



RELATO DE CASO

## AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDEANA DE PACIENTE EM USO DE CARBAMAZEPINA

### *THYROID EVALUATION IN PATIENT USING CARBAMAZEPINE*

Sabrina ROCHA<sup>1</sup>  
Emanuela PIMENTA<sup>1</sup>  
Francisco de OLIVAES<sup>1</sup>  
Amanda CARVALHO<sup>1</sup>  
Helder SILVA<sup>1</sup>  
Túlio César ALVES<sup>2</sup>  
Milena Pereira PONDÉ<sup>3</sup>

### RESUMO

A literatura científica indica que a carbamazepina pode reduzir os níveis séricos dos hormônios tireoideanos. Não está estabelecido se a redução se deve a uma aceleração do metabolismo hormonal, ou porque a carbamazepina desloca o triiodotironina e o tiroxina das suas proteínas de ligação. Apenas um estudo considera que as alterações dos hormônios tireoideanos geradas pelo uso da carbamazepina são compensadas e não geram alterações clínicas. É apresentado o caso clínico de uma paciente de 54 anos, com crises epiléticas, que faz uso crônico de carbamazepina. Após 12 anos de uso da droga foi constatado que apresentava níveis séricos baixos de tiroxina livre, com níveis normais de hormônio estimulador da tireóide. No caso clínico apresentado não há alteração nos níveis de hormônio estimulador da tireóide e a paciente apresenta tiroxina livre reduzido, dados que estão de acordo com os reportados na maioria dos estudos revisados. Não há consenso sobre o motivo pelo qual uma suposta redução do tiroxina livre

<sup>1</sup> Acadêmicos, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

<sup>2</sup> Professor Doutor, Disciplina de Farmacologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Salvador, BA, Brasil.

<sup>3</sup> Professora Doutora, Disciplina de Farmacologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública. Rua Frei Henrique, 8, Nazaré, 40050-420, Salvador, BA, Brasil. Correspondência para/Correspondence to: M.P. PONDÉ. E-mail: <pondem@terra.com.br>.

não levaria ao aumento do hormônio estimulador da tireóide. Sugere-se que a reposição hormonal em pacientes que usam cronicamente a carbamazepina seja feita com cautela, atentando-se para níveis normais de hormônio estimulador da tireóide e para sintomatologia clínica que justifique ou não um tratamento.

**Termos de indexação:** carbamazepina; epilepsia; hormônios tireóideos.

## ABSTRACT

*Review of the relevant literature indicates that carbamazepine may reduce serum levels of thyroid hormones. It is not established if that reduction is due to an increased hormonal metabolism, or due to the fact that carbamazepine changes triiodotironina and thyroxine from its binding proteins. One study suggests that hormonal changes caused by carbamazepine use, do not lead to clinical symptoms. This paper reports the case of a 54 years old female outpatient, suffering from epileptic crises, who has been treated with carbamazepine. After 12 years taking the medication, her lab exams indicated low serum level of free thyroxine, with normal level of thyroid-stimulating hormone. The clinical case presents no change in thyroid-stimulating hormone level, and reduced free thyroxine. These findings are in agreement with most studies reviewed. However, in such studies there is not a consensus on the reason why a reduction in free thyroxine does not lead to thyroid-stimulating hormone increase. Nevertheless, authors suggest that hormonal replacement therapy in carbamazepine users must be done with caution, analyzing thyroid-stimulating hormone levels and going through a careful clinical evaluation of the patients.*

**Indexing terms:** Carbamazepine; epilepsy; thyroid hormones.

## INTRODUÇÃO

Vários estudos sugerem que a carbamazepina (CBZ) reduz os níveis séricos dos hormônios tireoideanos, podendo gerar um hipotireoidismo subclínico<sup>1-5</sup>. Alguns autores consideram que a redução dos hormônios ocorre devido a uma aceleração do metabolismo dos mesmos<sup>2,3,5</sup>. Outros consideram que a redução ocorre porque a CBZ desloca o triiodotironina (T3) e o tiroxina (T4) das suas proteínas de ligação<sup>1,4</sup>. Apenas um estudo considera que as alterações dos hormônios tireoideanos geradas pelo uso da CBZ são compensadas e não geram alterações clínicas<sup>6</sup>.

Isojarvi et al.<sup>2</sup> realizaram um estudo com 33 pacientes em tratamento prolongado com CBZ e 34 pacientes-controles saudáveis. Quando comparados ao grupo controle, os pacientes tratados com CBZ apresentaram níveis reduzidos de T4, T4 livre e da globulina que se liga aos hormônios tireoideanos (TBG). Ambos os grupos apresentaram níveis normais

do hormônio estimulador da tireóide (TSH), entretanto, nos pacientes tratados com a CBZ, a resposta ao hormônio da liberação da tireotropina (TRH) estava diminuída. Os resultados sugerem que a CBZ induz o *clearance* hepático dos hormônios tireoideanos, gerando a redução da concentração sérica dos mesmos. Os mesmos autores sugerem que a droga inibe a produção hipotalâmica de TRH (hormônio que estimula a produção de TSH), mantendo normais os níveis de TSH, os quais deveriam estar aumentados devido ao *feedback* positivo.

Isojarvi et al.<sup>7</sup> realizaram um estudo com 90 pacientes do sexo masculino entre 18 e 50 anos, sendo que 40 utilizaram CBZ, 29 utilizaram oxicarbazepina e 21, ácido valproico. Nos pacientes que usavam CBZ, houve uma diminuição de 45% nos níveis de T4 livre, enquanto que nos pacientes que usavam oxicarbazepina, tais níveis diminuíram em 24%. Em ambos os grupos a redução dos hormônios em relação aos valores basais foi estatística-

camente significativa. Os níveis de T3 e TSH foram normais nestes pacientes. No grupo que utilizou ácido valproico não foram encontradas alterações nos níveis de hormônios tireoidianos.

Outros dois estudos<sup>1,4</sup> constataram reduções dos níveis de T4, T4 livre e T3 em pacientes usando CBZ, bem como aumentos nos níveis de TSH. Ambos os estudos sugerem que a CBZ provoca uma menor concentração sérica das TBG, causando uma redução dos níveis séricos dos hormônios tireoideanos. Tal redução ocasionaria a ativação do mecanismo de *feedback* positivo do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, que aumentaria a produção e a concentração sérica de TSH e, conseqüentemente, a produção dos hormônios tireoideanos. Concluem que os níveis séricos dos hormônios tireoideanos, entretanto, permaneceriam reduzidos devido à pequena concentração de TBG no sangue.

Um estudo de 49 crianças com epilepsia em uso de CBZ, constatou uma redução dos níveis séricos de T4 e T4 livre e um valor normal de TSH nessas crianças, em relação ao grupo controle<sup>3</sup>. Os achados sugerem que a CBZ aumenta o *clearance* hepático de T4, diminuindo a concentração sérica desse hormônio. Entretanto, os níveis de TSH, que deveriam estar aumentados nesses pacientes devido ao mecanismo de *feedback* positivo, encontravam-se normais. Esse fato foi explicado pela ação da droga ao bloquear o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide, resultando em níveis normais de TSH.

Em 41 adolescentes do sexo feminino que utilizavam terapêuticamente ácido valproico, CBZ ou Oxicarbazepina, a função tireoideana foi avaliada em dois cortes transversais<sup>8</sup>. Na primeira avaliação, 63% das pacientes que receberam CBZ e 67% das que receberam Oxicarbazepina, apresentaram valores significativamente mais baixos dos níveis de T4 e T4 livre, em relação às garotas do grupo controle ( $p < 0,001$ ). Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de TSH. Na segunda avaliação, em média 4,8 anos depois de descontinuado o tratamento, foi constatada a restauração aos níveis normais da concentração dos hormônios tireoidianos

nas 37 pacientes que aceitaram participar do estudo.

Um estudo realizado com 37 crianças com epilepsia e em tratamento com a CBZ, indicou uma redução dos níveis séricos de T4 e T4 livre, enquanto que os níveis séricos de T3, T3 livre e TSH permaneceram normais em relação ao grupo controle<sup>5</sup>. Os autores sugerem que a CBZ acelera o *clearance* hepático dos hormônios tireoideanos ao induzir o sistema enzimático microsossomal do fígado, indicando que os níveis séricos de T3 e T3 livre permanecem normais devido ao aumento da conversão periférica de T4 em T3, também induzido pela droga. Os autores concluem que os pacientes em uso de CBZ não cursam com hipotireoidismo, apresentando apenas um novo balanço do estado de equilíbrio dos hormônios tireoideanos.

Surks & DeaFesi<sup>6</sup> obtiveram amostras de soro de 31 indivíduos entre 25 e 60 anos, sendo doze amostras de indivíduos normais, dez amostras de pacientes em tratamento com CBZ e nove amostras de pacientes em tratamento com fenitoína. Os resultados foram analisados através de dois tipos diferentes de métodos: o método de ultrafiltração do soro e o método utilizado pelos *kits* comerciais. Os resultados indicam um aumento da fração livre de T4 em relação aos controles, com T4 total reduzido e T4 livre inalterado com o método de ultrafiltração. O método usado pelo *kit* comercial, ao contrário, mostra um T4 livre reduzido em relação aos controles. Os autores concluem que níveis terapêuticos de CBZ deslocam o T3 e T4 das proteínas séricas de ligação. Em pacientes tratados com CBZ há aumento das frações livres de T3 e T4 com decréscimo dos T3 e T4 totais, resultando em concentrações normais de T4 e T3 livre. Em função disso, os autores sugerem que a base para identificar alteração tireoideana nesses pacientes seja o valor do TSH.

Partindo de uma discussão que ainda está em aberto na literatura científica atual, apresenta-se a seguir o caso de uma paciente em uso crônico de carbamazepina, que apresentou alterações das dosagens de hormônios tireoideanos. A paciente consentiu que o caso fosse publicado, tendo assinado consentimento livre e esclarecido.

## Relato de caso

VMMP, 54 anos, sexo feminino, parda, com hipótese diagnóstica de epilepsia há 24 anos, apresenta antecedentes médicos de artrite reumatóide há 13 anos. As crises convulsivas, do tipo tônico-clônicas generalizadas, se iniciaram após o primeiro parto. O tratamento inicial foi feito por oito anos, com difenilhidantoína na dose diária de 200mg, sem apresentar melhora dos episódios convulsivos, que continuavam numa frequência de até três episódios por noite. Há 15 anos, iniciou o tratamento com carbamazepina (CBZ) na dose de 400mg diárias, com melhora dos sintomas. O exame clínico e neurológico da paciente não apresentava nenhuma outra alteração. Após 12 anos de uso da CBZ os níveis de hormônio tireoideano estavam normais, exceto a tiroxina livre (FT4) - 8,3pmol/L (referência - 10,3 a 24,5pmol/L) (Tabela 1). Por se tratar de uma paciente que apresenta doença auto-imune, foram dosados, na ocasião, os anticorpos anti-tireoglobulina, obtendo-se resultados com valores dentro da normalidade - 23UI/mL (referência - inferior a 100UI/mL). Suspeitou-se, então, que a alteração hormonal teria provável etiologia secundária ao uso da CBZ. A ultrassonografia com Doppler colorido identificou uma tireoidite, passando a paciente a utilizar 50mcg diárias de Levotiroxina sódica de 50mcg. Após quatro meses em uso dessa medicação os valores de T4

livre foram estabilizados, permanecendo entre os níveis de normalidade, enquanto que o de TSH teve uma pequena diminuição, por provável inibição do eixo hipotálamo-hipofisário. Os níveis séricos da CBZ sempre se encontraram em níveis terapêuticos, entre 4 e 10µg/mL. As dosagens séricas dos hormônios encontram-se na Tabela 1.

## DISCUSSÃO

No caso exposto não há comprovação de que as alterações hormonais ocorreram pelo uso da carbamazepina. Segundo já descrito, a paciente era portadora de doença auto-imune e apresentava ultrassonografia sugestiva de tireoidite, sendo uma das possibilidades diagnósticas o envolvimento da função tireoideana pelo uso da carbamazepina. Quanto aos estudos revisados, são discordantes com relação aos efeitos da CBZ sobre os hormônios tireoideanos. No caso clínico apresentado não há alteração nos níveis de TSH, achado que está de acordo com a maioria dos estudos revisados<sup>2,3,5,7,8</sup>. A paciente em tela apresentou redução do T4 livre, o que também está de acordo com os dados da literatura<sup>1-5,7,8</sup>. Não há consenso, entretanto, sobre o motivo pelo qual uma suposta redução do T4 livre não levaria ao aumento do TSH.

**Tabela 1.** Dosagem sérica dos hormônios tireoideanos na paciente.

Data	TSH	T3	T4	T4 livre	AAT*	CBZ
04.11.00**	2,10	145	5,8	8,3	23,1 UI/mL	
21.12.00	2,10	178	6,4	10,0		
13.01.00						4,29
16.01.01	2,30	93		9,3		
01.03.01	1,35	106		11,7		
16.06.01	1,82	147		13,7		5,50
19.12.01						4,80
11.04.02	0,92	115		11,5		
11.09.02						4,50
15.03.03	0,88			15,4		
19.02.04	0,96	133		11,9		
Valores de referência	0,4 a 4mUI/mL	60 a 180ng/dL	4,5 a 12,5µg/dL	10,3 a 24,5pmol/L	Inferior a 100UI/mL	4 a 10Mg/mL

\* Anticorpo antitireoglobulina; \*\*A partir dessa data foi introduzida terapia de reposição de T4.

TSH: hormônio estimulador da tireóide; T3: triiodotironina; T4: tiroxina; AAT: anticorpo anti-tireóide; CBZ: carbamazepina.

Um estudo sugere que a CBZ não determinaria um hipotireoidismo clínico, mas sim um novo balanço do estado de equilíbrio dos hormônios tireoideanos, em função da indução das enzimas hepáticas, provocada pela CBZ<sup>6</sup>. No mesmo estudo, sugere-se que o método comercial de dosagem dos hormônios tireoideanos não é adequado para medir o T4 livre, havendo uma diferença entre essa medida e aquela realizada pelo método de ultrafiltração proposto por Surks & DeaFesi<sup>6</sup>, que indica níveis normais de T4 livre. Face ao conhecimento atual sobre o tema, sugere-se que a reposição hormonal em pacientes que usam cronicamente a CBZ seja feita com cautela, atentando-se para os níveis normais de TSH e para a existência ou não de sintomatologia clínica que justifique um tratamento.

## REFERÊNCIAS

1. Rootwel TK, Ganes T, Johannessen SI. Effect of carbamazepine, phenytoin and phenobarbitone on serum levels of thyroid hormones and thyrotropin in humans. *Scand J Clin Lab Invest.* 1978; 38(8):731-6.
2. Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. *Arch Neurol.* 1989; 46(11):1175-8.
3. Yüksel A, Kartal A, Cenani A, Yalcin E. Serum thyroid hormones and pituitary response to thyrotropin-releasing hormone in epileptic children receiving anti-epileptic medication. *Acta Paediatr jpn.* 1993; 35(2):108-12.
4. Eiris-Puñal J, Del Rio-Garma MC, Del Rio-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodriguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. *Epilepsia.* 1999; 40(12):1761-6.
5. Verrotti A, Basciani F, Morresi S, Morgese G, Chiarelli F. Thyroid hormones in epileptic children receiving carbamazepine and valproic acid. *Pediatr Neurol.* 2001; 25(1):43-6.
6. Surks MI, DeaFesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine: a paradox resolved. *JAMA.* 1996; 275(19):1495-8.
7. Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia.* 2001; 42(7):930-4.
8. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia.* 2004; 45(3):197-203.

Recebido em: 30/8/2005

Versão final reapresentada em: 9/5/2006

Aprovado em: 22/5/2006

