



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Patologia da tiroide associada ao consumo de amiodarona**

**Zita Maria Teixeira Castro Lopes**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudos integrado)

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Telma Maria de Fátima Correia Sousa Mendes

**Covilhã, abril de 2013**

## Agradecimentos

À minha orientadora, Doutora Telma, por toda a disponibilidade, compreensão e apoio científico.

A todos os amigos que estiveram presentes e me permitiram ultrapassar as adversidades... Um agradecimento especial à Cátia e Martina, que me mostraram como era bom viver na Covilhã. À Bruna e ao Carlos, por me terem recebido tão bem! Sem vocês tudo teria sido mais difícil.

Aos meus pais e irmãs, Linda e Catarina, por tudo...

## Resumo

A amiodarona é um antiarrítmico rico em iodo, usado no tratamento de taquiarritmias, com efeitos adversos muitas vezes subvalorizados, entre os quais se destacam as alterações sobre a tiroide. Apesar de a maioria dos pacientes permanecer eutiroideia, a amiodarona interfere no metabolismo das hormonas da tiroide, por mecanismos intrínsecos ao próprio fármaco ou pelo seu alto conteúdo em iodo. Quando clinicamente evidente, esta disfunção da tiroide iatrogénica pode manifestar-se como hipotiroidismo ou hipertiroidismo e ocorre em glândulas da tiroide normais ou com patologia subjacente. Como fatores de risco para a ocorrência do hipotiroidismo, estão a tiroidite de Hashimoto, sexo feminino e áreas geográficas com alto conteúdo em iodo envolvente. O sexo masculino e baixos níveis de iodo estão associados ao desenvolvimento do hipertiroidismo.

O mecanismo mais aceite para o desenvolvimento do hipotiroidismo induzido pela amiodarona é a incapacidade de escapar do efeito de Wolff-Chaikoff agudo ou, ainda, por falhas na organificação do iodo e síntese das hormonas da tiroide. O tratamento não apresenta dificuldades, bastando a introdução da levotiroxina sódica, lentamente, sem necessidade de suspender a amiodarona. Por outro lado, o hipertiroidismo induzido pela amiodarona pode estar relacionado com o aumento da síntese de hormonas da tiroide em glândulas com patologia subjacente (tipo I), ou associado a uma tiroidite destrutiva, em glândulas aparentemente normais (tipo II). Ao contrário do hipotiroidismo, o seu diagnóstico e tratamento nem sempre são fáceis de estabelecer, sendo necessário distinguir o tipo de hipertiroidismo, para melhor abordagem terapêutica.

A preocupação em relação a estes e outros efeitos adversos durante a administração prolongada da amiodarona, tem impulsionado o desenvolvimento de novos compostos que a possam substituir. Nesse sentido, destaca-se a dronedarona, mas esta já demonstrou eficácia inferior à da amiodarona, pelo que se mantém a necessidade de descobrir novos fármacos alternativos. Enquanto não se descobre uma alternativa, o uso da amiodarona continua frequente, devendo-se considerar os seus efeitos adversos sobre a tiroide. Por isso, o seu uso deve ser acompanhado de uma avaliação da função da tiroide rigorosa, que permita diagnosticar e tratar precocemente a patologia da tiroide que, muitas vezes passa despercebida.

## Palavras-chave

Amiodarona, Hipotiroidismo, Hipertiroidismo, Antiarrítmico, Dronedarona.

## Abstract

Amiodarone is an iodine-rich antiarrhythmic used for the treatment of tachyarrhythmias, with many adverse effects often undervalued, among which are the changes of the thyroid. Despite most patients remain euthyroid, amiodarone interferes with the metabolism of thyroid hormones by intrinsic mechanisms or by its high iodine content. When clinically evident, this iatrogenic thyroid dysfunction may manifest as hypothyroidism or hyperthyroidism and occurs in normal thyroid glands or in glands with underlying pathology. As risk factors for the occurrence of hypothyroidism are hypothyroidism, Hashimoto's thyroiditis, female sex and geographic areas with high iodine content. Male sex and low iodine levels are risk factors for the development of hyperthyroidism.

The most accepted mechanism for the development of amiodarone induced hypothyroidism is the inability to escape from the acute Wolff-Chaikoff effect or by defects in the iodine organification and thyroid hormones synthesis. The treatment presents no difficulty, with slowly levothyroxine introduction, without amiodarone discontinuation. On the other hand, the amiodarone induced hyperthyroidism may be associated with increased thyroid hormones synthesis in glands with underlying disease (type I) or to a destructive thyroiditis in apparently normal glands (type II). Unlike hypothyroidism, their diagnosis and treatment are not always easy to establish, being necessary to distinguish the type of hyperthyroidism, for better therapeutic approach.

The concern about these and others adverse effects during prolonged amiodarone administration has lead to the development of new compounds that can replace this one. Accordingly, dronedarone, which proved to be less efficient than amiodarone, is highlighted whereby remains a need to discover new and alternative drugs. Amiodarone will still be often used until a new alternative is discovered, but its adverse effects on the thyroid should be considered. Therefore, its use must be accompanied by an assessment of thyroid function strict, allowing the early diagnosis and treatment of thyroid disease that often goes unnoticed.

## Keywords

Amiodarone, Hypothyroidism, Hyperthyroidism, Antiarrhythmic, Dronedarone.

# Índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice.....	v
Lista de Figuras.....	vi
Lista de Tabelas.....	vii
Lista de Acrónimos.....	viii
1. Introdução.....	1
1.1. Objetivos.....	1
1.2. Metodologia.....	2
2. Amiodarona.....	3
2.1. Estrutura da amiodarona.....	3
2.2. Farmacodinâmica.....	4
2.3. Farmacocinética.....	4
3. Efeitos da amiodarona na fisiologia da tiroide.....	5
4. Monitorização da função da tiroide durante a terapia com amiodarona.....	8
5. Patologia da tiroide associada ao consumo da amiodarona.....	10
5.1. Fatores predisponentes.....	11
5.2 Hipotiroidismo induzido pela amiodarona.....	12
5.2.1. Características clínicas.....	12
5.2.2. Diagnóstico .....	13
5.2.3. Tratamento.....	13
5.3. Hipertiroidismo induzido pela amiodarona.....	14
5.3.1. Características clínicas .....	14
5.3.2. Diagnóstico .....	15
5.3.3. Tratamento.....	16
6. Alternativas à amiodarona na manutenção do ritmo sinusal na fibrilação auricular.....	21
6.1. Dronedarona.....	22
7. Conclusão.....	23
8. Bibliografia.....	24

## Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura química da amiodarona, tiroxina, triiodotironina e triiodotironina reversa.....	4
Figura 2 - Esquema representativo do eixo hipotálamo-pituitária-tiroide, com a representação da ação intrínseca da amiodarona sobre o mesmo. ....	6
Figura 3 - Esquema representativo da avaliação da função da tireoide em pacientes tratados com amiodarona.....	9
Figura 4 - Esquema representativo da abordagem terapêutica médica e cirúrgica a adotar no HEA tipo I.....	18
Figura 5 - Esquema representativo da abordagem terapêutica médica e cirúrgica a adotar no HEA tipo II.....	19

## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Efeitos adversos e complicações da terapêutica com amiodarona.....	3
Tabela 2 - Efeitos agudos e crônicos da amiodarona sobre a tiroide, em indivíduos eutiroideus.....	7
Tabela 3 - Resumo de estudos epidemiológicos sobre a patologia da tiroide associada ao consumo da amiodarona. ....	10
Tabela 4 - Comparação do hipertiroidismo induzido pela amiodarona do tipo I e tipo II.....	16
Tabela 5 - Preferências no tratamento do HEA, de acordo com diferentes pesquisas realizadas na América do Norte, Europa e América Latina. ....	17

## Lista de Acrónimos

<b>ATHENA</b>	<i>A placebo-controlled, double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedarone for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter</i>
<b>ADONIS</b>	<i>American-Australian-African trial with Dronedarone in atrial fibrillation or flutter patients for the maintenance of sinus rhythm</i>
<b>ANDROMEDA</b>	<i>Antiarrhythmic trial with dronedarone in moderate to severe congestive heart failure evaluating morbidity decrease study</i>
<b>ATg</b>	Anticorpo antitiroglobulina
<b>ATPO</b>	Anticorpo antitiroperoxidase
<b>TRAb</b>	Anticorpo antirreceptor da TSH
<b>CDI</b>	Cardioversor desfibrilhador implantável
<b>DAFNE</b>	<i>Dronedarone atrial Fibrillation study after electrical cardioversion</i>
<b>DEA</b>	Desetilamiodarona
<b>DIONYSOS</b>	<i>Randomized double blind trial to evaluate efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation</i>
<b>DIO</b>	Desiodinase
<b>DIO1</b>	Desiodinase tipo I
<b>DIO2</b>	Desiodinase tipo II
<b>EURIDIS</b>	<i>European trial in atrial fibrillation or flutter patients receiving dronedarone for the maintenance of sinus rhythm</i>
<b>FA</b>	Fibrilhação auricular
<b>HOA</b>	Hipotiroidismo induzido pela amiodarona
<b>HEA</b>	Hipertiroidismo induzido pela amiodarona
<b>HT</b>	Hormonas tiroideias
<b><sup>131</sup>I</b>	Iodo radioativo 131
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>KClO<sub>4</sub></b>	Perclorato de potássio
<b>L - T<sub>4</sub></b>	Levotiroxina
<b>mg</b>	Miligrama
<b>mU/L</b>	Miliunidades por litro
<b>MIBI</b>	<sup>99m</sup> Tc-sestaMIBI
<b>PALLAS</b>	<i>Permanent atrial fibrillation outcome study using dronedarone on top of standard therapy</i>
<b>rT<sub>3</sub></b>	Triiodotironina reversa

T <sub>2</sub>	Diiodotironina
T <sub>3</sub>	Triiodotironina
T <sub>3</sub> L	Triiodotironina livre
T <sub>3</sub> T	Triiodotironina total
T <sub>4</sub>	Tiroxina
T <sub>4</sub> L	Tiroxina Livre
T <sub>4</sub> T	Tiroxina Total
TRH	<i>Thyrotropin Releasing Hormone</i> (Hormona Libertadora da Tirotropina)
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormona Estimuladora da Tiroide)
TR	<i>Nuclear thyroid hormone receptors</i> (Recetores nucleares das hormonas da tiroide)
µg	Micrograma

# 1. Introdução

A amiodarona é um fármaco rico em iodo, muito eficaz no tratamento e profilaxia de taquiarritmias ventriculares que implicam risco de vida e arritmias supraventriculares, entre as quais se destaca a fibrilação auricular (FA)<sup>1,2</sup>. Apesar da eficácia comprovada, o seu uso crónico leva à toxicidade em vários órgãos, o que pode levar à suspensão deste fármaco. Os efeitos sobre a tiroide são dos mais comuns, sendo a base fisiopatológica destas alterações complexa. Neste âmbito, os efeitos intrínsecos ao próprio fármaco, aliados à sua elevada concentração em iodo desempenham um papel fundamental<sup>3,4</sup>.

As alterações sobre a tiroide variam desde alterações laboratoriais subclínicas a alterações clinicamente evidentes como o hipotiroidismo induzido pela amiodarona (HOA) ou o hipertiroidismo induzido pela amiodarona (HEA)<sup>3,4</sup>. Desta forma, está indicada uma história clínica completa e um acompanhamento dos parâmetros laboratoriais que avaliam a função da tiroide, a partir do momento em que se pondera o início deste fármaco. Este acompanhamento permite identificar os pacientes com fatores predisponentes ao desenvolvimento de patologia da tiroide<sup>4,5</sup>.

A principal dificuldade relacionada com a disfunção da tiroide associada ao consumo de amiodarona deve-se à necessidade e exequibilidade da sua interrupção, tendo em conta as vantagens e desvantagens inerentes a essa decisão. Aliás, muitos casos são transitórios e resolvem-se espontaneamente com a suspensão da amiodarona, mas outros implicam a utilização de opções terapêuticas mais específicas, a nível farmacológico ou cirúrgico<sup>3</sup>.

## 1.1. Objetivos

Esta revisão da literatura tem como objetivo:

- Recordar as principais características da amiodarona, no que diz respeito à sua ação, eficácia e efeitos adversos;
- Sintetizar os efeitos que a amiodarona exerce sobre a fisiologia da tiroide;
- Resumir as características clínicas, propostas de diagnóstico e tratamento da patologia da tiroide associada ao consumo da amiodarona;
- Averiguar os antiarrítmicos alternativos à amiodarona, na manutenção do ritmo sinusal na FA.

## 1.2. Metodologia

Para efetuar esta revisão da literatura, realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, a partir das seguintes palavras-chave: “amiodarone”, “amiodarone and thyroid”, “amiodarone and hyperthyroidism”, “amiodarone and hypothyroidism”, “amiodarone and thyrotoxicosis”, “dronedarone”, “antiarrhythmic drugs”. Bibliografias dos artigos identificados foram também utilizadas como referências adicionais. Os critérios de seleção incluíram estudos prospectivos e retrospectivos, de revisão, meta-análises e casos clínicos, publicados em inglês, português ou espanhol, sem restrição relativamente à data de publicação.

## 2. Amiodarona

A amiodarona é um fármaco antiarrítmico sintetizado em 1962 com o objetivo de tratar a angina de peito, mas atualmente é usada no tratamento de arritmias ventriculares e supraventriculares<sup>1</sup>. A manutenção a longo prazo do ritmo sinusal em pacientes com FA, é a principal utilidade da amiodarona administrada por via oral, principalmente nos pacientes com patologia cardíaca subjacente<sup>2</sup>.

Apesar das suas propriedades como agente antiarrítmico, é possível que desencadeie efeitos adversos em diversos órgãos (Tabela I), como a tiroide. Estes explicam-se facilmente pelas propriedades farmacológicas da amiodarona<sup>3</sup>, como será descrito adiante.

Tabela 1 - Efeitos adversos e complicações da terapêutica com amiodarona<sup>3</sup>

Efeitos e complicações da amiodarona
<ul style="list-style-type: none"><li>· Microdepósitos na córnea</li><li>· Alterações gastrointestinais</li><li>· Fotossensibilidade cutânea<ul style="list-style-type: none"><li>· Hepatotoxicidade</li><li>· Disfunção da tiroide</li></ul></li><li>· Pneumonite intersticial<ul style="list-style-type: none"><li>· Epididimite</li></ul></li><li>· Efeitos pró-arrítmicos</li></ul>

### 2.1. Estrutura da amiodarona

A amiodarona é um derivado benzofurânico iodado com uma estrutura semelhante à das hormonas da tiroide (HT), tal como se verifica na Figura 1<sup>6</sup>. Contém aproximadamente 37% de iodo por peso molecular, sendo 10% da molécula desiodada diariamente. Assim, por cada 100 miligramas (mg) de amiodarona, cerca de 3,7 mg de iodo fica disponível no organismo. Considerando que a dose de amiodarona diária costuma variar entre 100 a 400 mg diários, cerca 3,7 a 15 mg de iodo podem ser libertados na circulação sistémica diariamente<sup>3,7</sup>. Esta quantidade de iodo excede as necessidades diárias recomendadas, de 100-150 microgramas ( $\mu\text{g}$ )<sup>3</sup>.

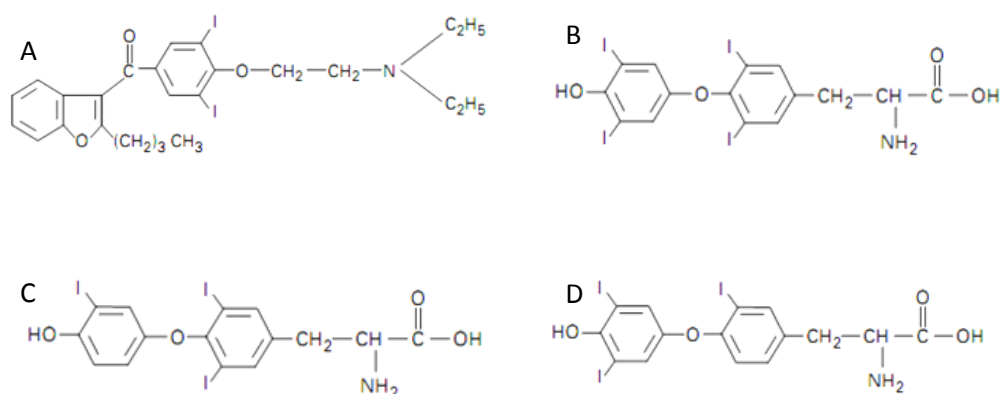


Figura 1 - Estrutura química da amiodarona, tiroxina (T<sub>4</sub>), triiodotironina (T<sub>3</sub>) e triiodotironina reversa (rT<sub>3</sub>), representadas por A, B, C e D, respetivamente<sup>6</sup>.

## 2.2. Farmacodinâmica

Os efeitos eletrofisiológicos da amiodarona são muito complexos, diferindo se a administração for a curto prazo (via intravenosa) ou a longo prazo (via oral), na qual os efeitos são mais evidentes<sup>1,8</sup>.

A amiodarona exibe características eletrofisiológicas das quatro classes de Vaughan Williams, contudo, a sua principal ação, deve-se a uma atividade antiarrítmica classe III, com o prolongamento da duração do potencial de ação cardíaco<sup>8,9</sup>.

## 2.3. Farmacocinética

A amiodarona e os seus metabólitos apresentam-se com uma farmacocinética também complexa, importante para compreender as suas propriedades antiarrítmicas<sup>8</sup>.

Administrada por via oral, tem uma absorção variável e uma biodisponibilidade entre 22-86%. É altamente lipofílica, o que leva a um amplo volume de distribuição e armazenamento em diversos tecidos como tecido adiposo, músculo, fígado, coração, tiroide, pulmões e pele<sup>3,10</sup>. Por este facto e por uma semivida invulgarmente longa, que pode ser superior a 100 dias, a atividade e efeitos da amiodarona persistem meses depois de esta ser usada<sup>8,9</sup>. É sujeita a um extenso metabolismo hepático e o seu principal metabólito é a desetilamiodarona (DEA), com as mesmas propriedades tóxicas e antiarrítmicas da amiodarona<sup>9</sup>. Assim, deve aplicar-se a menor dose possível que permita as propriedades antiarrítmicas desejáveis, mas com menos efeitos adversos<sup>10</sup>.

### 3. Efeitos da amiodarona na fisiologia da tiroide

A amiodarona exerce múltiplos efeitos sobre a fisiologia da tiroide, podendo dar origem tanto a hipertiroidismo como hipotiroidismo, de forma subclínica ou clinicamente evidente<sup>3</sup>. Estas alterações devem-se a ações intrínsecas ao próprio fármaco (Figura 2) ou a efeitos induzidos pelo alto conteúdo em iodo da amiodarona<sup>4</sup>.

No que diz respeito à ação intrínseca da amiodarona (Figura 2), esta afeta o metabolismo das HT alterando a atividade das enzimas desiodinases (DIO). A atividade da desiodinase tipo I (DIO1) que se verifica principalmente na tiroide, fígado e rim, é inibida. Esta enzima catalisa a conversão de  $T_4$  em  $T_3$  e de  $rT_3$  em diiodotironina ( $T_2$ ), pelo que a sua inibição resulta, inicialmente, numa diminuição dos níveis de  $T_3$ , aumento da concentração da  $T_4$  e  $rT_3$ <sup>11</sup>. A inibição da atividade da desiodinase tipo II (DIO2) que atua nomeadamente ao nível da hipófise e converte  $T_4$  em  $T_3$ , leva também a níveis de  $T_3$  reduzidos, que induzem um aumento dos níveis séricos da hormona estimuladora da tiroide, TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*)<sup>3</sup>. Gradualmente, nos 1-3 meses seguintes, a TSH retorna à concentração inicial<sup>6</sup>. Além dos efeitos sobre as DIO, a amiodarona inibe o transporte das HT para os tecidos periféricos<sup>12</sup> e a união de  $T_3$  aos recetores nucleares das hormonas da tiroide (TR, *nuclear thyroid hormone receptor*). Esta ação relaciona-se com as propriedades beta-bloqueantes deste fármaco e cria um estado de “hipotiroidismo” a nível cardíaco, semelhante ao que se observa no hipotiroidismo sistémico. Este é o mecanismo mais aceite para o HOA em paciente sem patologia da tiroide subjacente<sup>13,14</sup>.

Essencialmente por ação direta da amiodarona surge, a citotoxicidade na tiroide que pode resultar em tiroidite destrutiva<sup>15</sup>, mas o excesso de iodo proveniente da amiodarona pode também contribuir para este efeito. Esta tiroidite destrutiva poderá manifestar-se inicialmente sob a forma de HEA e posteriormente como HOA, como se descreve mais adiante<sup>3</sup>. O alto conteúdo em iodo da amiodarona, além da tiroidite destrutiva, leva a alterações sobre a síntese das hormonas da tiroide, que pode induzir HOA ou HEA<sup>7,16</sup>. Com o excesso agudo de iodo pode haver inibição da organificação do iodo na tiroide, reduzindo a síntese de  $T_3$  e  $T_4$  e conseqüente aumento da TSH. Este processo consiste no efeito de Wolff-Chaikoff, que normalmente desaparece após algumas semanas, ocorrendo a normalização da TSH<sup>16</sup>. Contudo, em pacientes com doença da tiroide autoimune subjacente, há uma maior dificuldade em escapar ao efeito de Wolff-Chaikoff, desenvolvendo-se HOA<sup>17</sup>. Quanto ao HEA, além dos pacientes em que ocorre uma tiroidite destrutiva, pode surgir devido ao excesso de iodo, em pacientes com nódulos autónomos ou doença de Graves. Nestes pacientes, perante

os elevados níveis de iodo proporcionados pela amiodarona, os mecanismos de autorregulação da tireoide falham e ocorre um aumento da síntese de HT (efeito de Jod-Basedow)<sup>4</sup>.

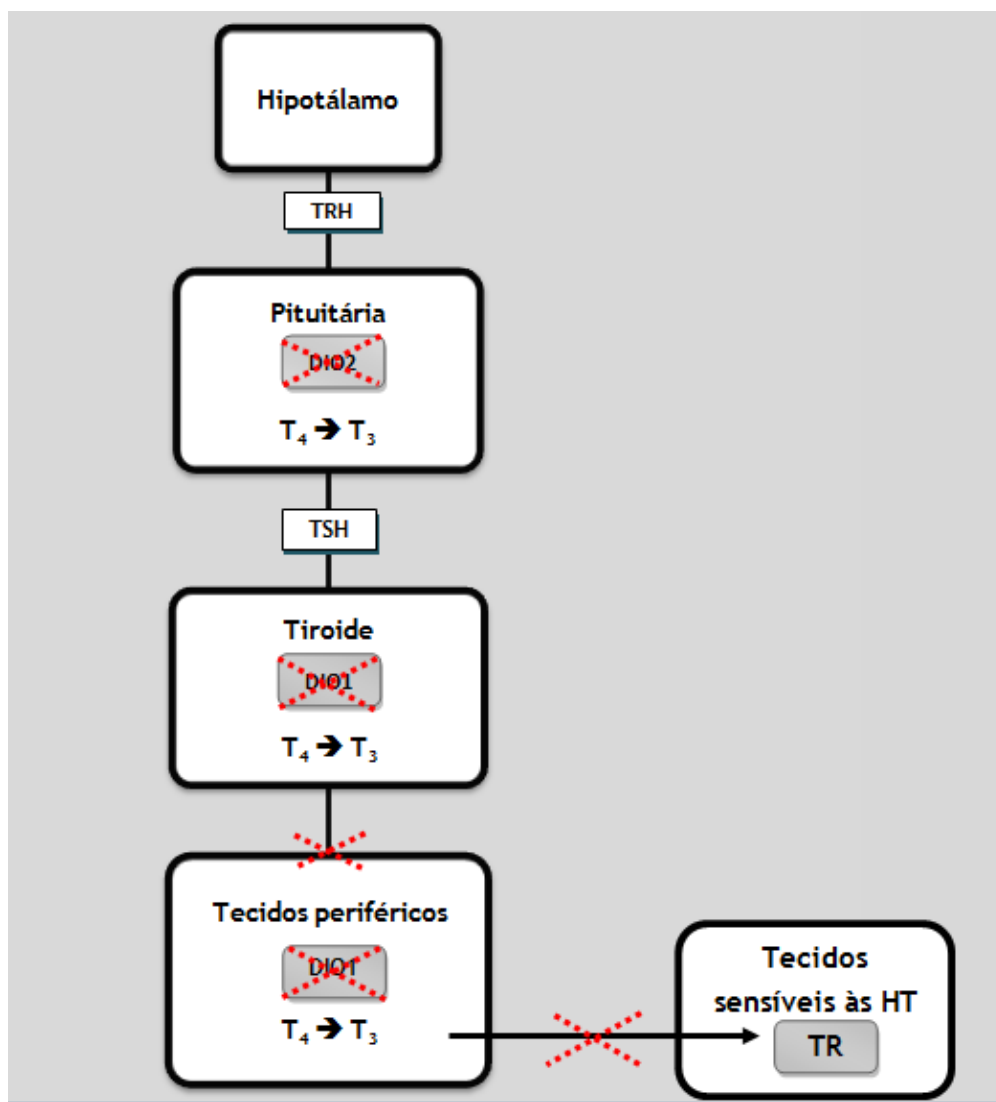


Figura 2 - Esquema representativo do eixo hipotálamo-pituitária-tiroide, com a representação da ação intrínseca da amiodarona sobre o mesmo. O hipotálamo produz a hormona libertadora da tirotropina (TRH, *Thyrotropin Releasing Hormone*), que estimula a secreção da TSH pela pituitária anterior, que por sua vez estimula a tiroide a produzir  $T_3$  e  $T_4$ . A  $T_3$  também se pode formar a partir da desiodinação de  $T_4$ , sendo esta reação catalisada pelas enzimas DIO. O papel inibitório que a amiodarona exerce sobre estas enzimas é representado através das linhas encarnadas tracejadas. Esta ação ocorre sobre a DIO2, predominante na pituitária e sobre a DIO1, na tiroide e outros tecidos periféricos (nomeadamente no fígado e rim). É também representada a inibição do transporte das HT para os tecidos periféricos e a inibição da união de  $T_3$  aos seus TR, presentes em tecidos sensíveis, como o coração.

A influência que a amiodarona exerce sobre a fisiologia da tiroide, implica que se considerem diferentes intervalos de referência das HT nos pacientes eutiroideos sob o tratamento da amiodarona, quando comparados com os que não estão a ser tratados com amiodarona<sup>6</sup>. Estas alterações séricas das HT podem ser agudas (<3 meses) e crónicas (>3 meses)<sup>4</sup>, apresentando-se resumidas na tabela II.

Quando a administração da amiodarona é superior a 3 meses, é atingida uma fase estacionária, com algumas alterações que persistem indefinidamente<sup>4</sup>. Os níveis da T<sub>4</sub> livre (T<sub>4</sub>L), T<sub>4</sub> total (T<sub>4</sub>T) e rT<sub>3</sub> permanecem no limite superior do normal ou ligeiramente elevadas, enquanto os níveis da T<sub>3</sub> livre (T<sub>3</sub>L) e T<sub>3</sub> Total (T<sub>3</sub>T) permanecem no limite inferior do normal<sup>4</sup>. Quanto aos níveis da TSH, retornam ao normal, possivelmente pela capacidade de escapar ao efeito de Wolff-Chaikoff<sup>4</sup>. Apesar dos níveis aumentados da T<sub>4</sub>L e T<sub>4</sub>T, os pacientes são considerados como eutiroideos, pelo facto de a T<sub>3</sub>L (principal responsável pelos efeitos finais nos tecidos sensíveis às HT) permanecer no limite inferior do normal<sup>18</sup>.

Tabela 2 - Efeitos agudos e crónicos da amiodarona sobre a tiroide, em indivíduos eutiroideos<sup>4</sup>.

Hormona Tiroideia	Efeitos agudos	Efeitos crónicos
	(< 3 meses)	(> 3 meses)
T <sub>4</sub> L eT <sub>4</sub> T	↑ 50%;	Permanece no limite superior do normal ou ligeiramente ↑;
T <sub>3</sub> L eT <sub>3</sub> T	↓ 15-20%, mantendo-se no limite inferior do intervalo de referência normal;	Permanece no limite inferior do intervalo de referência normal, ou ligeiramente ↓;
rT <sub>3</sub>	↑ 200%;	Permanece no limite superior do normal ou ligeiramente ↑;
TSH	↑ 20-50%, geralmente é inferior a 20 mU/L.	Retorna ao normal.

## 4. Monitorização da função da tireoide durante a terapia com amiodarona

A significativa prevalência de HEA e HOA, bem como o agravamento que podem proporcionar à patologia cardíaca subjacente, com recorrência de arritmias, justificam o controlo da função tiroideia antes e durante o tratamento com amiodarona<sup>10</sup>. Contudo, apesar de a relação entre a disfunção da tireoide e a amiodarona ser há muito conhecida, muitos profissionais de saúde não fazem uma avaliação da função tiroideia<sup>5,19</sup>

A avaliação inicial, além de uma história clínica completa, deve incluir uma palpação da tireoide cuidadosa, seguida por uma ecografia da tireoide, se necessário. Inicialmente, devem também ser determinados os valores séricos da TSH, T<sub>3</sub>L, T<sub>4</sub>L e anticorpos antitiroperoxidase (ATPO)<sup>4</sup>. Este controlo inicial da função da tireoide é essencial, uma vez que a presença de bócio nodular ou difuso pode aumentar o risco de HEA, enquanto a presença de ATPO positivos, determina um risco aumentado para o desenvolvimento de HOA. Nestes pacientes com risco aumentado de disfunção da tireoide, a monitorização deverá ser individualizada e rigorosa<sup>3,20</sup>. Esta avaliação precoce pretende, assim, não só detetar patologia da tireoide subjacente, mas também identificar os pacientes predispostos à patologia da tireoide durante o tratamento com amiodarona<sup>4</sup>.

Além da avaliação inicial, é necessária a monitorização da função tiroideia durante o tratamento com amiodarona. Este permanece um assunto controverso, não havendo um consenso em relação à frequência com que deve ser avaliada a função tiroideia<sup>5,19,21</sup>. Alguns estudos consideram necessária uma avaliação 3 meses depois do início da amiodarona, seguida de uma avaliação da função da tireoide, a cada 6 meses ou mais frequentemente, se indicação clínica. Mesmo após interrupção da amiodarona, devido à sua longa semivida, deve controlar-se a função tiroideia.<sup>10,20</sup>

Apesar de os níveis séricos da TSH estarem aumentados nos pacientes eutiroideus sob o tratamento da amiodarona durante os primeiros 3 meses (Tabela II), após esse período a TSH permanece a primeira opção no rastreio da função tiroideia a longo prazo (Figura 3)<sup>3</sup>.

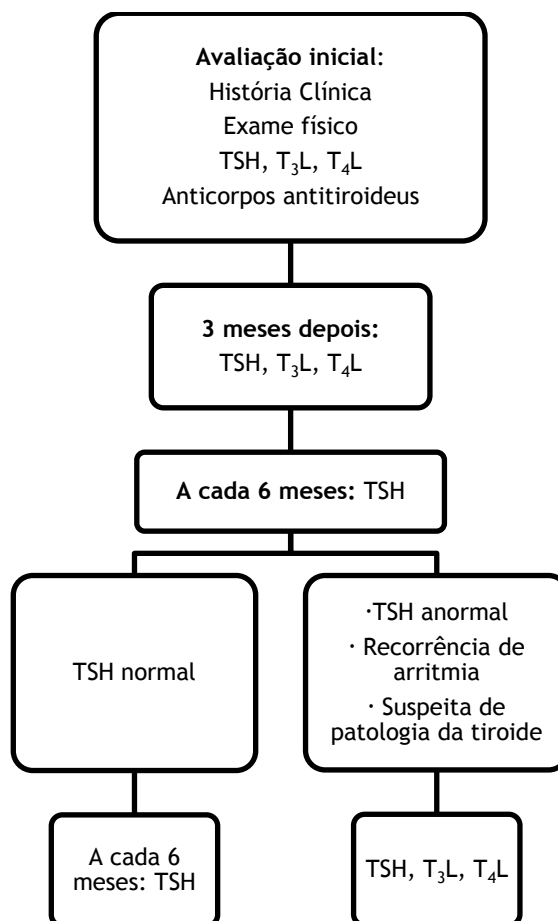


Figura 3 - Esquema representativo da avaliação da função da tireoide em pacientes tratados com amiodarona<sup>20,21</sup>.

## 5. Patologia da tiroide associada ao consumo de amiodarona

A disfunção da tiroide associada à amiodarona é clinicamente importante, pelo risco cardiovascular que implica, mas a maioria dos pacientes permanece eutiroideia, como se verifica na Tabela III, que resume os resultados de estudos epidemiológicos mais recentes<sup>3</sup>.

Tabela 3 - Resumo de estudos epidemiológicos sobre a patologia da tiroide associada ao consumo da amiodarona.

Autor, ano	País	Número de pacientes	HOA (%)	HEA (%)
Ross et al, 2005 <sup>22</sup>	África do Sul	163	7,4	6,7
Schaan et al, 2005 <sup>23</sup>	Brasil	195	25,1	2,1
Hofmann et al, 2008 <sup>24</sup>	Áustria	72	25,0	20,8
Filho et al, 2009 <sup>21</sup>	Brasil	121	41,3	7,5
Aleksic & Aleksic, 2011 <sup>25</sup>	Sérvia	248	9,7	6,0
Lee et al, 2010 <sup>26</sup>	Japão	390	22,0	6,0
Casuso et al, 2011 <sup>27</sup>	México	627	9,7	8,1
Ahmed et al, 2011 <sup>28</sup>	Holanda	303	6,0	8,0
Tsadok et al, 2011 <sup>29</sup>	Canadá <sup>1</sup>	2805/6278	15,8/16,6	2,6/2,5
Zosin & Balas, 2012 <sup>20</sup>	Roménia	229	17,9	20,5

<sup>1</sup> Estudo retrospectivo em pacientes com FA, com comparação dos efeitos sobre a tiroide das formulações de amiodarona de marca ou genéricas, respetivamente.

Os diferentes critérios de diagnóstico e características dos pacientes selecionados influenciam os resultados nos vários estudos epidemiológicos sobre a patologia da tireoide durante o consumo crônico da amiodarona<sup>3</sup>. Os valores de referência das HT por vezes não são ajustados ao consumo de amiodarona, sendo aplicadas diferentes referências laboratoriais, nos diversos estudos. Além disso, nem sempre distinguem a disfunção da tireoide clínica da subclínica. Para melhor se interpretarem os diferentes estudos é fundamental analisar as características dos pacientes e os possíveis fatores predisponentes, descritos a seguir<sup>10</sup>.

## 5.1. Fatores predisponentes

A quantidade de iodo ambiental tem um papel preponderante na distribuição geográfica da patologia da tireoide associada ao consumo da amiodarona. O HEA é relativamente mais frequente nas regiões com insuficiência em iodo, enquanto o HOA é relativamente mais frequente nas regiões com quantidades de iodo suficientes (Tabela III)<sup>30,31</sup>.

Quanto à influência do gênero, o HOA é mais frequente em mulheres<sup>20,30</sup>. Relativamente ao HEA, a sua prevalência está aumentada nos homens, ao contrário do hipertireoidismo não associado à amiodarona, o que pode refletir a maior proporção de homens tratados com amiodarona<sup>32</sup>.

No que diz respeito à idade como fator de risco para o desenvolvimento de patologia da tireoide associada ao consumo de amiodarona, os estudos não são concordantes. Alguns consideram que os pacientes mais jovens têm maior predisposição para o desenvolvimento de HEA<sup>20,26,28,33</sup> e os pacientes mais velhos para HOA<sup>28</sup>. Contudo, outros estudos consideram que a idade não tem um papel determinante na patologia da tireoide associada ao consumo da amiodarona<sup>23,25</sup>.

A presença de anticorpos antitiroideos é um forte fator de risco para o desenvolvimento de HOA, ainda maior quando presente em mulheres<sup>23,34</sup>. Os níveis de TSH no limite superior do normal antes de começar a amiodarona constituem, também, um fator de risco para o desenvolvimento de HOA, refletindo provavelmente patologia autoimune da tireoide subjacente<sup>26,28,35</sup>. A presença de anticorpos antitiroideos contribui para a persistência do HOA mesmo após a descontinuação da amiodarona<sup>36</sup>.

Relativamente à influência que dose e duração do tratamento com amiodarona têm no desenvolvimento da patologia da tireoide, também não há consenso. A maioria dos estudos concluem que não há qualquer relação entre a dose e duração da terapia da amiodarona e o desenvolvimento de HEA ou HOA<sup>21,23,28,34</sup>. Contudo, um estudo sugere que os pacientes que desenvolvem patologia da tireoide estiveram sujeitos ao tratamento com amiodarona por um maior período de tempo, que aqueles que permanecem eutiroideos<sup>22</sup>. Quanto à comparação

entre formulações da amiodarona genéricas ou de marca, não se verificaram diferenças na incidência da disfunção da tireoide<sup>29</sup>.

Antecedentes de cirurgia de *Fontan* e doença cardíaca congênita cianótica constituem também um fator de risco<sup>37</sup>, sendo que entre esses pacientes, aqueles com baixo índice de massa corporal (IMC) são mais propensos ao desenvolvimento de HEA, enquanto os que têm IMC mais elevado estão mais sujeitos ao HOA<sup>23,38</sup>.

No desenvolvimento de HOA, a presença de diabetes mellitus, ejeção ventricular esquerda <45%<sup>28</sup> ou talassemia major, são também fatores de risco identificados<sup>39</sup>. Outros fatores de risco para o desenvolvimento de patologia da tireoide são a doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>29</sup> e a hipertensão arterial pulmonar idiopática<sup>40</sup>.

## 5.2. Hipotireoidismo induzido pela amiodarona

O HOA costuma desenvolver-se mais precocemente que o HEA após o início da amiodarona e o mecanismo patogénico descrito para o seu desenvolvimento varia de acordo com a presença, ou não, de patologia da tireoide subjacente<sup>3</sup>. Nos pacientes com tireoidite de Hashimoto pré-existente, o mecanismo mais aceite é a incapacidade de escapar do efeito de Wolff-Chaikoff agudo, conseqüente ao aumento dos níveis de iodo<sup>3</sup>. Quanto aos pacientes sem patologia da tireoide subjacente, o HOA está associado a falhas na organificação do iodo e na síntese das HT<sup>3</sup>.

### 5.2.1. Características clínicas

Tal como no hipotireoidismo que não está associado ao consumo de amiodarona, as características clínicas do HOA são vagas e incluem cansaço, ganho de peso, fraqueza, lentidão mental e física, pele seca e intolerância ao frio<sup>21,41</sup>. Bócio e mixedema são incomuns<sup>41,42</sup>. São possíveis outras apresentações clínicas: aparecimento de arritmias ventriculares, como *torsades de pointes* secundário a um HOA prolongado<sup>43</sup>; tamponamento cardíaco<sup>44</sup> ou insuficiência renal aguda, reversível com a levotiroxina sódica (L-T<sub>4</sub>) e interrupção da amiodarona<sup>45</sup>.

Contudo, o diagnóstico raramente é clínico pois é complicado identificar as características clínicas do hipotireoidismo em idosos, sendo ainda mais difícil no caso de pacientes com patologia cardíaca<sup>46</sup>.

### 5.2.2. Diagnóstico

As características laboratoriais do HOA são semelhantes às de pacientes com hipotireoidismo de diferente etiologia, com níveis de TSH elevados combinados com níveis de  $T_4L$  diminuídos. Se a TSH se encontrar elevada e a  $T_4L$  normal ou aumentada, existe uma forma subclínica da doença<sup>13</sup>.

O nível sérico da TSH constitui o teste de primeira linha para o diagnóstico de HOA, mas é preciso considerar a elevação da TSH que ocorre nos primeiros 3 meses de terapêutica com amiodarona (Tabela II)<sup>4</sup>. Os níveis de  $T_3L$  não são úteis para o diagnóstico, sendo possíveis valores normais ou fisiologicamente diminuídos em idosos<sup>13,46</sup>. A tiroglobulina sérica pode estar elevada, provavelmente devido ao reforço da estimulação pelos elevados níveis de TSH<sup>36,46</sup>. Os anticorpos antitiroglobulina (ATg) e ATPO, devem também ser doseados, como auxílio para orientação diagnóstica e terapêutica<sup>17</sup>.

### 5.2.3. Tratamento

Quando é necessário tratamento, a  $L-T_4$  oral é a primeira opção, sendo administrada diariamente, em jejum, com doses iniciais baixas (25-50  $\mu g$ /dia) e com aumentos graduais, de acordo com as necessidades metabólicas e patologia cardíaca<sup>47</sup>. Pelos potenciais efeitos cardíacos, não é recomendada a administração de  $T_3$ <sup>3,14</sup>.

Contudo, o tratamento com a amiodarona pode manter-se, se necessário, apesar do HOA<sup>47</sup>. Nos pacientes que mantêm a amiodarona, geralmente são necessárias doses mais elevadas de  $L-T_4$ , em comparação com o hipotireoidismo não associado à amiodarona, devido aos níveis reduzidos de  $T_3$  pela ação da amiodarona sobre a DIO1 e DIO2. Para controlar e ajustar a dose de  $L-T_4$  a administrar, o nível sérico de TSH é o parâmetro mais importante<sup>46,48</sup>.

Se for possível suspender a amiodarona, a conduta a tomar depende da presença de doença tireoideia subjacente<sup>17</sup>. Na maioria dos pacientes sem doença subjacente, o HOA é transitório e reverte espontaneamente. Deve, por isso, adiar-se o início da  $L-T_4$  ou, se já tiver sido iniciada, reavaliar 6-12 meses depois, para determinar a necessidade de continuar a terapia ou ajustar a dose<sup>36</sup>. Os pacientes com tiroidite crónica autoimune, podem desenvolver HOA persistente mesmo após a interrupção da amiodarona, o que implica tratamento crónico com  $L-T_4$ <sup>36</sup>.

Depois da interrupção da amiodarona, é possível atingir o eutireoidismo, de forma mais precoce com a administração de perclorato de potássio ( $KClO_4$ ) durante 10-30 dias (1 grama/dia)<sup>49</sup>. Este efeito ocorre também durante o tratamento com amiodarona, mas após suspensão do  $KClO_4$ , o hipotireoidismo reaparece, pelo que não é considerado terapêutica de primeira linha<sup>50</sup>.

Na forma subclínica da doença, sugere-se o início do tratamento se houver sintomatologia ou maior risco de vir a desenvolver HOA clinicamente evidente, pela presença de anticorpos antitiroideus<sup>4</sup>. Contudo, apesar de os elevados níveis da TSH serem um fator de agravamento da condição cardíaca de base, o benefício da L-T<sub>4</sub> permanece controverso. Por isso, estudos futuros devem ser realizados para clarificar a importância da forma subclínica do HOA no prognóstico da patologia cardíaca de base e o possível impacto positivo do restauro do eutiroidismo pela L-T<sub>4</sub> nestes doentes<sup>51</sup>.

### 5.3. Hipertiroidismo induzido pela amiodarona

O aparecimento de HEA é mais imprevisível que o HOA, ocorrendo de forma rápida e explosiva. A patogénese é complexa, podendo desenvolver-se em glândulas da tireoide normais ou com patologia pré-existente. Assim, existem duas formas de HEA, com implicações prognósticas e terapêuticas diferentes (Tabela IV)<sup>3</sup>. O tipo I é induzido pelo iodo, surgindo com o aumento da síntese e segregação de HT (efeito de Jod-Basedow) em pessoas com doença da tireoide subjacente, como bócio multinodular ou doença de Graves. O tipo II é causado por uma tiroidite inflamatória destrutiva, com libertação de HT para a circulação, a partir do epitélio folicular da tireoide danificado. Por este processo destrutivo da tireoide no HEA tipo II, é possível que surja hipotiroidismo após o hipertiroidismo<sup>52</sup>. A distinção entre as duas formas nem sempre é fácil e podem ocorrer formas mistas, em que as características do HEA tipo I e tipo II coexistem<sup>3,43</sup>.

A prevalência relativa das duas formas de HEA parece depender da quantidade de iodo na região geográfica em causa. Nas áreas com quantidades de iodo suficientes, há baixa incidência de bócio multinodular, sendo mais comum o HEA tipo II<sup>53</sup>. Aliás, atualmente o tipo II é a forma mais comum, possivelmente por uma melhoria da avaliação da função da tireoide prévia ao início do tratamento com amiodarona. Esta avaliação prévia permite identificar os pacientes com anormalidades da tireoide subjacentes, evitando o início da amiodarona, quando é possível<sup>53,54</sup>.

#### 5.3.1. Características clínicas

A apresentação clínica do HEA é extremamente variável, sendo muitas vezes indistinguível do hipertiroidismo por outras causas. É semelhante nos dois tipos de HEA e pode manifestar-se com perda de peso, sudorese excessiva, hipercinesia, fraqueza muscular, intolerância ao calor, diarreia e perda de cabelo<sup>55</sup>. A oftalmopatia muitas vezes está ausente, exceto se o HEA se desenvolver num paciente com doença de Graves prévia<sup>3</sup>. Enquanto o HEA tipo I se costuma associar a bócio difuso ou nodular no exame físico, no tipo II a tireoide costuma ser normal ou apenas ligeiramente aumentada<sup>4</sup>.

O aparecimento ou recorrência de arritmias presentes antes do início da amiodarona, ou uma inexplicada alteração na sensibilidade à varfarina que implica uma redução da dose, sugerem a investigação da função tiroideia por suspeita de HEA<sup>56-58</sup>.

Contudo, os sinais e sintomas clássicos do hipertiroidismo podem estar ausentes devido à ação beta bloqueante da amiodarona, que dissimula algumas das manifestações cardíacas<sup>4</sup>. Além disso, a amiodarona é prescrita essencialmente em pacientes com mais de 60 anos, que por si só apresentam sinais e sintomas do hipertiroidismo mais escassos que os adultos jovens<sup>57</sup>.

Alguns estudos demonstram, ainda, que o HEA está associado a um maior risco de morte e eventos cardiovasculares adversos que a doença de Graves, especialmente na presença de insuficiência ventricular esquerda<sup>33,59</sup>.

### 5.3.2. Diagnóstico

O diagnóstico bioquímico do HEA baseia-se em níveis séricos da TSH diminuídos, combinados com T<sub>4</sub>L aumentada e T<sub>3</sub>L aumentada ou normal<sup>47</sup>. Se TSH diminuída combinada com níveis de T<sub>4</sub>L normais, existe uma forma subclínica da doença e é necessário controlar a função tiroideia 2-4 semanas depois<sup>4</sup>.

Depois de realizado o diagnóstico do HEA, é fundamental distinguir os diferentes subtipos de HEA pela diferente abordagem terapêutica que implicam<sup>3</sup>. Para diferenciar os dois tipos de HEA são, por isso, necessários vários critérios clínicos, laboratoriais e imagiológicos (Tabela IV)<sup>60</sup>.

A história clínica e o exame físico podem identificar antecedentes de patologia da tireoide ou a presença de bócio, que são a favor do HEA tipo I<sup>43</sup>.

A medição de ATPO e dos anticorpos antirreceptores da TSH (TRAb), que normalmente estão ausentes, ajudam a distinguir os pacientes com patologia da tireoide subjacente, que têm maior risco de desenvolver HEA tipo I<sup>3</sup>. A tiroglobulina sérica apesar de se encontrar aumentada no HEA, não é um bom marcador para distinguir os dois tipos de HEA<sup>3</sup>.

A ecografia da tireoide convencional é útil pois permite revelar estruturas nodulares subjacentes, mas não fornece informações funcionais complementares que permitam distinguir os tipos de HEA<sup>60</sup>. Nesse sentido, a ecografia da tireoide com fluxo doppler a cores, permite uma avaliação mais abrangente pois, segundo uma classificação de quatro padrões (0-III) demonstra a presença ou ausência de fluxo sanguíneo do parênquima tiroideu. O tipo I apresenta-se com aumento do fluxo sanguíneo (Padrões I-III), tal como na doença de Graves, enquanto o tipo II se apresenta com ausência de hipervascularização (Padrão 0)<sup>61</sup>.

A medicina nuclear tem um papel importante na distinção das formas de HEA, através do uso do iodo radioativo  $^{131}\text{I}$  ou do  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestaMIBI (MIBI). A cintigrafia da tiroide com  $^{131}\text{I}$  permite determinar a percentagem de captação do radiofármaco que pode ser baixa, normal ou elevada no HEA tipo I, enquanto no tipo II é baixa ou indetetável<sup>62</sup>. Num estudo com 20 pacientes, a cintigrafia da tiroide com MIBI parece diferenciar os tipos de HEA, havendo uma retenção difusa de MIBI nos pacientes com HEA tipo I e nenhuma captação no HEA tipo II<sup>63</sup>.

Os níveis séricos de IL-6 foram considerados um bom discriminador entre os tipos de HEA, com níveis normais ou ligeiramente elevados no HEA tipo I e elevados no HEA tipo II<sup>64</sup>, mas estudos posteriores não confirmaram essa característica<sup>61</sup>. Outros marcadores inflamatórios como a proteína C reativa também são ineficazes<sup>65</sup>.

Tabela 4 - Comparação do hipertiroidismo induzido pela amiodarona do tipo I e tipo II <sup>43,62-65</sup>.

Abordagem	Tipo I	Tipo II
• Patologia da tiroide pré-existente	Sim	Não
• Exame físico	Bócio	Normal
• Anticorpos antitiroideos	Ausente (exceto se estiver presente doença de Graves)	Ausente
• Cintigrafia da tiroide com I-131	Baixa/normal/aumentada	Baixa ou ausente
• MIBI	Captação aumentada	Captação ausente
• Ecografia da tiroide	Bócio (difuso ou nodular)	Normal
• Doppler colorido da tiroide	Padrão I-III	Padrão 0

Nenhum dos critérios propostos, de forma isolada, distingue os dois tipos de HEA, sendo necessária a combinação dos vários métodos<sup>10</sup>.

### 5.3.3. Tratamento

A identificação das diferentes formas de HEA permite uma escolha racional do tratamento adequado a cada paciente. Contudo, além de nem sempre ser fácil distinguir as formas de HEA, a abordagem de tratamento não é consensual entre os profissionais de saúde, implicando uma estrita cooperação entre endocrinologistas e cardiologistas (Tabela V) <sup>3,60</sup>.

Em primeiro lugar, a opção mais controversa no tratamento do HEA, consiste na suspensão, ou não, da amiodarona<sup>19</sup>. Tendo em conta que a causa do HEA é a própria amiodarona, parece lógica a sua suspensão. Contudo, devido à sua longa semivida, a suspensão da amiodarona não se acompanha de efeitos imediatos. Este facto, aliado à sua capacidade para inibir a

conversão de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub> e aos seus efeitos beta-bloqueantes, significa que a suspensão da amiodarona pode mesmo exacerbar os sintomas do hipertiroidismo e a doença cardíaca subjacente<sup>3,10</sup>.

A suspensão da amiodarona era previamente recomendada e continua prática usual, tendo em conta que a maioria dos endocrinologistas o faz nos dois tipos de HEA<sup>19,66</sup>. Contudo, diferentes estudos sugerem que a continuidade da amiodarona não influencia negativamente a resposta terapêutica nem no HEA tipo I<sup>67,68</sup> nem no HEA tipo II<sup>28,66,69</sup>. A suspensão da amiodarona não é, por isso, consensual. Tendo em conta a evolução prolongada do HEA tipo I, alguns autores aconselham a suspensão da amiodarona nestes doentes, enquanto no HEA tipo II, muitas vezes autolimitado, sugerem a manutenção da amiodarona, desde que o HEA não se manifeste de forma agressiva<sup>10</sup>. No entanto, um estudo recente concluiu que a manutenção da amiodarona em pacientes com HEA tipo II aumenta a recorrência do hipertiroidismo, atrasa o restauro do eutiroidismo e expõe o coração a um excesso de HT durante um maior período de tempo<sup>70</sup>. Portanto, são necessários estudos futuros que clarifiquem qual a opção mais favorável para a evolução clínica do paciente<sup>10</sup>.

Tabela 5 - Preferências no tratamento do HEA, de acordo com diferentes pesquisas realizadas na América do Norte, Europa e América Latina<sup>19,31,71</sup>.

Terapêutica	América do Norte	Europa	América Latina
<b>Suspender amiodarona</b>			
Tipo I	79%	90%	97%
Tipo II	66%	80%	94%
<b>Tratamento preferido no tipo I</b>			
Apenas fármacos antitiroideos	65%	51%	62%
Fármacos antitiroideos + KClO <sub>4</sub>	15%	31%	21%
<b>Tratamento preferido no tipo II</b>			
Apenas prednisona	62%	46%	52%
Prednisona + Fármacos antitiroideos	16%	25%	12%

O tratamento do HEA tipo I (Figura 4) tem como objetivos diminuir a entrada de iodo na tireoide e bloquear a organificação do iodo, reduzindo a síntese de hormonas da tireoide<sup>60</sup>. As tionamidas são a primeira escolha e contribuem para o bloqueio da síntese de hormonas da tireoide. Como nos pacientes tratados com amiodarona há altas concentrações de iodo na tireoide, a sua ação é lenta e podem ser necessárias doses superiores às habituais de metimazol, carbimazol ou propiltiouracilo<sup>60</sup>. Apesar das altas doses, a resposta às tionamidas pode ser lenta e os pacientes podem permanecer com HEA por vários meses. Tendo em conta a patologia cardíaca subjacente e os efeitos adversos das tiaminas, não é desejável que o HEA

se prolongue no tempo. Por isso, nos pacientes que não respondam depois de 2-3 meses de tratamento, pode ser adicionado  $KClO_4$ , que aumenta a eficácia das tionamidas ao bloquear a entrada de iodo na tireoide<sup>72</sup>. O seu uso é mais comum na Europa, sendo raramente utilizado nos Estados Unidos da América (Tabela V)<sup>19</sup>. A utilização a longo prazo do  $KClO_4$  é limitada pelos seus efeitos tóxicos, como a agranulocitose e anemia aplásica. O seu uso deve cingir-se a doses de 1grama/dia, durante 15-45 dias, complementado com monitorização leucocitária<sup>73</sup>. Quando as tionamidas não restauram o eutiroidismo, a introdução de glicocorticóides é uma opção terapêutica viável por possível resistência às tionamidas ou tireoidite destrutiva<sup>19</sup>. Como a maioria dos pacientes com HEA tipo I têm doença de Graves ou bócio multinodular subjacente, o hipertiroidismo recorre com frequência. Assim, depois de atingir o eutiroidismo, sobretudo nos casos em que se pretender manter a amiodarona, deve procurar-se o controlo definitivo do HEA através de uma terapêutica da ablação por iodo radioativo ou tiroidectomia<sup>60</sup>. A ablação por iodo radioativo é uma opção eficaz para prevenir a recorrência de HEA, nos pacientes que precisam de reintroduzir a amiodarona, por arritmias recorrentes<sup>74</sup>. Contudo, o tratamento com iodo radioativo nem sempre pode ser administrado no HEA tipo I, pela baixa captação de  $^{131}I$  pela tireoide. Isto deve-se ao elevado conteúdo em iodo no interior da tireoide, que bloqueia a entrada do iodo radioativo<sup>60</sup>. Foi descrito um aumento nos valores de captação de  $^{131}I$ , depois da administração de TSH exógena, mas é necessária cautela nesta associação, pois pode haver agravamento do HEA<sup>75</sup>.

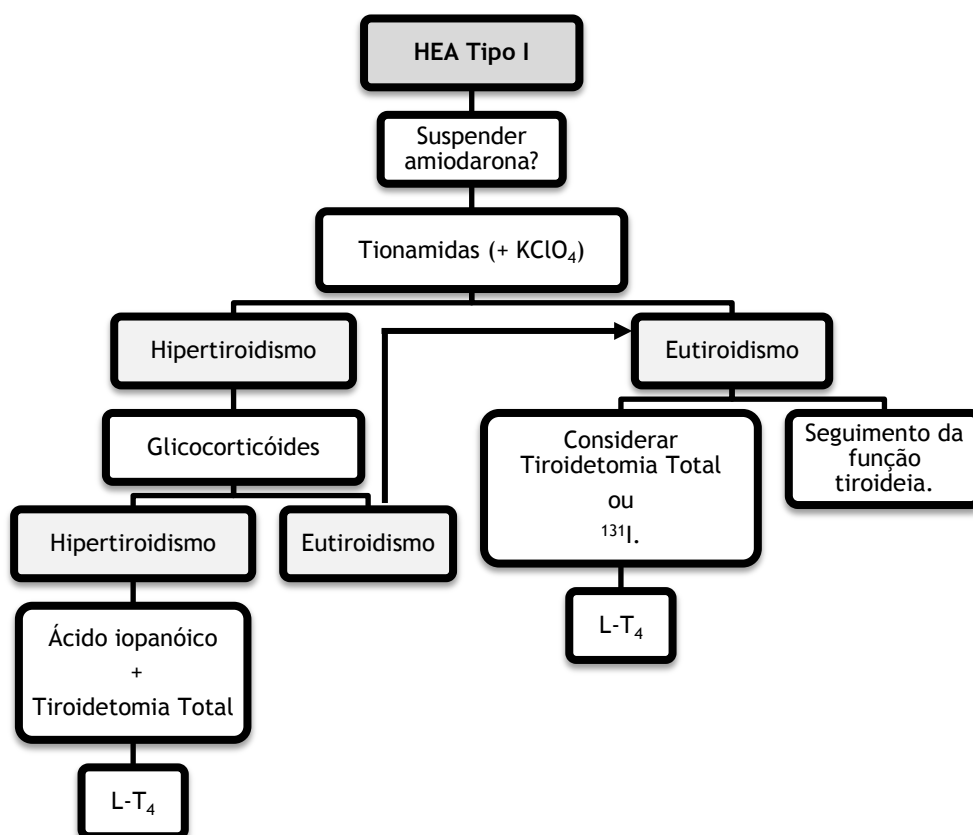


Figura 4 - Esquema representativo da abordagem terapêutica médica e cirúrgica a adotar no HEA tipo I<sup>10,31,60</sup>.

O HEA tipo II deve-se a uma tiroidite destrutiva causada pela amiodarona pelo que, ao contrário do tipo I, as tionamidas e o perclorato de potássio não são eficazes<sup>3</sup>. O HEA tipo II pode ocorrer subitamente e muitos pacientes, particularmente os que possuem formas leves da doença, exibem normalização espontânea da função da tireoide sem nenhum tratamento ou descontinuação da amiodarona, o que está de acordo com a história de tiroidite<sup>10,28,66,69</sup>. Os glicocorticóides são considerados o tratamento de primeira escolha pela maioria dos médicos (Figura 5)<sup>31</sup>, particularmente nas formas moderadas e severas da doença e têm eficácia comprovada, quando comparados com tiaminas e ácido iopanóico. Em doses de 15-80 mg/dia de prednisona durante 1-2 meses, observa-se melhoria clínica nas primeiras semanas de tratamento, mas a sua suspensão precoce pode desencadear uma recidiva<sup>10,76,77</sup>. A ação dos glicocorticóides deve-se aos seus efeitos anti-inflamatórios, estabilizadores de membrana e pela inibição da conversão periférica de  $T_4$  em  $T_3$ <sup>60</sup>. Fatores predisponentes para uma rápida resposta aos glicocorticóides no HEA tipo II são volume da tireoide reduzido e aumento modesto dos níveis da  $T_4$ <sup>78</sup>, enquanto a manutenção da amiodarona pode estar associada a um atraso no restauro do eutiroidismo<sup>70</sup>. Alguns pacientes com HEA tipo II corrigido podem tornar-se espontaneamente hipotiroideias, devido a destruição extensa da tireoide<sup>79</sup>. Por este motivo é necessária monitorização da função da tireoide em todos os pacientes depois de atingir o eutiroidismo, mesmo após a suspensão da amiodarona<sup>60</sup>.

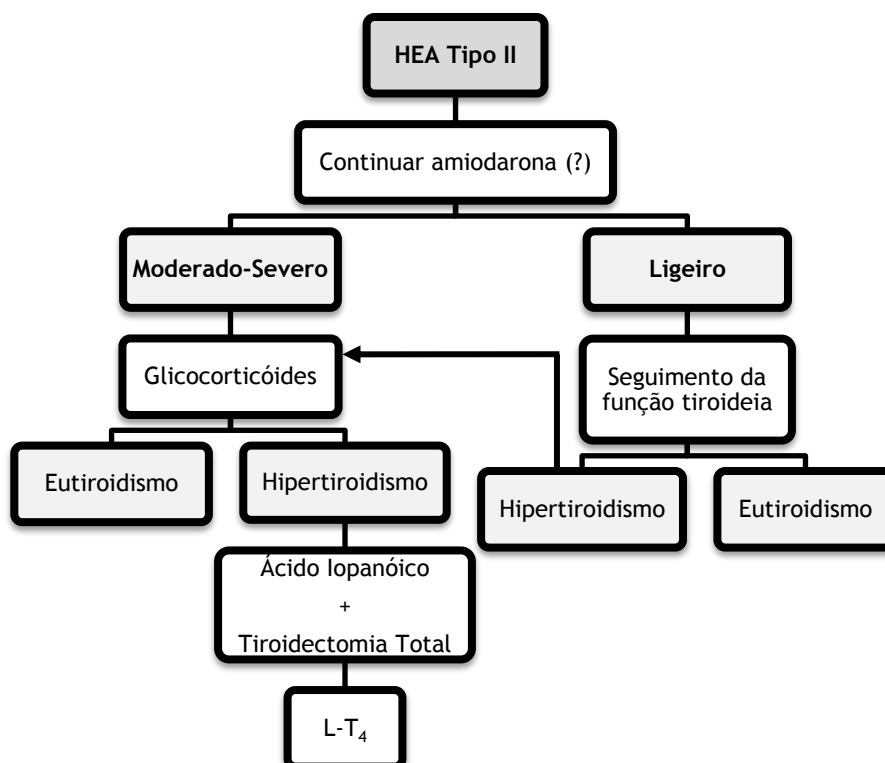


Figura 5 - Esquema representativo da abordagem terapêutica médica e cirúrgica a adotar no HEA tipo II<sup>10,31,60</sup>.

A presença de um HEA misto ou indefinido traduz-se em dificuldades na escolha terapêutica, com a necessidade de combinar tionamidas com glicocorticóides<sup>3</sup>. Se houver uma rápida melhoria, em 1-2 semanas, é mais provável que seja HEA tipo II e é recomendado interromper as tionamidas nesses pacientes. Uma resposta pobre, é mais provável que seja HEA tipo I, pelo que se deve continuar com as tionamidas e diminuir gradualmente a prednisona<sup>4</sup>.

Em alguns casos persistentes, nem os fármacos antitiroideos, nem os glicocorticóides, mesmo se combinados, têm impacto na função tiroideia. Nestes casos ou quando é urgente restaurar o eutiroidismo, outras terapias têm sido recomendadas, como o lítio<sup>80</sup>, plasmaférese e tiroidectomia<sup>60</sup>.

O lítio tem a capacidade de interferir na síntese das hormonas da tiroide, reduzindo a sua secreção. Foi sugerida a sua utilização no tratamento do HEA, especialmente em casos mais graves, mas estes resultados carecem de confirmação por estudos mais alargados<sup>60,80</sup>.

A plasmaférese permite reduzir as concentrações plasmáticas de amiodarona e DEA, melhorando a situação clínica. Contudo, é um efeito apenas temporário, a que se pode seguir um agravamento do HEA. Além disso, esta técnica nem sempre está disponível e tem elevados custos, pelo que geralmente não é utilizada<sup>60,81</sup>.

Nos pacientes resistentes ou com reações adversas ao tratamento do HEA, com sintomas do HEA muito intensos, na impossibilidade de suspender a amiodarona ou deterioração da função cardíaca, a tiroidectomia total é uma opção válida<sup>10,82</sup>. Para controlar o HEA de forma rápida, antes da cirurgia, sugere-se a administração durante um curto período de tempo de ácido iopanóico<sup>60,83</sup>. Contudo, por estes pacientes não serem candidatos ideais a uma cirurgia, pelos riscos acrescidos do hipertiroidismo e doença cardíaca subjacente, foi proposta a realização da tiroidectomia sob anestesia local. O risco cirúrgico que esta cirurgia implica neste grupo de pacientes é superior ao das tiroidectomias realizadas por outras indicações, pelo que deve ser uma decisão ponderada e num grupo limitado de pacientes<sup>84</sup>.

Quando necessárias terapias de ablação, é fundamental não esquecer que a sua eficácia irá desencadear hipotiroidismo, que precisa de ser corretamente diagnosticado e tratado<sup>60,82</sup>.

## 6. Alternativas à amiodarona na manutenção do ritmo sinusal na fibrilhação auricular

A FA é a arritmia cardíaca mais comum na prática clínica, com tendência crescente pelo atual envelhecimento da população, que afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes<sup>2</sup>. Quando indicada, a reversão imediata da fibrilhação auricular pode alcançar-se através de cardioversão elétrica ou farmacológica. Uma vez que o ritmo sinusal tenha sido restaurado, pode ser instituída terapia antiarrítmica, para reduzir a recorrência de FA e a ocorrência de sequelas negativas<sup>2</sup>. Com esse objetivo, os fármacos antiarrítmicos permanecem uma estratégia terapêutica comum, apesar de questionadas as suas vantagens em alguns estudos<sup>85,86</sup>. Os fármacos atualmente usados para o controlo do ritmo cardíaco são principalmente das classes Ic e III, da classificação de Vaughan-Williams, enquanto os agentes das classes II e IV são usados maioritariamente para o controlo da frequência cardíaca<sup>87</sup>.

Os antiarrítmicos disponíveis, não são perfeitos no que diz respeito à sua eficácia e segurança, a longo prazo. A nível de segurança, a maior preocupação no uso de antiarrítmicos são os efeitos pró-arrítmicos, que podem ser fatais<sup>87</sup>. Devido aos seus efeitos pró-arrítmicos, os agentes de classe 1c, propafenona e flecaínida, não podem ser usados de forma segura em pacientes com doença cardíaca como enfarte agudo do miocárdio ou quando há diminuição da fração de ejeção<sup>87</sup>. Outro agente da classe III, o sotalol, é um fármaco eficaz no controlo da FA, mas aumenta o risco de *torsade de pointes*, além de menor eficácia que a amiodarona na manutenção do ritmo sinusal<sup>2,87,88</sup>. Quanto à amiodarona, é um agente da classe III altamente eficaz no controlo da FA, taquicardia ventricular ou fibrilhação ventricular, mesmo na presença de patologia cardíaca de base. Apesar de prolongar o intervalo QT, os seus efeitos pró-arrítmicos são raros. Contudo tem um espetro de efeitos adversos alargado (Tabela I), tais como os efeitos descritos que exerce sobre a tiroide<sup>1</sup>.

A preocupação em relação aos efeitos adversos durante a administração prolongada da amiodarona, tem impulsionado o desenvolvimento de novos compostos que a possam substituir, nomeadamente na manutenção do ritmo sinusal, a longo prazo, na FA<sup>1</sup>. O objetivo é obter fármacos com a mesma eficácia mas com menos efeitos secundários<sup>9</sup>. Nesse sentido, destaca-se a dronedarona, mas vários outros fármacos antiarrítmicos estão sob investigação<sup>87</sup>.

## 6.1. Dronedarona

A dronedarona é um derivado benzofurânico não iodado, com propriedades eletrofisiológicas semelhantes às da amiodarona, já aprovado na Europa, para controlo do ritmo e frequência cardíaca<sup>89</sup>. Tal como a amiodarona apresenta propriedades das quatro classes da classificação de Vaughan-Williams, apesar de ser classificado como um antiarrítmico classe III<sup>89,90</sup>.

A adição de um grupo sulfonil-metano, juntamente com a remoção do grupo iodado, torna a dronedarona estruturalmente diferente da amiodarona, encurtando a sua semivida e a acumulação nos tecidos. Estas modificações diminuem os efeitos adversos na tireoide e nos outros órgãos, associados ao consumo de amiodarona<sup>89,90</sup>.

Em relação ao papel da dronedarona na FA, vários ensaios clínicos têm sido realizados<sup>89</sup>. A favor da sua utilização na FA, nos ensaios DAFNE e ADONIS, a dronedarona mostrou-se mais efetiva que o placebo na manutenção do ritmo sinusal na FA não permanente<sup>91,92</sup>, enquanto no ensaio ATHENA; os pacientes tratados com dronedarona demonstraram uma diminuição da hospitalização por causas cardiovasculares<sup>93</sup>. Apesar destes resultados favoráveis, o ensaio clínico DIONYSOS mostrou que a dronedarona é menos eficaz que a amiodarona na prevenção da FA recorrente, mas é mais segura em relação à tireoide e eventos neurológicos<sup>94</sup>. Desfavoráveis às expectativas criadas em torno da dronedarona como alternativa à amiodarona, os ensaios ANDROMEDA e PALLAS terminaram de forma precoce. O ensaio ANDROMEDA incluiu pacientes com insuficiência cardíaca moderada a grave e foi prematuramente interrompido por um aumento da mortalidade nos pacientes sob o tratamento da dronedarona<sup>95</sup>. Considerando pacientes com FA permanente, o ensaio clínico PALLAS também foi suspenso prematuramente por aumento da incidência de eventos cardiovasculares e da taxa de hospitalizações. Assim, a dronedarona deve ser evitada em pacientes com insuficiência cardíaca ou outra doença cardiovascular avançada, principalmente quando combinada com FA permanente<sup>96</sup>.

## 7. Conclusão

A manutenção do ritmo sinusal mantém-se um objetivo terapêutico comum nos pacientes com fibrilhação auricular, após cardioversão elétrica ou farmacológica bem sucedida. Nesse sentido, atualmente a amiodarona é considerado o antiarrítmico mais eficaz, podendo ser utilizada em pacientes com doença cardíaca significativa, ao contrário da maioria dos restantes antiarrítmicos. Contudo, apesar da sua eficácia comprovada, tem efeitos adversos em diversos órgãos, entre os quais se destacam os efeitos sobre a tireoide.

A patologia da tireoide associada à amiodarona pode apresentar-se como hipotireoidismo ou hipertireoidismo, com diferentes abordagens diagnósticas e terapêuticas. Enquanto o diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo é simples, o hipertireoidismo implica abordagens diagnósticas múltiplas, para definir qual o tipo de hipertireoidismo e opção terapêutica mais adequada. A problemática do tratamento do hipertireoidismo baseia-se na falta de consenso quanto à continuidade, ou não, da amiodarona. Por isso, continuam a ser realizados estudos que permitam concluir qual a melhor opção terapêutica e se será necessário evitar a amiodarona nos pacientes com patologia prévia da tireoide.

Assim, pelas limitações dos antiarrítmicos existentes e pelos efeitos adversos da amiodarona, a manutenção do ritmo sinusal nos pacientes com fibrilhação auricular permanece um problema na prática clínica atual. Por isso, têm sido desenvolvidos fármacos com o intuito de terem a mesma eficácia que a amiodarona, mas com menor toxicidade. A dronedarona, por ser um composto não iodado, mostrou-se um fármaco promissor por não estar associado aos efeitos adversos sobre a tireoide, tal como a amiodarona. Contudo, demonstrou eficácia inferior à amiodarona na manutenção a longo prazo do ritmo sinusal e para já não pode ser considerada uma alternativa à amiodarona, pela incidência aumentada de eventos cardiovasculares e da taxa de hospitalizações que lhe estão associadas.

Tendo em conta que não existe, ainda, uma alternativa viável à amiodarona, o seu uso mantém-se uma prática comum, sendo os muitas vezes negligenciados os efeitos adversos que lhe estão associados. Desta forma, o profissional de saúde deve ter em mente os possíveis efeitos sobre a tireoide, entre outros, quando prescreve a amiodarona. Assim, deve realizar-se uma história clínica e exame objetivo completos, bem como uma avaliação laboratorial da função tiroideia antes, durante e mesmo após a suspensão da amiodarona, devido à sua longa semivida. Por fim, este acompanhamento tem especial importância, por serem pacientes com patologia cardíaca, particularmente sensíveis às alterações da função da tireoide.

## 8 - Bibliografia

1. Singh BN. Amiodarone: a multifaceted antiarrhythmic drug. *Curr Cardiol Rep.* 2006;8(5):349-55.
2. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser, Hindricks G. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2012;33:2719-47.
3. Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev.* 2001;22(2):240-54.
4. Basaria S, Cooper DS. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005;118(7):706-14.
5. Raebel MA, Carroll NM, Simon SR, Andrade SE, Feldstein AC, Lafata JE, Nelson WW, Chan KA, Gunter MJ, Tolsma D, Platt R. Liver and thyroid monitoring in ambulatory patients prescribed amiodarone in 10 HMOs. *J Manag Care Pharm.* 2006;12(8):656-64.
6. 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(2):121-7.
7. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;62(3):563-8.
8. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA.* 2007;298(11):1312-22.
9. Han TS, Williams GR, Vanderpump MPJ. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70(1):2-13.
10. Eskes SA, Wiersinga WM. Amiodarone and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(6):735-51.
11. Burger A, Dinichert D, Nicod P, Jenny M, Lemarchandberaud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid-hormones. *J Clin Invest.* 1976;58(2):255-9.
12. Krenning EP, Docter R, Bernard B, Visser T, Hennemann G. Decreased transport of thyroxine (T<sub>4</sub>), 3,3',5-triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT<sub>3</sub>) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett.* 1982;140(2):229-33.
13. Wiersinga WM, Trip MD. Amiodarone and thyroid-hormone metabolism. *Postgrad Med J.* 1986;62(732):909-14.
14. R, Wiersinga WM, Plomp TA. Amiodarone reduces the effect of T<sub>3</sub> on beta adrenergic receptor density in rat heart. *Horm Metab Res.* 1990;22(2):85-9.
15. Di Matola T, D'Ascoli F, Fenzi G, Rossi G, Martino E, Bogazzi F, Vitale M. Amiodarone induces cytochrome c release and apoptosis through an iodine-independent mechanism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4323-30.

16. Braverman LE, Ingbar SH. Changes in thyroidal function during adaptation to large doses of iodide. *J Clin Invest.* 1963;42(8):1216-31.
17. Martino E, Aghini-Lombardi F, Bartalena L, Grasso L, Loviselli A, Velluzzi F, Pinchera A, Braverman LE. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med.* 1994;154(23):2722-6.
18. Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are selective increases in serum thyroxine (T4) due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism? *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;55(6):1058-65.
19. Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, Bogazzi F, Wiersinga WM, Braverman LE, Martino E, Bartalena L. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):812-8.
20. Zosin I, Balas M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in an iodine-replete area: epidemiological and clinical data. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):2-9.
21. Pazin-Filho A, de Jesus AM, Magalhaes PK, Melato LH, Campos D, Maciel BC, Maciel LM. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res.* 2009;42(8):744-9.
22. Ross IL, Marshall D, Okreglicki A, Isaacs S, Levitt ND. Amiodarone induced thyroid dysfunction. *S Afr Med J.* 2005;95(3):180-3.
23. Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, Zottis B, Brum G, Bruch RS, Gus M. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in a tertiary center in south Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(6):916-22.
24. Hofmann A, Nawara C, Ofluoglu S, Holzmannhofer J, Strohmer B, Pirich C. Incidence and predictability of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Wien Klin Wochenschr.* 2008;120(15-16):493-8.
25. Aleksic Z, Aleksic A. Incidence of amiodarone-induced thyroid dysfunction and predictive factors for their occurrence. *Med Pregl.* 2011;64(11-12):533-8.
26. Lee KF, Lee KM, Fung TT. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in the Hong Kong Chinese population. *Hong Kong Med J.* 2010;16(6):434-9.
27. Casuso E, Nan D, Hernández JL, Regata OG, Alonso J, González-Macías J. Disfunción tiroidea inducida por amiodarona. Análisis en condiciones de práctica clínica habitual. *Med Int Mex.* 2011;27(3):231-7
28. Ahmed S, Van-Gelder IC, Wiesfeld AC, Van-Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(3):388-94.
29. Tsadok MA, Jackevicius CA, Rahme E, Essebag V, Eisenberg MJ, Humphries KH, Tu JV, Behloul H, Joo J, Pilote L. Amiodarone-induced thyroid dysfunction: brand-name versus generic formulations. *CMAJ.* 2011;183(12):E817-23.
30. Martino E, Safran M, Aghini-Lombardi F, Rajatanavin R, Lenziardi M, Fay M, Pacchiarotti A, Aronin N, Macchia E, Haffajee C, Odoguardi L, Love J, Bigalli A, Baschieri L,

Pinchera A, Braverman L. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(1):28-34.

31. Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, Martino E. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;61(4):494-502.

32. Sidhu J, Jenkins D. Men are at increased risk of amiodarone-associated thyrotoxicosis in the UK. *QJM.* 2003;96(12):949-50.

33. Yiu KH, Jim MH, Siu CW, Lee CH, Yuen M, Mok M, Shea YF, Fan K, Tse HF, Chow WH. Amiodarone-induced thyrotoxicosis is a predictor of adverse cardiovascular outcome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):109-14.

34. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med.* 1991;91(5):507-11.

35. Albert SG, Alves LE, Rose EP. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1987;9(1):175-83.

36. Martino E, Aghini-Lombardi F, Mariotti S, Bartalena L, Lenziardi M, Ceccarelli C, Bambini G, Safran M, Braverman LE, Pinchera A. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(2):227-37.

37. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Amiodarone-associated thyroid dysfunction: risk factors in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 1999;100(2):149-54.

38. Stan MN, Ammash NM, Warnes CA, Brennan MD, Thapa P, Nannenga MR, Bahn RS. Body mass index and the development of amiodarone-induced thyrotoxicosis in adults with congenital heart disease-A cohort study. *Int J Cardiol.* 2012. Disponível em: DOI:10.1016/j.ijcard.2012.02.015.

39. Mariotti S, Loviselli A, Murenu S, Sau F, Valentino L, Mandas A, Vacquer S, Martino E, Balestrieri A, Lai ME. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(1):55-63.

40. Soon E, Toshner M, Mela M, Grace A, Sheares K, Morrell N, Pepke-Zaba J. Risk of potentially life-threatening thyroid dysfunction due to amiodarone in idiopathic pulmonary arterial hypertension patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(8):997-8.

41. Hawthorne GC, Campbell NP, Geddes JS, Ferguson WR, Postlethwaite W, Sheridan B, Atkinson AB. Amiodarone-induced hypothyroidism. A common complication of prolonged therapy: a report of eight cases. *Arch Intern Med.* 1985;145(6):1016-9.

42. Mazonson PD, Williams ML, Cantley LK, Dalldorf FG, Utiger RD, Foster JR. Myxedema coma during long-term amiodarone therapy. *Am J Med.* 1984;77(4):751-4.

43. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6(1):34-41.

44. Motabar A, Anousheh R, Shaker R, Pai RG. A rare case of amiodarone-induced hypothyroidism presenting with cardiac tamponade. *Int J. Angiol.* 2011; 30(3):177-80

45. Luciani R, Falcone C, Principe F, Punzo G, Menè P. Acute renal failure due to amiodarone-induced hypothyroidism. *Clin Nephrol.* 2009;72(1):79-80.
46. Gheri RG, Pucci P, Falsetti C, Luisi ML, Cerisano GP, Gheri CF, Petruzzi I, Pinzani P, Salvadori B, Petruzzi E. Clinical, biochemical and therapeutical aspects of amiodarone-induced hypothyroidism (AIH) in geriatric patients with cardiac arrhythmias. *Arch Gerontol Geriatr.* 2004;38(1):27-36.
47. Topliss DJ, Eastman CJ. 5: Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust.* 2004;180(4):186-93.
48. Figge J, Dluhy RG. Amiodarone-induced elevation of thyroid stimulating hormone in patients receiving levothyroxine for primary hypothyroidism. *Ann Intern Med.* 1990;113(7):553-5.
49. Martino E, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Lenziardi M, Morabito S, Baschieri L, Pinchera A, Braverman L, Safran M. Short term administration of potassium perchlorate restores euthyroidism in amiodarone iodine-induced hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63(5):1233-6.
50. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Dell'Unto E, Cosci C, Sardella C, Tanda ML, Lai A, Gasperi M, Aghini-Lombardi F, Martino E. Potassium perchlorate only temporarily restores euthyroidism in patients with amiodarone-induced hypothyroidism who continue amiodarone therapy. *J Endocrinol Invest.* 2008;31(6):515-9.
51. Triggiani V, Iacoviello M, Monzani F, Puzzovivo A, Guida P, Forleo C, Ciccone MM, Catanzaro R, Tafaro E, Licchelli B, Giagulli VA, Guastamacchia E, Favale S. Incidence and prevalence of hypothyroidism in patients affected by chronic heart failure: role of amiodarone. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2012;12(1):86-94.
52. 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(7):886-92.
53. Sato K, Miyakawa M, Eto M, Inaba T, Matsuda N, Shiga T, Ohnishi S, Kasanuki H. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr J.* 1999;46(3):443-51.
54. Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, Tanda ML, Grasso L, Macchia E, Aghini-Lombardi F, Pinchera A, Martino E. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(4):533-7.
55. Conen D, Melly L, Kaufmann C, Bilz S, Ammann P, Schaer B, Sticherling C, Muller B, Osswald S. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(24):2350-5.
56. Kurnik D, Loebstein R, Farfel Z, Ezra D, Halkin H, Olchovsky D. Complex drug-drug-disease interactions between amiodarone, warfarin, and the thyroid gland. *Medicine (Baltimore).* 2004;83(2):107-13.

57. Trivalle C, Doucet J, Chassagne P, Landrin I, Kadri N, Menard JF, Bercoff E. Differences in the signs and symptoms of hyperthyroidism in older and younger patients. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(1):50-3.
58. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis - 4 cases and a review of the literature. *Postgrad Med J.* 1980;56(655):356-8.
59. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(4):533-6.
60. Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2529-35.
61. 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(1):33-8.
62. Martino E, Bartalena L, Mariotti S, Aghini-Lombardi F, Ceccarelli C, Lippi F, Piga M, Loviselli A, Braverman L, Safran M, Pinchera A. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1988;119(2):167-73.
63. Piga M, Cocco MC, Serra A, Boi F, Loy M, Mariotti S. The usefulness of <sup>99m</sup>Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(4):423-9.
64. 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(2):423-7.
65. Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, Parkes AB, Lazarus JH, Pinchera A, Braverman LE. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13(7):643-8.
66. Uzan L, Guignat L, Meune C, Mouly S, Weber S, Bertagna X, Bertherat J, Thomopoulos P, Duboc D. Continuation of amiodarone therapy despite type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Drug Saf.* 2006;29(3):231-6.
67. Osman F, Franklyn JA, Sheppard MC, Gammage MD. Successful treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Circulation.* 2002;105(11):1275-7.
68. Trip MD, Düren DR, Wiersinga WM. Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994;72(3):266-8.
69. Eskes SA, Endert E, Fliers E, Geskus RB, Dullaart RP, Links TP, Wiersinga WM. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):499-506.
70. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Brogioni S, Martino E. Continuation of amiodarone delays restoration of euthyroidism in patients with type 2 amiodarone-induced

thyrotoxicosis treated with prednisone: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(11):3374-80.

71. Diehl LA, Romaldini JH, Graf H, Bartalena L, Martino E, Albino CC, Wiersinga WM. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(4):433-8.

72. Arias N, Moreno-Perez O, Boix E, Serrano J, Revert P, González VL, Sánchez-Ortiga R, Picó AM. Response to adjuvant therapy with potassium perchlorate in amiodarone-induced thyrotoxicosis: observations on three cases. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(3):121-6.

73. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):89-105.

74. Hermida JS, Jarry G, Tcheng E, Moullart V, Arlot S, Rey JL, Delonca J, Schwartz C. 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(5):345-8.

75. Bogazzi F, Tomisti L, Ceccarelli C, Martino E. Recombinant human TSH as an adjuvant to radioiodine for the treatment of type 1 amiodarone-induced thyrotoxicosis: a cautionary note. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(1):133-4.

76. Bogazzi F, Bartalena L, Cosci C, Brogioni S, Dell'Unto E, Grasso L, Aghini-Lombardi F, Rossi G, Pinchera A, Braverman LE, Martino E. Treatment of type II amiodarone-induced thyrotoxicosis by either iopanoic acid or glucocorticoids: a prospective, randomized study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(5):1999-2002.

77. Bogazzi F, Tomisti L, Rossi G, Dell'Unto E, Pepe P, Bartalena L, Martino E. Glucocorticoids are preferable to thionamides as first-line treatment for amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: a matched retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(10):3757-62.

78. Bogazzi F, Bartalena L, Tomisti L, Rossi G, Tanda ML, Dell'Unto E, Aghini-Lombardi F, Martino E. 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(2):556-62.

79. Bogazzi F, Dell'Unto E, Tanda ML, Tomisti L, Cosci C, Aghini-Lombardi F, Sardella C, Pinchera A, Bartalena L, Martino E. Long-term outcome of thyroid function after amiodarone-induced thyrotoxicosis, as compared to subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2006;29(8):694-9.

80. Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med.* 1997;102(5):454-8.

81. Samaras K, Marel GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protracted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45(3):365-8.

82. 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(11):1083-7.

83. Bogazzi F, Aghini-Lombardi F, Cosci C, Lupi I, Santini F, Tanda ML, Miccoli P, Basolo F, Pinchera A, Bartalena L, Braverman LE, Martino E. Iopanoic acid rapidly controls type I amiodarone-induced thyrotoxicosis prior to thyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(2):176-80.
84. Klein SM, Greengrass RA, Knudsen N, Leight G, Warner DS. Regional anesthesia for thyroidectomy in two patients with amiodarone-induced hyperthyroidism. *Anesth Analg.* 1997;85(1):222-4.
85. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL, Solomon AJ, O'Neill G, Sharma A, Platia E, Feld GK, Akiyama T, Brodsky MA, Greene HL; The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(7):1201-8.
86. Hagens VE, Van Gelder IC, Crijns HJ. The RACE study in perspective of randomized studies on management of persistent atrial fibrillation. *Card Electrophysiol Rev.* 2003;7(2):118-21.
87. Singh BN, Aliot E. Newer antiarrhythmic agents for maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation: simplicity or complexity? *Eur Heart J Suppl.* 2007;9(G):G17-25.
88. Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Tang XC, Lopez B, Harris CL, Fletcher RD, Sharma SC, Atwood JE, Jacobson AK, Lewis HD Jr, Raisch DW, Ezekowitz MD;. Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2005;352(18):1861-72.
89. Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, Samii S, Banchs JE, Penny-Peterson E, Gonzalez MD. Safety and efficacy of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol.* 2011;5:103-19.
90. Trigo P, Fischer GW. Managing atrial fibrillation in the elderly: critical appraisal of dronedarone. *Clin Interv Aging.* 2012;7:1-13.
91. 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(16):1481-7.
92. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, Radzik D, Aliot EM, Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med.* 2007;357(10):987-99.
93. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360(7):668-78.
94. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2010;21(6):597-605.
95. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Levy S, Crijns H, Amlie J, Carlsen J. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2678-87.

96. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum Á, Blomström P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacrétaç E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbüchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsányi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(24):2268-76.