lítio pode vir a prejudicar o processo de organificação do iodo e acoplamento de resíduos de iodotirosina para formar iodotironinas no folículo colóide, prejudicando, assim, a formação e liberação dos hormônios tireoidianos. Ademais seu excesso inibe a conversão nos tecidos periféricos de T4 em T3 pela deiodinase tipo I e a enzima deiodinase tipo II levando a uma diminuição da concentração de T3 pituitária.^{4,9}

O bócio é uma complicação frequente associada ao uso do lítio. Seu desenvolvimento pode ocorrer em semanas ou até mesmo anos de uso do medicamento. O lítio tem a capacidade de inibir a síntese e a liberação de hormônios tireoidianos (T3 e T4), o que leva a um aumento dos níveis de TSH, levando ao bócio. Além desse mecanismo, o lítio tem um efeito na sinalização intracelular e na ativação da tirosina quinase, o que leva a um aumento da glândula. O tratamento proposto para esses pacientes é a reposição com levotiroxina, sendo importante não suprimir totalmente o TSH e não deixar T3 e T4 muito alterados, então deve-se ir regulando a dose. Se o tratamento com levotiroxina não apresentar eficácia e o paciente apresentar sintomas compressivos, a cirurgia é indicada.¹²

Dentre as complicações associadas ao uso do lítio, o hipertireoidismo ocorre raramente, com incidência de 0,1-1,7%. A incidência de hipertireoidismo em pacientes com uso do lítio é duas a três vezes maior do que na população geral. O medicamento tem ação direta na tireoide, destruindo suas células e liberando tireoglobulinas na corrente sanguínea, o que causa uma tireotoxicose e, também, envolve um mecanismo autoimune, havendo relação com a doença de Graves e uma tireoidite transitória. O hipertireoidismo pode ser causado também por uma hiperplasia difusa induzida pelo lítio. Desse modo, a sua etiologia inclui bócio nodular tóxico, doença de graves e uma tireoidite silenciosa.⁴

O tratamento depende do mecanismo de desenvolvimento do hipertireoidismo, mas há relatos que após a interrupção do tratamento com o lítio, a manifestação pode regredir. Contudo, o uso de drogas antitireoidianas em conjunto com corticosteróides pode traçar uma boa evolução. Algumas etiologias do hipertireoidismo, como o bócio nodular tóxico, podem apresentar manifestações respiratórias, como sintomas de constrição, sendo necessária a realização de cirurgia nestes casos.¹²

1.3 Lítio e paratireoide

A hipercalcemia aguda ou crônica é observada em 3 a 30% dos pacientes tratados com lítio e o nível elevado de cálcio sérico é, muitas vezes, disfarçado por hipertireoidismo ou polidipsia primária, devido ao sintoma de desidratação, que levam ao diagnóstico errôneo.⁹

As paratireoides são responsáveis pela liberação do paratormônio (PTH), que é o principal regulador da fisiologia do cálcio. O lítio está associado a hipercalcemia moderada, porém em alguns casos pode levar ao hiperparatireoidismo por mecanismos ainda não tão claros. A relação entre essas desordens e o uso crônico deste fármaco foi comprovada em 1989 e alguns especialistas alertam que nem sempre é possível excluir a hipótese de que o paciente tivesse hiperparatireoidismo antes do início do tratamento. O mecanismo proposto por experimentos *in vitro* revela que o uso de lítio aumenta o limiar de receptores sensíveis ao cálcio, já em estudos com a

paratireoide bovina, foi observado que além de aumentar este limiar, este também inibe a liberação de PTH, provavelmente pela inibição da enzima PTH-sensível adenilil ciclase.^{1,3,4}

Além disso, testes clínicos mostraram que após administrar 600 mg de lítio ao dia em voluntários saudáveis, há elevação da calcemia, porém os níveis de PTH permanecem normais, demonstrando que o controle do hormônio das paratireoides só se altera em longo termo. Algumas publicações expuseram que pacientes em uso dessa substância têm características metabólicas únicas, apresentando excreção urinária de cálcio reduzida, ausência de cálculos urinários, excreção normal de AMPc urinários e níveis normais de fosfato inorgânico. É interessante salientar que a hipercalcemia tende a impedir o controle de sintomas comportamentais.^{1,4}

1.4 Lítio e diabetes insipidus nefrogênico

Sabe-se que a capacidade de regulação da osmolaridade urinária e retenção hídrica é promovida pelo hormônio ADH, produzido em núcleos paraventriculares e supra ópticos hipotalâmicos e através de receptores V2 age nos ductos coletores renais promovendo a atuação de canais de água aquaporina na reabsorção adequada de água.¹ Alterações nesse mecanismo de absorção ocasiona o diabetes insipidus nefrogênico.^{1,4,13}

O uso de lítio é uma causa comum de diabetes insipidus nefrogênico, sendo caracterizada por poliúria, polidipsia, osmolaridade urinária <300 mosm/l e volume urinário >50ml/kg em 24 horas e possui como mecanismo principal a redução da expressão de aquaporina 2 nos ductos coletores pela inibição da resposta da adenilil ciclase renal e diminuição do cAMP, dificultando a migração dos canais para a membrana apical das células tubulares. Além disso, estudos mostram que o lítio pode ocasionar a diminuição da expressão da enzima glicogênio quinase sintetase, contribuindo novamente para a redução dos níveis de cAMP. O efeito pode ser reversível após a cessação do uso de medicamentos a base de lítio, porém em alguns casos pode vir a ocasionar nefropatias crônicas.⁴

O defeito na capacidade de concentração urinária pode ser visto tão cedo quanto 2 a 4 meses após o início da terapia com lítio, mas normalmente torna-se mais evidente com durações mais longas de terapia e geralmente é reversível com a interrupção da mesma, porém pode se tornar irreversível se prolongada.^{9,11,13}

Os diuréticos tiazídicos são a preferência na escolha do tratamento do diabetes insipidus nefrogênico, porém é visto que a hidroclorotiazida pode vir a aumentar a toxicidade do lítio, devendo ser usada com cautela, com base em evidência de sua eficácia limitada¹². A amilorida, diurético poupador de potássio, tem como alvo os canais de sódio epiteliais do túbulo distal (ENaC) e poderia ser preferível uma vez que, além de ocasionar natriurese e diminuição da filtração glomerular, também reduz a entrada de lítio urinário nas células tubulares renais.^{1,9,13}

Considerações finais

A partir dos artigos reunidos, observou-se que o lítio é uma droga usada, principalmente, para o tratamento do transtorno bipolar e seu uso deve ser controlado devido a sua estreita faixa terapêutica. Seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido, mas sabe-se que o tratamento a longo prazo pode estar associado a repercussões sistêmicas causando ataxia, distúrbios de consciência, diarreia, diabetes insipidus nefrogênico, arritmias e tireotoxicose.

Na glândula tireoide, o lítio pode causar efeitos como: hipertireoidismo, hipotireoidismo e bócio; sendo o bócio mais frequente. Além disso, pode diminuir a iodização da tirosina e o estímulo à proliferação de folículos tireoidianos normais. Já em relação a paratireoide, observa-se a associação com hipercalcemia e, em alguns casos, com hiperparatireoidismo.

Outra possível consequência do uso contínuo de carbonato de lítio é o diabetes insipidus nefrogênico e seus sintomas podem ser vistos de 2 a 4 meses após o início da terapia. Na maioria dos casos é reversível, porém em situações de uso prolongado pode ocorrer irreversibilidade deste quadro.

Dessa forma, nota-se que o uso do lítio a longo prazo causa importantes repercussões sistêmicas, sendo o sistema endócrino o principal afetado. Portanto, seu tratamento deve ser monitorado rigorosamente, visando evitar essas possíveis complicações.

Referências bibliográficas

1. García-Maldonado G, de Jesús Castro-García, R. Alteraciones endocrinas vinculadas a la prescripción médica de carbonato de litio, una revisión narrativa [Internet]. Revista Colombiana de Psiquiatria. 2019 [citado em 30 out 2022]; 48(1):35-43. Disponível em: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v48n1/0034-7450-rcp-48-01-35.pdf>
2. Pathak R, Pathak A. Effectiveness of Zinc Supplementation on Lithium-Induced Alterations in Thyroid Functions [Internet]. Biol Trace Elem Res. 2021 [citado em 30 out 2022]; 199(6):2266-2271. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-020-02356-9>
3. Czarnywojtek A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, Czarnocka B, et al. Effect of lithium carbonate on the function of the thyroid gland: mechanism of action and clinical implications [Internet]. J Physiol Pharmacol. 2020 [citado em 30 out 2022]; 71(2). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32633237/>
4. Lerena VS, León NS, Sosa S, et al. Lithium and endocrine dysfunction [Internet]. Medicina. 2022 [citado em 30 out 2022]; 82(1):130-137. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35037871/>
5. Sato Y, Taki K, Honda Y, et al. Lithium toxicity precipitated by thyrotoxicosis due to silent thyroiditis: cardiac arrest, quadriplegia, and coma [Internet]. Thyroid. 2013 [citado em 30 out 2022]; 23(6), 766-770. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23206122/>
6. Kraszewska A, Chlopocka-Wozniak M, Abramowicz M, et al. A cross-sectional study of thyroid function in 66 patients with bipolar disorder receiving lithium for 10-44 years [Internet].



- Bipolar Disord. 2015 [citado em 30 out 2022]; 17(4),375-380. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25359625/>
7. Boswell J, Lowe H, Adorati K, et al. Chapter 3 - Lithium, Side Effects of Drugs Annual [Internet]. New York: Elsevier; 2019 [citado em 30 out 2022]; 41, 27-31. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378608019300157>
 8. Ghajari G, Nabiuni M, Amini E. The association between testicular toxicity induced by Li₂Co₃ and protective effect of Ganoderma lucidum: Alteration of Bax & c-Kit genes expression [Internet]. Tissue & cell. 2021 [citado em 30 out 2022]; 72, 101552. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33992978/>
 9. Haissaguerre M, Vantuyghem MC. What an endocrinologist should know for patients receiving lithium therapy [Internet]. Ann Endocrinol. 2022 [citado em 30 out 2022]; 83(4):219-225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35074396/>
 10. Kumar SB, Kamal R, Khan A, Chadha VD. Dose optimization of lithium to increase the uptake and retention of I-131 in rat thyroid [Internet]. Radiation and environmental biophysics. 2019 [citado em 30 out 2022]; 58(2), 257–262. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30810817/>
 11. Gitlin M. Lithium side effects and toxicity: prevalence and management strategies [Internet]. Int J Bipolar Disord. 2016 [citado em 30 out 2022]; 4(1):27. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27900734/>
 12. Kraszewska A, Abramowicz M, Chłopocka-Woźniak M, et al. The effect of lithium on thyroid function in patients with bipolar disorder [Internet]. Psychiatr Pol. 2014 [citado em 30 out 2022]; 48(3):417-28. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25204089/>
 13. Davis J, Desmond M, Berk M. Lithium and nephrotoxicity: a literature review of approaches to clinical management and risk stratification [Internet]. BMC Nephrol. 2018 [citado em 30 out 2022]; 3;19(1):305. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30390660/>



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.

