

Amiodarona e Tireotoxicose: Relatos de Casos

Amiodarone and Thyrotoxicosis: Case Reports

Ana Beatriz Winter Tavares, Simone Kalil de Paula, Mario Vaisman, Patrícia de Fátima dos Santos Teixeira

Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

Relata-se que a disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona afeta de 2 a 24% dos usuários. Embora seja fácil tratar o hipotireoidismo induzido pela amiodarona, o desenvolvimento da tireotoxicose leva a uma abordagem difícil na maioria dos casos.

O objetivo deste estudo é descrever três casos diferentes de pacientes com tireotoxicose induzida por amiodarona e discutir os aspectos clínicos e laboratoriais, e as diferentes abordagens para esses casos.

É essencial avaliar cuidadosamente os pacientes antes e durante o tratamento com amiodarona, tendo em vista que o diagnóstico e o tratamento imediato dessa condição são cruciais em pacientes com alto risco cardiovascular.

Amiodarone-induced thyroid dysfunction has been reported to affect 2-24% of users. Despite the easy management of amiodarone-induced hypothyroidism, the development of thyrotoxicosis leads to a difficult approach in most cases.

The aim of this study is to describe three different cases of patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis and discuss the clinical and laboratorial aspects, and the different approaches to them.

It is essential to carefully evaluate patients before and during amiodarone therapy, since the prompt diagnosis and treatment of this condition is essential in patients with high cardiovascular risk.

Introdução

A amiodarona é um agente antiarrítmico tipo III que bloqueia os canais de potássio do miocárdio e possui algumas propriedades betabloqueadoras. Cada molécula de amiodarona tem uma semelhança estrutural significativa em relação aos hormônios tireoidianos e contém dois átomos de iodo, que constituem 37,5% da sua massa. Sendo assim, um paciente que consome uma dose diária de 200mg de amiodarona ingere uma quantidade de iodo livre em sua circulação de 20 a 40 vezes maior que a ingestão diária de iodo entre a população em geral¹.

Esta carga excessiva de iodo gera adaptações importantes no metabolismo hormonal e alterações fisiológicas em testes de função tireoidiana - Tabela 1¹.

A amiodarona tem uma meia-vida de aproximadamente 100 dias devido principalmente ao seu armazenamento no tecido adiposo, e seus efeitos tóxicos podem persistir ou mesmo ocorrer após a sua interrupção¹.

Relata-se que a disfunção tireoidiana afeta de 2 a 24% dos usuários de amiodarona². O hipotireoidismo induzido

pela amiodarona ocorre normalmente entre 6 a 12 meses de tratamento³, podendo ser consequência do efeito Wolff-Chaikoff com bloqueio da secreção hormonal ou consequência de tireoidite crônica autoimune induzida por excesso de iodo².

O tratamento com levotiroxina (LT4) é o principal tratamento adotado para o hipotireoidismo e a retirada da amiodarona nem sempre é necessária².

A amiodarona também pode induzir a tireotoxicose, mais comumente encontrada em áreas com deficiência de iodo^{3,4}, podendo ocorrer de 4 meses a 3 anos após o início do tratamento ou após a retirada do fármaco, e não está relacionada à dosagem cumulativa do fármaco³.

Existem dois tipos de tireotoxicose induzida pela amiodarona (TIA). O Tipo 1 de TIA é definido como o hipertireoidismo induzido pelo iodo, que se desenvolve em indivíduos com doença tireoidiana subjacente ou positividade de anticorpos antitireoperoxidase circulantes (anti-TPO) devido ao aumento da síntese e liberação de hormônio tireoidiano (efeito Jod-Basedow). A TIA tipo 2 é uma tireoidite destrutiva induzida por fármacos, que ocorre em indivíduos sem doença tireoidiana subjacente, sendo mais frequente em áreas com suficiência de iodo³ - tabela 2. No entanto, distinguir um tipo do outro pode ser problemático, e em alguns casos eles podem, de fato, representar formas mistas, onde os indivíduos podem ter características de ambos os subtipos de TIA. Devido a essa heterogeneidade, a TIA representa um desafio em termos de diagnóstico e tratamento^{2,5}.

O Tratamento da TIA tipo 1 inclui o uso de fármacos antitireoidianos (metimazol ou propiltiouracil) e a suspensão da amiodarona é necessária, se possível^{2,3}. Na TIA tipo 2, o tratamento deve ser feito com glicocorticoides (prednisona)^{2,3}.

Palavras-chave

Amiodarona, tireotoxicose, tireoidite.

Correspondência: Ana Beatriz Winter Tavares •

Rua Barão de Lucena, 135/202 - Botafogo - 22260-020 - Rio de Janeiro, RJ - Brasil

E-mail: anabeatrizwinter@yahoo.com.br

Artigo recebido em 13/12/08; revisado recebido em 09/06/09; aceito em 23/06/09.

Tabela 1 - Efeitos fisiológicos da amiodarona em testes de função tireoidiana

Nível sérico hormonal	Efeitos agudos (< 3 meses)	Efeitos crônicos (> 3 meses)
T4 livre e T4 total	↑ 50%	↑ 20-40% dos valores basais
T3	↓ 15-20%	permanece na faixa baixa-normal
rT3*	↑ 200%	↑ 150%
TSH	↑ 20-50%, transiente (porém < 20 mUI/ml)	normal

Adaptado a partir da ref. 1. * rT3 = T3 reverso.

Tabela 2 - Comparação dos tipos 1 e 2 de TIA

Fator	Tipo 1	Tipo 2
Bócio	Presente às vezes	Normalmente ausente
Duração do tratamento com amiodarona	Mais curto (1-2 anos)	Mais longo (>2 anos)
RAIU	Baixo, normal ou alto	Baixo/suprimido
Interleucina-6	Levemente elevada	Marcadamente elevada
Ultrassonografia da tireoide	Fluxo sanguíneo no parênquima elevado	Fluxo sanguíneo normal ou baixo
Tratamento	Tionamidas, perclorato, lítio	Prednisona, lítio
Hipotireoidismo subsequente	Não	Possível

Adaptado a partir das refs. 2, 3.

Casos de TIA mista podem não responder a monoterapias com fármacos antitireoidianos ou glicocorticoides, porém podem responder a esses agentes administrados em conjunto. Outra estratégia seria começar a tratar todos os pacientes com fármacos antitireoidianos e prednisona diariamente. Se não houver uma resposta muito rápida (i.e., dentro de 1 a 2 semanas), é bem provável que o paciente tenha a TIA tipo 2¹.

O objetivo deste estudo é descrever três diferentes casos clínicos de pacientes com tireotoxicose induzida por amiodarona e discutir os aspectos clínicos e laboratoriais, bem como abordagens diferentes para esses casos.

Relatos de casos

Paciente 1

Um homem de sessenta anos de idade desenvolveu hipertireoidismo subclínico no quarto mês de uso de amiodarona prescrito para taquicardia ventricular e instabilidade elétrica devido à cardiopatia chagásica. Não havia sintomas de disfunção tireoidiana, nem bócio. O nível sérico de TSH era <0.01 mUI/ml (faixa de referência - VR: 0,4-4,0 mUI/ml), negatividade para anticorpos antitireoperoxidase (anti-TPO) e valores séricos normais de T4 Livre (0.8-1.9 ng/dl). A captação de iodo radioativo pela tiroide (RAIU) em 24 horas foi de 1%. Foi feita redução da dose de amiodarona e

o nível sérico de TSH foi de 0,25 mUI/ml. Após doze meses de seguimento, constatou-se positividade sérica de anti-TPO, e o paciente desenvolveu tireotoxicose, com T4 livre = 1,9 ng/dl e TSH = 0,20 mUI/ml. Apesar da prescrição inicial de 40 mg/dia de prednisona por 2 meses, o paciente ainda apresentava tireotoxicose (T4 Livre = 1,9 ng/dl e TSH = 0,069 mUI/ml). Foi adicionado propiltiouracil à prescrição e o paciente recuperou o eutireoidismo após um período de 5 meses (T4 Livre = 1,58 ng/dl), ainda em uso de amiodarona. Posteriormente, os cardiologistas retiraram a amiodarona e o paciente manteve eutireoidismo. Depois disso, também foi possível retirar a prednisona e o propiltiouracil da prescrição.

Paciente 2

Uma mulher de cinquenta e quatro anos de idade desenvolveu tireotoxicose no quinto ano de uso de amiodarona (T4 Livre = 2,1 ng/dl, TSH = 0,232 mUI/ml; anti TPO negativo). A amiodarona foi prescrita para taquicardia ventricular com instabilidade elétrica devido à cardiopatia chagásica. A tireoide estava aumentada (aproximadamente 50 g) e houve RAIU em 24 horas <1%. A amiodarona foi mantida por causa do risco de morte súbita. A paciente recebeu metimazol (30 mg/dia) e prednisona (20 mg/dia). O eutireoidismo foi recuperado após 3 meses e a prednisona foi suspensa. A paciente necessitou de 5 mg/dia de metimazol para manter o eutireoidismo por dois anos, quando morreu de complicações relacionadas à cardiopatia chagásica, ainda em uso de amiodarona.

Paciente 3

Um homem de sessenta e cinco anos de idade desenvolveu tireotoxicose após três meses de uso de amiodarona prescrita para fibrilação atrial (T4 Livre = 2,4 ng/dl, TSH = 0,083 mUI/ml; anti TPO negativo). A tireoide estava aumentada, com um nódulo palpável. A amiodarona foi, então, suspensa. O ultrassom da tireoide revelou nódulos com extensão para ambos os lobos, medindo 6.1 cm, com fluxo periférico e intrínseco. O primeiro RAIU foi <1%. No entanto, após 12 meses da retirada da amiodarona, a cintilografia tireoidiana mostrou uma captação predominante no lóbulo esquerdo, com o aspecto de bócio multinodular e RAIU de 7.63% (normal). A citopatologia do nódulo demonstrou bócio nodular benigno. O eutireoidismo foi atingido 10 meses após a suspensão da amiodarona, sem qualquer outro tratamento complementar.

Discussão

Descrevemos três casos de tireotoxicose em pacientes sob tratamento com amiodarona: nos dois primeiros casos, a gravidade das doenças e da morbidade possivelmente consequente ao excesso de hormônio tireoidiano justificam a abordagem inicial com fármacos corticoides e antitireoideanos. O tratamento combinado deve ser a alternativa inicial em pacientes com doença cardiovascular grave. Além disso, esses pacientes apresentam características que podem levar a diagnósticos errôneos sobre o tipo específico de TIA, que se constitui em uma dificuldade comumente enfrentada na prática clínica diária.

Relato de Caso

No caso 1, alguns resultados sugerem a TIA de tipo 1: a melhora da tireotoxicose somente ocorreu quando o propiltiouracil foi adicionado à prescrição, RAIU de 1% (onde esperava-se uma captação nula); também sugerem o tipo 2: o desenvolvimento de anticorpos circulantes durante a avaliação, ainda em uso de amiodarona, definindo uma TIA de padrão misto.

O caso 2 também pode apresentar uma TIA mista, porém o bócio e o uso contínuo de metimazol sugerem a predominância do tipo 1, apesar do RAIU <1%. Tendo em vista que a interpretação do RAIU deve ser difícil nesses pacientes, o ultrassom com Doppler seria apropriado (tabela 2).

O caso 3 demonstra um paciente com um grande nódulo tireoidiano, que pode desenvolver funções autônomas, precipitado pelo uso de amiodarona, devido ao fenômeno de Jod-Basedow. Este fenômeno é mais comum em pacientes com antecedentes de doenças da tireoide, principalmente a doença nodular e em áreas com deficiência de iodo ao redor do mundo.

Mesmo sabendo dos efeitos da amiodarona na glândula tireoide, muitos médicos não realizam uma avaliação adequada. Nosso grupo detectou que 33,9% dos pacientes sob tratamento com amiodarona apresentavam disfunção tireoidiana (1,8 e 3,6% apresentavam hipertireoidismo clínico e subclínico, respectivamente, e 10,7 e 17,9% apresentavam

hipotireoidismo clínico e subclínico, respectivamente). No entanto, apenas 49,2% dos cardiologistas costumam acompanhar a função tireoidiana com frequência⁶.

É essencial avaliar cuidadosamente os pacientes antes e durante a terapia com amiodarona. Recomenda-se a análise cuidadosa da glândula tireoide e a determinação dos valores basais de TSH, T4 livre e anti-TPO. Os níveis séricos de TSH e T4 livre devem ser medidos após 3 meses de terapia e, posteriormente, a cada seis meses⁷. A deterioração da função cardíaca implica a suspeita de disfunção tireoidiana associada, mesmo na ausência de sintomas clássicos.

Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Vinculação Acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

Referências

1. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118 (7): 706-14.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001; 22 (2): 240-54.
3. Pavan R, Jesus AMX, Maciel LMZ. A amiodarona e a tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004; 48 (1): 176-81.
4. Schaan BD, Cunha CP, Francisoni A, Zotiis B, Brum G, Bruch RS, et al. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in South Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005; 49 (6): 916-22.
5. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol.* 2002; 56 (1): 23-4.
6. Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Disfunção tireoidiana e conduta dos cardiologistas em pacientes usando amiodarona. *Arq Bras Cardiol.* 2004; 82 (6): 523-7.
7. Goldschlager N, Epstein AE, Naccarelli G, Olshansky B, Singh B. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med.* 2000; 160 (12): 1741-8.