

O Cardiologista deve Suspeitar mais das Disfunções Tireoidianas!

Angelo V. A. de Paola, Cláudio Cirenza e Rui M. B. Maciel

São Paulo, SP

Apesar de apresentar farmacocinética complexa e efeitos colaterais no pulmão, tireóide, pele e sistemas digestivo e neurológico, fatos geradores de controvérsias frequentes na sua utilização, a amiodarona estabeleceu-se, a partir de 1976, como uma das drogas mais utilizadas para o controle da maioria das arritmias cardíacas¹.

A administração de amiodarona causa inúmeras modificações na função da tireóide, que incluem alterações na síntese, no metabolismo e na ação dos hormônios da tireóide, a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3)^{2,3}. A amiodarona é um derivado benzofurano com estrutura semelhante ao T3, com 37% de seu peso molecular constituído por iodo. Como cerca de 10% da droga, administrada em doses variáveis de 200 a 600 mg, é desidada diariamente, os pacientes recebem 7 a 21 mg de iodo/dia, o que causa uma ingestão excessiva de iodo ao longo do tempo; além disso, a amiodarona inibe a enzima 5'-desiodase tipo I, responsável pela conversão do pró-hormônio T4 no hormônio ativo, o T3, nos diversos tecidos do organismo, assim como inibe a entrada de T4 nos tecidos. Estes mecanismos contribuem para a elevação dos níveis séricos de T4 e diminuição de T3 nos pacientes eutireoidianos que recebem amiodarona a longo prazo². Quando a dose administrada é > 400 mg, também ocorre elevação do hormônio estimulador da tireóide (TSH), por inibição da enzima 5'-desiodase tipo II, que promove a conversão de T4 em T3 na hipófise. Além desses efeitos nos testes de função, a amiodarona também tem efeitos diretos citotóxicos na tireóide, o que causa o escape do T4 pré-formado na glândula para a circulação, fato que contribui também para a elevação sérica do T4. Finalmente, pela sua estrutura semelhante ao T3, a amiodarona e seus metabólitos podem ligar-se aos receptores de T3 que atuam no DNA, aumentando ou inibindo a expressão de diversos genes e apresentam efeito antagonista da ação do T3 em órgãos como o coração, promovendo um efeito similar ao hipotireoidismo²⁻⁴.

Apesar das alterações dos testes de função tireodiana serem comuns à maioria dos pacientes que recebem amiodarona, a incidência de disfunção tireodiana induzida por amiodarona é bastante variável^{2,3}, resultando de diferentes critérios diagnósticos utilizados para caracterizar as alterações tireodianas, da dose de amiodarona e da quantidade de iodo ofertado na dieta à população

estudada. A incidência de disfunção tireodiana induzida por amiodarona relatada pela literatura varia de 2 a 24%, com a maioria dos artigos variando de 14 a 18%; a tireotoxicose induzida por amiodarona é mais frequente em áreas deficientes de iodo, enquanto que o hipotireoidismo induzido por amiodarona é mais frequente nas áreas com ingestão suficiente de iodo². Dessas disfunções, o hipotireoidismo induzido por amiodarona é fácil de tratar, bastando a introdução do T4 se a amiodarona não puder ser retirada, enquanto que a tireotoxicose induzida por amiodarona é um desafio terapêutico⁵.

Neste número dos Arquivos Brasileiros de Cardiologia, Fuks e cols.⁶ apresentam trabalho que demonstra prevalência elevada de disfunção tireodiana em pacientes da cidade do Rio de Janeiro tratados com amiodarona e revela grande divergência no comportamento dos cardiologistas relativamente ao acompanhamento desses pacientes; a disfunção tireodiana foi caracterizada por alterações do TSH, independentemente de manifestações clínicas ou outras alterações laboratoriais. Pacientes que já possuíam diagnóstico de hiper ou hipotireoidismo foram excluídos. A prevalência da disfunção tireodiana laboratorial de 33,9% encontrada nesse estudo foi elevada, principalmente levando-se em consideração que a dose média diária utilizada de amiodarona não foi alta. Meta-análise capaz de identificar efeitos adversos clínicos resultantes da utilização de doses baixas de amiodarona (< 400 mg/dia) relatou que a incidência de hipo ou hipertireoidismo clinicamente evidentes foi quatro vezes maior com a amiodarona quando comparado com o grupo placebo⁷. Entretanto, a incidência de disfunção tireodiana de apenas 3,7% (grupo placebo = 0,4%), foi bastante inferior ao desta publicação que, além de importantes alterações laboratoriais, conseguiu identificar 7 (12,5%) pacientes com disfunção clinicamente evidente.

A maior incidência de disfunção laboratorial tireodiana encontrada neste artigo deve-se, provavelmente, à utilização da alteração do TSH como critério diagnóstico, de acordo com as recomendações recentes das diversas sociedades internacionais de tireóide⁸. Essa preocupação é decorrente de dados que indicam mortalidade aumentada por doença cardiovascular em pacientes idosos com TSH diminuído, decorrentes provavelmente de arritmias cardíacas, especialmente de fibrilação atrial⁹⁻¹¹. No Brasil, especialmente, essa preocupação é maior, pois como os preparados de T4 e T3 não exigem receita médica, a prevalência de indivíduos com TSH diminuído por tireotoxicose derivada de sua ingestão é maior que em outros lugares¹¹. Uma possível explicação para a alta incidência de disfunção clínica pode ser decorrente da amostra ter pacientes mais suscetíveis para o desenvolvimento de alterações da tireóide, como a presença de alterações auto-imunes. Anticorpos anti-

Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.
Endereço para Correspondência: Dr. Angelo A. de Paola - Escola Paulista de Medicina - Rua Botucatu - 740 - 04023-062 - São Paulo - SP - E-mail - depaola@cardiol.br
Recebido para Publicação em maio/04
Aceito em maio/04

tireóide encontrados em 9% dessa amostra estiveram relacionados aos pacientes que apresentaram disfunção, sendo que 70% dessa população pode desenvolver hipotireoidismo¹². Outra explicação é derivada do fato dos cardiologistas não analisarem, de modo sistemático, a função tireodiana enquanto tratam de seus pacientes com amiodarona.

Nesse estudo a disfunção tireoidiana foi mais freqüente em homens que em mulheres (44% x 26%) e essa diferença seria significativa com o dobro do tamanho amostral. Esses achados são diferentes de estudos prévios, que relatam que o sexo feminino é um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção tireoidiana na vigência da terapêutica com amiodarona. Essas questões clínico-laboratoriais levantadas pelo autor valorizam importantemente este manuscrito, indicando a necessidade de estudos mais abrangentes em nosso meio, onde a prescrição de amiodarona é bastante utilizada para o tratamento de diferentes arritmias cardíacas. Recentemente, evidenciamos, em área de ingestão normal de iodo, que o tratamento com amiodarona pode ser continuado em pacientes com cardiopatia chagásica, mesmo naqueles que desenvolvam disfunção tireodiana ou bócio num estudo que comparou 72 pacientes com cardiopatia chagásica recebendo o medicamento por 11 ± 5 anos com 33 pacientes que não o receberam: dos 72, apenas 26 mantiveram o TSH normal num seguimento de 9 ± 5 anos, enquanto que 24 o apresentaram elevado, 4 diminuído e 18

com flutuação, mas a maioria permaneceu clinicamente eutireodiana sem evidência de cardiopatia induzida por disfunção tireodiana¹³. A mesma recomendação não se aplica a áreas com deficiência de iodo, onde há o desenvolvimento de um maior número de casos de tireotoxicose induzida por amiodarona¹⁴.

Outra informação fundamental desse estudo é a observação que os cardiologistas em nosso meio, apesar de informados sobre a disfunção da tireóide induzida por amiodarona (cerca de 95% responderam conhecer a informação), avaliam muito pouco a função tireodiana sistematicamente antes (17,5%) e durante (50%) a terapêutica com amiodarona, inferindo-se que provavelmente na prática clínica diária, o diagnóstico de disfunção tireodiana é subestimado. Surpreendentemente, também é a informação que os mesmos médicos suspendem a droga em 80% dos casos, na vigência do diagnóstico de disfunção. Apesar desta conduta ser apropriada para os casos de tireotoxicose, a correta reposição dos hormônios tireoidianos permite a manutenção do medicamento nos pacientes hipotireoidianos com necessidade da manutenção da droga²⁻⁴.

Essas observações originais trazidas por Fuks e cols., além de enriquecerem os dados relacionados à esta importante situação clínica, delineam claramente a necessidade de estudos em nosso meio para a definição de estratégias diagnósticas e terapêuticas mais adequadas nesta importante situação clínica.

Referências

1. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, et al. Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol* 1976; 38: 934-944.
2. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22: 240-254.
3. Klein I, Ojamaa K. Thyroid Hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001; 344: 501-509.
4. Bogazzi F, Bartalena L, Gasperi M, Braverman LE, Martino E. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11: 511-519.
5. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 23-24.
6. Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Disfunção tireoidiana e conduta dos cardiologistas em pacientes utilizando amiodarona *Arq Bras Cardiol* 2004;82: 523.
7. 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.
8. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol* 2003; 657-658.
9. Sawin C, Geller A, Wolff P, Belanger AJ, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331: 1249-1252.
10. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861-865.
11. Osman F, Gammage MD, Sheppard MC, Franklyn JA. Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 963-967.
12. Maciel RMB. Avaliação laboratorial da função tireodiana, in "Glândulas Tireóide e Paratireóide: abordagem clínico-cirúrgica", editado por MB de Carvalho, Editora Atheneu, São Paulo, 2004, pp. 354-384.
13. 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; 26: 154: 2722-6.
14. Silva JR, Guariento ME, Fernandes GA, Maciel RMB, Ward LS. Impact of long-term administration of amiodarone on the thyroid function of patients with Chagas' disease. *Thyroid* 2004; 14: 373-379.
15. de Barros MA, Maciel RMB. Prospective study of the effects of amiodarone on thyroid function in Chagasic patients in an area of iodine deficiency. *Rev Soc Bras Med Trop* 1994; 27: 149-155.