

A Influência da Amiodarona na Tireoide – Uma Revisão da Literatura

Ricardo Jorge Teixeira da Costa

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutora Maria Elisa Cairrão Rodrigues Oliveira

maio de 2022

Folha em branco

Resumo

A amiodarona é um antiarrítmico classe III com elevado grau de eficácia, sendo mesmo o único antiarrítmico com impacto na sobrevida dos pacientes, acabando por se tornar no fármaco mais utilizado mundialmente no tratamento de arritmias.

Apesar da sua elevada eficácia, esta apresenta uma vasta quantidade de efeitos adversos que se podem manifestar em diversos sistemas do corpo humano. No entanto, e apesar de bem relatados estes efeitos indesejados, não existe atualmente alternativa viável que permita a sua substituição sem compromisso da saúde dos pacientes que se encontram dependentes deste fármaco.

Relativamente ao seu impacto na tiroide, a amiodarona apresenta vários mecanismos capazes de induzir dano nesta glândula, desregulando o seu normal funcionamento. Sendo esta um fármaco constituído por iodo, perfazendo este 2/3 do seu peso molecular, o excesso deste ião leva a toxicidade tiroideia. Não obstante, existem também mecanismos independentes da sua quantidade de iodo, ou seja, mecanismos atribuídos a outras propriedades da amiodarona, nomeadamente a sua semelhança estrutural com a hormona tiroideia triiodotironina, a inibição da conversão da tetraiodotironina em triiodotironina, a citotoxicidade direta que apresenta na glândula tiroideia independente do iodo e a sua capacidade de precipitar ou exacerbar autoimunidades órgão-específicas.

Embora todos os pacientes tratados com amiodarona demonstrem alterações nos testes de função tiroideia, apenas 15-20% destes desenvolvem algum nível de disfunção desta glândula. Esta disfunção pode tratar-se de um hipotireoidismo induzido por amiodarona ou de um hipertireoidismo induzido por amiodarona, existindo fatores que predis põem ao aparecimento de cada uma destas patologias.

Relativamente ao hipertireoidismo induzido por amiodarona, este tem apresentação semelhante a outros hipertireoidismos de diferente etiologia e pode dividir-se no tipo 1, tipo 2 e misto/indefinido. O tipo 1 consiste num hipertireoidismo induzido pelo excesso de iodo, o tipo 2 é um hipertireoidismo induzido por tiroidite destrutiva e o misto/indefinido trata-se de uma combinação de ambos. O hipertireoidismo induzido por amiodarona parece desenvolver-se mais em áreas com menor exposição a iodo, especialmente no caso do tipo 2, em pacientes jovens, no sexo masculino, em pacientes com cardiomiopatia dilatada, sarcoidose cardíaca, bócio, índice de massa corporal baixo, cardiopatia cianótica complexa, cardiomiopatia isquémica e autoanticorpos tiroideus positivos. Em casos extremos, este quadro de hipertireoidismo pode traduzir-se em tempestade tiroideia, constituindo uma emergência médica.

No caso do hipotireoidismo induzido por amiodarona, este apresenta também clínica semelhante a outros tipos de hipotireoidismo de diferente etiologia. Paralelamente ao hipertireoidismo induzido por amiodarona, este parece ser mais prevalente em indivíduos com maior exposição a iodo, valores de tetraiodotironina basal baixos, valores de hormona estimulante da tireoide basal altos, sexo feminino, fração de ejeção ventricular esquerda baixa, diabetes mellitus, autoanticorpos tireoideus positivos, hipotireoidismo subclínico subjacente, tireoidite crónica autoimune, polifarmácia, especificamente ≥ 5 fármacos, idade superior a 65 anos, preparações anti-anémicas e anti-gota, combinação de amiodarona com inibidores da xantina-oxidase, fármacos colagogos e protetores hepáticos, sendo estes dois últimos indicativos de patologia hepática subjacente podendo a farmacocinética da amiodarona ser alvo de alterações. Em casos extremos, pode desenvolver-se coma mixedematoso, sendo necessária uma rápida intervenção e reversão do quadro.

No que diz respeito à periodicidade de monitorização da função tireoideia, esta é ainda incerta, no entanto existem guidelines que recomendam a testagem da função tireoideia em todos os pacientes previamente ao início do tratamento com amiodarona, com testagem posterior ao 1º e 3º meses de tratamento, seguidas de testagem contínua em intervalos de 6 meses até cessação da terapêutica.

Atualmente, a abordagem terapêutica utilizada para casos de disfunção tireoideia passa pela utilização de fármacos antitireoideus no caso do hipertireoidismo induzido por amiodarona do tipo 1, corticoides orais no tipo 2, sendo este muitas vezes autolimitado, uma combinação destes últimos no de tipo misto/indefinido e levotiroxina em casos de hipotireoidismo induzido por amiodarona.

Relativamente à temática da descontinuação e reintrodução de amiodarona, existe muita controvérsia, no entanto é consensual a não necessidade de paragem do tratamento com este fármaco em casos de hipotireoidismo induzido por amiodarona ou em pacientes com problemas cardíacos potencialmente mortais ou pacientes críticos com mau prognóstico que respondam bem a este fármaco. Em casos em que se considere a reintrodução de amiodarona após um quadro de hipertireoidismo induzido por este fármaco, é aconselhável a ablação terapêutica da tireoide prévia em pacientes com tipo 1 prévio, enquanto que monitorização é suficiente em pacientes após um tipo 2, devendo a monitorização ser apertada independentemente do tipo de hipertireoidismo induzido por amiodarona.

Adicionalmente, existe a possibilidade de a amiodarona poder induzir o aparecimento de neoplasia maligna da tireoide, sendo, no entanto, um tema sobre o qual existem poucos estudos publicados.

Também para certas populações, como a população pediátrica e as grávidas, existe pouca evidência e informação científica relativamente ao impacto da amiodarona na sua saúde, sendo necessários estudos mais abrangentes e exaustivos para se obter consenso relativamente à abordagem a seguir.

Com este trabalho pretende-se conglomerar as principais características da amiodarona relacionando-as com a sua repercussão na tiroide, as diferentes apresentações clínicas de disfunção tiroideia, bem como propostas de abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização para os diferentes quadros, o impacto deste fármaco na população de grávidas e pediátrica, a sua possível relação com neoplasia maligna da tiroide e alternativas a considerar ao seu uso.

Palavras-chave

Amiodarona; antiarrítmico classe III; hipotiroidismo; hipertiroidismo; disfunção tiroideia.

Folha em branco

Abstract

Amiodarone is a highly effective class III antiarrhythmic drug, being the only capable of prolongating patients' lives, which allowed it to become the most used drug worldwide in the treatment of arrhythmias.

Despite its high efficiency, its use comes with a large number of possible side effects, being able to affect various systems of the human body. However, and despite this side effects being well documented, there aren't, currently, any available alternatives able to replace it without compromising patients' health.

In regards to its impact on the thyroid, amiodarone presents various mechanisms which allow it to damage this gland, dysregulating its normal function. Its high iodine content, approximately 2/3 of hits molecular weight, leads to thyroid toxicity. However, there are also iodine-independent mechanisms, meaning mechanisms attributed to amiodarone's other properties, namely its similar structure to triiodothyronine, its inhibition of the conversion of tetraiodothyronine to triiodothyronine, its direct cytotoxicity, not related to the iodine toxicity, on the thyroid gland and its ability to precipitate or exacerbate organ-specific autoimmunity.

Although all patients treated with amiodarone demonstrate oscillation in thyroid function tests, only 15-20% of those develop some level of thyroid dysfunction. This dysfunction can be presented as amiodarone induced hyperthyroidism or amiodarone induced hypothyroidism, with predisposing factors associated to their development.

As for amiodarone induced hyperthyroidism, its clinical presentation is similar to other hyperthyroidisms of different etiology and can be divided into type 1, type 2 and mixed/indefinite types. Type 1 consist of an iodine induced hyperthyroidism, type 2 is a hyperthyroidism induced by destructive thyroiditis and the mixed/indefinite type is caused by a mixture of both. Amiodarone induced hyperthyroidism appears to develop more in iodine deficient geographical areas, specially type 2, and in young patients, male gender, patients with dilated cardiomyopathy, cardiac sarcoidosis, goiter, low body mass index, complex cyanotic cardiopathy, ischemic cardiomyopathy and positive antithyroid autoantibodies. In extreme cases, this hyperthyroidism can escalate into a thyroid storm, constituting a medical emergency.

Amiodarone induced hypothyroidism also as a similar clinical presentation as other hypothyroidisms of different etiology. Contrarily to amiodarone induced hyperthyroidism, this seems to be more prevalent in individuals with a higher iodine exposure, low basal levels of tetraiodothyronine, high basal levels of thyroid stimulating hormone, in the female gender, in patients with a low left ventricle ejection fraction, diabetes mellitus, positive antithyroid autoantibodies, basal subclinical hypothyroidism, chronic autoimmune

thyroiditis, polypharmacy, specifically ≥ 5 drugs, age above 65, the combination of xanthine-oxidase inhibitors and amiodarone, anti-anemic and anti-gout preparations, cholagogue drugs and hepatic protectors being this last 2 drugs indicative of underlying hepatic pathology with subsequent impact on amiodarone's pharmacokinetics. In extreme cases, a myxedematous coma can develop, demanding a quick intervention and reversion of the clinical condition.

In regards to the monitorization periodicity of thyroid function, there is no consensus, however there are established guidelines that recommend a full thyroid function test in all patients before starting amiodarone, additional testing at the 1st and 3rd months, followed by testing at each 6 months until amiodarone is discontinued.

Nowadays, the most commonly used therapy in cases of thyroid dysfunction consist of antithyroid drugs in type 1 amiodarone induced hyperthyroidism cases, oral corticosteroids in type 2, being this last case self-limited most of the times, a combination of both these therapies in mixed/indefinite cases and levothyroxine in amiodarone induced hypothyroidism cases.

When it comes to the discontinuation and reintroduction of amiodarone there is a lot of controversy, however it is consensual that there is no need to stop amiodarone treatment in patients with amiodarone induced hypothyroidism or in patients with potentially deadly cardiac pathology or critical patients with a poor prognosis that showed good response to this drug. In cases in which reinstatement of amiodarone is considered after type 1 amiodarone induced hyperthyroidism, therapeutic ablation of the thyroid is recommended, while in patients with previous type 2 monitoring is enough. These patients should be monitored closely independently of the amiodarone induced hyperthyroidism type.

Additionally, there is a possibility of amiodarone contributing to thyroid cancer development, however there is a lack of published studies regarding this matter.

Also, in certain populations, like pregnant women and pediatrics, there is a lack of scientific information as to amiodarone's impact on their health, needing larger scale studies and more exhaustive ones in order to obtain consensus in the approach of this populations.

This paper intends to conglomerate the main characteristics of amiodarone, relating them with its impact on the thyroid gland, the different clinical presentations of amiodarone induced thyroid dysfunction, suggested diagnostic, therapeutic and monitorization approaches of different clinical scenarios, its impact on pregnant women and pediatric population, its possible relation with thyroid cancer and alternatives to consider to this drug.

Keywords

Amiodarone; class III antiarrhythmic; hypothyroidism; hyperthyroidism; thyroid dysfunction.

Folha em branco

Índice

Resumo	iii
Palavras-chave	v
Abstract	vii
Keywords	ix
Lista de Figuras	xiv
Lista de Tabelas	xvi
Lista de Acrónimos	xviii
Introdução	1
Metodologia	4
Amiodarona	5
Propriedades Físico Químicas da Amiodarona	5
Mecanismo de Ação da Amiodarona	5
Efeitos da Amiodarona na Tireoide	6
Excesso de Iodo	7
Semelhança Estrutural da Amiodarona a T3	8
Inibição da Conversão de T4 em T3	9
Citotoxicidade na Tireoide	10
Influência em Mecanismos Autoimunes	11
Variação dos Níveis de Hormona Tireoideia Séricos durante a Terapêutica com Amiodarona	11
Amiodarona como indutora de Disfunção Tireoideia	14
Fatores Predisponentes	14
Monitorização da Função Tireoideia	16
Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona	19
Manifestações Clínicas	19
Tipos de AIT	21
AIT I	21
AIT II	21

AIT Mista / Indefinida	22
Diagnóstico Diferencial entre os tipos de AIT	22
Abordagem Terapêutica	26
AIT 1	26
AIT 2.....	27
AIT Misto/Indefinido.....	28
Descontinuar Amiodarona no AIT?	30
Quando Recorrer a Outras Terapias?	31
Tiroidectomia Total.....	31
Iodo Radioativo	32
Plasmaférese	33
Embolização Arterial Tiroideia	34
Monitorização pós-AIT	35
Recomeçar Amiodarona após AIT?.....	35
Tempestade Tiroideia como Complicação de AIT	36
Abordagem Terapêutica da Tempestade Tiroideia	36
Hipotiroidismo Induzido por Amiodarona	37
Manifestações Clínicas	38
Abordagem Diagnóstica	38
Abordagem Terapêutica	39
Abordagem ao Coma Mixedematoso como Complicação de AIH	40
Amiodarona na Gravidez	41
Amiodarona em Idade Pediátrica	42
Amiodarona e Cancro da Tiroide	46
Alternativas Farmacológicas à Amiodarona	47
Conclusão	48
Bibliografia	51

Folha em branco

Lista de Figuras

Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.	4
Figura 2 – Mecanismos de disfunção tiroideia induzida pela AMIO.	6
Figura 3 – Estrutura molecular da AMIO.	7
Figura 4 – Estrutura molecular da hormona tiroideia T3.	8
Figura 5 – Metabolismo periférico das hormonas tiroideias.	9
Figura 6 – Algoritmo para monitorização e tratamento de pacientes sob tratamento de AMIO.	17
Figura 7 – Padrões de captação de contraste em diferentes patologias tiroideias com o uso de cintigrafia ^{99m} Tc-MIBI.	26
Figura 8 – Algoritmo para a abordagem de AIT.	30
Figura 9 – Algoritmo de abordagem do AIH.	40

Folha em branco

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Usos clínicos da AMIO.	2
Tabela 2 – Efeitos adversos da AMIO.	3
Tabela 3 – Alterações da função tiroideia em pacientes eutiroides sob tratamento crónico com AMIO.	11
Tabela 4 – Alterações da função tiroideia em indivíduos sob tratamento com AMIO.	12
Tabela 5 – Diferenças entre AIT 1 e AIT 2.	23
Tabela 6 – Vantagens e desvantagens da cessação de AMIO em pacientes com AIT.	31
Tabela 7 – Sugestão de periodicidade de monitorização para crianças sob tratamento com AMIO.	46

Folha em branco

Lista de Acrónimos

99mTC	Tecnécio
99mTC-MIBI	Tecnécio Sestamibi
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AED	Anéis Externos de Deiodinação
AID	Anéis Internos de Deiodinação
AIH	Hipotireoidismo Induzido por Amiodarona
AIT	Hipertireoidismo / Tireotoxicose Induzido por Amiodarona
AMIO	Amiodarona
ASFA	American Society for Apheresis
ATA	American Thyroid Association
AV	Auriculoventricular
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CDI	Cardiodesfibrilhador Implantável
CID	Coagulação Intravascular Disseminada
CMD	Cardiomiopatia Dilatada
CMH	Cardiomiopatia Hipertrófica
CYP3A	Citocromo P4503A
D1	Deiodinase tipo 1
D2	Deiodinase tipo 2
D3	Deiodinase tipo 3
DEA	N-desetilamiodarona
DM	Diabetes Mellitus
FA	Fibrilhação Auricular
FDA	US Food and Drug Administration
FDG-PET	Tomografia por Emissão de Positrões com Fluorodeoxiglicose
ft3	Triiodotironina Livre
FV	Fibrilhação Ventricular
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corporal
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
rhTSH	Tireotrofina Humana Recombinante
rT3	Triiodotironina Reversa
SA	Sinoauricular
SDRA	Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda

T2	Diiodotironina
T3	Triiodotironina
T4	Tetraiodotironina / Tiroxina
TG	Tiroglobulina
TPO	Tiroide Peroxidase
TRAb	Anticorpo Anti-Recetor TSH
TRC	Terapia de Ressincronização Cardíaca
TRH	Hormona Libertadora de Tireotrofina
TSH	Hormona Estimulante da Tiroide / Tireotrofina
TSVP	Taquicardia Supraventricular Paroxística
TT3	Triiodotironina Total
TT4	Tetraiodotironina Total
TV	Taquicardia Ventricular

Folha em branco

Introdução

A amiodarona (AMIO) é um fármaco antiarrítmico classe III, originalmente desenvolvido como agente antianginoso pela sua ação vasodilatadora a nível coronário (1). Posteriormente as suas propriedades antiarrítmicas, descobertas incidentalmente (2), obliteraram o seu uso como agente antianginoso, e passou, então, a ser utilizada no tratamento de arritmias cardíacas.

Atualmente, é o antiarrítmico mais utilizado a nível mundial (1) e talvez o único com impacto no prolongamento da vida (3). A sua aplicação está indicada e aprovada para um grande número de situações clínicas (Tabela 1), sendo por vezes o único antiarrítmico capaz de satisfazer as necessidades terapêuticas exigidas (3).

Apesar da sua disseminada utilização e alta taxa de sucesso em pacientes com arritmias, a AMIO é um fármaco com uma extensa lista de efeitos adversos podendo afetar o sistema nervoso, cardiovascular, respiratório, olhos, fígado, pele e tireoide (Tabela 2) (4). Não obstante, esta continua a ser alvo de recomendação dada a sua grande eficácia aliada à particularidade de não possuir atividade pró-arrítmica, ao contrário de outros antiarrítmicos classe III (3).

Cerca de 15-20% dos pacientes tratados com AMIO desenvolvem algum tipo de quadro tradutor de afeção tiroideia que pode, conseqüentemente, levar a um deterioramento do quadro inicial de arritmia (5). Este impacto na glândula tiroideia parece ter certa aptidão para se desenvolver quando alguns fatores predisponentes se verificam num paciente. Recentemente, parece ter havido uma diminuição da incidência da disfunção tiroideia induzida por AMIO resultante, talvez, de uma abordagem mais conservadora relativamente às doses instituídas. (2)

A disfunção tiroideia causada pela AMIO pode ocorrer em qualquer momento da sua utilização, ou mesmo após a sua cessação (6), e possui várias formas de apresentação, podendo ser assintomática apenas com alteração de valores laboratoriais ou traduzir impacto clínico, manifestando-se como hipotiroidismo induzido por AMIO (AIH), hipertiroidismo induzido por AMIO (AIT) ou até mesmo na forma de tempestade tiroideia (1).

Este trabalho tem como objetivo conglomerar e sintetizar: as principais características farmacológicas da AMIO relacionando-as com a sua repercussão ao nível da tireoide; as diferentes apresentações clínicas da disfunção tiroideia induzida pela AMIO, bem como propostas de abordagem diagnóstica, terapêutica e de monitorização das respetivas disfunções; impacto desta medicação em grávidas e população de idade pediátrica; a possível relação da sua utilização com neoplasia maligna da tireoide; e

alternativas a considerar ao uso deste fármaco sem que haja compromisso para a saúde dos pacientes.

Tabela 1 – Usos clínicos da AMIO. AMIO – Amiodarona; AVC – Acidente Vascular Cerebral; CDI – Cardiodesfibrilhador Implantável; CMH – Cardiomiopatia Hipertrófica; FA – Fibrilhação Auricular; FV – Fibrilhação Ventricular; ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva; TRC – Terapia de Ressincronização Cardíaca; TSVP – Taquicardia Supraventricular Paroxística; TV – Taquicardia Ventricular. ^aresposta ótima a TRC (maior redução de mortalidade quando pacing biventricular é conseguido em >98% de todas as sístoles ventriculares). Adaptado de (2)

Ritmo	Cenário clínico	Eficácia / indicações
FA	Cardioversão química	Eficácia limitada
FA	Manutenção de ritmo sinusal	Mais eficaz que outros fármacos antiarrítmicos
FA	Controlo de ritmo	Indicação intravenosa para controlo agudo de ritmo quando outras medidas falham ou estão contraindicadas
FA	FA e ICC	Não exacerba ICC; 1 ^a linha apropriada para tratamento de FA apenas em pacientes sintomáticos com disfunção ventricular esquerda e ICC
FA	FA e Síndrome Wolf-Parkinson-White	Uso intravenoso limitado pelo seu lento início de ação; administração intravenosa pode aumentar a condução pelo circuito acessório e aumentar o risco de arritmias ventriculares potencialmente fatais; prevenção com AMIO pode ser considerada quando outras opções não são viáveis
FA	FA e CMH	Fármaco antiarrítmico mais eficaz para prevenir recorrências de FA
Flutter Auricular	Dependente do istmo	Ablação é o tratamento de 1 ^a linha mais eficaz
Taquicardia Auricular Multifocal	Hipoxemia	Pode ajudar a restaurar o ritmo sinusal; preferir tratar patologia subjacente
TSVP	Recorrente	Ablação ou fármacos menos tóxicos são preferíveis
TV	Hemodinamicamente estável	Administração de AMIO intravenosa na abordagem aguda
TV	Choques frequentes de CDI	AMIO + beta-bloqueadores mais eficaz que sotalol ou beta-bloqueadores isoladamente na prevenção de choques
FV	Paragem cardíaca	AMIO intravenosa é mais eficaz que lidocaína para pacientes com FV resistente a choques em ambulatório e adrenalina
TV/FV	Tempestade elétrica	Melhores resultados quando AMIO + beta-bloqueadores
FA/Flutter	Perioperatório cardiovascular	Pode diminuir FA/Flutter, taquiarritmias ventriculares, AVC, e período de internamento
Ectopia Ventricular Frequente	TRC	Supressão pode facilitar o pacing biventricular ^a

Tabela 2 – Efeitos adversos da AMIO. AMIO- Amiodarona; SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda. Adaptado de (1).

Órgão / Sistema	Frequência	Efeitos Adversos
Endócrino – Tireoide	15-20%	Testes de função tiroideia anormais, hipotireoidismo e hipertireoidismo
Cardiovascular	< 10%	Bradicardia (5%), prolongamento de QT, bloqueio cardíaco, e raramente (< 1%) torsades de pointes
Respiratório	1-17%	Pneumonia lipóide (normalmente assintomática), toxicidade de AMIO manifestando-se como pneumonite (0.1-1.6%) (tosse crônica, falta de ar, infiltrados intersticiais no raio-x), fibrose pulmonar significativa, e, muito raramente, SDRA
Pele	≤ 75%	Fotossensibilidade (25-75%), pigmentação acinzentada (< 10%), alopecia (< 10%)
Hepático	≤ 30%	Anormalidades nos testes de função hepática (< 30%), hepatite e cirrose (< 3%)
Neurológico	3-35%	Tremor, alterações na marcha e prejuízo cognitivo. Polineuropatia sensitivo-motora (≤ 1%) com predominância distal, neurite ótica e neuropatia (≤ 1%)
Olhos	≤ 100%	Microdepósitos na córnea (100%) – reversível com cessação do fármaco. Neuropatia e neurite óticas.

Metodologia

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa bibliográfica com recurso ao motor de busca PubMed, no qual foi introduzida a pesquisa: “(Amiodarone [title]) AND ((Thyroid [title]) OR (Hypothyroidism [title]) OR (Hyperthyroidism [title]))”; e utilizados como critérios de inclusão os idiomas português, espanhol e inglês e data de publicação entre 2015 e 2022.

Desta pesquisa resultaram 65 resultados, dos quais 11 foram excluídos pela leitura do título e do resumo, não se enquadrando no tema a ser abordado, e 25 após leitura do artigo na íntegra por não se enquadrarem no tema, não possuírem amostras representativas ou não possuírem informação relevante para a elaboração do trabalho.

Adicionalmente, foram também utilizadas informações obtidas em livros científicos.

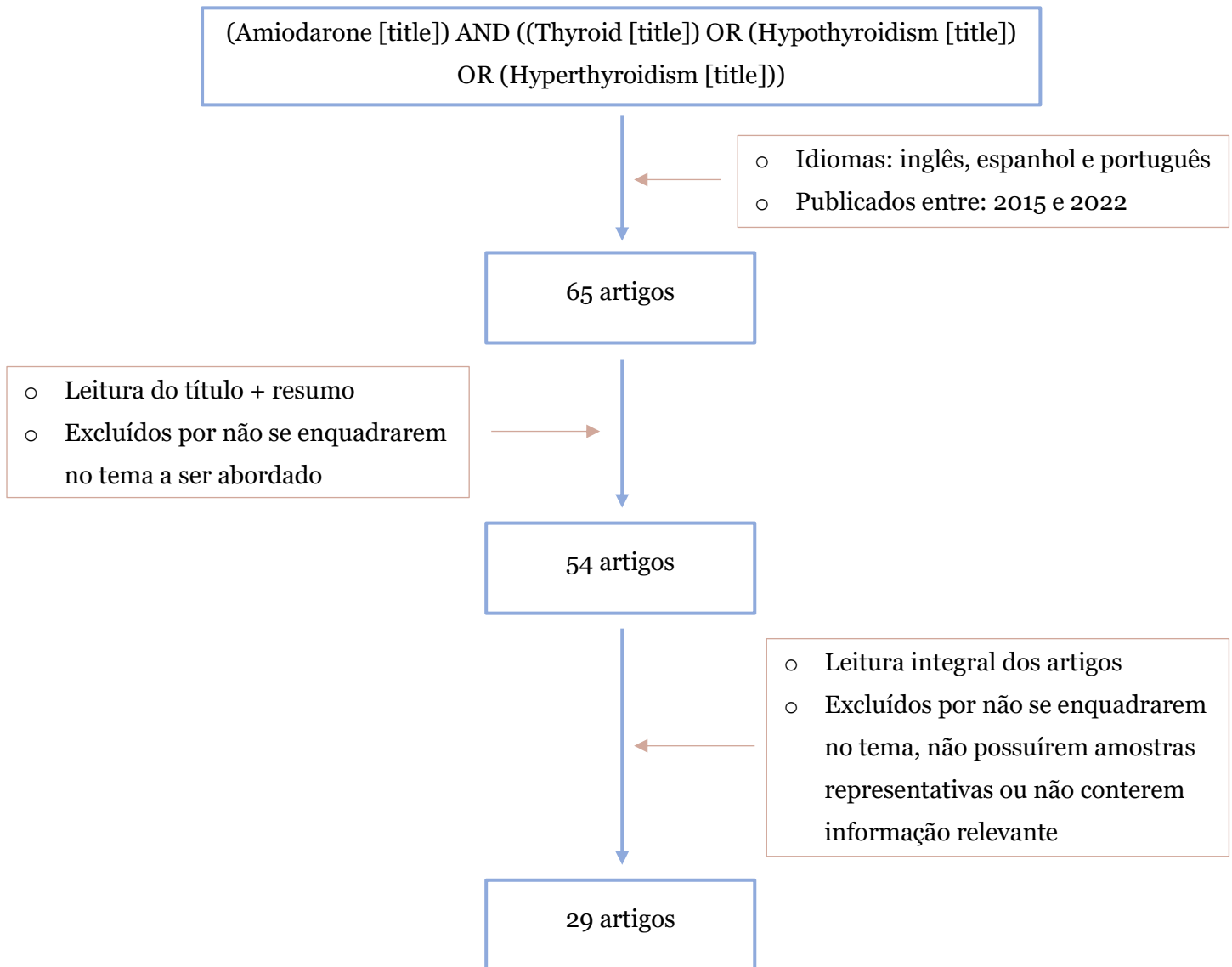


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos artigos.

Amiodarona

Propriedades Físico Químicas da Amiodarona

A AMIO é um fármaco com alta lipossolubilidade, propriedade esta que lhe confere uma lenta distribuição pelos tecidos e uma, igualmente, lenta eliminação dos mesmos, mantendo a sua presença sérica durante elevados períodos de tempo e concentrando-se em altas quantidades no tecido muscular e adiposo (5,7). 3 - 10 dias após cessação de tratamento crónico com AMIO há uma diminuição para 50% na concentração sérica do fármaco, seguida de um prolongamento da sua semivida conferida por este seu armazenamento nos tecidos e, lenta depleção dos mesmos, durando desde 13 a 142 dias (2).

A biodisponibilidade oral da AMIO é em média de 50%, no entanto esta pode apresentar-se com valores muito díspares, variando entre 22 e 86%. O seu alto volume de distribuição, cerca de 66 L/Kg, tem também impacto no seu tempo de ação, atrasando-o para aproximadamente 2 a 3 semanas após administração, no caso da via oral. (2) Com esta capacidade para se manter no organismo humano por longos períodos de tempo, a AMIO é capaz de toxicidade mesmo após a sua cessação (6). Adicionalmente, o seu metabolito, N-desetilamiodarona (DEA), possui uma semivida ainda mais longa (2).

Enquanto que a acumulação da AMIO se processa em vários tecidos do corpo, como os tecidos adiposo, hepático, pulmonar, muscular e tiroideu, a sua metabolização ocorre sobretudo a nível hepático com auxílio do citocromo P4503A (CYP3A). A inibição e inativação do citocromo P450 são elucidativos das interações medicamentosas deste fármaco (2).

Os valores séricos estabelecidos para um efeito terapêutico da AMIO e DEA são de 0,5 e 2,5 µg/mL, respetivamente, no entanto não está verificada, ainda, correlação entre estes e a sua eficácia ou incidência de efeitos adversos (2).

Mecanismo de Ação da Amiodarona

O mecanismo de ação da AMIO, tal como outros antiarrítmicos classe III, baseia-se num bloqueio dos canais de potássio responsáveis pela repolarização cardíaca durante a 3ª fase do potencial de ação. Consequentemente, este é prolongado bem como o período refratário dos miócitos, diminuindo a sua excitabilidade. (8,9) Contrariamente a outros agentes antiarrítmicos classe III, a AMIO interfere também com recetores beta-adrenérgicos, canais de cálcio e canais de sódio (10).

Através destas interações, é capaz de prolongar o QRS e o intervalo QT, reduzir a velocidade de condução do nóculo AV (auriculoventricular), com consequente

diminuição do automatismo do nódulo SA (sinoauricular), e inibir o automatismo de pacemakers ectópicos (8,9).

Efeitos da Amiodarona na Tireoide

A AMIO é um medicamento rico em iodo, este representa cerca de 2/3 do seu peso molecular, mais precisamente 37,3%, o que pode, mesmo em doses orais baixas, elevar os níveis de iodo consumidos em cerca 50 a 100 vezes relativamente ao consumo normal diário de um indivíduo, resultando num aumento do iodo sérico livre no corpo humano em cerca de 40 vezes quando comparado ao valor normal (2,6).

No entanto, e apesar do grande impacto que o iodo terá ao nível do funcionamento tiroideu, este é insuficiente para explicar todas as alterações verificadas na tireoide durante o tratamento com AMIO (2).

Assim, os efeitos da AMIO na tireoide podem ser divididos em efeitos dependentes de iodo e efeitos independentes de iodo (Figura 2), ou seja, efeitos devidos à sua elevação na concentração de iodo e efeitos devidos às suas propriedades intrínsecas (2). Nenhum destes efeitos parece ter relação estabelecida com a dose diária ou mesmo cumulativa (7).

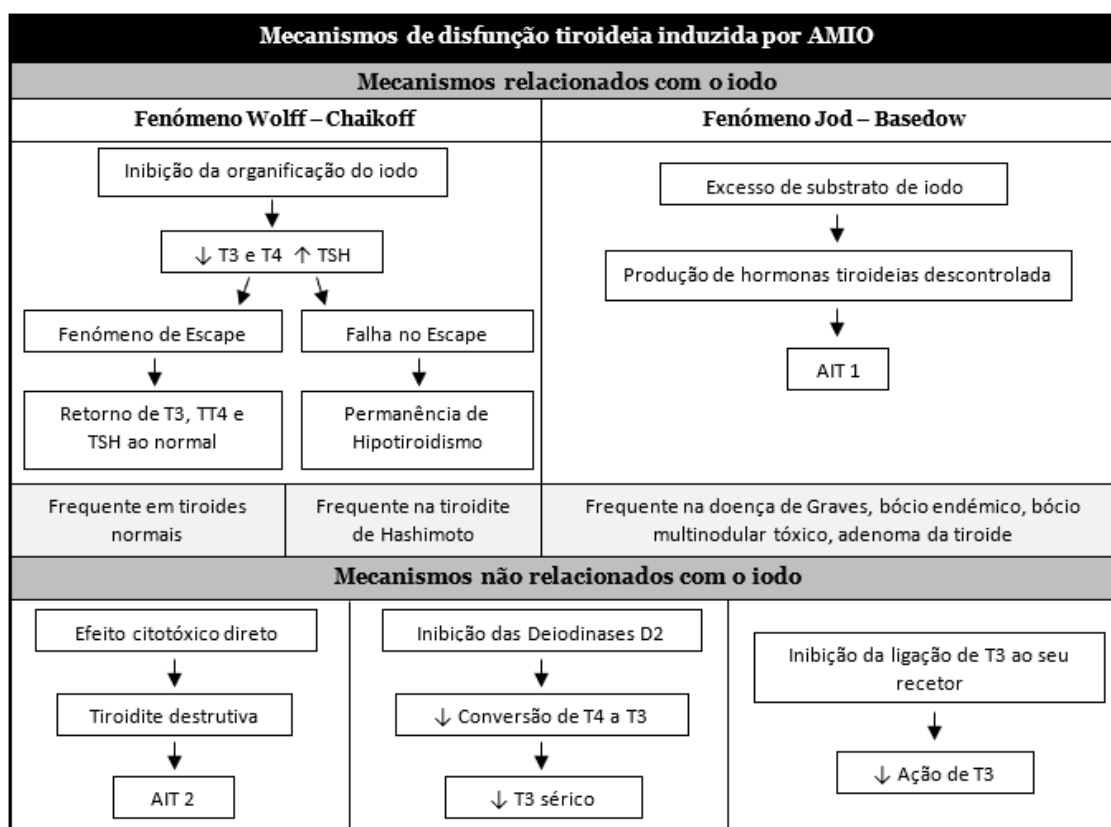


Figura 2 – Mecanismos de disfunção tiroideia induzida pela AMIO. AIT 1 – Hipertiroidismo Induzido por AMIO tipo 1; AIT 2 – Hipertiroidismo Induzido por AMIO tipo 2; D2 – Deiodinase tipo 2; T3 – Triiodotironina; T4 – Tiroxina/Tetraiodotironina; TT4 – T4 total; TSH – Hormona Estimulante da Tireoide / Tireotrofina. Adaptado de (7).

Excesso de Iodo

A molécula de AMIO tem integrados na sua composição 2 átomos de iodo (Figura 3), fazendo com que a cada 200 mg administrados deste fármaco se introduzam, conseqüentemente, no organismo 75 mg de iodo (3,5,7).

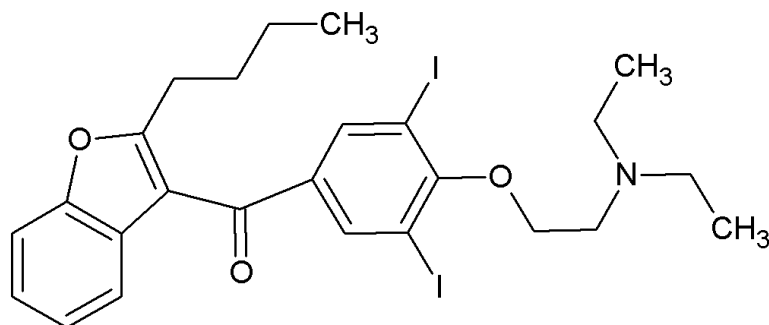


Figura 3 - Estrutura molecular da AMIO. Figura obtida com recurso à versão 12.01 do programa ACD/ChemSketch Freeware.

Após desiodação a quantidade de iodo libertado é de aproximadamente 7 mg, quantidade esta 20 a 40 vezes superior ao consumo diário normal (0,15-0,3 mg/dia) (5,7). A resposta da glândula tiroideia vai depender da viabilidade da mesma, apresentando diferentes respostas dependendo da sua predisposição e presença ou não de patologia subjacente (7).

Fisiologicamente, em pacientes sem patologia da tiroide, o excesso de iodo traduz-se numa inibição da sua organificação, ou seja, da sua conversão em iodo orgânico, levando a uma diminuição da biossíntese de hormonas tiroideias, triiodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4) (3,7). Este fenómeno, denominado de efeito Wolff-Chaikoff (Figura 2), é explicado pela sobre captação de iodeto por parte das glândulas tiroideias, através da sobreexpressão do cotransportador sódio/iodeto presente nas células foliculares da tiroide, levando o conseqüente excesso deste ião a uma diminuição da ligação de iodo oxidado à tiroglobulina (TG) por feedback negativo exercido sobre a enzima tiroide peroxidase (TPO) (5). Adicionalmente, e se reduzidas as hormonas tiroideias o suficiente, os níveis séricos de hormona estimulante da tiroide (TSH) começarão a aumentar por feedback negativo (7).

Na maioria dos indivíduos este efeito é transitório e o retorno ao normal funcionamento da organificação de iodo e produção de hormonas tiroideias é denominado de “fenómeno de escape” (Figura 2), no qual se verifica uma diminuição marcada da atividade do cotransportador sódio/iodeto e uma normalização dos valores séricos de TSH, T3 livre (fT3) e T4 (3,5,7). Caso este fenómeno não se verifique, o que se

tende a verificar em pacientes com tiroidites autoimunes, a tiroide do indivíduo degenera e este persistirá num estado de hipotiroidismo (5,7).

Por outro lado, o excesso de iodo pode também dar início a um fenómeno denominado “Jod-Basedow” ou hipertiroidismo induzido por iodo (Figura 2). Geralmente, este é desencadeado em indivíduos com predisposição para funcionamento autónomo da tiroide e, especialmente, em residentes de áreas com deficiência de iodo. Neste caso o excesso de substrato de iodo fornecido pela AMIO é utilizado para a sobreprodução descontrolada de hormonas tiroideias. (7)

Vários estudos apontam para que a exposição a quantidades excessivas de iodo resulte numa inibição da deiodinase tipo 2 (D2) hipofisária, diminuindo o feedback negativo do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, com conseqüente aumento dos níveis de TSH. No entanto, este mecanismo ainda não está completamente estudado e o aumento de TSH verificado pode resultar apenas de um feedback negativo pela diminuição das hormonas tiroideias decorrente do efeito Wolff-Chaikoff. (7)

Semelhança Estrutural da Amiodarona a T₃

A semelhança estrutural da AMIO e DEA com T₃ é teorizada ser causa de alguns dos seus efeitos a nível tiroideu. Desde inibição do transporte de T₃ pela membrana plasmática e/ou ligação direta aos seus recetores até, possivelmente, ligação a genes de transcrição dependentes de recetores tiroideus. (1,7)

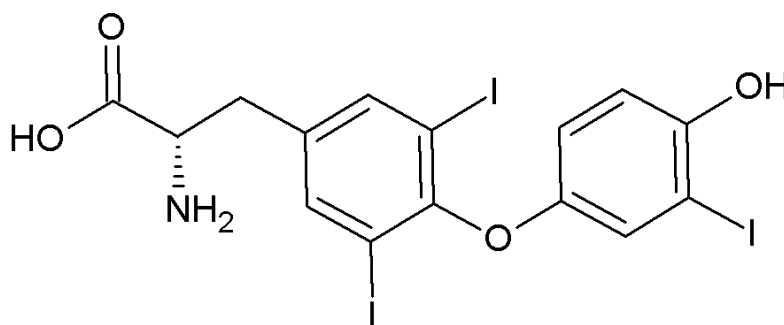


Figura 4 – Estrutura molecular da hormona tiroideia T₃. Figura obtida com recurso à versão 12.01 do programa ACD/ChemSketch Freeware.

Estes mecanismos de inibição não competitiva têm impacto tanto a nível clínico como laboratorial, manifestando-se em quadros de hipotiroidismo funcional observados em pacientes eutiroides sob terapêutica com AMIO e ligeiros aumentos nas concentrações de TSH (1,5).

Inibição da Conversão de T4 em T3

Devido à semelhança partilhada entre a AMIO e a T3, estas competem pelas deiodinases, enzimas com a função de metabolizar hormonas tiroideias, convertendo T4 em T3, uma hormona com maior atividade, e rT3 (triodotironina reversa) em T2 (diiodotironina). Deste processo resulta uma diminuição de T3 e aumento de rT3, levando conseqüentemente a um hipotiroidismo com elevação da TSH (Figura 5) (2,5,7), visto a rT3 apresentar afinidade para os recetores de T3, mas não ter qualquer atividade, podendo levar a clínica de hipotiroidismo sem evidência laboratorial, ou seja, hormonas tiroideias dentro dos parâmetros da normalidade. (2)

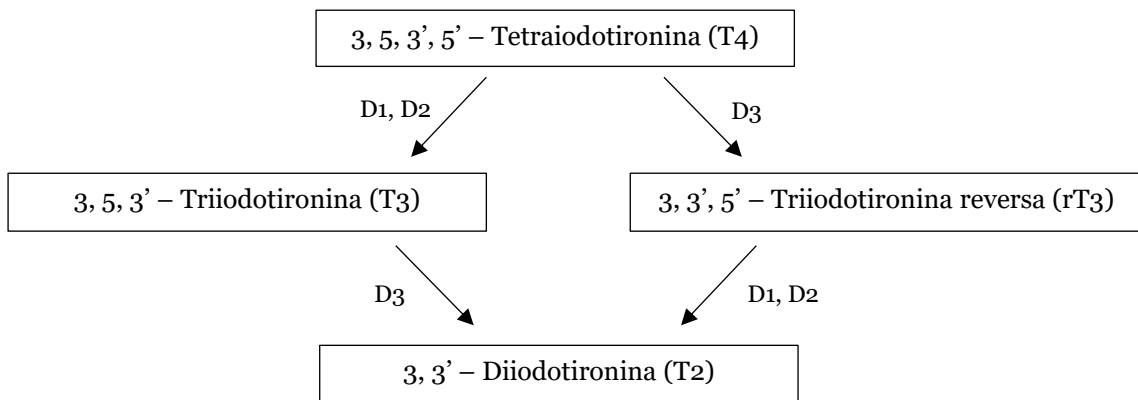


Figura 5 – Metabolismo periférico das hormonas tiroideias. D1 – deiodinase tipo 1; D2 – deiodinase tipo 2; D3 – deiodinase tipo 3. Adaptado de (11)

Estas deiodinases são enzimas capazes de ativar os anéis externos de deiodinação (AED) ou inativar os anéis internos de deiodinação (AID) das hormonas tiroideias através da remoção de átomos de iodo, conseguindo assim converter T4 em T3 via AED e inativar T4 e T3 via AID convertendo-as em rT3 e T2 (Figura 5), respetivamente. (2)

A deiodinase tipo 1 (D1) atua tanto a nível dos AED como AID, enquanto que a deiodinase tipo 2 (D2) apenas interfere com os AED. Acredita-se atualmente que D2 é a maior fonte de T3 em humanos e que possui um papel crítico na origem de T3 encontrada dentro das células do corpo humano. Por último, a deiodinase tipo 3 (D3) atua especificamente nos AID e tem a capacidade de pôr termo à ação das hormonas (Figura 5), processo este que se verifica no cérebro, placenta e tecidos fetais. (2)

Múltiplos estudos em animais e células em cultura demonstram uma atividade aumentada de D1 aquando a presença de AMIO, de uma forma dose-dependente. Tal como o excesso de iodo, pensa-se que AMIO e/ou, o seu metabolito, DEA inibam D1 por via de um mecanismo competitivo. Esta informação é apoiada por observações realizadas

aos níveis de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) com informação para D1 que se mantêm inalterados mesmo com o uso de AMIO apesar da sua menor atividade. (2)

Relativamente à interação da AMIO/DEA com D2 existe maior investigação e mais informação disponível. Estudos recentes em modelos animais e células em cultura confirmaram uma inibição não competitiva ligeira de D1 e D2 por parte da AMIO, em oposição, a DEA inibiu fortemente ambas estas enzimas por um mecanismo semelhante. A sua atividade em D3 ainda não se encontra elucidada. (2) A elevação transitória de T4 e TSH durante alguns meses após o início de AMIO não seria expectável, visto a T4 atuar por feedback negativo via D2 na hipófise e hipotálamo, para diminuir a produção de TSH e TRH (hormona libertadora de tireotrofina), respetivamente. No entanto, este fenómeno é compatível com uma inibição de D2 por parte deste fármaco, diminuindo a influência de T4 no mecanismo de feedback negativo, com consequente elevação de TSH. A TRH não parece estar envolvida neste mecanismo. (2)

Citotoxicidade na Tireoide

A AMIO possui um efeito citotóxico direto na tireoide independente do iodo, encontrando-se esta propriedade já verificada através de experiências realizadas com modelos animais e, inclusive, confirmada em indivíduos humanos em período pós-operatório. Apesar da capacidade do iodo induzir apoptose de células tiroideias por si só, a administração de AMIO está associada a mudanças ultraestruturais específicas diferentes das verificadas quando a substância lesiva é o iodo isoladamente. Estas mudanças estruturais incluem distorção marcada da arquitetura tiroideia, apoptose, necrose, corpos de inclusão, lipofuscinogenese, infiltração de macrófagos e dilatação marcada do retículo endoplasmático. (2)

São conhecidos alguns mecanismos pelos quais a AMIO pode causar citotoxicidade nas células tiroideias, nomeadamente, por esta se tratar de uma molécula anfipática com muita afinidade para os fosfolípidos intralipossomais, consegue estabelecer ligação com estes tornando-os indigeríveis pelas fosfolipases, resultando em alterações celulares. Aliás, encontram-se já estudos realizados em células tiroideias expostas a AMIO, mas não a iodo, que resultaram num aumento dos marcadores de stress celular. (2)

A DEA tem ainda maior potencial citotóxico que a AMIO e as suas concentrações intratiroideias são superiores a esta, o que sugere que esta possa desempenhar um papel no desenvolvimento de disfunção tiroideia (12). Tanto as mudanças induzidas na tireoide, pela AMIO como pelo seu metabolito DEA, são histologicamente compatíveis com tiroidite destrutiva (7).

Influência em Mecanismos Autoimunes

É pouco provável o aparecimento de novo de autoanticorpos tiroideus em indivíduos previamente negativos para estes, no entanto a AMIO pode aumentar certos subtipos linfocíticos, sugerindo que em indivíduos suscetíveis poderá precipitar ou exacerbar autoimunidades órgão-específicas (2).

Estes mecanismos, apesar de poderem desempenhar algum papel na patogénese de AIT, são mais importantes na fisiologia de AIH, estando relatado em estudos realizados que a presença concomitante de autoanticorpos tiroideus e sexo feminino tornam o risco de desenvolvimento de AIH 13,5 vezes superior ao de indivíduos do sexo masculino sem autoanticorpos (2).

No entanto, a evidência é ainda controversa relativamente à influência destes autoanticorpos, verificando alguns autores que a maioria dos pacientes com AIH possuíam, previamente ao início do tratamento com AMIO, autoanticorpos tiroideus, enquanto outros constataam a inexistência de correlação entre a disfunção tiroideia prévia, incluindo presença de autoanticorpos, e o desenvolvimento de AIH com o início de AMIO. Não obstante foi verificada uma elevação de anticorpos antitiroideus em até 40% dos pacientes que se tornaram hipotiroideus após administração de AMIO. (2)

Variação dos Níveis de Hormona Tiroideia Séricos durante a Terapêutica com Amiodarona

Apesar de todos estes efeitos na tiroide, a maioria dos pacientes tratados com AMIO permanecem eutiroides mesmo com doses de 400mg/dia, no entanto todos sofrem alterações, quer agudas quer crónicas, nos níveis das hormonas tiroideias, o que acaba por alterar a função desta glândula (Tabelas 3 e 4) (13).

Tabela 3 – Alterações da função tiroideia em pacientes eutiroides sob tratamento crónico com AMIO. fT4 – T4 livre; T3 – Triiodotironina; TSH – Hormona Estimulante da Tiroide / Tireotrofina; TT4 – T4 total. Adaptado de (1).

Níveis hormonais séricos	Efeitos precoces (< 3 meses)	Efeitos tardios (> 3 meses)
fT4 e TT4	50%	20-40% do valor basal (pode ser ligeiramente maior que o valor de referência)
T3	15-20%	Baixo / Normal – baixo
TSH	20-50%, transitório	Normal

Tabela 4 – Alterações da função tiroideia em indivíduos sob tratamento com AMIO. D1 – Deiodinase tipo 1; D2 – Deiodinase tipo 2; fT3 – T3 livre; fT4 – T4 livre; rT3 – T3 reversa; T3 – Triiodotironina; T4 – Tiroxina/Tetraiodotironina; TSH – Hormona Estimulante da Tiroide / Tireotrofina; TT3 – T3 total; TT4 – T4 total. Adaptado de (13).

Análise	Fase precoce do tratamento	Mecanismo	Fase tardia do tratamento	Mecanismo
Tirotroponina	↑	↓ produção de T4 (maior contribuição pelo efeito Wolff – Chaikoff); Inibição de D2 (pequena contribuição); Inibição da ligação de T3 ao recetor hipofisário (pequena contribuição)	Normal	Normalização da produção de T4 (fenómeno de escape do efeito Wolff – Chaikoff)
T4, TT4 e fT4	↑	Inibição da D1 hepática	Ligeiramente ↑ / normal	Inibição da D1 hepática; ↑ produção de T4; ↓ da clearance metabólica de T4
TT3 e fT3	↓		Ligeiramente ↓ / normal-baixa	
rT3	↑		↑	

Devido à grande quantidade de iodo presente na constituição da AMIO e ao efeito Wolff-Chaikoff, a tiroide inibe a organificação da sobrecarga de iodo, reduzindo a produção de hormonas tiroideias, o que leva a um aumento inicial da TSH, a primeira manifestação laboratorial. (1,5,13)

A AMIO exerce também influência na taxa de produção da T4 e na sua clearance metabólica, diminuindo-as. Adicionalmente, inibe também o transportador intracelular de T4 e a D2 hipofisária, diminuindo conseqüentemente a produção de T3 e a ligação de hormonas tiroideias ao seu recetor hipofisário. No entanto, estes efeitos verificam-se independentemente do tempo de tratamento instituído com AMIO, logo serão menos impactantes nos níveis de TSH que o efeito Wolff-Chaikoff. (13)

Passadas aproximadamente 2 semanas, a tiroide passa pelo “fenómeno de escape”, resultando numa normalização dos níveis séricos de T4 e TSH. Ainda nesta fase, as concentrações séricas de T4 total (TT4), T4 livre (fT4) e rT3 aumentam, com pico às 10 semanas, enquanto que as de T3 total (TT3) e T3 livre (fT3) diminuem por efeito inibitório da AMIO na D1 hepática, levando a um aumento do rácio T4/T3. Todas estas mudanças são observadas pouco tempo após início de AMIO e persistem durante períodos prolongados. (1,5,13)

Após 3 meses de terapia com AMIO a TT4, fT4 e rT3 continuam no limite superior da normalidade, adicionalmente o aumento dos níveis de T4, devido a um aumento da

sua produção e diminuição da sua clearance metabólica, podem eventualmente explicar tanto a normalização dos níveis de TSH, para o limite superior da normalidade, pelo seu efeito de feedback negativo, como o aumento de T₃ para níveis normais-baixos, por conseguir ultrapassar o bloqueio da sua produção (1,13).

Com tratamento contínuo é observada uma tendência para valores normais-baixos de TSH, relacionado com a dose cumulativa de AMIO. Também a T₃ exibe uma tendência para permanecer em valores normais-baixos. Já a TT₄, fT₄ e rT₃ mantêm-se em valores normais-altos ou ligeiramente elevados. Todas estas alterações culminam num estado eutiroideu. (1,5,13)

Amiodarona como indutora de Disfunção Tiroideia

Em cerca de 15-20% dos pacientes tratados com AMIO ocorrerá, eventualmente, disfunção tiroideia pelos mecanismos descritos anteriormente, seja esta manifestada por AIH ou AIT, tanto clínicos como subclínicos (1,7,13). Um estudo recente reportou uma incidência geral de AIH de 18,9% e de AIT de 9,5% (14), indiciando para uma maior prevalência de AIH comparativamente com AIT (7), como sugerido por outros estudos prévios.

Tanto o AIT como o AIH podem ocorrer durante qualquer fase do tratamento com AMIO, ou mesmo após a sua cessação, e em qualquer tiroide, quer normal ou com patologia prévia (13). Classicamente, o AIH manifesta-se de forma precoce (< 3 meses), em cerca de 10-20% dos casos, não obstante, pode também apresentar-se apenas passado 1 ano do início de AMIO, acontecimento verificado em 5-10% dos casos. (7) Num coorte de 1279 pacientes foi observado um tempo médio de incidência de disfunção tiroideia de 183 dias para AIH e 720 para AIT. (15)

Relativamente ao AIT, existem tipicamente 2 formas de apresentação: AIT 1, hipertiroidismo induzido por iodo, e AIT 2, um hipertiroidismo induzido por tiroidite destrutiva. O AIT 1 normalmente desenvolve-se em tiroides com patologia prévia, enquanto que o AIT 2 se verifica mais em tiroides normais. Adicionalmente, existe um terceiro tipo de AIT causado por ambos estes mecanismos patogénicos, culminando num AIT com características de ambos, denominando-se, assim, de misto ou indefinido.(1)

O risco de desenvolver qualquer patologia tiroideia associada à AMIO não aparenta ser dependente da dose, quer administrada quer cumulativa, parecendo semelhante entre indivíduos com baixa e alta dose de AMIO no seu plano terapêutico.(7)

Fatores Predisponentes

O conhecimento acerca de fatores predisponentes que possam impactar ou mesmo prever que indivíduos possam desenvolver algum grau de disfunção tiroideia com o início de AMIO é de grande importância e permite traçar perfis de pacientes que possam estar a incorrer numa indesejada toxicidade farmacológica (3).

No entanto, muitos destes fatores predisponentes são ainda desconhecidos, tornando-se difícil prever uma possível disfunção tiroideia baseada em características de um indivíduo. Não obstante existem, atualmente, vários fatores considerados preditivos do desenvolvimento de disfunção tiroideia. (12,15)

Um destes fatores, é o nível de iodo a que um paciente é exposto precedente ao início de tratamento com AMIO. Pacientes com diferentes exposições geográficas a iodo

ou consumos dispare de esta mesma substância, desenvolvem, também, diferentes tipos de disfunção tiroideia. (3,13,16) O AIT, especialmente o AIT 2, tende a desenvolver-se em indivíduos cujas áreas geográficas têm menor exposição a iodo e, subsequentemente, menor consumo deste por parte da população. Já o AIH é mais prevalente entre populações cuja exposição a iodo é mais elevada. (7,12–15,17)

Adicionalmente, em vários estudos, são mencionados T4 basal baixo, TSH basal alto, sexo feminino (com um rácio mulheres:homens de 1,5:1, segundo uma metanálise em 1972 paciente), fração de ejeção ventricular esquerda baixa, diabetes mellitus (DM), autoanticorpos tiroideus no sexo feminino, hipotiroidismo subclínico e tiroidite crónica autoimune como fatores predisponentes ao desenvolvimento de AIH (5,7,14–17).

Em oposição, como fatores predisponentes para o desenvolvimento de AIT são mencionados a cardiomiopatia dilatada (CMD), sarcoidose cardíaca, idade jovem, sexo masculino, autoanticorpos tiroideus, bócio, índice de massa corporal (IMC) baixo, cardiopatia cianótica complexa e cardiomiopatia isquémica (5,7,14–17).

A maior prevalência de tiroidite autoimune no sexo feminino é provavelmente a razão pela qual AIH se verifica mais neste sexo, já a preponderância de AIT verificada no sexo masculino poderá ser reflexo da maior prevalência de arritmias cardíacas neste sexo (7).

Também a concentração e dose cumulativa de AMIO foram destacadas como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de disfunção tiroideia por AMIO (5,12,16), não havendo, no entanto, consenso entre estudos em relação a esta temática.

Através de um estudo retrospectivo, cujos achados são apoiados por vários estudos prévios, a polifarmácia, especificamente a prescrição de ≥ 5 fármacos, foi sugerida como fator de risco independente para o desenvolvimento de AIH, independentemente do género. O cerne da sua causalidade encontra-se explicado em mudanças na farmacocinética da AMIO por interações medicamentosas complexas. (18)

Como resultado deste estudo, fatores como idade superior a 65 anos, fármacos colagogos (fármacos que estimulam a contração da vesícula biliar), protetores hepáticos, preparações anti-anémicas e anti-gota foram identificados como fatores de risco independentes para o desenvolvimento de AIH. No entanto, os colagogos e protetores hepáticos são indicativos de patologia hepática subjacente, logo, dado a AMIO ser metabolizada através do CYP3A4 a nível hepático, a sua farmacocinética poderá ser alvo de variação (18), havendo já referência em estudos prévios à disfunção hepática como fator de risco independente para AIH (16). Também a combinação de AMIO com inibidores da xantina-oxidase revelou potencial para desencadear AIH através de um efeito cumulativo ou sinérgico (18).

Há ainda referência ao rácio DEA/AMIO como possível marcador preditivo futuro para o desenvolvimento de AIH e AIT, verificando-se um aumento deste em pacientes com AIT relativamente a pacientes com AIH e pacientes eutiroideos, uma diminuição em pacientes com AIH relativamente a pacientes eutiroideos e, ainda, uma variação deste acompanhante das variações dos níveis de hormonas relacionadas com a tiroide em pacientes com AIT e eutiroides. Estes achados podem ser explicados em parte pela maior inibição que o metabolito DEA apresenta sobre as deiodinases, em comparação com a AMIO. (12,18)

Monitorização da Função Tiroideia

Atualmente, a importância de monitorização regular da tiroide em pacientes sob terapêutica com AMIO é ainda incerta, principalmente pela diversidade individual relativamente ao tempo entre o início do tratamento e a disfunção tiroideia (19). Contudo, as alterações laboratoriais podem ser muitas vezes o único indício clínico de disfunção tiroideia, estando relatados casos de AIT em pacientes pediátricos durante o tratamento com AMIO com pouca ou nenhuma sintomatologia descrita (20).

Várias das manifestações clínicas de AIT são sobreponíveis às manifestações causadas por cardiopatias, o que leva a uma dificuldade diagnóstica deste efeito secundário. Aliada a esta característica do AIT, verifica-se também uma diferença no tempo de início do quadro de AIT após início de AMIO, sendo este muito variável e sem relação temporal estabelecida com o início deste fármaco, o que difere de outros quadros de hipertiroidismo causados por outros medicamentos. (15) Particularmente no caso de AIT com início após cessação do fármaco, a sua suspeição clínica torna-se ainda mais baixa (20). Assim, uma monitorização tiroideia padronizada pode auxiliar neste desafio.

Em contraste, o AIH demonstrou um tempo de início semelhante a outros hipotiroidismos de causa medicamentosa diferente, sugerindo um direcionamento da avaliação tiroideia para os estádios mais iniciais do tratamento (15).

Deste modo, existem orientações relativas à testagem dos pacientes sob terapêutica com AMIO. Segundo a American Thyroid Association (ATA) e a American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), é recomendável testar a função tiroideia em todos os pacientes previamente ao início do tratamento com AMIO, testando novamente ao 1º e 3º meses de tratamento e, posteriormente, permanecer em monitorização contínua com testagem em intervalos de 6 meses até cessação da terapêutica (Figura 6). (1,5,19) Tudo isto sem nunca prescindir de uma história clínica e exame físico completos de modo a auxiliar no diagnóstico (2,5).

Já a The Dutch Society of Internal Medicina não recomenda esta prática durante o tratamento com AMIO (19).

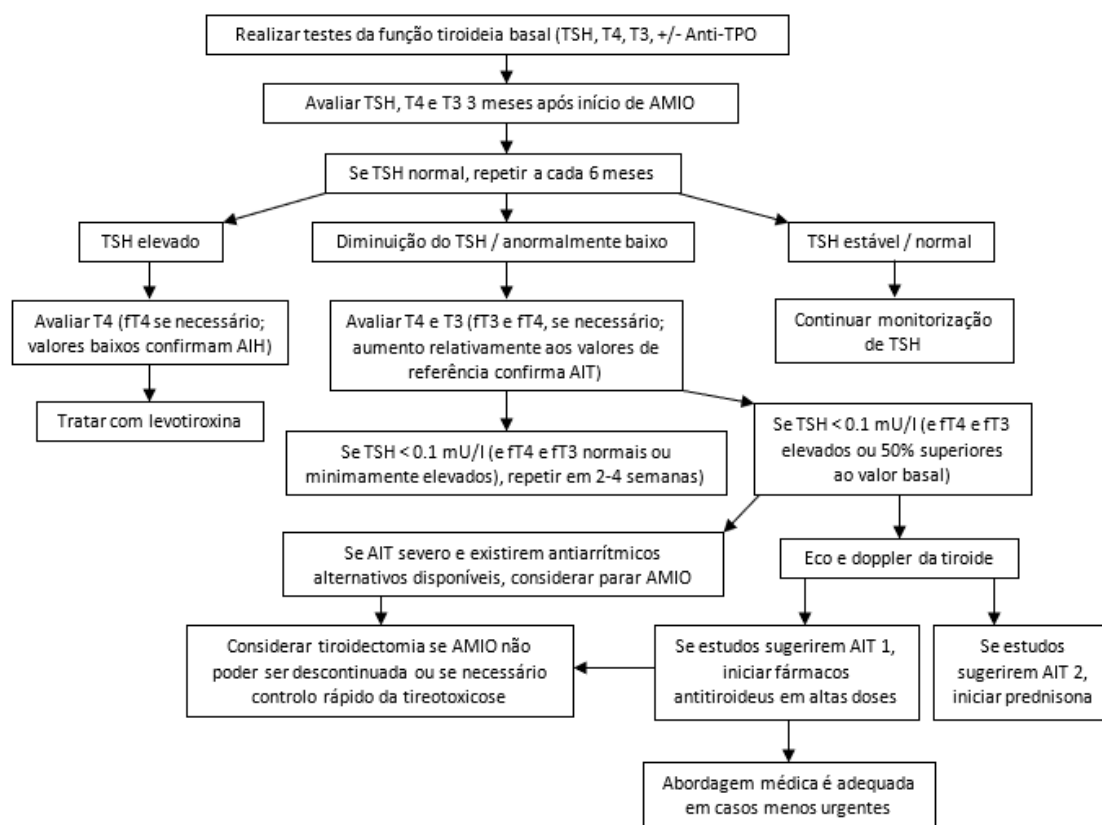


Figura 6 – Algoritmo para monitorização e tratamento de pacientes sob tratamento de AMIO. AMIO – Amiodarona; AIH – Hipotireoidismo Induzido por Amiodarona; AIT – Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona; AIT 1 – AIT tipo 1; AIT 2 – AIT tipo 2; fT3 – T3 livre; fT4 – T4 livre; T3 – Triiodotironina; T4 – Tiroxina/Tetraiodotironina; TPO – Tireoide Peroxidase; TSH – Hormona Estimulante da Tireoide / Tireotrofina; TT3 – T3 total; TT4 – T4 total. Adaptado de (2).

Não obstante, qualquer suspeição de atividade anormal da tiroide, quer sintomática quer laboratorial, deverá levar a investigação aprofundada e referenciação para um endocrinologista com conhecimentos cimentados na área. (2,5)

Com o propósito de testar a função tiroideia, alguns autores recomendam a medição dos níveis séricos de TSH, T4 e T3 (se necessário) (Figura 6), enquanto outros defendem a medição adicional de anticorpos anti-TPO, comumente encontrados em indivíduos com tiroidite de Hashimoto, autoanticorpos anti-TG e realização de ecografia à tiroide. (2) No entanto, a maioria dos profissionais não recomendam o uso de ecografia por rotina, estando recomendado apenas em países com alta incidência de doenças tiroideias de modo a excluir doença autoimune da tiroide. (1)

Pacientes com diminuição de TSH devem ser investigados mais aprofundadamente, incluindo a medição de anticorpo anti-recetor TSH (TRAb) e cintigrafia tiroideia. A medição de autoanticorpos tiroideus não está recomendada para

follow-up após início de AMIO, visto não existir associação entre a toma deste fármaco e o desenvolvimento de autoimunidade de novo. (1)

Apesar de existirem recomendações para a monitorização dos níveis séricos de AMIO e DEA, ainda não está claro o seu papel no desenvolvimento de disfunção tiroideia, sendo necessários estudos futuros para confirmar esta hipótese. (12)

A tomografia por emissão de positrões com fluorodeoxiglicose (FDG-PET) foi alvo de avaliação como possível preditor de desenvolvimento e evolução de AIT em pacientes sob tratamento com AMIO. A sua análise revelou associação entre a densidade radiológica da tiroide, tamanho e função com a densidade radiológica e volume, ambos aumentando antes da deteção de AIT e diminuindo aquando do restauro da normal função tiroideia. Assim, este será um método a considerar na avaliação de AIT, necessitando de estudos futuros que confirmem a sua viabilidade. (21)

Em pacientes com hipertiroidismo subclínico por patologia conferente de autonomia tiroideia, como adenoma tóxico ou doença de Graves latente, a ablação tiroideia através de cirurgia ou radioiodo deve ser considerada, se exequível, antes do início da AMIO. (1)

Hipertiroidismo Induzido por Amiodarona

O AIT ocorre em aproximadamente 2-12% dos pacientes tratados cronicamente com AMIO (4), com um rácio sexo masculino:feminino de 3:1 (1).

A sua prevalência está associada à falta de exposição a iodo, sendo mais prevalente em regiões deficitárias de iodo e, sobretudo, em populações com patologia tiroideia de base, como doença de Graves e bócio nodular ou difuso (5,20). Em estudos realizados, verificou-se que na Europa a prevalência de AIT era de 75% e AIH de 25%, enquanto que na América do Norte, área geográfica menos deficitária em iodo que a Europa, o rácio era de 3:2 (20).

Apesar de menos frequente que o AIH, o AIT constitui uma entidade muito mais complexa com consequências clínicas mais graves, explicadas em parte pelo compromisso cardíaco subjacente que é agravado pelo aumento de hormonas tiroideias com propriedades pró-arrítmicas. (2,7)

Existem dois tipos principais de AIT, distinguidos pelas suas diferentes patofisiologias. Por um lado, temos o AIT causado por excesso de produção de hormonas tiroideias, consequência de um aumento do substrato de iodo, e, por outro, a destruição tiroideia mediada por mecanismos iodo e não-iodo dependentes. (1,4,5,7,20)

A prevalência destas entidades é desconhecida, mas pensa-se ser dependente da exposição a iodo (2), por exemplo encontra-se relatada uma diminuição de AIT 2 em Itália nos últimos 25 anos associada a uma fortificação da exposição a iodo por parte da população (20).

Relativamente ao tempo de instalação do AIT sabe-se que é muito variado e dependente do tipo. Em geral, parece ser menor para o AIT 1 comparativamente ao AIT 2. Ambos parecem dependentes do volume tiroideu e podem desenvolver-se mesmo após término da terapêutica com AMIO. (1)

Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas de AIT podem ser muito difíceis de detetar e de associar ao uso de AMIO, apresentando-se desde pacientes completamente assintomáticos, cuja única alteração é encontrada em monitorização laboratorial, até pacientes com quadros típicos de hipertiroidismo tornando difícil este diagnóstico diferencial. (5)

Os quadros de hipertiroidismo típico, tanto associado a AIT como a qualquer outra etiologia, demonstram-se especialmente sintomáticos em pacientes jovens, sendo caracterizados por palpitações, suores, perda de peso, intolerância a calor, nervosismo, fadiga, perda de força muscular, miopatia proximal, aumento da frequência de dejeções, oligomenorreia, ansiedade, entre outros. (1,2,5) Ao exame físico pode estar presente

bócio, associado ou não a dor, não estando presente em casos em que o AIT se desenvolve num paciente com doença de Graves subjacente. (2)

Outra apresentação muito comum de um quadro de AIT é a recorrência de arritmias, com palpitações, tonturas e síncope associadas (1,2,5), sendo mesmo na experiência de alguns autores a manifestação mais frequente (2).

Ademais, existem ainda casos de AIT com manifestações atípicas, especialmente em pacientes mais idosos, apresentando-se com perda de apetite, ausência de tremores distais e, mesmo, depressão. Destes indivíduos, particularmente acima dos 60 anos, mais de 50% não apresentaram sintomas ou apenas manifestam sintomas ligeiros, sendo a perda de peso e a recorrência da arritmia cardíaca de base comuns. (1)

Os quadros assintomáticos podem ser explicados, tanto em indivíduos jovens como idosos, por uma dissimulação da sintomatologia exercida pela AMIO, devido aos seus efeitos farmacológicos de antagonista de recetores β , inibidor da deiodinação de T4 a T3 e bloqueador de ligação de T3 aos seus recetores cardíacos. (1,2,5) No entanto, e devido a estas propriedades farmacológicas, foram já relatados casos de exacerbação de AIT após remoção de AMIO, possivelmente pela perda dos seus efeitos hipotiroideos intracelulares a nível miocárdico. (2)

Muitos pacientes com arritmias estão igualmente sob terapia com varfarina para diminuir o risco tromboembólico, porém, e apesar do AIT não interferir com a farmacocinética da varfarina, estão documentadas influências deste quadro clínico sobre os seus efeitos anticoagulantes (1). Normalmente, em quadros de hipertiroidismo é verificado um desequilíbrio entre fatores de coagulação e de fibrinólise, resultantes num quadro procoagulante, no entanto quando se encontra instituída terapêutica com varfarina, este quadro reverte, devido a uma depressão exagerada dos fatores de coagulação, passando o doente para um perfil hipocoagulante (2).

Este processo deve-se ao facto da varfarina atuar inibindo fatores de coagulação dependentes de vitamina K, nomeadamente os fatores, II, VII, IX e X, fatores estes cuja degradação será acelerada durante um estado hipertiroideu, resultando num aumento da sensibilidade do indivíduo à varfarina. (1) Adicionalmente, a AMIO interfere com o metabolismo da varfarina, inibindo a sua clearance plasmática através de competição pelo citocromo P450 hepático, independente da presença de AIT, sendo esta interferência exacerbada na presença de anormalidades genéticas que afetem, também, o metabolismo deste fármaco. (1,2) Através desta modificação na ação da varfarina, podemos inferir que em pacientes sob terapêutica concomitante deste fármaco e AMIO, qualquer necessidade que surja de diminuição significativa da dosagem de hipocoagulação deverá levar à suspeita clínica de AIT e correta abordagem diagnóstica

subsequente. (1,5) Assim, é também recomendável uma iniciação gradual da varfarina em doentes com AIT. (1)

Tipos de AIT

AIT I

Neste tipo de AIT existe uma sobrecarga de iodo através da ação das deiodinases na AMIO, com conseqüente excesso de organificação de iodo nas células foliculares tiroideias, o que aumenta a síntese de T₄ e T₃ – efeito Jod-Basedow (4–7,20).

Este é característico de áreas geográficas nas quais existe deficiência de iodo e em indivíduos com patologia tiroideia pré-existente conferente de autonomia para a produção hormonal, nomeadamente bóciós multinodulares e doença de Graves, sendo todos estes fatores conferentes de vulnerabilidade acrescida para o efeito Jod-Basedow (1,2,4–7,20). Clinicamente, assemelha-se a uma doença de Graves (5).

Apesar da imprevisibilidade associada ao seu início, normalmente o AIT 1 verifica-se 2-6 meses após o início de tratamento com AMIO (7).

AIT II

O tipo 2 é atualmente a forma mais comum de AIT, correspondendo a 90% dos casos deste. A tendência, verificada nos últimos 20 anos, de diminuição de AIT 1 pode atribuir-se à maior avaliação de função tiroideia em pacientes indicados para tratamento com AMIO, e assim, visto este tipo se desenvolver maioritariamente em pacientes com patologia tiroideia subjacente, a deteção destes casos e abordagem congruente previnem o seu aparecimento. (1)

Relativamente ao mecanismo de AIT 2, este pode ser descrito como uma tiroidite destrutiva, a qual resulta numa libertação de hormonas tiroideias pré-formadas para a circulação, culminando numa tireotoxicose. Pensa-se que o mecanismo fisiopatológico consiste num efeito tóxico direto não dependente do iodo, por parte da AMIO e do seu metabolito DEA, em células foliculares tiroideias, resultando em inflamação e, conseqüente, destruição da glândula. (1,2,4–7,20)

Este fenómeno tende a ocorrer em indivíduos sem patologia tiroideia subjacente, com tiroides normais ou ligeiramente aumentadas, e ao exame histopatológico confirma-se a presença de resposta inflamatória e fibrose (1,2,6). Podendo, toda esta cascata de eventos, começar apenas anos (27-32 meses) após iniciação de tratamento com AMIO, com 23% dos casos a iniciarem-se apenas após cessação do tratamento. Nestes casos, costuma manifestar-se como uma tiroidite subaguda com fase inicial de tireotoxicose,

seguida de eutiroidismo, ou mesmo hipotireoidismo, sendo este desfecho mais prevalente comparativamente a tiroidites subagudas não relacionadas com AMIO (17 vs 5%). (7)

A quantidade de hormonas tiroideias armazenadas em células foliculares é limitada e, por essa razão, o AIT 2 tende a ser autolimitado, com duração de 1-3 meses, até se dar o esgotamento destas reservas (2).

AIT Mista / Indefinida

Formas de AIT não classificáveis laboratorialmente ou imagiologicamente são classificadas de mistas ou indefinidas, verificando-se influência de ambos os mecanismos patogénicos de AIT 1 e AIT 2 na tiroide destes indivíduos. (1,5) Este tipo verifica-se, normalmente, em indivíduos com quadro de tiroidite e patologia tiroideia latente concomitante. (5)

Diagnóstico Diferencial entre os tipos de AIT

A maioria das instituições apoia uma diferenciação entre tipos de AIT, visto as opções terapêuticas e prognóstico variarem se um diagnóstico específico estiver estabelecido para guiar a abordagem do doente. Já outras apoiam uma abordagem geral, com a instituição de terapêutica empírica à base de metamizol ou esteroides, sendo, no entanto, esta opção dependente de validação por parte de cada país. (1,2,6)

Não obstante, a opção mais aceite é fazer a distinção entre os 2 principais tipos de AIT através de uma combinação de história clínica e exames complementares de diagnóstico. Entender as suas diferenças patofisiológicas e estabelecer um diagnóstico específico é crucial para uma correta abordagem clínica com obtenção do melhor prognóstico possível. No entanto, esta distinção é ainda um desafio em muitos casos individuais, não existindo nenhum método que permita o diagnóstico isoladamente. (1,5-7,13)

A diferenciação dos tipos de AIT depende da combinação de uma boa história clínica, exame físico, contexto epidemiológico e métodos complementares de diagnóstico, quer laboratoriais quer imagiológicos, com recurso a cintigrafia e ecografia (Tabela 5). Apesar disso, o diagnóstico continua uma tarefa difícil, sendo necessária vigilância e avaliação da resposta ao tratamento contínuas, para evitar exposições prolongadas a terapias desnecessárias causadas por erros diagnósticos. (22)

Tabela 5 – Diferenças entre AIT 1 e AIT 2. AMIO – Amiodarona; AIT 1 – Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona tipo 1; AIT 2– Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona tipo 2; MIBI – Tecnécio Sestamibi; T3 – Triiodotironina; T4 – Tetraiodotironina/Tiroxina; TRAb – Anticorpo Anti-Recetor TSH. Adaptado de (5).

	AIT 1	AIT 2
Anormalidade tiroideia subjacente	Sim	Não
Mecanismo	Produção excessiva de hormonas tiroideias (hipertireoidismo)	Destrução tiroideia (tiroidite destrutiva)
Prevalência	Mais comum em zonas com défice de iodo	Mais comum em zonas com exposição a iodo
Duração do tratamento com AMIO	Normalmente mais curto (< 1-2 anos)	Normalmente mais longo (< 2 anos)
Morfologia tiroideia	Bócio multinodular ou difuso	Ocasionalmente bócio ligeiro
Captção de iodo	Baixa/normal/alta	Baixa/ausente
MIBI	Retenção tiroideia	Captção ausente
Rácio T4/T3	Normalmente < 4	Normalmente > 4
Anticorpos tiroideus/TRAb	Presente na doença de Graves	Normalmente ausente
Remissão espontânea	Não	Possível
Eco tiroideia	Bócio nodular ou difuso	Glândula normal (hipoecoica) ou bócio ligeiro
Doppler colorido	Alta vascularização	Vascularização ausente
Tratamento de eleição	Medicação antitiroideia	Esteróides
Hipotiroidismo subsequente	Pouco provável	Possível
Tratamento subsequente para a patologia tiroideia subjacente	Provável	Não

Ao exame físico podemos obter algumas informações para ajudar a diferenciar estes 2 tipos de AIT. Normalmente, num AIT 1 está presente bócio, nodular ou difuso, e num AIT 2 a tiroide encontra-se dentro dos parâmetros da normalidade ou ligeiramente aumentada (Tabela 5). (5)

Relativamente aos métodos laboratoriais, no AIT podem ser encontrados níveis baixos de TSH e elevados de fT4 e fT3, com um rácio T4/T3 maior que 4 no caso da tiroidite destrutiva (Tabela 5), no entanto em todos os pacientes com AIT é verificado um aumento deste rácio devido à inibição de D1, tornando estes valores não discriminativos entre os tipos de AIT. (1,7,13,20)

Assim, a pesquisa de autoanticorpos tiroides, em particular TRAb, tornou-se relevante e necessária para ajudar na distinção entre estes. (1,7) Os autoanticorpos tiroideus serão positivos em casos de AIT 1, no entanto estudos recentes demonstraram que a presença isolada de anticorpos anti-TG ou anti-TPO na ausência de TRAb nem sempre são exclusivos desta patologia. (1,5) Ainda assim, verificou-se que a elevação de

autoanticorpos TRAb é mais específica e característica de AIT 1 (Tabela 5), o que não se verifica com os autoanticorpos anti-TG e anti-TPO, podendo estes estar presentes no tipo 2. (1,5-7,13)

Doseamentos de outros parâmetros, como interleucina-6, velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e TG não demonstraram utilidade ou especificidade para auxiliarem no diagnóstico diferencial entre os tipos de AIT. (1,5,7) A interleucina-6 encontra-se significativamente elevada em pacientes com AIT 2 e normal, ou apenas ligeiramente elevada, em pacientes com AIT 1, no entanto é pouco específica, podendo elevar-se em situações não relacionadas com a tiroide, como, por exemplo, na insuficiência cardíaca. (2) Similarmente, foi estudada a especificidade da beta-glucuronidase, uma enzima lisossomal libertada para o fluido extracelular durante a inflamação, e verificou-se que esta se encontrava mais elevada no AIT 2 que no AIT 1, com valores próximos aos de tiroidite subaguda. (7)

A medicina nuclear e a ecografia são métodos que têm sido vastamente utilizados na tentativa de diferenciação destas formas de AIT, estando ambos dependentes da fase do desenvolvimento da doença em que são realizados, no entanto não são métodos muito exatos para estabelecer este diagnóstico, levando por vezes a tratamentos pouco eficazes e inapropriados. (7,13,23) As alterações visualizadas nestes métodos são explicadas pela patofisiologia inerente aos diferentes tipos de AIT. (13)

Aquando da utilização da ecografia, tende a recorrer-se ao Eco-Doppler a cores para obtenção de informação funcional da glândula e não apenas estrutural. Neste exame, normalmente a tiroide apresenta-se com volume aumentado, com padrão hipocogénico e/ou lesões nodulares e vascularização normal ou aumentada, revelando o estado hiperfuncionante da glândula, no AIT 1 (Tabela 5). E com volume normal ou ligeiramente aumentado (este último mais em áreas com deficiência de iodo), possíveis alterações na arquitetura da tiroide e vascularização diminuída ou ausente no AIT 2, indicativas de dano glandular (Tabela 5). (1,2,5-7,13,20) Através deste método é possível classificar cerca de 80% dos pacientes em AIT 1 e AIT 2. (2)

Na investigação tiroideia com recurso à medicina nuclear utilizam-se 3 técnicas principais, nomeadamente a cintigrafia com iodo radioativo (I-123 ou I-131), com tecnécio (99mTC) ou com tecnécio sestamibi (99mTC-MIBI). (6,13,20)

Relativamente à cintigrafia com iodo radioativo é frequentemente utilizada para diagnóstico e seguimento de pacientes com patologia tiroideia, no entanto, esta técnica é dependente da quantidade de iodo consumida pelo indivíduo. Tipicamente, no AIT 1 há baixa captação de iodo por parte do tecido tiroideu, mas esta pode também ser normal ou aumentada, consequência da autonomia do tecido tiroideu para a produção hormonal (Tabela 5). (1,5) Em oposição, observa-se uma captação muito baixa ou suprimida no

AIT 2 (Tabela 5), pela destruição e dano conferido à tiroide. (1) Estes resultados variam dependendo dos estudos realizados (1) e com a exposição de áreas geográficas a iodo, por exemplo, em áreas com alta exposição, a captação de iodo será inibida pelas suas já elevadas concentrações intratiroideias na população, levando a diagnósticos errôneos de AIT 2 em detrimento de AIT 1, com conseqüente indevida intervenção terapêutica. (5-7,13,20)

Recentemente, tem sido proposta a utilização da cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI, verificando-se em estudos realizados uma maior precisão diagnóstica comparativamente à cintigrafia com iodo (6,7) Este método baseia-se no princípio que uma tiroide hiperfuncionante, como resultado de um maior número de mitocôndrias pelo estado hipermetabólico celular, irá apresentar elevada captação. Enquanto que, em oposição, uma tiroide com colapso mitocondrial, devido a necrose ou apoptose, irá apresentar baixa ou nenhuma captação. (22,23)

Assim, é observada uma captação difusa por parte do tecido tiroideu, sugerindo hiperfuncionalidade em pacientes com AIT 1 (Tabela 5), enquanto que nos casos de AIT 2 não se verificou captação ou então existiu alguma captação com rápido washout (Tabela 5), sendo observado um padrão intermédio em formas mistas (Figura 7). (1,5,7,22,23) Não obstante, este método necessita de estudos em maior escala antes da sua implementação clínica, para além disso o seu preço e acessibilidade não são fatores a favor do seu uso. (1,2,5,7)

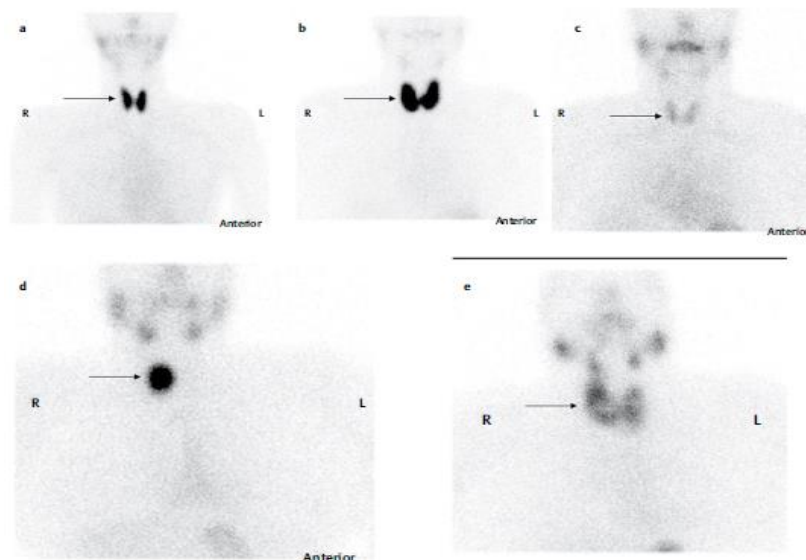


Figura 7 – Padrões de captação de contraste em diferentes patologias tiroideias com o uso de cintigrafia ^{99m}Tc -MIBI. a: captação normal (1,4%, padrão de referência de 0,4%-4%) numa tiroide normal; b: captação aumentada (7,8%) na doença de Graves e AIT 1; c: captação diminuída (0,1%) no AIT 2; d: nódulo solitário quente com hipertiroidismo (captação 0,7%); e: bócio multinodular com hipertiroidismo (captação 4,3%); R: lado direito; L: lado esquerdo; setas: captação de contraste pela tiroide. ^{99m}Tc -MIBI – Tecnécio Sestamibi; AIT 1 – Hipertiroidismo Induzido por Amiodarona tipo 1; AIT 2 – Hipertiroidismo Induzido por Amiodarona tipo 2. (5)

Relativamente ao ^{99m}Tc , este apresenta menor capacidade diagnóstica comparativamente ao ^{99m}Tc -MIBI, tendo este último demonstrado maior utilidade clínica nos estudos realizados, revelando-se o método com maior precisão diagnóstica quando comparado quer a métodos nucleares como a métodos convencionais. (23)

Abordagem Terapêutica

Pacientes com AIT apresentam um risco cerca de 3 vezes superior para complicações cardiovasculares comparativamente a pacientes eutiroides, sendo a sua resolução imperativa e urgente. (1,5,13) A abordagem a um paciente com AIT varia dependendo do tipo, no entanto deve sempre envolver uma equipa multidisciplinar, incluindo um cardiologista e um endocrinologista. (5)

Beta-bloqueadores aliviam os sintomas de tireotoxicose, assim, e na ausência de contraindicação à sua utilização, deve ser instituído na maioria dos pacientes aquando do diagnóstico. Estes fármacos, atuam diminuindo os sintomas associados ao aumento da atividade beta-adrenérgica e inibem a 5'-monodeiodinase, responsável pela conversão de T₄ em T₃, não existindo grande impacto terapêutico por parte deste último efeito, visto demorar cerca de 7-10 dias a instaurar-se. (2)

AIT 1

Em virtude do mecanismo patofisiológico do AIT 1, que consiste num aumento de produção de hormonas tiroideias, a terapia de escolha são fármacos antitiroideos, nomeadamente carbimazol, metamizol ou propiltiouracil (Figura 8). Estes fármacos atuam inibindo a TPO e, conseqüentemente, a produção de T₃ e T₄. O caráter rico em iodo da tiroide nos pacientes com AIT torna esta glândula menos responsiva a tionamidas, daí a necessidade de doses diárias muito altas (40-60 mg/dia de metamizol ou equivalente de propiltiouracil) por períodos superiores aos habituais, até à obtenção de um estado eutiroides. Esta demora não é ideal, visto tratarem-se de pacientes com patologia cardíaca subjacente, nos quais um rápido controlo do AIT é necessário. (1,2,5,7,13)

Previamente era aconselhada a utilização de propiltiouracil pela sua inibição adicional na atividade da 5'-deiodinase, no entanto a US Food and Drug Administration (FDA) aconselhou recentemente uma utilização mais cuidadosa deste fármaco pelo seu perfil hepatotóxico. Atualmente, é preferido o uso de metamizole, pelo seu menor risco de toxicidade hepática, sendo, no entanto, necessária a devida informação dos pacientes relativamente a possíveis efeitos secundários, nomeadamente a supressão medular, dores de garganta, doença febril e úlceras orais. (1,5)

Numa tentativa de acelerar o retorno ao eutiroidismo, são utilizados fármacos que aumentam a sensibilidade e resposta da tiroide às tionamidas, como o perclorato de potássio ou de sódio (Figura 8) em doses inferiores a 1g/dia por uma duração inferior a 4-6 semanas, para evitar efeitos adversos, principalmente nos rins e medula óssea. Este fármaco atua inibindo o cotransportador sódio/iodeto, bloqueando o transporte ativo de iodeto para dentro da tiroide, e ajudando na depleção do iodo armazenado nesta, aumentando conseqüentemente o efeito das tionamidas na tiroide e diminuindo o tempo de tratamento necessário até se atingir o estado eutiroides. (1,2,5,7,13)

Carbonato de lítio foi também utilizado em alguns casos para acelerar o processo, atuando aumentando as doses intratiroideias de iodo e inibindo a formação e liberação de T₃ e T₄, no entanto o seu uso é limitado pelos seus efeitos adversos. (2,7)

As tionamidas devem ser continuadas até normalização dos valores de iodo urinário, podendo este ir de 6-18 meses não existindo um tempo específico definido. Se a patologia cardíaca assim o permitir pode ser pausado o tratamento com AMIO e posteriormente implementada uma terapêutica definitiva para a tiroide hiperfuncionante, não diferente das utilizadas no tratamento definitivo de hipertiroidismo de outra causa, permitindo, assim, uma reintrodução ou continuação segura da AMIO caso se verifique necessário. Estes tratamentos definitivos passam pela utilização de iodo radioativo, quando normalizados os valores de iodo, ou, em alternativa, a tireoidectomia (Figura 8). (1,7,13)

A utilização de corticoides não está aconselhada se não existirem indícios de tireoidite destrutiva. (13)

AIT 2

Apesar do AIT 2 ser normalmente autolimitado e por vezes ligeiro, continua a tratar-se de um AIT constituindo em si só um fator de risco para a exacerbação da patologia cardíaca de base do paciente, tornando necessária a intervenção terapêutica imediata. No entanto, dado que na maioria dos casos o AIT 2 resolve após depleção das hormonas tiroideias armazenadas, em cerca de 1-3 meses, não está desaconselhada uma abordagem expectante em casos ligeiros sem risco cardíaco significativo. (1,5,7,13)

Atualmente o tratamento de escolha são glicocorticoides orais (Figura 8), nomeadamente a prednisona, que atuam como anti-inflamatórios, estabilizadores de membrana e inibidores da D₂, demonstrando superioridade terapêutica comparativamente ao ácido iopanóico e ao lítio, cuja eficácia ainda não está confirmada. A dose inicial recomendada são 30 mg/dia (ou 0,5-0,7 mg/kg/dia) de prednisona (ou doses equivalentes de outro glicocorticoide), com posterior titulação em caso de exacerbações e final diminuição aquando da evidência clínica ou laboratorial de

eutiroidismo, sendo normalmente descontinuada após 3 meses. Por vezes, a resposta aos glicocorticoides é dramática estando metade dos pacientes eutiroides às 4 semanas, no entanto casos graves de AIT 2 podem necessitar de tratamento mais prolongado, estando estes mais associados a formas mistas de AIT erroneamente diagnosticadas como tipo 2. (1,2,5,7,13)

Uma administração combinada de glicocorticoides oral e intravenosa foi proposta em casos nos quais não se verifique uma resposta a esta terapêutica, com doses orais de prednisona entre 5-12,5 mg/dia e intravenosas de metilprednisolona entre 250-500 2 vezes por dia. No entanto, esta abordagem necessita de estudos mais abrangentes para ser comprovada eficaz e estudos recentes não mostraram superioridade no uso de glicocorticoides intravenosos relativamente a orais. (7)

O ácido iopanóico, um agente que inibe a D2, é ocasionalmente utilizado no controlo imediato de estados hipertiroideus, no entanto devido a um fenómeno de escape e recorrência da tireotoxicose, o tratamento a longo prazo com este fármaco não está indicado. (1)

Após resolução do quadro de AIT 2, os pacientes podem desenvolver hipotiroidismo, necessitando de monitorização (Figura 8) e podendo beneficiar de tratamento com hormonas tiroideias. (2)

AIT Misto/Indefinido

O AIT misto combina mecanismos patofisiológicos do AIT 1 (hipertiroidismo induzido por iodo) e AIT2 (tiroidite destrutiva) tornando o seu diagnóstico e gestão complexos. (7,13) Quando a terapêutica com metamizol falha, apesar de altas doses durante 3-4 semanas, deve suspeitar-se de um caso de AIT misto, devendo sempre ser reconhecida a possibilidade de uma maior demora no efeito deste fármaco. Também a falha terapêutica com corticoides deve levantar esta suspeita. (7) Existe ainda falta de evidência científica e consenso em relação à melhor abordagem de um paciente com AIT misto, no entanto pela patologia tiroideia de base presente na maioria, será geralmente necessário tratamento definitivo como no AIT 1. (5,13)

É muito pouco provável encontrarmos uma tiroide morfologicamente normal, com ausência de vascularização e TRAb negativos num AIT misto, logo nestes pacientes uma correta avaliação permite diagnosticar AIT 2, com implementação de terapêutica com glicocorticoides. Já a distinção entre AIT misto e AIT 1 é mais complexa, sendo muitas vezes diagnóstico de exclusão, especialmente em tiroides com bócio nodular, tornando a abordagem terapêutica incerta. (13)

Quando o diagnóstico não é possível, existem duas abordagens propostas. A primeira consiste na instituição de uma terapêutica com tionamidas com ou sem

perclorato de sódio (Figura 8) se for verificada patologia tiroideia subjacente e caso não se verifique resposta em 4-6 semanas, adicionam-se glicocorticoides (Figura 8), presumindo-se um componente adicional de tiroidite destrutiva. Alternativamente, pode iniciar-se tratamento com combinação de tionamida e glicocorticoide (Figura 8) (p.e. metamizol 40-60 mg/dia + prednisona 40-50mg/dia) durante 2 semanas para prevenir complicações da permanência num estado de tireotoxicose, sendo esta considerada a provável melhor hipótese. (1,2) Devem ser considerados, no entanto, os efeitos adversos da exposição a doses elevadas necessárias de tionamidas e a exposição de doentes com cardiopatias a corticoides. (1,2,7)

Adicionalmente, deve ser realizada monitorização regular e devem ser feitos ajustes terapêuticos dependendo da resposta à terapêutica. Se após implementação de terapia combinada com tionamidas e glicocorticoides se verificar resposta rápida, estamos provavelmente perante uma predominância de AIT 2 e pode considerar-se cessar a tionamida utilizada. No caso de não existir resposta rápida ao tratamento combinado, será mais provável uma predominância de AIT 1. (1,7)

A falha terapêutica nestes casos de AIT não é incomum e pode ser necessário recorrer a outros fármacos, como lítio ou perclorato de potássio ou de sódio (Figura 8). (5)

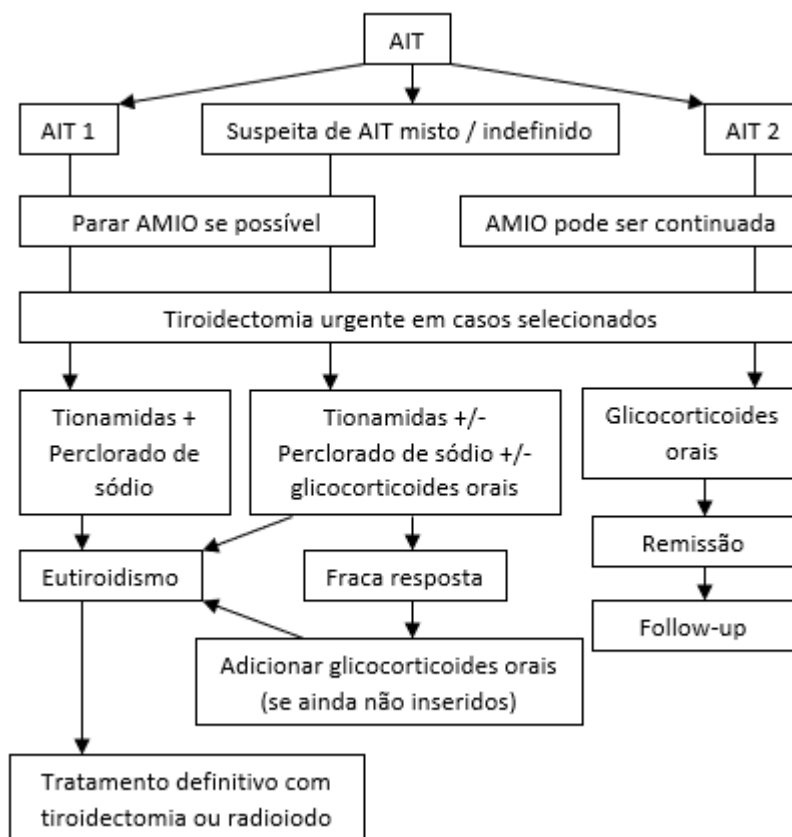


Figura 8 – Algoritmo para a abordagem de AIT. AIT – Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona; AIT 1 – AIT tipo 1; AIT 2 – AIT tipo 2; AMIO – Amiodarona. Adaptado de (13).

Descontinuar Amiodarona no AIT?

Não há ainda consenso ou evidência científica que apoie com certeza a descontinuação ou a continuação de AMIO como melhor abordagem de pacientes com AIT. Esta decisão deve ser individualizada e contar com o contributo de cardiologistas e endocrinologistas. Apesar desta incerteza, é globalmente aceite a sua continuação em pacientes com problemas cardíacos potencialmente fatais ou pacientes críticos com mau prognóstico que demonstrem boa resposta a este fármaco. (2,5,13)

Muitas vezes a cessação do tratamento com AMIO não é simplesmente exequível de um ponto de vista cardiológico, dada a sua eficácia no tratamento de arritmias potencialmente fatais (Tabela 6). Para além disso, considerando o seu elevado tempo de semivida combinado com o elevado tempo de semivida do seu metabolito DEA, a cessação deste fármaco pode não levar aos efeitos imediatos necessários (Tabela 6). (1) Aliado a este facto, os efeitos beta-bloqueador da AMIO e antagonista na atividade dos recetores da tiroide da DEA conferem proteção cardíaca ao excesso de hormonas tiroideias, sendo esta perdida após cessação da AMIO (Tabela 6). (5) Adicionalmente, a AMIO atua inibindo conversão de T4 em T3, levando a sua cessação a uma possível exacerbação inicial dos sintomas (Tabela 6). (1)

Em pacientes com AIT 2, pensa-se que a continuação de AMIO é exequível, visto esta ser na maioria dos casos autolimitada, e, adicionalmente, num estudo coorte retrospectivo a 83 pacientes com AIT 2 a prednisona foi capaz de restaurar o eutiroidismo independentemente da cessação ou não de AMIO. No entanto, e apesar de em ambos os casos se atingir o objetivo pretendido, nos pacientes que continuaram AMIO verificou-se um atraso neste processo, devido a um maior número de recorrências de tireotoxicose (Tabela 6), expondo o coração a níveis elevados de hormonas tiroideias por maiores períodos de tempo. Verificou-se, ainda, um maior número de doenças cardíacas severas nos pacientes que continuaram AMIO comparativamente àqueles que pararam este tratamento, devendo ser considerada a possibilidade de tiroidectomia caso seja necessária a continuação do tratamento com este fármaco. (1,7,13) No caso de pacientes com condição cardíaca estável e não-severa, a AMIO pode ser descontinuada com segurança e, se necessário, recomeçada após restauração do estado eutiroides, desde que este se atinja num curto período de tempo (menos de 40 dias). (13)

Já no AIT 1 e no AIT misto/indeterminado a situação é mais complexa, não havendo estudos sobre este assunto, havendo muitos endocrinologistas a apoiar a cessação do tratamento com AMIO caso se verifique possível de um ponto de vista cardiológico. (13)

Tabela 6 – Vantagens e desvantagens da cessação de AMIO em pacientes com AIT. AIT 2 – Hipertireoidismo Induzido por Amiodarona tipo 2; AMIO – Amiodarona; T₃ – Triiodotironina; T₄-Tetraiodotironina/Tiroxina. Adaptado de (13).

Desvantagens	Vantagens
Fármaco eficiente para tratamento de arritmias ameaçadoras da vida	AMIO e os seus metabolitos têm semividas longas, tornando a exacerbação dos sintomas cardíacos improvável
Propriedades cardioprotetoras: efeito antagonista nos recetores beta-adrenérgicos, inibição da deiodinação de T ₄ , bloqueio da ligação de T ₃ ao seu recetor	Maior probabilidade de atingir eutireoidismo e aplicar tratamento definitivo da tiroide (particularmente radioiodo) numa fase precoce
AMIO e os seus metabolitos têm semividas longas, logo descontinuação pode ser inútil, pelo menos a curto prazo	Continuação no AIT 2 está associada a atraso na recuperação do estado eutiroide e a um maior número de recorrências

Quando Recorrer a Outras Terapias?

Tiroidectomia Total

A tiroidectomia total é a melhor opção para uma rápida restauração do estado eutiroide em pacientes com cardiopatia grave. Caso esta seja considerada é necessária equipa multidisciplinar constituída por cardiologistas, endocrinologistas, cirurgiões e anestésias para avaliar o risco-benefício.

Tendo isto em conta, a tiroidectomia total deve ser considerada em: pacientes com deterioração progressiva da função cardíaca com aumento do risco de mortalidade, pacientes com cardiopatia subjacente grave ou arritmias malignas, pacientes que não respondam ou desenvolvam efeitos adversos à terapêutica farmacológica, pacientes em situação emergente, pacientes que necessitem de tratamento definitivo para o hipertireoidismo (como substituta ao iodo radioativo) e pacientes que necessitem de continuar tratamento com AMIO. (1,2,5,7,13)

Não obstante, e para a obtenção de melhor prognóstico, é necessária preparação pré-operatória em pacientes com AIT com indicação para tiroidectomia total. Apesar da escassa quantidade de estudos, uma preparação pré-cirúrgica ótima parece reduzir o risco cirúrgico, independentemente do tipo de AIT. Assim, e para este efeito são utilizados glicocorticoides, beta-bloqueadores e ácido iopanóico em associação com tionamidas, idealmente é atingido o estado eutiroide antes da tiroidectomia. O ácido iopanóico oral tem sido usado em estados de tireotoxicose, especialmente em curtos períodos de tempo pré-operatório associados a tionamidas para auxiliar no controlo do AIT, sendo necessária a sua manutenção 7-10 dias após a cirurgia para evitar um aumento das hormonas tiroideias. A colestiramina 4g/dia pode também ser utilizada

como adjuvante no pré-operatório de pacientes com tireotoxicose refratária, que não responda a tratamento convencional com tionamidas e beta-bloqueantes, atuando através da redução da reabsorção enterohepática das hormonas tiroideias metabolizadas. Adicionalmente, pode considerar-se a realização de plasmaférese pouco tempo antes da cirurgia para preparação destes pacientes. (1,2,5,7,13)

O tratamento cirúrgico pode melhorar a função cardíaca em 2 meses, principalmente em pacientes com grave disfunção sistólica ventricular esquerda, reduzindo a mortalidade. Estudos recentes apontam para a inexistência de complicações sérias decorrentes deste processo. (1,2,13)

Iodo Radioativo

Em teoria, a terapia com radioiodo não é exequível a curto prazo devido à contaminação da tiroide por iodo associada ao AIT, o que resulta numa baixa captação de iodo radioativo por parte da tiroide tornando este método pouco eficiente. Numa tentativa de aumentar a captação de radioiodo pela tiroide, foi proposta a utilização de TSH humana recombinante (rhTSH) ou lítio, no entanto não há informação suficiente acerca deste procedimento. Pelas poucas experiências realizadas com esta técnica em pacientes com AIT e considerando o risco de exacerbação do hipertiroidismo com consequentes efeitos nefastos cardíacos, esta opção terapêutica deve ser considerada com cuidado e não se encontra recomendada de momento. (1,2,5,7,13)

No entanto, há estudos que recomendam a utilização de radioiodo para tratamento de AIT, especialmente em pacientes com casos em que o tipo 1 é predominante, ou até mesmo profilaticamente aquando do início da AMIO. Segundo estes, apesar da baixa captação de iodo radioativo, altas doses de terapia podem restaurar o eutiroidismo ou induzir um hipotiroidismo, não sendo este uma complicação em si pela facilidade de gestão. (1,24) No Departamento de Endocrinologia em Poznan foi utilizada esta opção terapêutica e nenhum dos pacientes necessitou de uma segunda intervenção (1). Também em outros estudos a administração de radioiodo em intervalos de 3 meses mostrou vantagens superiores aos possíveis efeitos adversos, tendo como principal complicação o hipotiroidismo, sendo este de fácil gestão através da terapia de reposição hormonal, sendo recomendado, quer como tratamento quer profilaticamente, em pacientes que necessitem de continuar ou reintroduzir AMIO. Estudos futuros são ainda necessários para cimentar a validade e aplicabilidade global deste método. (24)

Não obstante, a terapêutica com iodo radioativo é uma opção válida a considerar para o tratamento definitivo de condições tiroideias subjacentes, após resolução do quadro de excesso de iodo e restauro adequado da captação do radioiodo. (13)

Plasmaférese

A plasmaférese consiste numa técnica que permite remover e substituir os componentes do plasma sanguíneo do paciente, eliminando assim possíveis componentes que possam prejudicar a boa saúde do indivíduo.

Assim é possível, através da troca de plasma do paciente por plasma e/ou solução de albumina de dador, diminuir os níveis de hormonas tiroideias em circulação rapidamente, revertendo o estado de toxicidade tiroideia, não sendo esta sua aplicação clínica algo inédito. Existem, no entanto, relatos de uma transitoriedade destes seus efeitos nas hormonas tiroideias com posterior exacerbação da tireotoxicose. Por se tratar de uma condição rara, não existe ainda muita informação disponível e não é provável que isso mude. (1,2,13,25,26)

Atualmente a decisão de utilizar plasmaférese no tratamento de pacientes com tempestade tiroideia ou tireotoxicose severa recai sobre o médico, não existindo guidelines ou recomendações sobre o tema. Tendo a American Society for Apheresis (ASFA) considerado que esta opção necessitaria de avaliação indivíduo a indivíduo para se considerar a sua aplicação. (26)

Quando o tratamento convencional falha e se verifica instabilidade por parte do paciente, pode existir utilidade em recorrer a esta opção terapêutica como meio de preparação para implementação de um tratamento definitivo, como a tireoidectomia total. No entanto, há fatores a ter em conta, nomeadamente quando iniciar a plasmaférese, que tipo de fluido de substituição utilizar e quantas trocas realizar. (1,25,26)

Relativamente ao tipo de fluido, é recomendado pela ASFA a utilização de plasma, por aumentar a concentração de TG e albumina séricas, aumentando, assim, os sítios de ligação para as hormonas tiroideias livres, a concentração de fatores de coagulação e as imunoglobulinas. Em testes laboratoriais dos pacientes neste estudo, foi verificada elevação das transaminases, tradutoras de dano hepático com possível compromisso da sua função. Assim, existe uma possível limitação na produção dos fatores de coagulação e de imunoglobulinas, agravadas pela plasmaférese caso o fluido de substituição não contenha estas substâncias, degenerando numa coagulopatia e em imunossupressão. (26)

No que diz respeito ao número de trocas a realizar, não existe consenso ou guidelines. Em estudos realizados esta técnica é normalmente instituída até se verificar normalização das hormonas tiroideias e só depois realizada tireoidectomia. É também verificada uma redução contínua destas hormonas durante 7-10h, provavelmente pela sua ligação às proteínas constituintes do plasma de dador. (26)

Já o início da plasmaférese deve ser avaliado a nível individual, sendo o grau de deterioração do paciente, a velocidade e a resposta do organismo muito variáveis. (26)

A plasmaférese está, no entanto, associada a riscos e não deve ser recomendada como tratamento standard, nem considerada em pacientes estáveis, com cardiopatia estável ou resposta demorada ao tratamento convencional. Como complicações desta técnica podem decorrer hipocalcemia induzida por citrato, coagulopatia, anormalidades eletrolíticas e hipotensão. Se alguma destas se verificar, pode ser necessária a cessação desta intervenção terapêutica. (26)

Embolização Arterial Tiroideia

A embolização arterial consiste numa obliteração voluntária de uma ou mais artérias, com objetivo terapêutico.

Esta técnica tem vindo a ser utilizada em pacientes críticos cuja condição é refratária a terapêutica médica e demasiado instáveis para serem candidatos a tiroidectomia. No entanto, não existem procedimentos protocolados ou estudos publicados com controlos. (27)

É descrita pela maioria dos autores como semelhante a uma tiroidectomia subtotal, sugerindo que o número de artérias embolizadas deve depender do fornecimento sanguíneo previamente avaliado por angiografia. Num estudo foram realizadas num paciente embolizações a todas as 4 artérias tiroideia, dada a necessidade de controlo emergente da função tiroideia. Registou-se um aumento da concentração hormonal na primeira semana, como esperado pela isquemia e necrose do tecido tiroideu, com conseqüente libertação de hormonas armazenadas para as veias ainda patentes. Este fenómeno foi controlado com recurso a tionamidas sem agravamento do hipertiroidismo. Em 85% dos pacientes foi referida dor ao nível do pescoço, sem registo de disfunção paratiroideia verificada através das medições de cálcio sérico. (27)

Para evitar dano da função das paratiroides é recomendada a embolização de apenas 1 das artérias tiroideias inferiores, visto o seu suprimento sanguíneo ter origem nessas artérias. No entanto, e apesar de teoricamente se assumir que o paciente se tornaria hipotiroideu, após cessação de levotiroxina o estado eutiroide foi atingido pelo paciente após as 4 embolizações, provavelmente devido a isquemia incompleta do tecido tiroideu ou a neovascularização ou recanalização parcial das artérias. (27)

Concluindo, esta técnica deve apenas ser considerada em último recurso, sendo a evidência clínica sobre a sua segurança e eficácia ainda muito limitada. (1,27)

Monitorização pós-AIT

A necessidade de monitorização após um episódio de AIT é fundamental, especialmente no tipo 1, no qual há uma maior probabilidade de recorrência, comparativamente ao tipo 2, visto se encontrar associado a patologias tiroideias de base, exigindo em muitos dos casos tratamento definitivo com radioiodo ou tiroidectomia.

Já o AIT 2 por definição ocorre em indivíduos com tiroides normais e, na maioria dos casos, não será necessário tratamento definitivo, podendo, no entanto, desenvolver-se hipotiroidismo posteriormente ao episódio.

Assim, e pela grande acumulação do fármaco e do seu metabolito no corpo humano, monitorização durante pelo menos 1 ano após resolução do quadro de AIT é essencial, independentemente do tipo ou continuação de AMIO ou não. (5,7)

Atualmente, não existe consenso na regularidade com que se deve vigiar a função tiroideia, mas intervalos de 3-6 meses parecem apropriados. Não obstante, qualquer sinal ou sintoma de disfunção tiroideia e/ou cardíaca é razão suficiente para iniciar investigação médica da função tiroideia. (5,7)

Nesta monitorização deve ser prestada especial atenção à função cardíaca, para deteção de arritmias recorrentes ou deterioração de função, podendo ser necessária a reintrodução de AMIO. Esta recorrência não é rara e tratamento definitivo deve ser discutido. (5)

Recomeçar Amiodarona após AIT?

Dada a não ignorável recorrência de arritmias cardíacas, o recomeço de tratamento com AMIO pode ser necessário e desejável.

Apenas 1 estudo retrospectivo com 172 pacientes abordou esta questão em pacientes com histórico de AIT. Neste, 46 necessitaram de um segundo ciclo de AMIO após 2 anos de abstenção deste fármaco e 14 destes (30%) tiveram recorrência de AIT, 12 (26%) desenvolveram AIH e os restantes 20 (44%) permaneceram eutiroides durante uma média de 6 anos. A maioria dos pacientes com AIT recorrente (11 de 14) foram classificados como AIT 1. (13)

Não há atualmente consenso ou evidência científica que apoie a instituição de profilaxia com fármacos anti-tiroideus ou tratamento ablativo da tiroide caso se verifique necessidade de recomeçar AMIO. (13) No entanto, é aconselhável a ablação tiroideia através de cirurgia ou radioiodo antes do recomeço deste fármaco em pacientes com AIT 1 prévio, enquanto que a monitorização se demonstrou suficiente em casos de tipo 2. (5)

Nos casos em que se verifique desenvolvimento de hipotiroidismo após recomeço de AMIO, esta deve ser continuada e o hipotiroidismo tratado com levotiroxina. (1)

Não obstante, em todos os pacientes que necessitem de reintrodução de AMIO após episódio de AIT, deve ser realizada monitorização apertada dado que 75% arriscam uma recorrência. (7)

Tempestade Tiroideia como Complicação de AIT

A tempestade tiroideia consiste numa exacerbação aguda e potencialmente fatal de hipertiroidismo. Esta é mais comum em mulheres e pacientes com doença de Graves de base e a AMIO está descrita como um dos seus fatores precipitantes, apesar de desconhecida a sua incidência (2,4).

Em cerca de 20-30% dos indivíduos culmina em morte, sendo a falha multiorgânica a sua causa mais comum, seguida de insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, arritmia, coagulação intravascular disseminada (CID), perfuração gastrointestinal, anóxia cerebral e sépsis. (2,4)

Abordagem Terapêutica da Tempestade Tiroideia

Pacientes com tempestade tiroideia constituem pacientes críticos e, desse modo, terapia de suporte é imprescindível para a manutenção da vida, nomeadamente a reversão da hipertermia, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, taquiarritmias e a prevenção de crise adrenal. Tal como nas formas menos severas de AIT, os beta-bloqueadores são um pilar na estratégia de tratamento. (2)

Como tratamento de primeira linha são instituídas tionamidas em doses altas, por vezes é necessária a administração retal ou intravenosa de metamilonazol, já que o propiltiouracil não é um bom fármaco para administração intravenosa, dada a sua relativa insolubilidade. (2)

O iodo não radioativo pode transitoriamente diminuir a síntese de hormonas tiroideias, havendo a possibilidade de ser administrado via oral, retal ou intravenosa. Adicionalmente, vai bloquear ação da TG na libertação de hormonas armazenadas, tendo assim um tempo de ação mais rápido que o propiltiouracil. Este deve ser administrado pelo menos 30 minutos após tionamidas para evitar servir de substrato à produção de novas hormonas tiroideias. (2)

Como alternativa, caso se encontre contraindicada a utilização de iodo pode ser administrado lítio em sua vez. A colestiramina pode também ser útil ao inibir a reabsorção enterohepática de hormonas livres e promovendo a sua excreção do organismo. (2)

Hipotiroidismo Induzido por Amiodarona

A grande quantidade de iodo libertada durante o metabolismo da AMIO inibe a biossíntese de hormonas tiroideias (efeito Wolff-Chaikoff) e a sua libertação. Este efeito é normalmente agudo e dura alguns dias, dando-se posteriormente o “fenómeno de escape” em que a organificação do iodo intratiroideu volta ao normal, assim como a síntese de T₄ e T₃. O AIH é atribuído a uma falha neste escape e/ou por uma maior suscetibilidade da tiroide ao efeito inibitório do iodo. (2)

Aparentemente não existe associação entre a dose diária ou cumulativa de AMIO e a ocorrência de AIH, apesar de alguns estudos sugerirem uma diminuição de 5-10% da incidência de AIH após longos períodos de tratamento com AMIO, possivelmente por uma adaptação dos mecanismos autorreguladores da tiroide ao excesso de iodo. (1,13) Atualmente a prevalência de AIH é de 26% e 5% nas suas formas subclínica e clínica, respetivamente (13).

Em cerca de 60% de pacientes com ou sem doença subjacente da tiroide este hipotiroidismo resolve espontaneamente após cessação de AMIO, normalmente em 2-4 meses (consistente com a semivida deste fármaco), verificando-se mais este fenómeno em indivíduos sem doença tiroideia prévia. Contrariamente, o hipotiroidismo pode persistir, mesmo após a sua cessação, sobretudo em pacientes com patologia tiroideia autoimune subjacente, sendo o mecanismo patofisiológico mais provável a pré-existência de uma tiroidite de Hashimoto ou anticorpos anti-TPO positivos e uma incapacidade da tiroide em escapar do efeito de Wolff-Chaikoff. (1,2,7)

O AIH é ligeiramente mais comum em mulheres, verificando-se um rácio mulher:homem de 1,5:1. A tiroidite de Hashimoto é o fator de risco mais comum para o desenvolvimento e persistência de AIH, podendo ser mesmo este a justificação da maior prevalência de AIH em mulheres, tendo estas uma probabilidade de padecer desta doença autoimune cerca de 7 vezes superior aos homens. (1,2) Uma revisão sistemática recente revelou que o sexo feminino, a existência de tiroidite prévia, a alta concentração de iodo geográfica e idades mais velhas são fatores de risco para AIH (5,7,13).

Apesar de se assumir que o iodo tem papel na estimulação da resposta autoimune e possa desmascarar patologias tiroideias previamente subclínicas a evidência atualmente é ainda inconclusiva. É igualmente razoável especular que o excesso de iodo possa induzir dano tiroideu não específico que contribua para o dano causado pela doença autoimune de base. (1,2)

Manifestações Clínicas

O AIH é uma entidade clínica que pode desenvolver-se em períodos tão curtos como 2 semanas ou então apenas 39 meses após início de AMIO. (1,2) Apesar da concentração de TSH aumentar transitoriamente alguns dias após o início deste fármaco, esta volta a valores normais ou até ligeiramente baixos no decorrer dos próximos meses. (2)

Clinicamente, a apresentação de AIH é idêntica à de outros hipotiroidismos não relacionados com AMIO, apresentando-se com pele seca, cansaço, lentificação de pensamento, fraqueza muscular, obstipação, menorragias, intolerância ao frio, entre outros sintomas característicos de hipotiroidismo independentemente da etiologia (1,2,13). Adicionalmente, e por se tratarem de pacientes com patologia cardíaca de base, pode induzir agravamento da irritabilidade ventricular, se o hipotiroidismo for grave e se mantiver por períodos prolongados. Menos comumente, está associado com lesão renal aguda, sendo reversível através do tratamento com levotiroxina e descontinuação de AMIO. (1,13)

A utilização de AMIO por curtos períodos via intravenosa não parece estar associada ao desenvolvimento de AIH, apesar da sua maior biodisponibilidade comparativamente à administração oral. (2)

Estão ainda descritos casos de coma mixedematoso, uma emergência endocrinológica para a qual tratamento agressivo é necessário. A mortalidade neste cenário clínico varia de 30-40%, sendo maior o risco em pacientes mais idosos com complicações cardíacas e indivíduos com diminuição do estado de consciência, hipotermia persistente ou sépsis. (2)

Abordagem Diagnóstica

O diagnóstico de AIH é normalmente simples e confirmado por um aumento persistente da concentração de TSH em combinação com um T4 normal-baixo (se subclínico) ou notoriamente baixo, após o início de tratamento com AMIO (1,5,13). Adicionalmente, e como se verifica uma elevada prevalência de tiroidite de Hashimoto nestes pacientes, os anticorpos anti-TPO e /ou anti-TG podem ser positivos (7). Concentrações baixas de T3 ou fT3 são menos indicativas de hipotiroidismo, visto estarem presentes em pacientes eutiroides durante o tratamento com AMIO devido à inibição de conversão de T4 em T3 (1,13).

Por vezes, o diagnóstico pode ser complicado, dado que valores elevados de TSH e baixos de fT4 e, especialmente, fT3 podem refletir patologia não tiroideia em pacientes com doença cardíaca severa ou outros distúrbios não relacionados com a tiroide. (1)

Abordagem Terapêutica

O tratamento do AIH é simples comparativamente ao de AIT, tendo por base o uso de levotiroxina sem necessidade de descontinuação de AMIO, caso esta seja considerada essencial pelo cardiologista para o controlo da patologia cardíaca de base, dado a possível remissão espontânea do quadro de AIH mesmo sem a sua cessação. (13)

A intervenção na sua forma subclínica pode não ser necessária, particularmente em idosos, dado o potencial aumento do risco cardiovascular. Não obstante, a função tiroideia deverá ser testada a cada 4-6 meses, pelo risco de progressão para AIH com manifestação clínica. (13)

Caso se decida descontinuar a AMIO, o tratamento com levotiroxina pode ser adiado e optar-se por uma atitude expectante, dada a elevada taxa de remissão espontânea do AIH em 2-4 meses após cessação do fármaco. (1)

Em pacientes cujo tratamento com levotiroxina seja iniciado sem cessação da AMIO, está recomendado o ajuste da sua dose para valores que permitam uma normalização dos valores de fT4 e fT3 séricos, mantendo a TSH no terço superior da normalidade, dado as suas patologias cardíacas de base, ou ligeiramente elevada (<10) no caso de AIH manifesto para evitar o risco de sobretratamento (1,2,13). Estes, dado o efeito inibitório da AMIO sobre a conversão de T4 em T3, necessitarão de concentrações mais elevadas de levotiroxina para normalizar o TSH (1,2). No caso de posterior remoção da AMIO do plano de tratamento, deverá ser feito um ajuste à levotiroxina, dado o risco de sobretratamento com exacerbação da patologia cardíaca subjacente, podendo ser necessária uma diminuição da levotiroxina ou até mesmo a sua cessação (13).

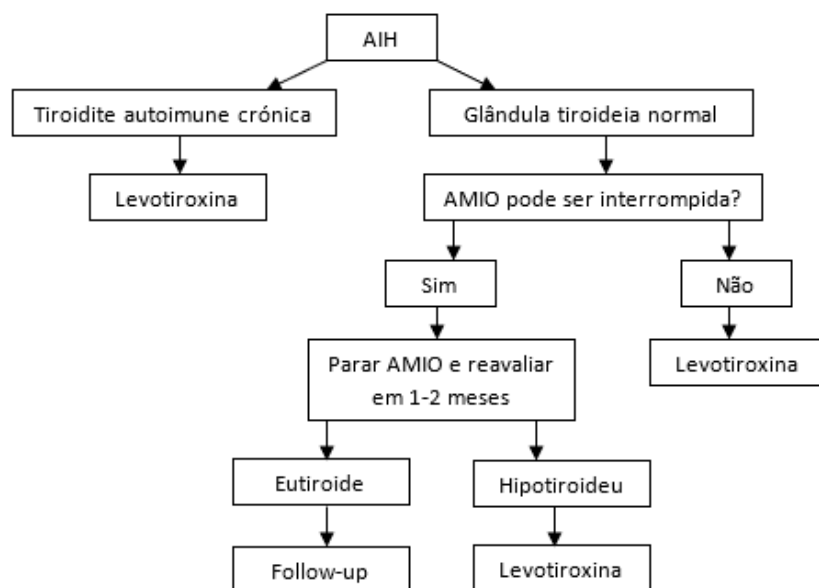


Figura 9– Algoritmo de abordagem do AIH. AIH – Hipotiroidismo Induzido por Amiodarona; AMIO – Amiodarona. Adaptado de (13).

Abordagem ao Coma Mixedematoso como Complicação de AIH

A abordagem deste quadro, tradutor de um hipotireoidismo severo, tem por base a administração de hormonas tiroideias e tratamento de suporte. (2)

O suporte respiratório, incluindo intubação, ventilação mecânica e oxigénio suplementar são essenciais. Apesar da severidade da hipotermia se relacionar com a mortalidade, sendo esta maior para temperaturas mais baixas, o aquecimento externo do paciente pode levar a vasodilatação periférica com colapso circulatório e deve, por isso, ser evitado. A presença de problemas cardíacos de base nestes pacientes parece torná-los particularmente vulneráveis a este fenómeno, logo utilizar cobertores a temperatura ambiente constitui uma melhor abordagem. (2)

Relativamente à administração de hormonas tiroideias, algumas autoridades aconselham a administração de T₄, outras a administração de T₃ e algumas até uma administração combinada, estando, no entanto, a concentração elevada de T₃ sérico durante o tratamento correlacionada com maior mortalidade. Doses intermédias de hormonas parecem ser mais eficazes comparativamente a doses muito altas ou muito baixas. É também importante lembrar que, apesar do aumento rápido das concentrações de hormonas tiroideias aumentar o risco de precipitação de enfartes agudos do miocárdio ou taquiarritmias, o alto risco de mortalidade associado ao coma mixedematoso justifica essa abordagem. Quanto à via de administração, há preferência pela via intravenosa, dada a imprevisibilidade da absorção intestinal. (2)

Este tratamento não está isento de riscos, estando associado ao desenvolvimento de insuficiência adrenal secundária, possivelmente pelo aumento do metabolismo periférico de cortisol após suplementação com T₄ ou pelo hipopituitarismo associado. Assim, o tratamento com glicocorticoides é necessário até à exclusão de insuficiência adrenal ser possível. (2)

Amiodarona na Gravidez

Não existe ainda informação de estudos controlados sobre a utilização de AMIO durante a gravidez humana ou correlação estabelecida entre doses deste fármaco e tempos de tratamento com efeitos adversos, devendo, deste modo, ser apenas administrada durante a gravidez na ausência de alternativas e se os benefícios superarem os riscos (1,13,28).

Enquanto que tiroides maduras são capazes de responder a quantidades persistentemente elevadas de iodo pelo fenómeno de escape ao efeito Wolff-Chaikoff, a tiroide fetal não desenvolve esta habilidade até às últimas semanas de gestação, tornando-a mais suscetível ao hipotiroidismo induzido por iodo. Adicionalmente, dada a similaridade da AMIO com T4, também o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide sofrerá desregulações. (28)

Tanto a AMIO como os seus metabolitos apresentam a capacidade de atravessar a placenta com eficácia de 10-22% e pode, assim, ter utilidade em casos de arritmias severas em fetos in útero, nomeadamente taquiarritmias supraventriculares e ventriculares fetais. Encontra-se descrita, em vários relatórios, segurança na utilização da AMIO durante a gravidez, com alguns relatos de bócio congénito, hipotiroidismo e hipertiroidismo, bradicardia fetal e atraso de crescimento e psicomotor. (1,28) Deste modo, é recomendada uma testagem da função tiroideia completa e ecocardiografia fetal em todos os recém-nascidos cujas mães foram expostas a AMIO durante o período embrionário (1).

Numa revisão em que se incluíram 64 gravidezes durante as quais AMIO foi administrada, 11 dos recém-nascidos desenvolveram hipotiroidismo e, apenas, 2 demonstraram hipotiroxinemia transitória. Avaliações do neurodesenvolvimento das crianças com hipotiroidismo demonstraram anormalidades ligeiras, semelhantes às encontradas na Síndrome de Transtorno de Aprendizagem Não-Verbal, no entanto estas anormalidades foram também verificadas em recém-nascidos eutiroides, sugerindo uma neurotoxicidade direta da AMIO durante a vida fetal. (1)

Adicionalmente, nesse estudo, foi também possível observar em 12 casos de exposição gestacional a AMIO no Canadá, que de 6 recém-nascidos com exposição no 1º trimestre, 1 desenvolveu nistagmo congénito com titubação síncrona da cabeça, 1 desenvolveu hipotiroidismo neonatal transitório e 1 hipertiroidismo transitório. Ademais, uma 4ª criança com exposição a AMIO às 20 semanas de gestação revelou atraso de desenvolvimento, hipotonia, hipertelorismo e micrognatia. (1)

Há referência num estudo a valores de 17-23%, reportados pelas 2 revisões mais abrangentes sobre o AIH, de hipotiroidismo desenvolvido em recém-nascidos expostos

a AMIO durante a gestação. Demonstrando que mesmo curtos períodos de exposição são suficientes para provocarem elevações significativas na TSH. (28)

O hipotireoidismo fetal/neonatal deve ser tratado o mais rapidamente possível com recurso a levotiroxina, incluindo o período in útero, para prevenção de anormalidades do desenvolvimento, mesmo sendo estas verificadas em pacientes eutiroides (1,13,28). É sugerida, por um estudo, uma medição da TSH e fT₄ basais e se estas medições se provarem normais é recomendada uma repetição da medição dos níveis de TSH à 1 e às 2 semanas, posteriormente, caso se verifique desenvolvimento de hipotireoidismo, a monitorização deve ser realizada em consulta com endocrinologista. Após descontinuação da AMIO, devem ser verificados os níveis de TSH aos 6 meses e ao 1 ano de idade, dado os possíveis efeitos latentes deste fármaco. (28)

A AMIO é também excretada no leite materno, logo amamentação deve ser desaconselhada ou descontinuada em casos de tratamento com este fármaco (1).

Amiodarona em Idade Pediátrica

Pouco se sabe sobre a disfunção tiroideia induzida por AMIO neste grupo populacional, nomeadamente a sua prevalência, história natural, incidência, tipo de alterações induzidas ou tempo de implementação do quadro. Consequentemente, não se encontram formuladas guidelines acerca da abordagem a esta patologia, quer de monitorização como de tratamento. (29–31)

Como os mecanismos de arritmia em crianças variam relativamente a adultos e o metabolismo da AMIO sofre alterações entre estas duas populações, extrapolações do conhecimento obtido em adultos relativamente à eficácia deste fármaco e dos seus efeitos adversos não podem ser feitas. Adicionalmente, existem ainda diferenças relativas às indicações para implementação de tratamento com AMIO nestes 2 grupos etários, estando mais indicado em crianças para pós-operatórios de cirurgias corretoras de defeitos cardíacos congénitos. (29)

Contrariamente à população adulta, as crianças podem desenvolver consequências irreversíveis dos quadros de disfunção tiroideia não tratados, especialmente em idades mais jovens nas quais pode ocorrer prejuízo no desenvolvimento cerebral e mesmo no crescimento em casos de hipotireoidismo, independentemente da etiologia (29,31). A importância da tiroide no desenvolvimento neurocognitivo e cardíaco está bem documentada, estando défices cognitivos severos e cardiopatias há muito associados a disfunção tiroideia. A prevenção de tal ocorrência depende de uma atuação eficaz e precoce. (30)

Num estudo realizado a 190 pacientes pediátricos, observou-se que 63 (33%) desenvolveram disfunção tiroideia durante o tratamento com AMIO. Dos pacientes que realizaram testes de função tiroideia, 17,3% desenvolveram hipotireoidismo subclínico, 13,7% desenvolveram AIH manifesto e apenas 2,1% desenvolveram AIT, este último com tempo de implementação de 9 dias, em média. (6,30) Estes dados tendem a variar de estudo para estudo, tendo estudos mais antigos menores percentagens de prevalência, talvez pela falta de monitorização, com mais subdiagnósticos consquentemente, aliada a amostras muito limitadas (29).

Em estudos prévios verificou-se uma grande variação na prática clínica de monitorização tiroideia, havendo apenas 12,2% de crianças com testes tiroideus realizados, enquanto que neste estudo, apesar da ainda grande variação, esta percentagem tenha aumentado para os 40%, demonstrando melhor conformidade.

Adicionalmente, e apesar da baixa percentagem de indivíduos em idade pediátrica sob monitorização da função tiroideia, nem todos os que usufruíam desta monitorização a tinham efetuada de forma completa de modo a poder ser avaliado todo o eixo tiroideu, o que contribui para a falta de informação desta condição na população pediátrica. Também o intervalo de monitorizações e o início das mesmas sofre grande variação. Esta falta de monitorização pode ser atribuída ao facto de a maioria dos pacientes aos quais se institui AMIO, realizarem este tratamento por curtos períodos de tempo, em muitos casos por 48h. (30,31)

O sexo feminino e idade mais jovem foram considerados fatores de risco para o desenvolvimento de AIH neste estudo, sendo o AIH, nestes casos, mais provável de ocorrer que o AIH subclínico. A alta incidência deste último na população pediátrica poderá ser explicada pela elevação de TSH verificada após início de AMIO secundária à diminuição da produção de T₃, normalmente resolvendo-se espontaneamente em 1 mês ou mais de tratamento. (30) Também se observou que nesta população o AIH se instaura de forma mais rápida que em adultos, podendo demonstrar uma maior sensibilidade da tiroide ao iodo e incapacidade em escapar ao efeito Wolff-Chaikoff presente em idades pediátricas (30,31). Este fenómeno encontra-se já descrito em recém-nascidos expostos a iodo como resultado de cirurgia cardíaca e em prematuros em geral. O tempo médio em adultos é de 1,1 e 1,7 anos para instalação de AIH subclínico e AIH, respetivamente, enquanto que neste estudo a população pediátrica desenvolveu AIH subclínico e AIH em média em 7 (2 a 23) e 11 (6 a 17) dias, respetivamente. (6,30)

Relativamente ao AIT, este parece ser mais prevalente em idades mais avançadas, tendo apenas 2,1% dos pacientes pediátricos em estudo desenvolvido esta condição. A distinção entre tipos de AIT é difícil dada a falta de avaliação de anticorpos nestes pacientes. (30)

A maioria (87,3%) dos que desenvolveram qualquer tipo de disfunção tiroideia, fizeram-no nas primeiras 5 semanas após início de AMIO. Dada a elevada incidência de disfunção tiroideia e o seu início precoce em pacientes pediátricos, o estudo recomenda uma avaliação completa da função tiroideia basal antes do início de AMIO e depois semanalmente durante 5 semanas. Sendo a maioria destas disfunções detetadas nos primeiros 35 dias de tratamento. Caso não sejam detetadas alterações nas primeiras 5 semanas, poderá passar-se à realização de testes de função tiroideia menos frequentemente, como por exemplo a cada 3 meses, a não ser que surjam sintomas ou sinais sugestivos de patologia tiroideia. Outro estudo também realizado em população pediátrica aconselhou uma monitorização mais apertada (Tabela 7), com realização de testes de função tiroideia nas primeiras 2 semanas, sendo que os seus resultados verificaram que a maioria dos pacientes desenvolvia disfunção tiroideia nas primeiras 2 semanas após início de AMIO. A exposição a AMIO in útero pode também ser causa de hipotiroidismo neonatal. (31)

Na eventualidade de ser detetada disfunção tiroideia fora do período neonatal, devem ser doseados anticorpos anti-TPO e anti-TG, dado o maior risco de AIH aquando a sua presença. Esta abordagem auxilia na deteção de indivíduos com maior risco de AIH persistente, nos quais a implementação de terapêutica com levotiroxina é benéfica. A testagem de rT3 pode ser realizada de forma a perceber a gravidade da doença e risco de mortalidade ou como marcador da complacência dos pacientes ao tratamento com AMIO prolongado. (30)

Num outro coorte realizado, verificou-se uma maior incidência e maior elevação de TSH em recém-nascidos comparativamente a qualquer outro grupo etário. No entanto, em todos os grupos etários em que se realizou teste de função tiroideia o valor médio de TSH se encontrava elevado. No mínimo, 21% das crianças envolvidas no coorte desenvolveram níveis elevados de TSH, no entanto este valor pode ser subrepresentativo, dado apenas 58% terem realizado testes de função tiroideia. (31)

Outros estudos anteriores apresentam percentagens mais baixas de hipotiroidismo quando comparados com este estudo, no entanto em muitos destes apenas se realizaram testes de função tiroideia passado 1 ano após tratamento com AMIO, podendo muitos AIH terem ficado por diagnosticar. Adicionalmente, poucos coortes incluíram tantos jovens podendo este fator estar na causa da menor incidência relatada. (31)

Apesar de crianças apresentarem valores mais elevados de TSH fisiologicamente, a elevação destes neste estudo eram de 2,5 vezes superiores ao limite normal para a idade. Todos estes pacientes apresentavam fT4 normal, dado a AMIO inibir a conversão de T4 em T3, e níveis baixos de T3, provavelmente elevando a TSH. (31)

Em crianças mais velhas, hipotireoidismo não tratado não afeta o desenvolvimento cerebral ou o crescimento, no entanto é fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e dislipidemia. Assim, as indicações são para na presença de hipotireoidismo, ainda que subclínico, iniciar tratamento. (31)

Em crianças mais jovens é necessária uma monitorização atenta e ligeiras alterações na TSH devem levar a investigação dado o possível impacto negativo no desenvolvimento, mesmo o hipotireoidismo transitório verificado no tratamento com AMIO, embora bem tolerado em adultos, pode ter efeitos deletérios em crianças jovens ou recém-nascidos. (31)

Fármacos antiarrítmicos alternativos devem ser considerados, quando possível, e monitorização apertada deverá ser instituída sendo sugerido por um estudo uma tabela de orientação resultante da modificação do protocolo de Trudel (Tabela 7). (31)

Tabela 7– Sugestão de periodicidade de monitorização para crianças sob tratamento com AMIO. AMIO – Amiodarona; FT₃ – Triiodotironina livre; TSH – Hormona Estimulante da Tireoide / Tireotrofina. Adaptado de (31)

Quando obter valores de TSH e FT₃	
< 3 anos	Basal*
	2ª semana
	2ª semana
	8ª semana
	A cada 2 meses posteriormente
	3 meses após descontinuação de AMIO
> 3 anos	Basal*
	4ª semana
	A cada 3 meses no 1º ano de tratamento
	A cada 6 meses posteriormente
	3 meses após descontinuação de AMIO

*Obtidos antes de qualquer exposição a AMIO, se possível

Num outro estudo, conclui-se que a incidência de AIT aumenta com a dosagem, duração e número de doses administradas de AMIO, levantando a hipótese de que este aumenta com o aumento da concentração de fármaco no sangue. A maioria dos AIT são AIT 2, causados por tireoidite inflamatória destrutiva, sendo o AIT 1 menos comum, especialmente em crianças, visto ser causado por doença tireoideia latente. (29)

Concordantemente com esta hipótese, AIT desenvolve-se mais em populações mais idosas, o que pode ser explicado pelo aumento das concentrações de AMIO séricas, verificando-se uma metabolização mais rápida do fármaco em crianças comparativamente a adultos, constatada pela observação de uma tendência ao aumento

da concentração sérica do fármaco com a idade, a semivida deste calculada em crianças foi de 6,9 e 11,4 dias, comparada com os 100 dias no adulto, as crianças possuem também menos gordura corporal no entanto a AMIO concentra-se 10-30 vezes mais no tecido adiposo que no plasma e a eficácia do tratamento com AMIO após cessação dura menos tempo, apenas algumas semanas, comparativamente aos meses que permanece em ação no organismo adulto (29).

Assim, é possível especular que o aumento sérico da concentração de AMIO aumenta com a idade, aumentando assim a sua citotoxicidade, resultando num aumento da prevalência de AIT com a idade (29).

Encontram-se relatados casos de dano de linhagens sanguíneas com o uso de AMIO, no entanto relatos de anemia são raros. Num estudo de caso de um paciente sem anemia em pré e pós-operatório, verificou-se surgimento de anemia e diminuição de reticulócitos com preservação das outras linhagens. Posteriormente, o exame da medula óssea sugeriu aplasia pura de células vermelhas. Apesar de a AMIO ter sido descontinuada, a anemia continuou a agravar durante 2 meses, talvez pelo grande volume de distribuição e longo período de semivida deste fármaco. Verificou-se melhoria da anemia após administração de corticoides, consistente com a associação da aplasia pura de células vermelhas adquirida por distúrbios autoimunes. (32)

Futuramente, serão necessários estudos sistemáticos com monitorização da função tiroideia em pacientes pediátricos tratados com AMIO para se obter mais informação relativamente à disfunção tiroideia por esta causada, de modo a um melhor prognóstico através da implementação de guidelines e recomendações com melhor sustentação científica (30).

Amiodarona e Cancro da Tireoide

Nos últimos anos, vários relatórios têm levantado a possibilidade de uma associação entre AMIO e cancro. Em experiências realizadas em ratos expostos a este fármaco, verifica-se um aumento da prevalência de cancro da tireoide. (33)

Relativamente à população humana, foi realizado um estudo coorte no qual foi avaliado o risco de malignidade em geral em 6418 pacientes tratados com AMIO, observando-se um aumento do risco de malignidade, particularmente no sexo masculino. Esta associação entre AMIO e cancro ocorreu de forma dose-dependente.(33)

Estudos prévios de desenvolvimento de cancro após uso regular de AMIO durante períodos de 2-5 anos, sugeriram que um período de latência e doses cumulativas altas poderiam constituir pré-requisitos para o desenvolvimento destas malignidades associadas à AMIO. (33)

Alternativas Farmacológicas à Amiodarona

Numa tentativa de reduzir os efeitos adversos da AMIO na tiroide e de reduzir a sua semivida, uma empresa modificou a sua estrutura química omitindo o seu conteúdo em iodo, resultando deste processo a dronedarona (3). Adicionalmente, conseguiu-se uma redução da sua semivida tornando-a menos lipofílica (2). Apesar de terem sido testados outros fármacos com estrutura semelhante à AMIO, apenas a dronedarona foi registada para o tratamento de arritmias cardíacas (1).

Tal como a AMIO, a dronedarona é um potente bloqueador de múltiplos canais iónicos, no entanto, pela falta de iodo na sua constituição esta, em teoria, apresenta menos efeitos a nível tiroideu. Num estudo realizado, não se verificou diferença significativa entre pacientes tratados com dronedarona e o grupo placebo, relativamente à incidência de hipotiroidismo e hipertiroidismo, sugerindo que este fármaco não aumenta a incidência de disfunção tiroideia. Este fármaco exerce efeito antiadrenérgico através de ligação não-competitiva a recetores beta-adrenérgicos e inibe a indução por agonistas do aumento da atividade da adenilil ciclase. (2)

No entanto, tal como todos os medicamentos, a dronedarona apresenta efeitos adversos, estando relatados casos de lesão hepática grave e doença pulmonar intersticial, incluindo pneumonite e fibrose pulmonar (2).

Adicionalmente, está provada a menor eficiência da dronedarona em comparação com a AMIO em manter um ritmo sinusal, observando-se mesmo um aumento na mortalidade de pacientes com fibrilhação auricular persistente e risco para eventos vasculares major, pacientes com insuficiência cardíaca grave ou pacientes com redução da fração de ejeção (2,3). Na única comparação realizada entre estes 2 fármacos em 504 pacientes provou-se a superioridade da AMIO em prevenir recorrência de fibrilhação auricular (1). Para além de relatos de casos isolados, existe pouca evidência científica a apoiar a eficácia da dronedarona no tratamento de arritmias ventriculares (2).

Estas limitações aumentam a importância da identificação de pacientes que possam desenvolver toxicidade por AMIO, visto esta continuar a ser o melhor fármaco para o tratamento antiarrítmico (3).

Conclusão

Apesar da sua grande utilidade clínica e disseminada utilização, a AMIO possui um grande leque de efeitos indesejáveis, podendo, estes efeitos, dada a sua alta lipossolubilidade, distribuição e armazenamento nos tecidos do corpo humano, manifestarem-se a qualquer momento após o início de tratamento com este fármaco, mesmo após a sua cessação.

Os efeitos da AMIO na tiroide encontram-se comprovados e são conhecidos, no entanto há ainda uma grande falta de informação no que toca à abordagem clínica destes, desde a identificação de indivíduos com pré-disposição para disfunção tiroideia induzida por AMIO, quando e que casos monitorizar, como estabelecer um diagnóstico correto, como distinguir os diferentes tipos de AIT, como abordar terapêuticamente a disfunção tiroideia induzida por AMIO, em que situações descontinuar este fármaco, quando considerar a sua reintrodução, quais os efeitos da sua administração durante gravidez e em idades pediátricas e que relação tem com o desenvolvimento de neoplasia maligna da tiroide.

São conhecidos, atualmente, alguns fatores predisponentes para o desenvolvimento de disfunção tiroideia associada a AMIO, o que permitem identificar indivíduos que possuam uma maior predisposição para o desenvolvimento de disfunção tiroideia relacionada com a AMIO. No entanto, estes não são ainda totalmente conhecidos e investigação adicional sobre este tema seria necessária para traçar efetivamente perfis de pessoas a quem a administração de AMIO fosse desaconselhada ou configura-se monitorização mais apertada.

Relativamente à monitorização, quer durante a terapêutica com AMIO quer após a sua cessação, esta é ainda incerta dada a grande diversidade de tempo entre o início do fármaco e a deteção das suas repercussões clínicas indesejadas. Apesar da existência de guidelines para o seguimento destes pacientes, não há ainda consenso sobre o assunto, estando a decisão clínica muito dependente da equipa médica responsável. Deste modo, a padronização da monitorização tiroideia poderá contribuir para resultados clínicos mais homogêneos com melhoria do prognóstico dos pacientes. Adicionalmente, métodos como a monitorização dos níveis séricos de AMIO e DEA e a FDG-PET deverão ser alvo de estudos mais abrangentes e controlados futuramente, dado o seu papel ainda incerto, mas promissor, na monitorização de pacientes sob tratamento com AMIO.

Nos casos de desenvolvimento de AIT, a diferenciação dos tipos é um passo imprescindível para uma abordagem terapêutica adequada e, conseqüentemente, a obtenção do melhor prognóstico possível para os pacientes. No entanto, e apesar da grande panóplia de características epidemiológicas e achados ao exame físico e em métodos complementares de diagnóstico que nos ajudam a distinguir entre os diferentes

tipos de AIT, esta diferenciação acaba por se tornar difícil, não sendo conhecidos achados patognomônicos, o que pode levar a exposição a tratamentos inapropriados. Mais investigação será necessária para que se tentar alcançar uma maior exatidão diagnóstica, investigação esta incidente em métodos e marcadores, nomeadamente alguns com resultados promissores, mas ainda insuficientes em estudos prévios, como a beta-glucuronidase e a cintigrafia com ^{99m}Tc -MIBI.

No que concerne ao tratamento de AIT, especificamente no AIT 2, encontra-se proposta uma administração combinada de glicocorticoides oral e intravenosa em casos refratários à terapêutica inicial de glicocorticoides orais, no entanto, esta abordagem necessitaria de estudos adicionais mais abrangentes para a verificação da sua eficácia e posterior implementação. Relativamente à tiroidectomia total, esta tem vindo a mostrar-se uma boa opção terapêutica em casos específicos, com estudos recentes a sugerirem poucas ou nenhuma complicação do procedimento. Já terapêuticas como radioiodo, plasmáfereze e embolização arterial tiroideia necessitam de uma maior investigação com estudos mais abrangentes para se considerar a padronização da sua utilização.

A cessação de AMIO em pacientes com AIT é também um tema sobre o qual não existe consenso científico, especialmente nos casos de AIT 1 e AIT misto/ indefinido, sendo de momento uma decisão que recai sobre os cardiologistas e endocrinologistas responsáveis pelo paciente em causa, necessitando de estudos futuros com intuito de delinear guidelines globalmente aceites.

Com a existência de apenas um estudo a abordar a temática da reinserção de AMIO no esquema terapêutico de pacientes após AIT, este assunto carece de informação e investigação, não existindo consenso ou evidência científica para a abordagem a estes pacientes, nomeadamente a instituição de profilaxia com fármacos anti-tiroideus ou tratamento ablativo da tiroide precedente ao reinício de AMIO.

Não existe ainda informação de estudos controlados sobre a administração de AMIO durante a gravidez ou correlação entre doses e tempos de tratamento com efeitos adversos. Também sobre a temática da disfunção tiroideia induzida por AMIO na população pediátrica pouco se sabe, não havendo disponíveis guidelines nesta faixa etária, sendo necessária a elaboração de estudos sistemáticos voltados para este tema.

A relação deste fármaco com cancro da tiroide foi sugerida em estudos, no entanto serão necessários estudos adicionais para estabelecer uma relação mais concreta e sustentada entre estas duas entidades.

No entanto, e apesar da falta de informação e efeitos adversos associados à AMIO, não existe ainda alternativa a este fármaco na maioria dos casos. Foi desenvolvido um fármaco derivado da AMIO com menos efeitos adversos, denominado dronedarona, no entanto este provou-se menos eficaz, tornando-se obsoleto. Desde então não existe ainda

outro fármaco que possa substituir eficazmente a AMIO, estando os pacientes, muitas vezes, dependentes deste antiarrítmico.

Assim, uma maior investigação neste campo é necessária para o desenvolvimento de guidelines baseadas em informação mais concreta com maior consenso científico ou, paralelamente, no desenvolvimento de uma alternativa viável a este fármaco que não comprometa o prognóstico dos pacientes. Não obstante, de momento, a melhor medida a adotar é uma sensibilização dos profissionais de saúde para esta temática, de modo a que este diagnóstico diferencial seja mais considerado e não ofuscado por outros diagnósticos.

Bibliografia

1. Jabrocka-Hybel A, Bednarczuk T, Bartalena L, et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynol Pol.* 2015;66(2):176-186. doi:10.5603/EP.2015.0025
2. Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med.* 2019;29(5):285-295. doi:10.1016/j.tcm.2018.09.005
3. Somberg J, Molnar J. Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology.* 2016;134(3):364-365. doi:10.1159/000445026
4. Takemoto K, Takada S. Thyroid storm associated with type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis due to long-term administration: a case report. *Acute Med Surg.* 2020;7(1):e616. Published 2020 Dec 12. doi:10.1002/ams2.616
5. Elnaggar MN, Jbeili K, Nik-Hussin N, Kozhippally M, Pappachan JM. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction: A Clinical Update [published correction appears in *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018 Jun;126(6):e1]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2018;126(6):333-341. doi:10.1055/a-0577-7574
6. Goundan PN, Lee SL. Thyroid effects of amiodarone: clinical update. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2020;27(5):329-334. doi:10.1097/MED.0000000000000562
7. Ylli D, Wartofsky L, Burman KD. Evaluation and Treatment of Amiodarone-Induced Thyroid Disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(1):226-236. doi:10.1210/clinem/dgaa686
8. Zipes DP, Prystowsky EN, Heger JJ. Amiodarone: electrophysiologic actions, pharmacokinetics and clinical effects. *J Am Coll Cardiol.* 1984;3(4):1059-1071. doi:10.1016/s0735-1097(84)80367-8
9. Honjo H, Kodama I, Kamiya K, Toyama J. Block of cardiac sodium channels by amiodarone studied by using Vmax of action potential in single ventricular myocytes. *Br J Pharmacol.* 1991;102(3):651-656. doi:10.1111/j.1476-5381.1991.tb12228.x
10. Florek JB, Girzadas D. Amiodarone. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 31, 2021.
11. Wijeratne NG, Kao KT, Simm PJ, Doery JC. A baby boy with hypothyroidism and hemangioendothelioma. *Clin Chem.* 2014;60(6):818-821. doi:10.1373/clinchem.2013.209189

12. Yamato M, Wada K, Fujimoto M, et al. Association between N-desethylamiodarone/amiodarone ratio and amiodarone-induced thyroid dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(3):289-296. doi:10.1007/s00228-017-2195-5
13. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7(2):55-66. doi:10.1159/000486957
14. Kinoshita S, Hayashi T, Wada K, et al. Risk factors for amiodarone-induced thyroid dysfunction in Japan. *J Arrhythm.* 2016;32(6):474-480. doi:10.1016/j.joa.2016.03.008
15. Kinoshita S, Hosomi K, Yokoyama S, Takada M. Time-to-onset analysis of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(1):65-71. doi:10.1111/jcpt.13024
16. Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, Clinical Course, and Risk Factors of Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction in Japanese Adults With Congenital Heart Disease. *Circ J.* 2015;79(8):1828-1834. doi:10.1253/circj.CJ-15-0042
17. Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental Iodine Content, Female Sex and Age Are Associated with New-Onset Amiodarone-Induced Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Adverse Reactions of Amiodarone on the Thyroid. *Cardiology.* 2016;134(3):366-371. doi:10.1159/000444578
18. Yokoyama S, Tanaka Y, Hosomi K, Takada M. Polypharmacy Is Associated With Amiodarone-Induced Hypothyroidism. *Int J Med Sci.* 2021;18(15):3574-3580. Published 2021 Aug 27. doi:10.7150/ijms.61412
19. Benjamens S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(1):9-14. doi:10.1530/EJE-17-0018
20. Gesing J, Hoppmann J, Gebauer R, Pfäffle R, Bertsche A, Kiess W. Diagnosis and Clinical Course of Three Adolescents with Amiodarone-Induced Hyperthyroidism. *Pediatr Cardiol.* 2018;39(8):1707-1716. doi:10.1007/s00246-018-1981-x
21. Felix L, Jacon P, Lugosi M, Cristante J, Roux J, Chabre O. Rise and fall of thyroid radiologic density during the time course of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210047. Published 2022 Jan 1. doi:10.1530/ETJ-21-0047

22. Pattison DA, Westcott J, Lichtenstein M, et al. Quantitative assessment of thyroid-to-background ratio improves the interobserver reliability of technetium-99m sestamibi thyroid scintigraphy for investigation of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Nucl Med Commun.* 2015;36(4):356-362. doi:10.1097/MNM.000000000000260
23. Wang J, Zhang R. Evaluation of ^{99m}Tc-MIBI in thyroid gland imaging for the diagnosis of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Radiol.* 2017;90(1071):20160836. doi:10.1259/bjr.20160836
24. Czarnywojtek A, Płazińska MT, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Dysfunction of the thyroid gland during amiodarone therapy: a study of 297 cases. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:505-513. Published 2016 Apr 4. doi:10.2147/TCRM.S96606
25. Upadhyaya VD, Douedi S, Akula M, Chalasani KK, Saybolt MD, Hossain M. Amiodarone-Induced Thyroid Storm Causing Sustained Monomorphic Ventricular Tachycardia Treated With Plasmapheresis: A Challenging Clinical Case. *J Med Cases.* 2020;11(3):79-81. doi:10.14740/jmc3450
26. Zhu L, Zainudin SB, Kaushik M, Khor LY, Chng CL. Plasma exchange in the treatment of thyroid storm secondary to type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160039. doi:10.1530/EDM-16-0039
27. Bouça B, Martins AC, Bogalho P, et al. Thyroid arterial embolization in a patient with congenital heart disease and refractory amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210007. Published 2022 Jan 1. doi:10.1530/ETJ-21-0007
28. Huang V, Wolf RM. Transient neonatal hypothyroidism following a short course of maternal amiodarone therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2019;32(6):631-633. doi:10.1515/jpem-2018-0553
29. Montenez S, Moniotte S, Robert A, Desmet L, Lysy PA. Amiodarone-induced thyroid dysfunction in children: insights from the THYRAMIO study. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021;12:20420188211001165. Published 2021 Apr 24. doi:10.1177/20420188211001165
30. Barrett B, Hawkes CP, Isaza A, Bauer AJ. The Effects of Amiodarone on Thyroid Function in Pediatric and Young Adult Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5540-5546. doi:10.1210/jc.2019-00990
31. Creo A, Anderson H, Cannon B, et al. Patterns of amiodarone-induced thyroid dysfunction in infants and children. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):1436-1442. doi:10.1016/j.hrthm.2019.03.015

32. Ba H, Xu L, Peng H, et al. Amiodarone-Related Pure Red Cell Aplastic Anemia and Hypothyroidism in a Child With Total Anomalous Pulmonary Venous Connection. *Front Pediatr.* 2019;7:361. Published 2019 Sep 3. doi:10.3389/fped.2019.00361
33. Petrulea MS, Lencu C, Piciu D, Lisencu CI, Georgescu CE. Challenges of thyroid cancer management in amiodarone-treated patients: a case report. *Clujul Med.* 2015;88(4):550-554. doi:10.15386/cjmed-502