

Disfunção Tireoidiana e Conduta dos Cardiologistas em Pacientes Usando Amiodarona

Anna Gabriela Fuks, Mário Vaisman, Alexandru Buescu
Rio de Janeiro, RJ

Objetivo

Determinar a prevalência de disfunção tireoidiana em pacientes usando amiodarona e os possíveis fatores associados. Verificar através de questionário aplicado a cardiologistas, a importância do fármaco causar alterações na função tireoidiana.

Método

Avaliados 56 pacientes em uso crônico (> 3 meses) de amiodarona com dosagens séricas de TSH, T4 livre, T3 total e Anti-TPO e definidos como portadores de disfunção tireoidiana (DT) pacientes com TSH alterado.

Resultados

A prevalência de disfunção tireoidiana foi de 33,9%. Não houve diferença entre este grupo e os pacientes sem disfunção, exceto em relação à prevalência de anti-TPO positivo maior nos pacientes com DT ($p=0,02$). Hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado em 10 (17,9%) pacientes e hipotireoidismo clínico em 6 (10,7%). A prevalência de hipertireoidismo subclínico foi de 3,6% e de hipertireoidismo clínico de 1,8%. Anticorpos anti-TPO foram positivos em 5 (8%) pacientes (dos quais 4 apresentavam disfunção). Quando comparados aos doentes sem anti-TPO positivo este grupo teve maior prevalência de disfunção (80% vs 29,4%; $p=0,04$). Verificado que apenas 49,2% dos cardiologistas faziam acompanhamento da função tireoidiana rotineiramente e a prevalência de disfunção referida na experiência da maioria era de 1 a 10%.

Conclusão

A prevalência de disfunção tireoidiana na nossa população foi elevada, mostrando a necessidade de implementação de uma rotina laboratorial. Houve grande divergência entre os cardiologistas em relação ao tipo de acompanhamento utilizado nos pacientes em uso de amiodarona.

Palavras-chave

amiodarona, disfunção tireoidiana, hipotireoidismo

A amiodarona possui estrutura química semelhante a dos hormônios tireoidianos¹. Em doses habituais (200-600 mg/dia), o fármaco libera 6 a 12 mg/dia de iodeto, quantidade muito superior à preconizada pela Organização Mundial de Saúde (0,15 a 0,3 mg/dia)². Além da sobrecarga de iodo, a droga também pode causar disfunção tireoidiana por outros mecanismos, como inibição da conversão periférica de T4 em T3, atividade antagonista à ação do T3 no seu receptor², reação auto-imune³ e ação tóxica direta da desetilamiodarona (DEA - principal metabólito ativo da amiodarona)⁴. As alterações laboratoriais mais comuns são aumento dos níveis de T4 (total e livre) e T3 reverso e diminuição dos níveis de T3 (total e livre). Os níveis de TSH podem estar levemente aumentados inicialmente, tendendo a normalizar com o uso crônico (> 3 meses) da droga⁵ (tab. I).

A incidência de disfunção varia de 2 a 24% podendo ocorrer desde o início do tratamento ou até três anos após a suspensão do medicamento. O desenvolvimento de hipotireoidismo é maior nas áreas onde a ingestão de iodo é suficiente, enquanto nas áreas carentes de iodo prevalece a tireotoxicose⁶⁻⁹. Alguns fatores, como história familiar de doença tireoidiana, presença de anticorpos antitireoidianos e níveis basais elevados de TSH podem estar associados à disfunção tireoidiana clínica¹⁰.

Mesmo conhecendo os efeitos da amiodarona sobre a função tireoidiana, muitos médicos não fazem uma monitorização adequada. Um estudo recente com 39 cardiologistas mostrou que apenas 37% daqueles que a prescreviam solicitavam dosagens hormonais antes de prescrever a amiodarona e apenas 10% pesquisavam algum marcador de auto-imunidade¹¹.

O objetivo principal deste estudo foi determinar a prevalência de disfunção tireoidiana desconhecida em pacientes em uso de amiodarona. Analisamos também possíveis fatores associados ao desenvolvimento de disfunção.

Método

Através de um estudo prospectivo, avaliamos pacientes em uso crônico (> 3 meses) de amiodarona, independente da dose utilizada. Os dados analisados foram idade, sexo, bócio à palpação, presença de doença tireoidiana prévia (tireoidite, nódulo, hipotireoidismo ou hipertireoidismo) e doença auto-imune (prévia ou presente). Além da dose diária, calculamos a dose total de amiodarona desde o início do tratamento. Foram realizadas dosagens séricas de anti-TPO (VR: < 35 UI), T4 livre (VR: 0,8 - 1,9 ng/dL), T3 total (VR: 82 - 179 ng/dL) e TSH (VR: 0,4 - 4,0 μ UI/ml). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ / Faculdade de Medicina.

Teste	Duração do tratamento	
	< 3 meses	> 3 meses
T4	Transitoriamente elevado	Pode manter-se no limite superior da normalidade ou um pouco acima do valor de referência
T3	Reduzido	Pode manter-se no limite inferior da normalidade ou abaixo do valor de referência
TSH	Elevado	Normal
rT3	Elevado	Elevado

Excluímos pacientes em uso de lítio ou glicocorticóides em doses supra-fisiológicas, assim como aqueles com insuficiência renal crônica, e indivíduos que já possuíam o diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo devido à falta de informações fidedignas em relação ao fato da disfunção ter aparecido antes ou depois do início da amiodarona.

Definimos como portador de disfunção tireoidiana todos os pacientes que apresentavam o TSH fora dos limites da normalidade (0,4-4,0 µUI/ml), acompanhados ou não de alteração dos níveis de T3, T4L e/ou anti-TPO e de manifestações clínicas. Analisamos separadamente os pacientes com hipotireoidismo subclínico (TSH > 4,0 e T4L normal), hipotireoidismo (TSH > 4,0 e T4L < 0,8), hipertireoidismo subclínico (TSH < 0,4 e T4L livre normal) e hipertireoidismo (TSH < 0,4 e T4L livre > 1,9).

O questionário foi aplicado a 63 cardiologistas, em relação à amiodarona, a fim de verificar sua importância, era recolhido imediatamente sem a identificação do médico. A escolha dos cardiologistas foi feita de forma aleatória, isto é, participaram da pesquisa aqueles que estavam presentes no serviço do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho -UFRJ e Hospital de Cardiologia de Laranjeiras - RJ no momento em que o investigador entregou o questionário.

A análise estatística foi feita no EPI-INFO (versão 6.04). Foram calculadas médias, desvios-padrão e medianas para as variáveis contínuas e proporções com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) para as categóricas. Utilizamos teste do qui-quadrado para comparação de proporções, teste t para comparação de duas médias (quando as variâncias eram homogêneas pelo teste de Bartlett) e Kruskal-Wallis (quando não eram homogêneas). Foram considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Resultados

Analisamos 56 pacientes, sendo 31 (55,4%) mulheres e 25 (44,6%) homens, com idade de $58,0 \pm 14,3$ anos. Ao exame clínico, quatro (6%) apresentavam bócio (um estava com hipertireoidismo, 2 com hipotireoidismo subclínico e o um com todas as dosagens hormonais normais).

Anti-TPO positivo foi encontrado em 5 (7,5%) pacientes: dois tinham hipotireoidismo, um hipotireoidismo subclínico, um hipertireoidismo subclínico e um estava eutireoidiano (tab. II). A frequência de disfunção tireoidiana nesses pacientes era superior à encontrada nos doentes com anti-TPO negativo (80% vs 29,4%; $p=0,04$).

Observamos que 19 (33,9%) pacientes tinham disfunção ti-

reoidiana (DT). Não encontramos diferença significativa entre este grupo e os pacientes sem disfunção tireoidiana exceto em relação à prevalência de anti-TPO positivo maior nos pacientes com disfunção tireoidiana ($p = 0,02$) (tab. III).

Hipotireoidismo clínico foi diagnosticado em 6 (10,7%) pacientes sendo 4 mulheres e 2 homens. O número de doentes com anti-TPO positivo também foi maior neste grupo quando comparado com os pacientes eutireoidianos (33,3% vs 2,7%; $p=0,006$). Não houve diferença entre os dois grupos em relação à idade, dose (diária e cumulativa) e tempo de uso de amiodarona.

Dez (17,9%) pacientes estavam com hipotireoidismo subclínico. Não houve diferença estatística em relação a sexo, idade, dose (diária e cumulativa), tempo de tratamento e prevalência de anti-TPO quando comparado com os pacientes eutireoidianos. Hipertireoidismo clínico foi diagnosticado em um (1,8%) paciente e hipertireoidismo subclínico em 2 (3,6%).

Dos questionários analisados, 39,7% dos médicos prescreviam amiodarona com frequência (1 vez / semana ou mais), a mesma proporção, ocasionalmente (1-2 vezes / mês), e 20,6% raramente. A rotina de avaliação laboratorial da função tireoidiana antes de prescrever o antiarrítmico era muito heterogênea entre os cardiologistas (tab. IV). As dosagens mais solicitadas eram TSH (100%), T4L (74%) e T3 (52%). Apenas um (2%) médico solicitava anti-TPO. Além das dosagens hormonais, 68% faziam regularmente uma anamnese dirigida para pesquisa de doença tireoidiana prévia, 24%, ocasionalmente, e 8% nunca indagavam.

Após iniciarem o tratamento com amiodarona, 49,2% dos entrevistados monitorizavam sempre a função tireoidiana, 28,6% ocasionalmente (em alguns pacientes) e 20,6% somente em pacientes com sinais clínicos de disfunção tireoidiana. Durante o acompanhamento, as dosagens mais solicitadas eram TSH (98,4%), T4L (74,6%) e T3 (41,3%). Anti-TPO era dosado por 6,3% dos médicos.

Outra questão analisada foi a conduta dos cardiologistas diante dos diferentes casos de disfunção tireoidiana. No hipotireoidismo

Anti-TPO	TSH	T4L	Sexo	Diagnóstico
52,5	0,35	1,7	F	Hipertireoidismo subclínico
35,2	6,81	1,2	M	Hipotireoidismo subclínico
37,9	3,34	1,6	F	Eutireoidiano
39,7	29,3	0,7	F	Hipotireoidismo clínico
38,8	26,3	0,4	M	Hipotireoidismo clínico

V.R: Anti-TPO (< 35 UI) TSH (0,4-4,0 µUI/mL); T4L (0,8-1,9 ng/dL)

	(DT)		p valor
	Com DT	Sem DT	
n	19	37	
Idade (anos)	$57,2 \pm 16,4$	$58,9 \pm 13,6$	0,18
Sexo (F/M)	8/11	23/14	0,25
Anti-TPO*	4 (21,1%)	1 (2,7%)	0,02
Dose (mg/dia)	$268,2 \pm 112,2$	$225,8 \pm 107,7$	0,17
Tempo (meses)	30 (4-120)	24 (4-183)	0,66
Dose total (g)	186 (26-960)	141 (30-1,248)	0,57

* Anti-TPO positivo = n (%)



85,7% dos médicos suspendiam a medicação e no hipertireoidismo 82,4%. Nas disfunções subclínicas este percentual era de 54% e 52,4% no hipotireoidismo e no hipertireoidismo respectivamente.

Grande parte dos cardiologistas entrevistados (42,9%) referiu que a disfunção tireoidiana clínica e/ou laboratorial está presente em 1 a 10 % dos pacientes que usam amiodarona (tab. V).

A substituição da droga por outro antiarrítmico é sempre um problema para 36,5% dos cardiologistas e para 46% somente em alguns pacientes.

Discussão

A amiodarona é um antiarrítmico muito utilizado e apesar de ser uma droga cujos efeitos colaterais são bem conhecidos, são numerosos os pacientes que fazem uso crônico da medicação e deixam de ser investigados quanto às possíveis complicações, em particular na esfera tireoidiana. Na prática médica, a frequência de disfunção tireoidiana encontrada, os métodos diagnósticos utilizados e as condutas traçadas são extremamente variáveis.

Em nossos pacientes, a prevalência de disfunção tireoidiana laboratorial foi elevada. Ressaltamos que excluímos aqueles que já tinham o diagnóstico de hipo ou hipertireoidismo, podendo assim dizer que a prevalência de disfunção tireoidiana real nesta população seria superior a 33,9%. Houve dificuldade em comparar este valor com o da literatura, pois não existe definição para disfunção tireoidiana em doentes usando amiodarona, comum aos trabalhos publicados, resultando em prevalência variável (2 a 24%)^{7,12-19}. O fato de nossa prevalência ser semelhante a de alguns trabalhos, que avaliaram pacientes antes e durante o uso do fármaco, permite-nos acreditar que houve uma associação causal entre o desenvolvimento de disfunção tireoidiana e uso de amiodarona. Além disso, nossa prevalência foi muito superior a da população geral que é de 7% a 10%, quando se utiliza também como diagnóstico apenas o TSH alterado^{20,21}. Trabalho realizado com os funcionários da UFRJ verificou que 7,3% da amostra tinham TSH alterado (Reis, 2001).

Não houve diferença entre os pacientes com e sem disfunção tireoidiana, em relação a sexo, idade, tempo de uso e dose de amiodarona, semelhante ao encontrado na literatura^{7,15-17,18,22,23}. Alguns autores mostram que o sexo feminino é um fator de risco para desenvolvimento de disfunção tireoidiana associada ao uso do antiarrítmico, ocorrido provavelmente pelo fato das mulheres

terem um risco maior de desenvolvimento de doenças tireoidianas auto-imunes, como tireoidite de Hashimoto e doença de Graves^{14,16}.

A prevalência encontrada de hipotireoidismo clínico foi de 10,7%. O valor descrito na literatura em trabalhos que acompanharam pacientes antes e durante o uso de amiodarona é de 3,6% a 19,2%. Alguns autores consideraram, como tendo hipotireoidismo induzido por amiodarona, pacientes apenas com alterações laboratoriais^{14,18,24-26} enquanto outros utilizaram para critério diagnóstico associação com manifestações clínicas de hipofunção tireoidiana^{7,13,16,27-28}. A prevalência de hipotireoidismo na população geral varia de 0,5 a 2%²⁹⁻³².

Apenas um (1,8%) paciente teve o diagnóstico de hipertireoidismo clínico. Este valor foi semelhante ao da literatura e, conforme outros trabalhos com doentes em uso de amiodarona, realizados em área onde não há carência de iodo, foi menor que a prevalência de hipotireoidismo clínico^{18,22,27,33}. É importante ressaltar que a manifestação clínica desses pacientes pode ser apenas a recidiva de uma arritmia que já havia sido controlada anteriormente com amiodarona¹⁷.

Hipotireoidismo e hipertireoidismo subclínicos foram diagnosticados em 21,5% da amostra. Como esperado em áreas iodo-suficientes, o hipotireoidismo foi mais prevalente que o hipertireoidismo (17,9% vs 3,6%). A prevalência de hipotireoidismo subclínico na população geral, conforme publicada em recente trabalho que utilizou critérios diagnósticos e valores de referência iguais aos utilizados em nossa pesquisa foi de 10,8%³⁴. Tunbridge e cols.³⁵ realizaram um dos principais trabalhos sobre doenças tireoidianas na população normal e definiram como hipotireoidismo leve pacientes com TSH acima de 6,0 UI/ml, encontrando uma prevalência de 5%. Comparamos esse valor com o que encontramos em nosso trabalho, utilizando o mesmo ponto de corte (TSH > 6 UI/ml) e encontramos uma diferença significativa (5% vs 17,9%; $p=0,00073$). Concluímos que na população em uso de amiodarona a prevalência de hipotireoidismo pode ser 3 a 4 vezes superior.

Alguns pacientes com doença subclínica podem reverter o quadro espontaneamente ou se a amiodarona for suspensa^{25,36-38}. Mesmo assim, alguns doentes necessitam de tratamento para alívio de manifestações clínicas ou redução de alguns fatores de risco associados, como osteoporose e fibrilação atrial no caso de hipertireoidismo, dislipidemia, disfunção miocárdica e/ou muscular em pacientes com hipotireoidismo subclínico^{29,39-41}. Por estas razões, a identificação de pacientes com doença subclínica em uso de amiodarona é de extrema importância.

A prevalência de anticorpos anti-TPO positivos foi semelhante ao valor encontrado em trabalhos que avaliaram o desenvolvimento de anticorpos anti-tireoidianos em pacientes em uso de amiodarona^{42,43}. A alta prevalência de disfunção tireoidiana nos pacientes com anti-TPO positivo encontrada em nossa casuística (80%), sugere que pacientes com doença tireoidiana auto-imune possuem um risco maior de desenvolvimento de hipotireoidismo⁴⁴.

Há escassas informações sobre a conduta adotada pelos cardiologistas em relação ao acompanhamento da função tireoidiana em pacientes em uso crônico de amiodarona. Encontramos apenas um trabalho que avaliou esses especialistas no que se refere ao binômio amiodarona x função tireoidiana¹¹, mostrando a necessidade da implementação de uma rotina clínica e laboratorial para que os pacientes com alterações na função tireoidiana sejam sempre diagnosticados e conduzidos de forma mais adequada.

	n	%
Sempre	11	17,5
Somente em casos de sinais clínicos de disfunção tireoidiana	39	61,9
Nunca	13	20,6

	n	%
1 a 5%	27	42,9
5 a 10%	22	34,9
10 a 20%	9	14,3
20 a 40%	2	3,2
Não responderam	3	4,8

A maior parte dos cardiologistas entrevistados (80%) prescrevia amiodarona no mínimo 1 a 2 vezes por mês, sugerindo que possuíam conhecimentos teóricos e práticos acerca do antiarrítmico. Apesar disso, apenas 17,5% faziam avaliação tireoidiana laboratorial antes de prescrever o fármaco. Esse número foi inferior ao encontrado por Binz e cols.¹¹ que mostraram que 37% dos cardiologistas de um hospital particular e 100% de hospital universitário faziam esta avaliação. Em nosso estudo, não houve esta divisão, pois a maioria dos entrevistados era ligado ao serviço público (hospital universitário) e particular concomitantemente. A avaliação hormonal e de anticorpos antes do início do tratamento pode indicar os doentes que devam ser monitorizados com maior frequência ou contra-indicar o uso da droga, mesmo que transitoriamente (até tratar a doença tireoidiana) naqueles com disfunção. Apesar de não termos indagado sobre as indicações do uso de amiodarona, sabemos que a fibrilação atrial se constitui em uma delas e pode ser uma das principais manifestações de hipertireoidismo, justificando, portanto, a dosagem de TSH nesses pacientes⁴⁵.

Os cardiologistas que perguntavam se o paciente tinha alguma doença tireoidiana antes de iniciar amiodarona foram poucos em relação aos encontrados por Binz¹¹: 65% vs 95%. Sabemos que indivíduos com doenças tireoidianas auto-imunes ou TSH alterado possuem um risco maior de desenvolvimento de tireotoxicose ou hipotireoidismo induzidos por amiodarona. Em nossa opinião, todos os indivíduos deveriam ser questionados sobre este fato, uma vez que é uma avaliação simples, fácil e sem custos de se identificar um fator de risco para uma possível complicação da droga.

A maioria dos cardiologistas declarou que em casos de hiper ou hipotireoidismo não prescreve amiodarona. O hipertireoidismo é de fato uma contra-indicação ao uso do medicamento, o que não ocorre nos casos dos pacientes com hipotireoidismo que estiverem sendo repostos adequadamente¹¹. Pelo questionário, não temos como saber se esses médicos utilizam outro antiarrítmico ou se tratam a disfunção tireoidiana e, posteriormente, introduzem a amiodarona.

O número de médicos que referiu fazer o acompanhamento da função tireoidiana rotineiramente (49,2%) foi inferior ao esperado. A literatura mostra que todos os pacientes em uso do fármaco

devem ser avaliados periodicamente, quanto à função tireoidiana. O intervalo recomendado entre as dosagens pode variar de 3 a 12 meses^{2,8,10-11,28,36,38,46}.

As dosagens séricas mais citadas em nosso questionário foram TSH (98,4%), T4L (74,6%) e T3 (41,3%). A pesquisa de anticorpos anti-TPO foi citada por 6,5% dos especialistas. Não há na literatura um consenso em relação aos exames que devem ser feitos para o acompanhamento desses pacientes. A dosagem de TSH parece ser o melhor exame para rastreamento enquanto T4L e T3 devem ser reservados para pacientes com TSH alterado⁴⁷. O anti-TPO ajuda no diagnóstico etiológico da disfunção e na diferenciação entre tireotoxicose tipo I e tipo II⁴⁸. A recomendação feita por alguns autores é de que nos casos de hipertireoidismo (mesmo subclínico), a amiodarona deva ser suspensa enquanto que no hipotireoidismo o paciente pode permanecer usando-a desde que seja repostada adequadamente com levotiroxina^{11,26,46}.

Uma das questões mais interessantes do questionário foi a que perguntava sobre porcentagem de pacientes que desenvolviam disfunção tireoidiana (clínica ou laboratorial) de acordo com a experiência individual do médico. Quarenta e nove cardiologistas (77,8%) referiram um valor de 1 a 10%. Esta frequência foi semelhante ao resultado obtido por Binz e cols.¹¹ (72 a 95% dos cardiologistas). Parece-nos que a frequência estimada pelos especialistas, cerca de 3 vezes menor do que a encontrada em nossa casuística (33,9%), se deva à falta de investigação por parte dos mesmos. Um fator que reforça esta hipótese é que apenas metade dos entrevistados referiu avaliar rotineiramente a função tireoidiana.

No presente trabalho, verificamos uma elevada prevalência de disfunção tireoidiana desconhecida em pacientes que usam amiodarona. Apesar deste dado já ser conhecido na literatura médica, muitos pacientes não são investigados para esta possível complicação. Não encontramos variáveis clínicas, laboratoriais ou epidemiológicas associadas à disfunção tireoidiana, exceto pela presença de anti-TPO positivo, o que reforça o fato de que todos os indivíduos em uso do fármaco devem ser monitorizados. Houve uma grande divergência entre os cardiologistas em relação ao tipo de acompanhamento feito nesses pacientes, mostrando a necessidade de implementação de uma rotina laboratorial.

Referências

1. Unger J, Lambert M, Jonckheer MH, Denayer P. Amiodarone and the thyroid: pharmacological, toxic and therapeutic effects. *J Intern Med* 1993; 233: 435-43.
2. Loh KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. *Postgraduate Med J* 2000; 76: 133-40.
3. Pichler WJ, Schindler L, Stäubli M, Stadler BM, de Weck AL. Anti-amiodarone antibodies: Detection and relationship to the development of side effects. *Am J Med* 1988; 85: 197-202.
4. Beddows SA, Page SR, Taylor AH et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4397-403.
5. Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Eng Med* 1995; 333: 1688-94.
6. Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: A review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 588-95.
7. Tavakkoli S, Stouffer GA, Sheahan RG. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med Sci* 1997; 314: 97-100.
8. Harjai KJ, Licata AA. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Ann Intern Med* 1997; 126: 63-73.
9. Daniels GH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3-8.
10. Souza CI, Burch HB. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Endocrinologist* 1999; 9: 216-27.
11. Binz K, Burger A, Vallotton MB. Amiodarone et fonction thyroïdienne: quelle attitude pratique? *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128: 1051-8.
12. Jaggarao NS, Sheldon J, Grundy EN, Vincent R, Chamberlain DA. The effects of amiodarone on thyroid function. *Postgraduate Med J* 1982; 58: 693-6.
13. Shukla R, Jowett NI, Thompson DR, Pohl JE. Side effects with amiodarone therapy. *Postgraduate Med J* 1994; 70: 492-8.
14. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated thyroid dysfunction - Risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation* 1999; 100: 149-54.
15. Tisdale JE, Follin SL, Ordelova A, Webb CR. Risk factors for the development of specific noncardiovascular adverse effects associated with amiodarone. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 351-6.
16. Trip MD, Wiersinga WM, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91: 507-11.
17. Borowski GD, Garofano CD, Rose LI et al. Effect of long-term amiodarone therapy on thyroid hormone levels and thyroid function. *Am J Med* 1985; 78: 443-50.
18. Harris L, McKenna WJ, Rowland E. Side effects of long-term amiodarone therapy. *Circulation* 1983; 67: 45-51.
19. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid hormone metabolism. *Postgraduate Med J* 1986; 62: 909-14.



20. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services: Screening for Thyroid Disease. Baltimore: Willians & Wilkins, 1996.
21. Wang C, Crapo LM. Epidemiology and decision making. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1997; 26: 189-218.
22. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol* 1987; 1: 175-83.
23. Singh BN, Phil D, Nademanee K. Amiodarone and thyroid function: Clinical implications during antiarrhythmic therapy. *Am Heart J* 1983; 106: 857-69.
24. Barros MA, Maciel RM. Estudo prospectivo dos efeitos da amiodarona na função tireoidiana de pacientes chagásicos em área de deficiência de iodo. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 149-55.
25. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: Risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol* 1987; 26: 227-37.
26. Mechlis S, Lubin E, Laor J, Margaliot M, Strasberg B. Amiodarone-induced thyroid gland dysfunction. *Am J Cardiol* 1987; 59: 833-5.
27. Amico JA, Richardson V, Alpert B, Klein I. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1984; 144: 487-90.
28. Sanmartí A, Permanyer-Miralda G, Castellanos JM, Foz-Sala M, Galard RM, Soler-Soler J. Chronic administration of amiodarone and thyroid function: A follow-up study. *Am Heart J* 1984; 108: 1262-8.
29. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: An update. *Ann Intern Med* 1998; 129: 144-58.
30. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB et al. American Thyroid Association Guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1573-5.
31. Vanderpump MP, Tunbridge WM. The epidemiology of thyroid disease. In: WERNER and INGBAR's. *The Thyroid*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996; 26: 474-82.
32. Tunbridge WM, Vanderpump MP. Population screening for autoimmune thyroid disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000; 29: 239-53.
33. 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.
34. Hak AE, Pols HA, Visser TJ. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000; 123: 270-8.
35. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R et al. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7: 481-93.
36. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS et al. Amiodarone induced hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1016-9.
37. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1997; 27: 37-49.
38. 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.
39. Ayala AR, Danese MD, Ladenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2000; 29: 399-415.
40. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2064-7.
41. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-12.
42. Foresti V, Pepe R, Parisio E, Scolari N, Zubani R, Bianco M. Antithyroid antibodies during amiodarone treatment. *Acta Endocrinologica (Copenh)* 1989; 121: 203-6.
43. Machado HB, Silva ME, Pinho B. Long-term amiodarone therapy and antithyroid antibodies. *Am J Cardiol* 1992; 69: 971-2.
44. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2722-6.
45. Ladenson PW. Recognition and management of cardiovascular disease related to thyroid dysfunction. *Am J Med* 1990; 88: 638-41.
46. Hilleman D, Miller MA, Parker R, Doering P, Pieper JA. Optimal management of amiodarone therapy: Efficacy and side effects. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (S): 138-45.
47. Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin N Am* 1997; 26: 763-75.
48. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-54.