

Amiodarona e Disfunção Tiroideia

Amiodarone and Thyroid Dysfunction

Raquel G. Martins¹

¹ Interna Complementar de Endocrinologia, Serviço de Endocrinologia, Instituto Português de Oncologia, Porto

Correspondência: Raquel G. Martins › Serviço de Endocrinologia › Instituto Português de Oncologia – Porto › Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200-072 PORTO › raquel.martins@ipoporto.min-saude.pt

Aceitação: Artigo recebido em 29/11/2009, revisto em 21/12/2009 e aceite para publicação em 26/12/2009.

RESUMO

A disfunção tiroideia induzida pela amiodarona é uma complicação frequente. A amiodarona altera o metabolismo das hormonas tiroideias, resultando em alterações da função tiroideia em indivíduos eutiroideos e pode causar quer tireotoxicose, quer hipotiroidismo. A tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) é mais frequente em regiões com aporte insuficiente de iodo, enquanto o hipotiroidismo associado à amiodarona (HAA) é encontrado habitualmente em áreas com aporte iodado adequado. A sua prevalência também varia em função da presença de patologia tiroideia autoimune subjacente. Em contraste com o HAA, a TAA é uma condição difícil de diagnosticar e tratar.

O presente artigo revê o uso clínico da amiodarona, os seus efeitos na tiróide, o diagnóstico de cada distúrbio, as opções terapêuticas e a estratégia de seguimento.

PALAVRAS-CHAVE

Disfunção tiroideia; Amiodarona; Tireotoxicose; Hipotiroidismo.

SUMMARY

Amiodarone-induced thyroid dysfunction is a common complication. Amiodarone alters thyroid hormone metabolism, resulting in alterations in thyroid function tests in euthyroid individuals, and can cause thyrotoxicosis or hypothyroidism. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT) is more common in iodine-deficient regions of the world, whereas amiodarone-associated hypothyroidism (AAH) is usually seen in iodine-sufficient areas. Their prevalence also varies according to eventual underlying autoimmune thyroid disease. In contrast to AAH, AAT is a difficult condition to diagnose and treat.

This article reviews the clinical use of amiodarone, its effects on thyroid, the diagnosis of each disorder, treatment options and follow-up strategy.

KEY-WORDS

Thyroid dysfunction; Amiodarone; Thyrotoxicosis; Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um dos fármacos antiarrítmicos mais prescritos em todo o mundo pela sua elevada eficácia¹. Entre os diversos

efeitos laterais que pode desencadear, alguns dos mais frequentes atingem a glândula tiroideia, mercê do seu elevado conteúdo em iodo e das propriedades intrínsecas da sua molécula. Os distúrbios resultantes

podem ser tão diversos como o hipotireoidismo ou a tireotoxicose (subdividida em 2 tipos). Estas alterações resultam de diferentes mecanismos fisiopatológicos, respondendo a tratamentos específicos, o que torna a sua distinção, essencial.

O presente artigo propõe-se rever, com base na literatura actual, a utilização clínica da amiodarona, os seus efeitos sobre a glândula tiroideia e finalmente a abordagem, orientação terapêutica e seguimento dos distúrbios por ela desencadeados.

USO CLÍNICO DA AMIODARONA

A amiodarona é um dos fármacos antiarrítmicos mais utilizados em todo o mundo graças à sua elevada eficácia e reduzida actividade pró-arrítmica². Embora seja considerada um anti-arrítmico de classe III (porque esse é o efeito mais proeminente no tratamento prolongado), possui características electrofisiológicas próprias de todas as classes de Vaughan-Williams³⁻⁵. Assim, prolonga a duração do potencial de acção (próprio da classe III), actua nos canais rápidos de cálcio (classe I), inibe os receptores α e β adrenérgicos de forma não competitiva (classe II) e possui efeito cronotrópico negativo por bloqueio dos canais de cálcio L (classe IV). Alguns estudos têm relacionado parte dos efeitos cardíacos da amiodarona com a indução de um fenótipo local *tipo-hipotiroideu* no coração⁶.

Tem sido amplamente utilizada em arritmias supraventriculares e ventriculares. As indicações clínicas baseadas na evidência⁷ são, contudo, mais restritas:

- Profilaxia no perioperatório de cirurgias cardíacas;
- Paragem cardíaca (em fibrilhação ventricular) e taquicardia ventricular hemodinamicamente estável;
- Tratamento adjuvante aos cardiodesfibrilhadores implantáveis;
- Tratamento de tempestade eléctrica em combinação com bloqueadores β ;
- Como tratamento de primeira linha da

fibrilhação auricular apenas em doentes com disfunção ventricular esquerda e insuficiência cardíaca congestiva;

- Na fibrilhação auricular, para cada doente devem ser ponderados os riscos e benefícios da amiodarona em comparação com as restantes alternativas terapêuticas (controlo da frequência cardíaca com hipocoagulação ou ablação eléctrica).

EFEITOS SOBRE A TIROIDE

A terapêutica com amiodarona pode desencadear efeitos laterais potencialmente graves e relativamente frequentes, nomeadamente a nível da glândula tiróide. Numa metanálise⁸ de 4 ensaios randomizados envolvendo 1465 pacientes eutiroideus, a prevalência de patologia tiroideia foi superior nos doentes sob tratamento com amiodarona (3,7%) quando comparados com placebo (0,4%). Outras séries descreveram um risco entre 2 e 48%.^{4, 9-13}

A amiodarona é um derivado do benzofurano, rico em iodo, com semelhanças estruturais à levotiroxina. O iodo inorgânico constitui 37% do seu peso, 10% do qual é libertado sob a forma de iodo livre. Tendo em conta a dose terapêutica diária habitual de amiodarona entre 100 e 600mg, cerca de 3,5 a 21mg de iodeto são libertados na circulação sistémica, o que corresponde a 35 a 140 vezes o valor de referência para o aporte diário (100-150 μ g)¹⁴.

Além dos efeitos decorrentes da sobrecarga iodada, a amiodarona interfere com a glândula tiroideia por acções intrínsecas à sua molécula, nomeadamente:

- Inibição da 5'-desiodase de tipo 1, diminuindo a conversão periférica de T4 a T3 e o clearance de T4 e de T3 reversa¹⁵⁻¹⁶;
- Inibição da entrada de T4 nas células de tecidos periféricos⁴;
- Inibição da ligação do receptor de T3 aos receptores nucleares¹⁷⁻¹⁸, diminuindo

do a expressão de genes relacionados com as hormonas tiroideias¹⁹⁻²¹;

- Inibição da 5'-desiodase de tipo 2 na hipófise¹⁵, provocando elevação dos níveis de TSH;
- Citotoxicidade directa sobre as células foliculares, podendo desencadear uma tiroidite destrutiva²²⁻²³.

Estas acções obrigam, por parte da glândula, a um ajuste no metabolismo do iodo e das hormonas tiroideias, que permitam manter o eutiroidismo. As alterações analíticas decorrentes, verificam-se sobretudo nos primeiros 3 meses de tratamento, atingindo-se posteriormente um novo estado de equilíbrio⁴. O conhecimento destes mecanismos é essencial para evitar interpretações incorrectas e falsos diagnósticos. A referir⁴:

- Os níveis de T4 aumentam 20 a 40% durante o 1º mês de tratamento e gradualmente retornam ao normal;
- Os níveis de T3 diminuem cerca de 30% durante as primeiras semanas de tratamento e permanecem ligeiramente diminuídos ou no limite inferior da normalidade;
- Os níveis de T3 reversa aumentam cerca de 20% após o início do tratamento e mantêm-se elevados;
- Os níveis de TSH habitualmente aumentam após o início do tratamento, mas retornam ao normal ao fim de 2 a 3 meses.

As alterações descritas nos níveis de T4 e T3 total são semelhantes às da T4 e T3 livre, dado que a amiodarona não interfere com os níveis da globulina de ligação da tiroxina.

A amiodarona apresenta elevada lipossolubilidade, pelo que sofre acumulação no tecido adiposo, muscular, hepático, pulmonar e tiroideu, com marcada variabilidade interindividual²⁴. As reservas corporais de iodo mantêm-se aumentadas vários meses após a suspensão deste fármaco, que apresenta uma semi-vida de cerca de 100 dias^{4,25}. Deste modo, os distúrbios causados pelo tratamento com amiodarona podem ocorrer várias semanas a meses após a suspensão do mesmo^{4,26}.

Além das alterações analíticas descritas, a amiodarona pode desencadear disfunção tiroideia importante, sob a forma de hipotiroidismo ou de tireotoxicose^{4, 8, 10-12}. Em áreas com insuficiente aporte de iodo (alguns países europeus, por exemplo), a tireotoxicose associada à amiodarona (TAA) é mais frequente¹¹. Inversamente, nas áreas com ingestão adequada de iodo (por exemplo nos E.U.A.), o hipotiroidismo associado à amiodarona (HAA) é mais comum^{13, 27-29}. A existência de patologia tiroideia prévia é o outro grande determinante do risco de desenvolvimento de disfunção tiroideia e do tipo de distúrbio resultante (doentes com tiroidite autoimune subjacente têm maior predisposição para desenvolver hipotiroidismo; enquanto doentes com Doença de Graves latente ou bócio multinodular apresentam maior risco de hipertiroidismo)³⁰⁻³¹.

HIPOTIROIDISMO

A prevalência de HAA pode variar entre 5 a 25%¹², em função do aporte iodado da população em causa e da inclusão ou não dos casos de HAA subclínico. Ocorre sobretudo nos primeiros 12 meses de tratamento com uma ligeira predominância do sexo feminino (1,5♀ : 1♂), provavelmente explicada pela maior prevalência de tiroidite de Hashimoto⁴. A presença de auto anticorpos tiroideus parece ser um factor predisponente para o desenvolvimento deste distúrbio. Num estudo realizado na Holanda envolvendo 58 doentes, com uma incidência global de HAA de 6,9%, o sexo feminino e a presença de anticorpos antitiroideus conferiram um risco relativo de desenvolvimento de HAA de 7,9 e 7,3, respectivamente. Este risco aumentava para 13,5 se ambos os factores estivessem presentes¹¹. Dois estudos não conseguiram demonstrar qualquer associação entre a dose cumulativa de amiodarona e o desenvolvimento de HAA^{11, 32}.

Na patogénese do HAA está a incapacidade de “escapar” ao efeito agudo de Wolff-

Chaikoff. Este efeito é um mecanismo de autorregulação que bloqueia temporariamente o transporte intracelular de iodo e a síntese de hormonas tiroideias quando a glândula é submetida a uma sobrecarga de iodo, evitando a tireotoxicose. Normalmente, aproximadamente 10 dias depois do início da terapêutica, ocorre um fenómeno de “escape” que permite retomar a síntese hormonal. Em doentes com patologia auto-imune subjacente, incapazes de desenvolver o fenómeno de escape, mantém-se a inibição da secreção hormonal, com consequente hipotiroidismo³³.

A apresentação clínica é habitualmente indolente e as manifestações são semelhantes às encontradas em outras situações de hipotiroidismo. O diagnóstico decorre das alterações analíticas (idealmente numa fase pré-sintomática). Uma vez que nos primeiros meses de tratamento se verifica um ligeiro aumento da TSH, o diagnóstico de HAA deve ser feito apenas quando estas alterações persistem após os meses iniciais e / ou quando se associam a níveis de T4 diminuídos ou no limite inferior da normalidade.

Se o tratamento com amiodarona for interrompido, o hipotiroidismo é habitualmente reversível em doentes sem patologia prévia, mas pode ser definitivo em doentes com tiroidite autoimune crónica (a presença de anticorpos antitiroideos aumenta o risco de hipotiroidismo definitivo)^{11,31}. Porém, a suspensão da amiodarona só é recomendada se esta for ineficaz no controlo da arritmia para que foi prescrita, uma vez que o hipotiroidismo pode ser facilmente tratado com levotiroxina. O objectivo é manter valores de TSH normais, sendo necessário utilizar doses de levotiroxina superiores às habituais³⁴⁻³⁵, capazes de vencer os efeitos exercidos pela amiodarona. Uma vez que estes doentes apresentam patologia cardíaca, o tratamento de substituição hormonal deve ser especialmente cuidadoso, respeitando escrupulosamente o início com doses baixas de levotiroxina e aumento gradual até à normalização dos valores de TSH.

TIREOTOXICOSE

A prevalência de TAA pode variar entre 2 e 12%^{10-13, 31} (em função dos factores previamente mencionados). O predomínio no sexo masculino (3♂ : 1♀) pode reflectir, em parte, uma maior proporção de homens tratados com amiodarona. Bartalena e associados subdividiram-no a TAA em duas entidades clinicopatológicas diferentes³⁶:

- Tipo 1 (“Graves-like”) resulta do fenómeno de Jod Basedow, causado pela síntese hormonal excessiva e descontrolada em resposta à sobrecarga iodada. Este ocorre habitualmente em doentes com patologia prévia como doença de Graves latente ou bócio multinodular;
- Tipo 2 (“tiroidite-like”) resulta do efeito citotóxico directo sobre a glândula tiroideia, com destruição do epitélio folicular e libertação de hormonas armazenadas, sem síntese hormonal aumentada. Ocorre habitualmente em doentes sem patologia tiroideia prévia. Após a fase tireotóxica que pode durar várias semanas a meses, segue-se frequentemente uma fase hipotiroideia, eventualmente seguida de total recuperação na maioria dos doentes²³.

A distinção entre estes 2 subtipos é essencial porque dela depende o tratamento a instituir. No entanto, constitui frequentemente um desafio, sobretudo pela existência de formas mistas.

As manifestações clínicas são, em geral, semelhantes àquelas encontradas noutras situações de tireotoxicose. Contudo, podem ser atenuadas pelo efeito β -bloqueante da amiodarona, pela inibição da conversão de T4 a T3 e pelo bloqueio da ligação da T3 ao seu receptor. A exacerbação de uma arritmia previamente controlada ou o aparecimento de sintomas de insuficiência cardíaca (em 6% dos doentes³⁷⁻³⁸) podem ser os primeiros sinais da tireotoxicose subjacente⁴.

DISTINÇÃO DOS TIPOS DE TIREOTOXICOSE

O diagnóstico do subtipo de TAA é necessário para a selecção do tratamento adequado. A TAA de tipo 1 é mais frequente em áreas com baixo aporte de iodo enquanto o contrário acontece com a de tipo 2³⁹. A presença de anticorpos ou de bócio pode apontar para a presença de patologia prévia e sugerir, por isso, a presença de TAA de tipo 1. Apesar disso, a distinção baseada apenas em critérios clínicos é muito difícil. As alterações da função tiroideia, *per si*, também não permitem a classificação em subtipos uma vez que em ambos ocorre elevação da T3 e T4 e diminuição da TSH.

A captação de iodo radioactivo pode permitir distinguir os 2 subtipos. Na cintigrafia com ¹³¹I, a captação é habitualmente baixa ou normal no tipo 1; e no tipo 2, indetectável⁴⁰. Contudo, o excesso de iodo induzido pela amiodarona pode diminuir a captação também na TAA de tipo 1, impedindo a distinção³⁹.

O ecodoppler tiroideu é outro método importante para este diagnóstico diferencial, baseado na diferente vascularização dos 2 subtipos (padrão 1-3 com vascularização aumentada no tipo 1, padrão com vascularização ausente e destruição glandular no tipo 2). Vários estudos têm demonstrado o seu valor⁴¹⁻⁴³, permitindo a classificação de 80% das situações. O sucesso desta técnica depende, no entanto, da experiência do radiologista nesta subclassificação, o que constitui uma desvantagem.

Outros critérios têm sido estudados com este propósito, mas os resultados são ainda controversos. A IL6 foi sugerida como um marcador do tipo 2^{36,44}, mas apresenta uma baixa especificidade⁴¹. Os doseamentos de Tg, VS ou PCR também não permitiram discriminar os 2 subtipos com sucesso³⁸.

Estudos recentes sobre a utilidade do cintilograma com sestaMIBI para este propósito têm revelado resultados muito promissores⁴⁵. Enquanto na TAA de tipo 1 há retenção

aumentada de MIBI, no tipo 2 a fixação é insignificante. Aguardam-se estudos que envolvam um maior número de doentes que comprovem estes resultados preliminares.

Após o diagnóstico correcto, o plano terapêutico deve ser decidido em função do subtipo de TAA e da gravidade da apresentação.

TRATAMENTO DA TAA DE TIPO 1

Não há evidência clara que responda à questão se a amiodarona deve ou não ser suspensa. Favorecem a continuação da terapêutica, os seguintes argumentos: a amiodarona pode ser necessária ao controlo da arritmia, a sua semi-vida de eliminação é prolongada (pelo que a sua suspensão não resulta em benefício imediato)⁴⁶ e as suas acções permitem atenuar a sintomatologia tireotóxica (com possível agravamento após suspensão do fármaco)⁴⁷. Por outro lado, a sua suspensão justificar-se-ia porque a manutenção do fármaco perpetua o aporte excessivo de iodo e pode ser inviável em situações em que haja toxicidade associada a outros órgãos. Caso se opte por interromper a toma de amiodarona, pode introduzir-se um bloqueador beta ou o ácido iopanóico (que bloqueia a conversão de T4 a T3).

O tratamento de primeira linha para este subtipo de TAA é as tionamidas (metimazol - MTZ - ou propiltiouracilo - PTU), tendo em conta que se trata de uma situação de verdadeiro hipertiroidismo. Em geral, são necessárias doses superiores destes fármacos (40 a 80mg de MTZ ou 400 a 800mg de PTU^{4,48}) em comparação com a doença de Graves para vencer a resistência à sua acção provocada pelo excesso de iodo, o que implica uma vigilância apertada dos seus efeitos laterais (nomeadamente, a agranulocitose). A grande quantidade de hormonas pré-formadas atrasa o seu efeito terapêutico, que pode demorar 2 a 4 meses, sendo necessário ajuste posterior para doses de manutenção. Para evitar o risco de recorrência, pode optar-se por manter doses elevadas de anti-tiroideus e iniciar terapêutica substitutiva com levotiroxina. Se a amiodaro-

na for suspensa, os anti-tiroideus devem ser mantidos até os níveis de iodo urinário normalizarem (habitualmente em 6 a 18 meses).

Em doentes resistentes a este tratamento, pode adicionar-se o perclorato de potássio (600-1000 mg/dia), um inibidor competitivo da captação de iodo, aumentando a eficácia terapêutica das tionamidas. Os estudos são, contudo, controversos relativamente à sua eficácia e este não deve ser usado por períodos superiores a 30 dias pelo risco de anemia aplásica, síndrome nefrótica e agranulocitose⁴⁹⁻⁵⁰.

Na literatura, existem ainda relatos da adição de carbonato de lítio⁵¹ aos anti-tiroideus em casos de tireotoxicose severa. Contudo, o seu benefício não foi comprovado em grandes ensaios controlados e randomizados.

Se a captação de iodo radioactivo for suficientemente elevada, a ablação com iodo radioactivo pode constituir uma alternativa terapêutica. Importa ressaltar que numa fase inicial após o tratamento, pode haver exacerbação do estado tireotóxico por libertação das hormonas armazenadas. Numa série de 14 doentes em que o tratamento com amiodarona havia sido suspenso pela TAA, o tratamento com iodo permitiu a reintrodução do fármaco em 85,7% dos doentes⁵². Infelizmente, porque a maioria dos doentes apresenta baixa captação, esta não é uma opção terapêutica inicial na maioria dos casos; podendo tornar-se viável posteriormente após normalização das reservas de iodo⁴⁹.

Algumas situações são refractárias a todas as opções terapêuticas conservadoras, sendo necessário recorrer à tireoidectomia⁵³⁻⁵⁶. Foram descritos na literatura mais de 100 casos de tireoidectomia total por TAA⁵⁷, a maioria sob anestesia geral (excepto doentes considerados sem condições operatórias, que foram tireoidectomizados sob anestesia local⁵⁸⁻⁵⁹), com morbidade e mortalidade surpreendentemente baixas. A cirurgia parece ser vantajosa se pesados os riscos de um procedimento cirúrgico sob cuidadosa monitorização cardiovascular em relação a um estado prolongado de tireotoxicose⁶⁰. Estes doentes

devem ser submetidos a adequado bloqueio β pré-operatório⁵⁶.

A plasmaférese tem sido pontualmente usada em casos refractários. Contudo, é um tratamento dispendioso, com benefícios transitórios e habitualmente seguidos pela exacerbação do quadro⁶¹.

TRATAMENTO DA TAA DE TIPO 2

Este subtipo de TAA responde habitualmente a doses moderadamente elevadas de corticóides (prednisolona, 40 a 60mg/dia), com melhoria ao fim de 1 a 2 semanas⁴. Além do efeito anti-inflamatório e estabilizador de membrana, os glicocorticóides reduzem a conversão de T4 a T3 por inibição da 5'-desiodase de tipo 1. O tratamento deve ser mantido por alguns meses, até os valores de T4 normalizarem. Numa série de 66 doentes, 60% ficou eutiroideu ao fim do 1º mês de tratamento e 16% permaneceu hipertiroideu após 3 meses de tratamento, tendo sido encontrada uma associação entre a tireotoxicose prolongada e a presença de bócio e níveis mais elevados de T4 Livre⁶².

O ácido iopanóico constitui outra alternativa terapêutica. No entanto, num ensaio randomizado e prospectivo, o eutiroidismo foi atingido mais rapidamente com os corticóides (embora o ácido iopanóico também tenha sido eficaz)⁶³.

Em doentes assintomáticos, a suspensão da amiodarona (se exequível) pode, por si só, ser suficiente⁴⁷.

A longo prazo, os doentes com TAA de tipo 2 podem desenvolver hipotireoidismo, necessitando de substituição com levotiroxina.

TRATAMENTO DA TAA DE ETIOLOGIA MISTA

Em alguns doentes pode, apesar de todos os meios de diagnóstico, persistir a dúvida sobre a etiologia da TAA; outros apresentam formas com etiologia mista⁴. Em ambas as situações, a abordagem inicial mais prudente consiste na instituição de tratamento combi-

nado de prednisolona (40mg/dia) e metimazol (40mg/dia)⁶⁴. Uma resposta rápida sugere TAA de tipo 2, o que permite suspender, reduzir ou substituir (se necessário) o metimazol pelo ácido iopanóico. Uma má resposta inicial favorece o diagnóstico de TAA de tipo 1, pelo que os esteróides podem ser diminuídos e, se indicado, adicionados o lítio ou o perclorato.

Uma abordagem alternativa consiste em instituir como terapêutica inicial apenas os corticóides ou as tionamidas e adicionar o segundo fármaco, se a monoterapia não for eficaz após um período de várias semanas a meses³⁹.

SEGUIMENTO

As recomendações actuais para vigilância dos possíveis efeitos laterais da amiodarona baseiam-se na opinião e consensos de especialistas, com evidência limitada que as suporta⁶⁵. A maioria recomenda uma avaliação basal da função tiroideia antes de iniciarem o tratamento com este fármaco, a cada 3-6 meses durante o tratamento, pelo menos durante um ano após a sua suspensão e sempre que haja a mínima suspeita clínica de disfunção tiroideia^{4, 11}. Nos doentes que desenvolvem HAA ou TAA o seguimento prolongado é necessário, pelo risco de recorrência ou de desenvolvimento de hipotiroidismo.

Contudo, o cumprimento destas recomendações é subóptimo. Segundo um estudo recente neozelandês⁶⁶ envolvendo 743 doentes, apenas 61% realizou avaliação inicial da função tiroideia e 32% reavaliação ao fim de 6 meses.

PROGNÓSTICO

Enquanto o prognóstico do HAA é habitualmente favorável (os sintomas são habitualmente indolentes e facilmente revertidos com a introdução da terapêutica de substituição), a TAA pode condicionar um prognóstico desfavorável, pela possível gravidade das manifestações tireotóxicas (em doentes com

patologia cardíaca), pela eventual falência da terapêutica médica e necessidade de procedimentos cirúrgicos com um risco acrescido.

PERSPECTIVAS FUTURAS

A toxicidade da amiodarona motivou a procura de análogos com a mesma eficácia mas maior segurança. A dronedarona é um destes fármacos, com resultados promissores em ensaios clínicos recentes⁶⁷⁻⁶⁹. Trata-se de um derivado do benzofurano sem iodo na sua constituição. Adicionalmente, apresenta menor lipofilia, resultando em menor acumulação tecidual e semi-vida mais curta⁷⁰. Os estudos sobre a incidência de TAA ou HAA com este fármaco mostraram valores não estatisticamente diferentes dos sob placebo⁶⁸. Faltam ainda trabalhos sobre a eficácia deste fármaco em comparação com a amiodarona, em humanos. No entanto, dados recentes sugerem que pode aumentar a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca severa⁷¹.

CONCLUSÃO

O conhecimento das acções da amiodarona sobre a glândula tiroideia é de grande importância. Explicitados os mecanismos, as manifestações, os meios de diagnóstico e o tratamento dos diversos distúrbios, ressalta-se a importância do seguimento regular dos doentes tratados com este fármaco. O futuro esclarecerá o papel dos análogos da amiodarona, eventualmente associados a menor toxicidade tiroideia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Dra. Ana Paula Santos, Assistente Graduada de Endocrinologia e à Dra. Maria Jesus Rodrigues, Assistente Graduada de Cardiologia do Instituto Português de Oncologia do Porto, a revisão deste artigo.

BIBLIOGRAFIA

1. Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* 1999;100:2025-34.
2. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli GV, et al. A practical guide for clinicians who treat patients with amiodarone: 2007. *Heart Rhythm* 2007;4:1250-9.
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001;22:240-54.
4. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med* 2005;118:706-14.
5. Page RL. Medical management of atrial fibrillation: future directions. *Heart Rhythm* 2007;4:S91-4.
6. Wiersinga WM. The role of thyroid hormone nuclear receptors in the heart: evidence from pharmacological approaches. *Heart Fail Rev* 2008.
7. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007;298:1312-22.
8. Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:791-8.
9. Pazin-Filho A, de Jesus AM, Magalhaes PK, et al. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res* 2009;42:744-9.
10. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
11. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
12. Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med* 2007;120:880-5.
13. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984;101:28-34.
14. Meng X, Mojaverian P, Doedee M, et al. Bioavailability of amiodarone tablets administered with and without food in healthy subjects. *Am J Cardiol* 2001;87:432-5.
15. Bianco AC, Kim BW. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2006;116:2571-9.
16. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:563-8.
17. Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, et al. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at the molecular level. *Eur J Endocrinol* 2001;145:59-64.
18. Franklyn JA, Davis JR, Gammage MD, Littler WA, Ramsden DB, Sheppard MC. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:257-64.
19. Hudig F, Bakker O, Wiersinga WM. Tri-iodothyronine prevents the amiodarone-induced decrease in the expression of the liver low-density lipoprotein receptor gene. *J Endocrinol* 1997;152:413-21.
20. Stoykov I, van Beeren HC, Moorman AF, Christoffels VM, Wiersinga WM, Bakker O. Effect of amiodarone and dronedarone administration in rats on thyroid hormone-dependent gene expression in different cardiac components. *Eur J Endocrinol* 2007;156:695-702.
21. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996;137:2807-14.
22. Smyrk TC, Goellner JR, Brennan MD, Carney JA. Pathology of the thyroid in amiodarone-associated thyrotoxicosis. *Am J Surg Pathol* 1987;11:197-204.
23. Roti E, Minelli R, Gardini E, Bianconi L, Braverman LE. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993;153:886-92.
24. Giardina EG, Schneider M, Barr ML. Myocardial amiodarone and desethylamiodarone concentrations in patients undergoing cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:943-7.
25. Latini R, Tognoni G, Kates RE. Clinical pharmacokinetics of amiodarone. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:136-56.
26. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Braverman L, Pinchera A.

- Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987;26:158-71.
27. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1996;335:99-107.
 28. Bagchi N, Brown TR, Urdanivia E, Sundick RS. Induction of autoimmune thyroiditis in chickens by dietary iodine. *Science* 1985;230:325-7.
 29. Dunn JT. Guarding our nation's thyroid health. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:486-8.
 30. Fradkin JE, Wolff J. Iodide-induced thyrotoxicosis. *Medicine (Baltimore)* 1983;62:1-20.
 31. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987;26:227-37.
 32. Bouvy ML, Heerdink ER, Hoes AW, Leufkens HG. Amiodarone-induced thyroid dysfunction associated with cumulative dose. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:601-6.
 33. Braverman LE, Ingbar SH, Vagenakis AG, Adams L, Maloof F. Enhanced susceptibility to iodide myxedema in patients with Hashimoto's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:515-21.
 34. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:175-83.
 35. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1990;113:553-5.
 36. 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.
 37. Dahl P, Danzi S, Klein I. Thyrotoxic cardiac disease. *Curr Heart Fail Rep* 2008;5:170-6.
 38. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:643-8.
 39. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3-8.
 40. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, et al. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:167-73.
 41. Eaton SE, Euinton HA, Newman CM, Weetman AP, Bennet WM. Clinical experience of amiodarone-induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:33-8.
 42. Wong R, Cheung W, Stockigt JR, Topliss DJ. Heterogeneity of amiodarone-induced thyrotoxicosis: evaluation of colour-flow Doppler sonography in predicting therapeutic response. *Intern Med J* 2003;33:420-6.
 43. Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 2003;26:635-40.
 44. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2930-3.
 45. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of 99mTc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008;159:423-9.
 46. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation* 2002;105:1275-7.
 47. Newman CM, Price A, Davies DW, Gray TA, Weetman AP. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. *Heart* 1998;79:121-7.
 48. Leger AF, Fragu P, Rougier P, Laurent MF, Tubiana M, Savoie JC. Thyroid iodine content measured by x-ray fluorescence in amiodarone-induced thyrotoxicosis: concise communication. *J Nucl Med* 1983;24:582-5.
 49. Piga M, Serra A, Boi F, Tanda ML, Martino E, Mariotti S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008;33:213-28.
 50. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy. *J Endocrinol Invest* 2008;31:515-9.
 51. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997;102:454-8.
 52. Hermida JS, Jarry G, Tchong E, et al. Radioiodine ablation of the thyroid to allow the reintroduction of amiodarone treatment in patients with a prior history of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 2004;116:345-8.

53. Hamoir E, Meurisse M, Defechereux T, Joris J, Vivario J, Hennen G. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: too risky or too effective? *World J Surg* 1998;22:537-42; discussion 42-3.
54. Farwell AP, Abend SL, Huang SK, Patwardhan NA, Braverman LE. Thyroidectomy for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *JAMA* 1990;263:1526-8.
55. Batori M, Nardi M, Chatelou E, Straniero A, Makrypodis M, Ruggieri M. Total thyroidectomy in amiodarone-induced thyrotoxicosis. Preoperative, intraoperative and postoperative considerations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:187-90.
56. Mehta AN, Vallera RD, Tate CR, Sager RA, Welch BJ. Total thyroidectomy for medically refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21:382-5.
57. Gough J, Gough IR. Total thyroidectomy for amiodarone-associated thyrotoxicosis in patients with severe cardiac disease. *World J Surg* 2006;30:1957-61.
58. Mehra A, Widerhorn J, Lopresti J, Rahimtoola SH. Amiodarone-induced hyperthyroidism: thyroidectomy under local anesthesia. *Am Heart J* 1991;122:1160-1.
59. Williams M, Lo Gerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia in critically ill patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis: a review and description of the technique. *Thyroid* 2002;12:523-5.
60. Houghton SG, Farley DR, Brennan MD, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS. Surgical management of amiodarone-associated thyrotoxicosis: Mayo Clinic experience. *World J Surg* 2004;28:1083-7.
61. Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Fosella PV, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1993;16:823-6.
62. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:556-62.
63. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, et al. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1999-2002.
64. Broussolle C, Ducottet X, Martin C, et al. Rapid effectiveness of prednisone and thionamides combined therapy in severe amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis. Comparison of two groups of patients with apparently normal thyroid glands. *J Endocrinol Invest* 1989;12:37-42.
65. Stelfox HT, Ahmed SB, Fiskio J, Bates DW. Monitoring amiodarone's toxicities: recommendations, evidence, and clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:110-22.
66. Burgess C, Blaikie A, Ingham T, Robinson G, Narasimhan S. Monitoring the use of amiodarone: compliance with guidelines. *Intern Med J* 2006;36:289-93.
67. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
68. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
69. Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17 Suppl 2:S17-20.
70. Han TS, Williams GR, Vanderpump MP. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;70:2-13.
71. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.