

O Uso de Carbonato de Lítio no Tratamento da Tireotoxicose Induzida por Amiodarona

apresentação de casos

RESUMO

Dentre as disfunções tireoidianas induzidas por amiodarona, a tireotoxicose é a mais grave e associada a maior morbi-mortalidade. O tratamento consiste no emprego de altas doses de drogas antitireoidianas e corticoesteróides, de forma isolada ou combinada. Outras terapias associadas foram propostas para o tratamento dos casos refratários. Relatamos o caso de um paciente de 40 anos com história de miocardiopatia dilatada idiopática que desenvolveu um quadro grave de tireoidite induzida por amiodarona após transplante cardíaco. Este paciente não respondeu à terapia inicial com doses altas de droga antitireoidiana e corticoesteróides, sendo, então, associado o carbonato de lítio em baixas doses e por curto período de tempo, o que resultou na normalização da função tireoidiana. Neste caso, o emprego do carbonato de lítio mostrou-se como uma terapia adjuvante eficaz e segura no controle da tireotoxicose induzida por amiodarona. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:991-995)

Descritores: Tratamento; Tireotoxicose; Tireoidite; Amiodarona; Carbonato de lítio

ABSTRACT

Use of Lithium Carbonate for the Treatment of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis.

Among the amiodarone-induced thyroid dysfunctions, thyrotoxicosis is the most troublesome and with the highest rate of morbidity and mortality. Treatment consists in the use of a high dose of anti-thyroid drugs and steroids in an isolated form or in combination. Association of several other drugs have been proposed for the treatment of refractory cases. In this study we report the case of a 40 y.o. patient, with a history of idiopathic dilated miocardiopathy, who developed severe amiodarone-induced thyrotoxicosis after heart transplantation. Since the patient did not respond to an initial treatment consisting of a high dose of anti-thyroid drugs combined with steroids, a low dose of lithium carbonate was added for a short period of time, which resulted in normalization of the thyroid function. In this case, the addition of lithium carbonate to the two other drugs resulted in a successful and safety therapy in controlling amiodarone-induced thyrotoxicosis. (Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/6:991-995)

Keywords: Treatment; Thyrotoxicosis; Thyroiditis; Amiodarone; Lithium carbonate

AMIODARONA, UM POTENTE AGENTE antiarrítmico, apresenta alta concentração de iodo em sua composição (1). A presença do iodo na droga é responsável pela elevada incidência de disfunções tireoidianas, associadas ao seu uso crônico (2,3).

*Anke Boeving
Elisangela R. Cubas
Carlos Maurício C. Santos
Gisah A. de Carvalho
Hans Graf*

*Serviço de Endocrinologia e
Metabologia, Hospital de
Clínicas da Universidade
Federal do Paraná – SEMPR,
Curitiba, PR.*

*Recebido em 19/05/05
Aceito em 15/08/05*

A tireotoxicose induzida por amiodarona ocorre em até 23% dos pacientes e é mais prevalente em áreas com carência de iodo (4). Classifica-se por tireotoxicose tipo 1, aquela com síntese excessiva de hormônios tireoidianos, ou tipo 2, na qual um processo destrutivo é responsável pela liberação do hormônio tireoidiano pré-formado. A distinção clínica entre as duas formas de tireotoxicose induzida por amiodarona é difícil, especialmente porque alguns pacientes apresentam uma forma mista da doença.

Em decorrência do elevado tempo de meia-vida da droga no organismo e da necessidade imperativa de tratamento adequado da tireotoxicose, principalmente em pacientes cardiopatas, várias terapias têm sido propostas. As drogas antitireoidianas e os corticoesteróides amplamente utilizados, de forma isolada ou combinada, parecem não apresentar resultados satisfatórios nos casos mais graves (2,5,6).

O carbonato de lítio, utilizado para tratamento de doenças psiquiátricas, interfere na síntese e reduz a secreção dos hormônios tireoidianos (7,8). O emprego do lítio, em altas doses e de forma prolongada, foi sugerido como uma forma eficiente e segura de tratamento da tireotoxicose induzida por amiodarona, especialmente nas formas mais severas de doença (7).

Relatamos o caso de um paciente com história de miocardiopatia dilatada idiopática, que desenvolveu um quadro grave de tireotoxicose induzida por amiodarona após transplante cardíaco. O emprego de carbonato de lítio em doses baixas e por curto período de tempo demonstrou-se como uma possível alternativa terapêutica nos casos de tireotoxicose induzida por amiodarona.

RELATO DO CASO

J.A.R., 40 anos, masculino, branco, casado, procedente de Curitiba, foi avaliado no Ambulatório de Tireóide do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná por tireotoxicose. Apresentava diagnóstico prévio de miocardiopatia dilatada idiopática, tendo sido submetido a transplante cardíaco em dezembro de 2003, em outro serviço. Relatava uso crônico de amiodarona por sete anos, a qual foi suspensa logo após a realização do transplante.

Em janeiro de 2004, recebeu o diagnóstico de tireotoxicose através de exames laboratoriais de rotina (TSH < 0,05mUI/L; T4 livre = 6,32ng/dl; Trab = negativo; anticorpo anti-TPO = negativo; anticorpo anti-TG = negativo), sendo iniciado tratamento com droga

antitireoidiana (metimazol) e encaminhado para avaliação endocrinológica. O paciente havia realizado uma cintilografia de tireóide, a qual demonstrou captação de 0,3% em 24 horas, porém este exame foi executado em vigência do uso de metimazol.

Em sua primeira consulta neste serviço, realizada em maio de 2004, apresentava queixas de emagrecimento, com redução de 30kg em 6 meses, hiporexia, insônia, tremor de extremidades e palpitações ocasionais. Estava em uso de metimazol 50mg/dia há 4 meses, associado a ciclosporina, micofenolato mofetil e diltiazem. Relatava história de diabetes mellitus diagnosticado após o transplante, controlado apenas com dieta. Vinha em acompanhamento cardiológico periódico com evolução favorável.

Ao exame, encontrava-se em bom estado geral, corado, hidratado, normotenso (130 x 70mmHg), com FC = 83 bpm. A tireóide estava difusamente aumentada, com aproximadamente 30 gramas à palpação. As bulhas cardíacas eram rítmicas, normofonéticas, com sopro sistólico (+/4) e campos pleuropulmonares livres. Tremor de extremidades moderado, com pele quente e úmida. Ausência de oftalmopatia.

Exames laboratoriais realizados em maio de 2004 mostraram TSH < 0,03mUI/L; T4 livre = 4,68ng/dl e T3 = 108ng/dl. Ecografia de tireóide com doppler evidenciava tireóide com volume = 20cm³ e distribuição normal da vasculatura no interior da glândula.

Pela dificuldade de distinção clínica entre as duas formas de tireoidite induzida por amiodarona através dos exames apresentados pelo paciente e, considerando a gravidade do caso e a urgência de tratamento adequado, a dose de metimazol foi mantida em 40mg/dia e associado prednisona 40mg/dia.

Após o início da terapia com glicocorticóides, o paciente evoluiu com melhora da sintomatologia clínica e ganho de peso (2kg em 2 meses). Exames realizados em julho de 2004, 60 dias após a primeira avaliação, mostravam TSH < 0,03mUI/L; T4 livre = 5,64ng/dl e T3 = 264ng/dl. Neste momento, o paciente foi mantido com metimazol 40mg/dia, prednisona 40mg/dia e associado o carbonato de lítio 300mg de 12/12 horas.

Em setembro de 2004, 30 dias após o início da terapia com lítio, o paciente retornou clinicamente eutireoidiano, com importante ganho de peso, em torno de 7kg em 30 dias, e edema de membros inferiores (++/4). Exames laboratoriais demonstravam TSH < 0,03mUI/L; T4 livre = 1,71ng/dl; T3 = 81,05ng/dl. Por solicitação do serviço de cardiologia, o carbonato de lítio foi suspenso, com redução da dose de prednisona para 20mg/dia e metimazol para 20mg/dia.

Em novembro de 2004, 11 meses após o diagnóstico, mantinha-se clinicamente eutireoidiano, compensado da parte cardiológica. Estava em uso de metimazol 20mg/dia (iniciado há 11 meses) e prednisona 20mg/dia (iniciado há 6 meses). Exames laboratoriais realizados, apresentavam TSH= 0,24mUI/L, T4 livre= 0,73ng/dl; T3= 60,2ng/dl. O paciente foi orientado a suspender o metimazol, com redução gradual da prednisona em esquema de retirada.

Em fevereiro de 2005, 3 meses após o término da terapia com droga antitireoidiana e corticoesteróides e 14 meses após a suspensão da amiodarona, o paciente encontrava-se sem queixas, mantendo-se clínica e laboratorialmente eutireoidiano, com os seguintes exames: TSH= 3,31mUI/L; T4 livre= 0,92ng/dl e T3= 101ng/dl.

A evolução clínica e laboratorial está resumida na tabela 1.

DISCUSSÃO

A amiodarona foi inicialmente utilizada como antianginoso e, posteriormente, como antiarrítmico (1). É amplamente utilizada no tratamento de arritmias ventriculares, taquicardia paroxística supraventricular, fibrilação e flutter atrial. Possui uma meia-vida longa e apresenta, em sua composição, grande quantidade de iodo, sendo que cada molécula contém 37,2% de iodo (9). O tratamento com amiodarona libera de 7 a 20mg/dia de iodo, uma concentração 50 a 100 vezes maior que a recomendada (9). A presença de iodo é responsável, juntamente com a homologia estrutural

da droga com os hormônios da tireóide, por seus efeitos na função dessa glândula (4,10,11). A amiodarona também atua bloqueando a conversão periférica de T4 para T3 (11).

O hipotireoidismo induzido pela amiodarona ocorre em até 20% dos pacientes, principalmente naqueles com doença auto-imune de tireóide subjacente (12,13).

A tireotoxicose induzida por amiodarona é mais prevalente em áreas iodo-deficientes, atingindo até 23% dos pacientes (12). Classifica-se como tipo 1 quando o iodo presente na droga induz a síntese excessiva dos hormônios tireoidianos. Neste caso, a autoimunidade tireoidiana pré-existente é comum e os exames de imagem sugerem normo ou hipervascularização na ecografia com doppler (14) e cintilografia com captação de iodo 131 normal ou aumentada em 24 horas (12). Como terapia, recomenda-se o uso de drogas antitireoidianas (DAT) em altas doses, perclorato de potássio, radiodo ou, nos casos mais graves, tireoidectomia (2,5,10,12,15,16). A ação das DATs tem um efeito tardio em função da grande quantidade de hormônio pré-formado (17). O perclorato de potássio bloqueia competitivamente a entrada de iodo na glândula, porém sem atuar no processo de iodinação. Seu uso foi associado a efeitos colaterais graves, como a anemia aplástica (17). O emprego de radiodo é considerado uma terapia definitiva para a tireotoxicose induzida por amiodarona tipo I (17). Recentemente, estudos demonstraram que a associação de TSH recombinante humano (RHTSH) em baixa dose e radioterapia ambulatorial é uma forma eficaz e segura de tratamento destes pacientes (18).

Tabela 1. Evolução clínica e laboratorial do paciente.

	01/2004	05/2004	07/2004	09/2004	11/2004	02/2005
		Metimazol 40-50mg/dia	Metimazol 40mg/dia, Prednisona 40mg/dia,	Metimazol 40mg/dia Prednisona 40mg/dia, Lítio 300mg 12/12	Metimazol 20mg/dia Prednisona 20mg/dia	Prednisona 20mg/dia em retirada
TSH (mIU/L)*	< 0,005	< 0,03	< 0,03	< 0,03	0,24	3,31
T4 livre (ng/dl)*	6,32	4,68	5,64	1,71	0,73	0,92
T3 (ng/dl)*		108	264	81	60,2	101
Anti-TPO*	Negativo					
Anti-TG*	Negativo					
Trab*	Negativo					
Glicemia jejum (mg/dl)*			119		113	108
Ecografia doppler		Vasc. Normal				
Cintilografia		0,3% 24hs				
Peso (Kg)		71	73	80	91	91

* Valores de referência: TSH= 0,4-4mUI/L; T4 livre= 0,8-1,9ng/dl; T3 total= 70-170ng/dl; Anti-TPO (anti-peroxidase) < 35 UI/ml; Anti-TG (anti-tireoglobulina) < 40 UI/ml; Trab < 10%; glicemia jejum= 74-106mg/dl.

A tireotoxicose induzida pela tireoidite destrutiva é classificada como tipo 2. Nestes casos, a tireotoxicose decorre da liberação excessiva de hormônio tireoidiano pré-formado, por um efeito tóxico direto da amiodarona sobre a glândula. O exame de cintilografia, em geral, demonstra baixa captação de iodo 131 em 24 horas, e a ecografia com doppler apresenta redução na vascularização da glândula (14). A dosagem sérica de interleucina-6 foi, inicialmente, demonstrada como elevada nos pacientes com tireoidite induzida por amiodarona tipo 2 (19), porém estudos posteriores não reproduziram os mesmos resultados. A tireotoxicose tipo 2 é freqüentemente descrita como uma doença auto-limitada (17). O tratamento consiste no emprego de corticoesteróides em altas doses (17).

A distinção clínica entre as duas formas de tireotoxicose muitas vezes é difícil e, em alguns casos, os pacientes apresentam uma forma mista de doença (12,17). Os casos considerados mistos ou inconclusivos geralmente são tratados com uma combinação de medicamentos, incluindo drogas antitireoidianas, corticoesteróides e, eventualmente, perclorato de potássio (17).

A tireotoxicose é a disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona mais grave e associada a maior morbimortalidade (7,17,20). As manifestações típicas de taquicardia e fibrilação atrial são especialmente deletérias em pacientes previamente cardiopatas. Em decorrência da elevada meia-vida da droga, a suspensão da amiodarona não normaliza imediatamente a função tireoidiana e, em geral, os pacientes são resistentes ao tratamento habitual, sendo necessário o emprego de terapia combinada com drogas antitireoidianas e corticoesteróides em altas doses (5,7,12,15,16,20). Nos casos refratários, sugere-se a realização de tireoidectomia subtotal (16,21).

O carbonato de lítio é um agente estabilizador do humor, amplamente utilizado para tratamento dos transtornos afetivos bipolares e os episódios de mania ou hipomania. Os efeitos antitireoidianos do lítio envolvem diversos mecanismos: inibição da captação de iodo pela tireóide, inibição da síntese e liberação dos hormônios tireoidianos (8), promoção de auto-imunidade tireoidiana (8,11,22), ativação da desidrase tireoidiana (23), modulação da ação dos linfócitos T (22) e inibição da conversão periférica de T4 para T3 (24).

A longo prazo, aproximadamente 50% dos pacientes tratados com lítio apresentam bócio, 20% evoluem com hipotireoidismo subclínico e 20% com hipotireoidismo clínico (25). A incidência de hipotireoidismo é maior nos pacientes com auto-imunidade tireoidiana pré-existente (25).

Atualmente, devido aos potenciais efeitos colaterais, o lítio é proposto como um tratamento de segunda linha para controle da tireotoxicose (7,26).

Dickstein e cols., em 1997, propuseram a terapia com carbonato de lítio associado a droga antitireoidiana para tratamento de pacientes com tireoidite induzida por amiodarona, clinicamente tóxicos (7). Nestes pacientes, a dose inicial de carbonato de lítio foi de 300mg 3x/dia, atingindo até 1.350mg/dia. A terapia foi mantida por 4 a 6 semanas após o estabelecimento de eutireoidismo clínico e laboratorial (tempo médio= 10 semanas). Os autores observaram uma significativa redução no tempo de restabelecimento do eutireoidismo nos pacientes tratados com a terapia combinada, quando comparados com os pacientes tratados apenas com droga antitireoidiana. Desta forma, o uso de lítio foi proposto como uma terapia adjuvante segura e eficiente para tratamento dos casos mais graves de tireotoxicose induzida por amiodarona (7).

Relatamos o caso de um paciente, submetido a transplante cardíaco, que desenvolveu um quadro de tireotoxicose induzida por amiodarona. Pela dificuldade no diagnóstico diferencial entre tipo 1 ou tipo 2 e considerando a gravidade do caso, foi instituído como terapia inicial o uso combinado de droga antitireoidiana e corticoesteróides, em altas doses. Em decorrência da ausência de resposta clínica e laboratorial, foi associado o carbonato de lítio. Neste caso, a evolução para eutireoidismo foi rápida e definitiva, compatível com os resultados apresentados por Dickstein e cols. (7), porém com o emprego de carbonato de lítio em baixas doses (600mg/dia) e por curto período de tempo (4 semanas).

Concluimos que o carbonato de lítio parece ser uma terapia adjuvante eficaz no controle da tireotoxicose induzida por amiodarona do tipo 1, mesmo em baixas doses e por curto período de tempo, o que pode reduzir a incidência de efeitos colaterais associados ao tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, Nau GJ, Przybylski J, Levi RJ, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. **Am J Cardiol** 1976;38:934-44.
2. Dickstein G, Amikam S, Riss E, Barzilai D. Thyrotoxicosis induced by amiodarone, a new efficient antiarrhythmic drug with high iodine content. **Am J Med Sci** 1984;288:14-7.
3. Wilson JS, Podrid PJ. Side effects from amiodarone. **Am Heart J** 1991;121:158-71.

4. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. **Ann Intern Med** 1997;126:63-73.
5. Althaus B, Bucher H, Schon H, Vogt T. Therapy resistance of amiodarone-induced thyrotoxicosis. **Schweiz Med Wochenschr** 1988;118:1176-81.
6. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. **Clin Endocrinol** 2002;56:23-4.
7. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. **Am J Med** 1997;102(5):454-8.
8. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism: prevalence and risk factors. **British J Psych** 1999;175:336-9.
9. Rao RH, McReady VR, Spathis G. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;62:563-7.
10. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. **Am J Med** 1991;53-7.
11. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. **Thyroid** 2001;11:511-9.
12. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis. **N Engl J Med** 2003;348:2646-55.
13. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, et al. Amiodarone induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. **Clin Endocrinol** 1987;26:227-37.
14. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weeteman AP, Bennett WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. **Clin Endocrinol** 2002;56:33-8.
15. Newnham HH, Topliss DJ, Le Grand BA, Chosich N, Harper RW, Stockigt JR. Amiodarone induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. **Aust NZ J Med** 1988;18:37-44.
16. Farwell AP, Abend SL, Huang SKS, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. **JAMA** 1990;263:1526-8.
17. Rajeswaran C, Shelton RJ, Gilbey SG. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. **Swiss Med Wkly** 2003;133:579-85.
18. Albino C, Gavioli A. O uso do RHTSH associado a radiodoterapia no tratamento de tireotoxicose induzida por amiodarona (Tipo 1). XI Encontro Brasileiro de Tireóide - apresentação oral. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2004;3(supl. 1):238.
19. Bartalena L, Grasso L, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, Braverman LE, Martino E. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;78:423-7.
20. Peche R, Abramowicz M, Unger J. Failure to respond to dexamethasone with fatal consequences, after initial response to multidrug treatment in a case of amiodarone-induced thyrotoxicosis. **Am J Med** 1993;93:702-3.
21. Claxton S, Sinha SN, Donovan S, Greenway TM, Hoffman L, Loughhead M, et al. Refractory amiodarone-associated thyrotoxicosis: an indication for thyroidectomy. **Aust NZ J Surg** 2000;70(3):174-8.
22. Calabrese JR, Gullledge AD, Hahn K, Skwerer R, Kotz M, Schumacher OP, et al. Autoimmune thyroiditis in manic-depressive patients treated with lithium. **Am J Psych** 1985;142:1318-21.
23. Frankenfeld TG, Correa da Costa VM, Nascimento-Saba CC, Ortega-Carvalho TM, Santos RM, Lisboa PC, et al. Thyroid and pituitary thyroxine-5'-deiodinase activity and thyrotrophin secretion in lithium-treated rats. **J Endocrinol** 2002;174:331-4.
24. Terao T, Oga T, Nozaki S, Ohta A, Otsubo Y, Yamamoto S, et al. Possible inhibitory effect of lithium on peripheral conversion of thyroxine to triiodothyronine: a prospective study. **Int Clin Psychopharmacol** 1995;10(2):130-5.
25. Bocchetta A, Mossa P, Velluzzi F, Mariotti S, Zompo MD, Loviselli A. A ten-year follow-up of thyroid function in lithium patients. **J Clin Psychopharmacol** 2001;21:594-8.
26. Lazarus JH, Addison GM, Richards AR, Owen GM. Treatment of thyrotoxicosis with lithium carbonate. **Lancet** 1974;2:1160-2.

Endereço para correspondência:

Gisah Amaral de Carvalho
Rua Padre Camargo 262
80060-240 Curitiba, PR
E-mail: carvalho@mais.sul.com.br