

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

BIBLIOTECA - EMESCAM

CAMILA CEZANA
LARISSA BORGES FERREIRA
SABRINA MARINI ARAUJO SAAR

**DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA INDUZIDOS PELA AMIODARONA:
REVISÃO DE LITERATURA**

VITÓRIA
2014

CAMILA CEZANA
LARISSA BORGES FERREIRA
SABRINA MARINI ARAUJO SAAR

BIBLIOTECA - EMESCAM

**DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA INDUZIDOS PELA AMIODARONA:
REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Carmen Dolores Gonçalves Brandão

VITÓRIA
2014

BIBLIOTECA - EMESCAM

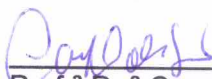
CAMILA CEZANA
LARISSA BORGES FERREIRA
SABRINA MARINI ARAUJO SAAR

DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA INDUZIDOS PELA AMIODARONA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovado em 10 de junho de 2014.

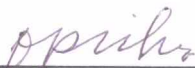
BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Carmen Dolores Gonçalves Brandão
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM
Orientadora



Prof.^a M.Sc. Rachel Torres Sasso
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM



Prof. Especialista Dilson Pereira da Silva
Escola Superior de Ciências da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Aos pais e familiares.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, por ter nos abençoado, dando-nos saúde e perseverança no decorrer de todo o curso. A Ele toda honra e toda glória.

Aos nossos pais e demais familiares pelo apoio, dedicação e compreensão nos momentos difíceis. Vocês sempre acreditaram que conseguiríamos, e a vitória chegou.

Amamos muito cada um de vocês que nos entendeu e torceu por nós.

À nossa orientadora Carmen Dolores Gonçalves Brandão, pelo empenho e dedicação a nós concedidos.

À professora Maria das Graças Silva Mattede, pelos ensinamentos e apoio.

“Ninguém é tão grande que não
pode aprender, nem tão
pequeno que não possa
ensinar.”

Esopo

RESUMO

A amiodarona é um fármaco altamente rico em iodo e prescrito na prática médica para tratamento das arritmias cardíacas. O seu uso está relacionado a disfunções secundárias em vários órgãos, como a glândula tireoide. O objetivo do trabalho é analisar as disfunções tireoidianas com o uso da amiodarona. Trata-se de uma revisão bibliográfica sistemática utilizando as seguintes bases de dados: Medline, Lilacs-Bireme, Scielo, Cochrane, desde 1998. As disfunções tireoidianas descritas são o hipotireoidismo e a tireotoxicose do tipo I e II, e as maiores incidências ocorrem no hipotireoidismo, o qual possui como terapêutica a reposição hormonal com levotiroxina. O tratamento da tireotoxicose depende do tipo diagnosticado no paciente. Assim, convém realizar o rastreio para o diagnóstico e tratamento das disfunções tireoidianas de modo precoce e eficaz, uma vez que a permanência de tais alterações piora a função cardíaca do paciente.

Palavras-chave: Amiodarona. Tireoide. Hipotireoidismo. Hipertireoidismo.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classificação de antiarrítmicos de Vaughan-Williams.....	20
Tabela 2 – Drogas que interagem com a amiodarona.....	21
Tabela 3 – Efeitos intrínsecos da amiodarona.....	23
Tabela 4 – Diagnóstico diferencial das formas de tireotoxicose induzidas pela amiodarona.....	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Etapas da biossíntese hormonal tireoidiana	15
Figura 2 – Eixo hipotálamo hipófise tireoide	17
Figura 3 – Estruturas moleculares da amiodarona, DEA, T ₄ , T ₃ e T ₃ reverso.....	19
Figura 4 – Ultrassonografia com Doppler da tireoide evidenciando hipervascularização	27
Figura 5 – Ultrassonografia com Doppler da tireoide evidenciando hipovascularização	28
Figura 6 – Comparação entre as estruturas químicas da amiodarona e dronedarona	32
Figura 7 – Monitorização da função tireoidiana em vigência do uso da amiodarona	33

LISTA DE SIGLAS

antiTPO	Antiperoxidase tireóidea
ATg	Anticorpos antitireoglobulina
DEA	Desetilamiodarona
DIT	Diiodotirosina
FDA	Food and Drug Administration
MIT	Monoiodotirosina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTU	Propiltiouracil
RAIU	Cintilografia da tireoide com iodo radioativo
TBG	Globulina de ligação da tiroxina
TPO	Enzima peroxidase tireóidea
TRAb	Antirreceptores de TSH
TRH	Hormônio estimulador da tireotrofina
TSH	Tireotrofina

LISTA DE SÍMBOLOS

T ₃	Triiodotironina
T ₄	Tiroxina
rT ₃	T ₃ reverso
T ₂	Diiodotironina
DIO2	Enzima desiodinase tipo II
T ₄ L	T ₄ livre
T ₃ L	T ₃ livre
L-T ₄	Levotiroxina
IL-6	Interleucina 6
¹³¹ I	Iodo radioativo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVOS	13
1.1.1 Objetivo geral	13
1.1.2 Objetivos específicos	13
1.2 JUSTIFICATIVA.....	13
2 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS INDUZIDAS PELA AMIODARONA	14
2.1 GLÂNDULA TIREOIDE	14
2.1.1 Biossíntese hormonal tireoidiana	14
2.1.2 Funções biológicas dos hormônios tireoidianos	15
2.1.3 Regulação da fisiologia tireoidiana	16
2.2 AMIODARONA.....	17
2.2.1 Farmacologia.....	17
2.2.2 Indicações e contraindicações	20
2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DA AMIODARONA NA FISILOGIA TIREOIDIANA.	21
2.4 DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA INDUZIDOS POR AMIODARONA..	23
2.4.1 Hipotireoidismo induzido pela amiodarona.....	24
2.4.2 Tireotoxicose induzida por amiodarona	26
2.5 DRONEDARONA	31
2.6 MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NO USO DA AMIODARONA ..	32
3 MÉTODO	34
4 DISCUSSÃO	35
5 CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	38

1 INTRODUÇÃO

A amiodarona foi introduzida na prática clínica na década de 60, inicialmente como um agente antianginoso, e posteriormente estudos de seus efeitos eletrofisiológicos consagraram seu uso como agente antiarrítmico¹, sendo de ampla utilização especialmente nas arritmias refratárias aos tratamentos ditos convencionais.²

Em 1985 foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento de taquiarritmias supraventriculares. Constitui um dos fármacos mais utilizados atualmente para a manutenção do ritmo sinusal em doentes com fibrilação auricular. Contudo, está associada a vários efeitos secundários que ocorrem em cerca de 80% dos doentes.³

Os efeitos mais frequentes são microdepósitos córneos (quase 100%), perturbações gastrointestinais benignas (80%), fotossensibilidade e hiperpigmentação cutânea nas áreas expostas (55% a 75%), além de sintomas neurológicos, como tremor, ataxia e neuropatia periférica sensitiva motora (48%). Entre os mais graves, mas menos frequentes, são a falência hepática, toxicidade pulmonar, hipotireoidismo e tireotoxicose.^{3,4}

O medicamento possui uma estrutura química semelhante à dos hormônios tireoidianos: triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄). Cada molécula de amiodarona possui dois átomos de iodo, o que equivale a 37% do seu peso molecular.³

Em relação às disfunções na glândula tireoidiana, hipotireoidismo e tireotoxicose do tipo I e II, estima-se que 15% a 20% dos pacientes que usam a medicação desenvolvam esses efeitos. Tal porcentagem aumenta para 50% ao longo de quatro anos de tratamento¹. Esses efeitos secundários podem persistir meses após a interrupção da droga, fato que se deve à sua meia vida longa e capacidade de depósito no tecido adiposo.

Desse modo, no momento em que se inicia o uso do fármaco, é de grande importância realizar uma anamnese completa e acompanhar os parâmetros

laboratoriais. Com isso, é possível avaliar e identificar os pacientes com fatores predisponentes ao desenvolvimento de disfunção tireoidiana.

Este trabalho propõe-se revisar os efeitos do uso crônico da amiodarona sobre a glândula tireóidea e sugerir uma conduta adequada para diagnóstico e tratamento das disfunções tireoidianas induzidas pela droga.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Descrever as disfunções tireoidianas com o uso da amiodarona.

1.1.2 Objetivos específicos

- Identificar a frequência de disfunção tireoidiana com o uso da amiodarona e possíveis fatores associados.
- Enumerar a propedêutica utilizada no diagnóstico dos distúrbios tireoidianos.
- Colaborar na abordagem terapêutica dos efeitos tireoidianos desencadeados pela amiodarona.

1.2 JUSTIFICATIVA

A amiodarona é um antiarrítmico comumente empregado na prática médica e seu uso crônico está associado a um aumento dos níveis de iodo plasmático e urinário até 40 vezes. Ela tem efeito na fisiologia da tireoide de todos os pacientes cujo tratamento crônico está associado a alterações nos testes de função tireoidiana. Embora a maioria permaneça eutireoidiana, 15% dos pacientes poderão desenvolver hipotireoidismo ou tireotoxicose⁴, e infelizmente apenas a descontinuação da droga poderá não solucionar o problema devido à sua meia vida prolongada. A proposta deste trabalho é descrever as alterações que poderão ocorrer na função tireoidiana em pacientes que utilizam tal droga e sugerir condutas para o diagnóstico e o manejo da disfunção tireoidiana ocasionada por esse antiarrítmico.

2 DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS INDUZIDAS PELA AMIODARONA

2.1 GLÂNDULA TIREOIDE

A glândula tireoide localiza-se abaixo da laringe e anteriormente à traqueia. É uma das maiores glândulas endócrinas pesando normalmente 15 a 20 gramas no adulto. É responsável pela secreção dos hormônios T_3 e T_4 com efeito de aumento do metabolismo corporal. Além disso, secreta calcitonina (hormônio responsável pelo metabolismo do cálcio). Dos hormônios metabolicamente ativos secretados pela glândula tireoide, 93% consistem em T_4 , enquanto 7% são representados pelo T_3 .⁵ Entretanto, boa parte do hormônio tiroxina é convertida em triiodotironina, a qual é quatro vezes mais potente do que o T_4 .⁵

2.1.1 Biossíntese hormonal tireoidiana

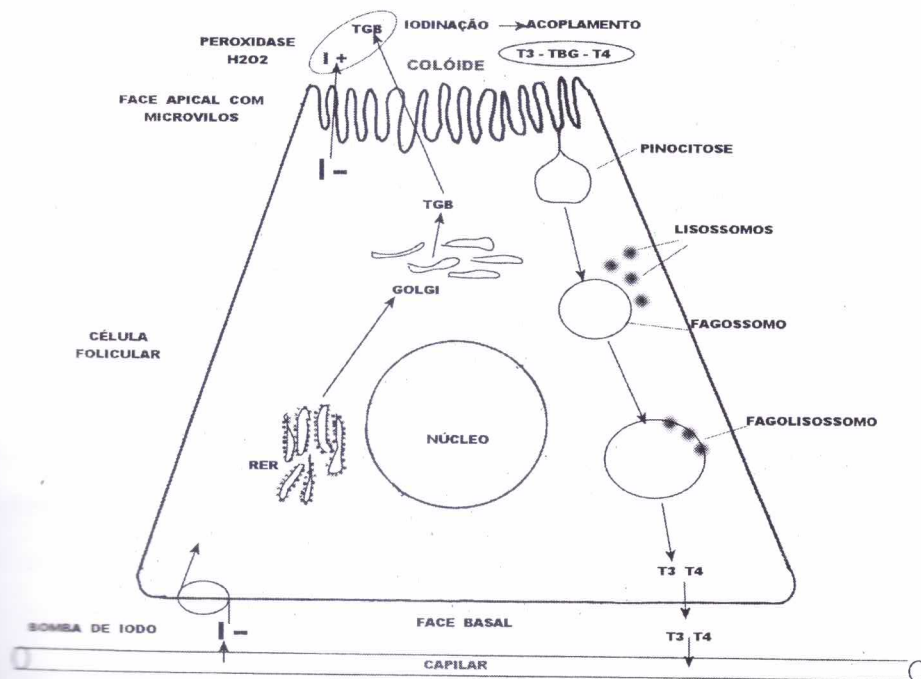
A ingestão de iodo é indispensável para a síntese dos hormônios tireoidianos. O iodo dietético é absorvido pelo trato gastrointestinal sob a forma do íon iodeto e posteriormente é captado pela célula tireoide por meio do carreador simporte Na/I. Esse processo é denominado captação do iodeto. Este transporte permite a glândula humana manter concentrações de iodeto livre 30 a 40 vezes que no plasma.⁴

No interior da célula tireoidiana, o iodeto é convertido em iodo nascente pela enzima peroxidase tireóidea (TPO) tornando-se possível sua ligação com o aminoácido tirosina, o qual está presente na molécula da glicoproteína denominada tireoglobulina.

A ligação do iodo nascente à molécula de tireoglobulina é denominada organificação. Com base nesse processo, ocorre a formação das iodotirosinas – monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) –, que serão acopladas para formação dos hormônios tireoidianos T_3 e T_4 , que permanecerão no interior do folículo tireoidiano (Figura 1).

O T_3 e T_4 são secretados pelas enzimas proteínicas em sua forma livre, após a proteólise da tireoglobulina. Três quartos das iodotirosinas não se transformarão em hormônios tireoidianos, as quais são reutilizadas em uma nova síntese. Do transporte plasmático dos hormônios, 99% são feitos por meio de ligação com as proteínas plasmáticas: globulina de ligação da tiroxina (TBG), pré-albumina e albumina de ligação da tiroxina.⁵

Figura 1 – Etapas da biossíntese hormonal tireoidiana



Fonte: Blog dos alunos de BioBio da UnB. Disponível em: <http://corticoides97unb.wordpress.com/2013/07/12/um-pouco-mais-dos-hormonios-tireoidianos-e-sua-entrada-nas-celulas-de-foliculares/>. Acesso em: 30 mar. 2014

2.1.2 Funções biológicas dos hormônios tireoidianos

Os hormônios tireoidianos, de modo geral, resultam em aumento do metabolismo e da atividade funcional de todo o organismo, pois possuem a capacidade de ativar a função mitocondrial, bem como o transporte ativo de íons pelas membranas celulares.

Assim, ocorre um estímulo ao metabolismo de carboidratos e lipídeos, diminuição do peso corporal, além de diversas outras alterações sistêmicas, como aumento da respiração e da motilidade gastrointestinal, efeitos excitatórios sobre o sistema nervoso central e glândulas endócrinas, manutenção da função sexual.

É importante destacar que os efeitos dos hormônios tireóideos no sistema cardiovascular ocorrem por meio do aumento da sensibilidade às catecolaminas nos miócitos cardíacos, resultando em um aumento do débito e frequência cardíaca, além de manutenção da pressão arterial.

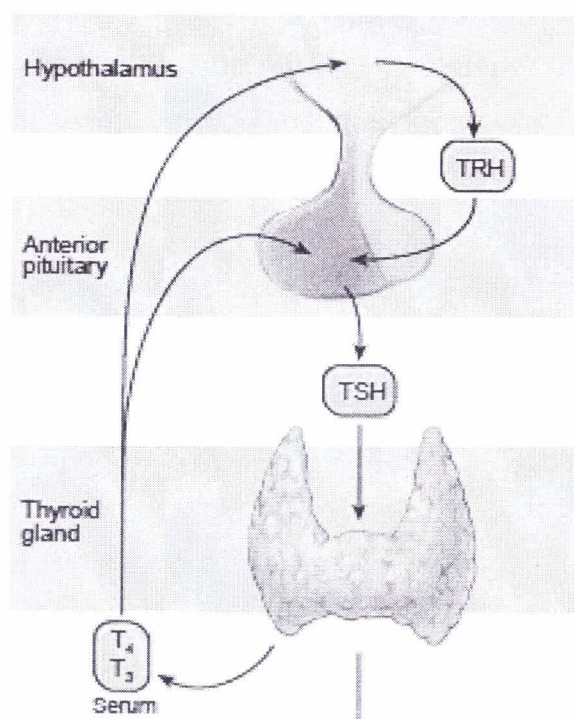
Em casos de tireotoxicose, as alterações da função cardiológica ocorrem, em parte, devido ao aumento da demanda circulatória e da necessidade de dissipar o excesso de calor produzido. Além disso, os hormônios tireoidianos possuem um efeito inotrópico direto sobre a contração cardíaca.

2.1.3 Regulação da fisiologia tireoidiana

A produção dos hormônios tireoidianos é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Os neurônios hipotalâmicos produzem o hormônio liberador da tireotrofina (TRH) e este estimula a liberação e síntese da tireotrofina (TSH) pela hipófise anterior. O TSH é capaz de aumentar as atividades secretoras das células glandulares tireoidianas por meio do aumento da proteólise da tireoglobulina, da atividade da bomba de iodeto, do processo de organificação e do número de células tireoidianas.

A secreção de TSH pela hipófise anterior é diretamente influenciada pela concentração dos hormônios corporais, uma vez que, quanto maior o seu nível sérico, menor será o estímulo à secreção do TSH, efeito conhecido como *feedback* negativo (Figura 2).

Figura 2 – Eixo hipotálamo hipófise tireoide



Fonte: Surks; Sievert (1995)

2.2 AMIODARONA

2.2.1 Farmacologia

A amiodarona é um antiarrítmico da classe III de Vaughan Williams (Tabela 1) com ação inibitória da bomba Na/K ATPase no miocárdio, com consequente retardo da fase 3 de despolarização. Ademais, aumenta a duração do potencial de ação e do período refratário efetivo, bloqueia os canais de sódio diminuindo a velocidade de condução, reduz o número de receptores beta adrenérgicos resultando em efeito antiadrenérgico (efeito classe II) e suprime os potenciais de ação nas fibras cálcicas (efeito classe IV).⁶

É um derivado benzofurânico composto de 37% de iodo por peso molecular. É estruturalmente semelhante aos hormônios tireoidianos, principalmente pela presença de dois átomos de iodo² (Figura 3).

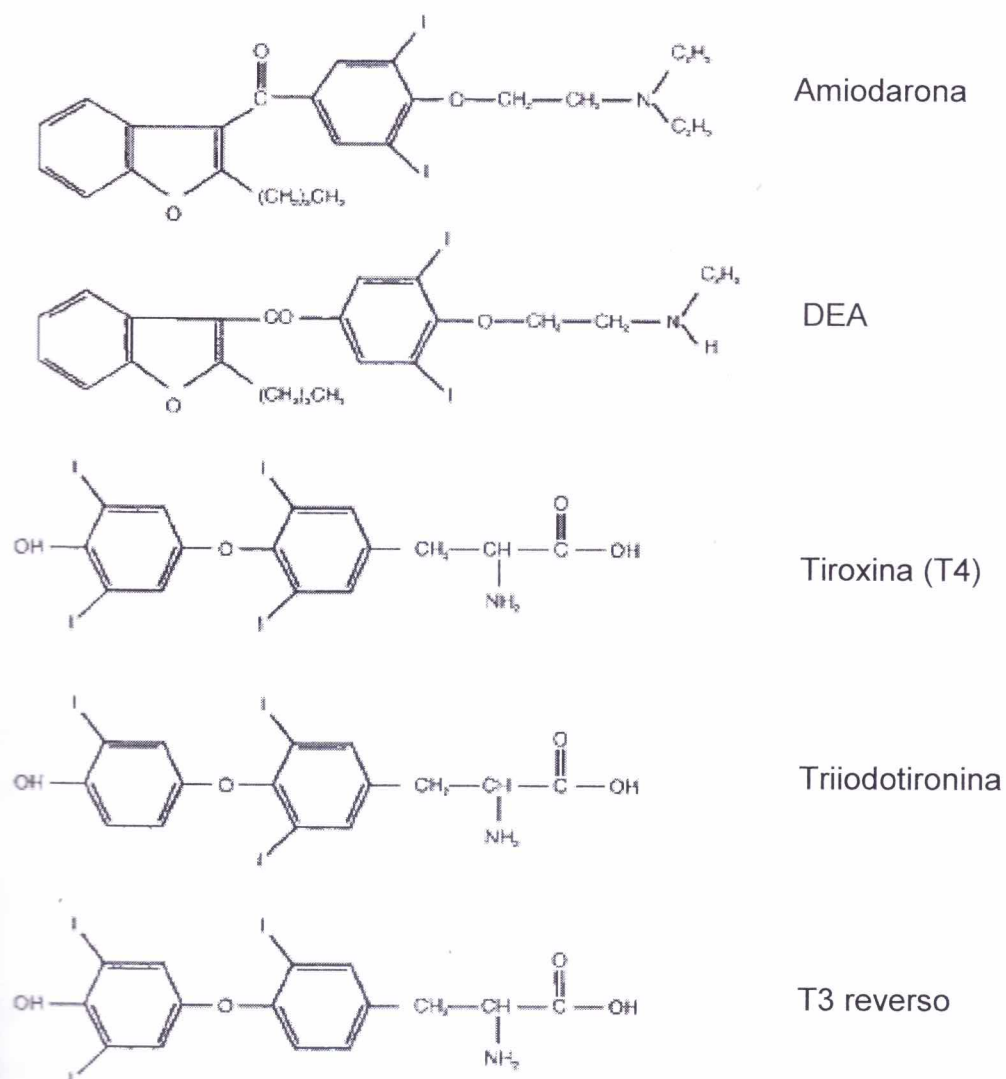
Sabe-se que, em média, 10% da molécula é desiodada diariamente e que a dose de manutenção da droga oscila entre 200mg e 600mg ao dia. Desse modo, está disponível no organismo entre 7mg e 21mg de iodo por dia. Esse valor, por sua vez, é superior à ingestão diária de iodo recomendada pela OMS, que é de 0,15 a 0,3 mg/dia.⁷

A amiodarona é uma substância altamente lipofílica com biodisponibilidade aproximadamente de 40%⁸. Além disso, apresenta grande distribuição tecidual, da qual é liberada lentamente, incluindo fígado, tecido adiposo, pulmão e, em menor escala, rim, coração, músculo, tireoide e cérebro.

Uma marcante característica é a sua meia vida longa, superior a cem dias³, assim como a de seu principal metabólito ativo, desetilamiodarona (DEA), justificando níveis elevados até nove meses após a sua suspensão.⁸

É metabolizada principalmente por via hepática, sendo a via mais importante a desalquilação, que leva à formação da DEA, responsável por alguns dos efeitos secundários observados sobre a função tireoideia. Estima-se que 66% a 75% da amiodarona sejam eliminados por meio da bile e das fezes⁷. Por apresentar uma desprezível eliminação renal, não é necessário ajuste na posologia em pacientes com insuficiência renal.

Figura 3 – Estruturas moleculares da amiodarona, DEA, T₄, T₃ e T₃ reverso



Fonte: Arq Bras Endocrinol Metab, v. 48, n. 1, fev. 2004

Tabela 1 – Classificação de antiarrítmicos de Vaughan-Williams

CLASSE	ANTIARRÍTMICO
I. Bloqueador do canal de sódio	
Ia	Quinidina, Procainamida, Disopiramida,
Ib	Lidocaína, Flecainida
Ic	Mexiletina, Propafenona
II. Beta-Bloqueadores	Propranolol, Atenolol
III. Bloqueador de canal de potássio	Amiodarona, Azimilida, Bretilio, Dofetilida, Dronedarona, Ibutilida, Sotalol
IV. Bloqueador de canal de cálcio	Verapamil

Fonte: Rizzo; Bruno (2011, p. 63-74)

2.2.2 Indicações e contraindicações

A amiodarona foi inicialmente utilizada como agente antianginoso ainda na década de 60⁹. Atualmente é uma droga eficaz para o tratamento de arritmias ventriculares, supraventriculares, fibrilação e *flutter* atrial, sendo estas as suas principais indicações na prática clínica.

A droga é capaz de impedir a recorrência de arritmias ventriculares graves e ocasionar uma modesta redução de morte súbita em pacientes de alto risco. Possui uma eficácia superior ao sotalol ou propafenona na prevenção de fibrilação atrial recorrente em pacientes em controle do ritmo.⁶

Outra forma de utilização empregada, entretanto com benefício não totalmente esclarecido, inclui a discreta ação inotrópica negativa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva grave.¹⁰

Algumas contraindicações conhecidas incluem hipersensibilidade comprovada à amiodarona, gravidez e lactação, síncope bradicardia sinusal acentuada, bloqueio cardíaco de 2.º ou 3.º grau e choque cardiogênico.¹¹

O medicamento também pode estar associado a interações medicamentosas por inibir as enzimas do citocromo p450. A Tabela 2 apresenta a lista de drogas com conhecida interação com a amiodarona.¹¹

Tabela 2 – Drogas que interagem com a amiodarona

<i>Drogas que prolongam o intervalo QT</i>
Antiarrítmicos incluindo quinidina, procainamida e sotalol
Antipsicóticos incluindo risperidona, quetiapina e haloperidol
Agentes antifúngicos da classe imidazólicos
Eritromicina
Fluoroquinolonas
Habitano
Macrolídeos
Moxifloxacino
Antidepressivos tricíclicos
Diuréticos tiazídicos
<i>Drogas que afetam o metabolismo da amiodarona</i>
Cimetidina
Agentes antirretrovirais como inibidores de protease
Rifampicina
<i>Drogas cujo metabolismo é afetado pela amiodarona</i>
Estatinas
Fenitoína
Warfarin
Digoxina

Fonte: Porsche; Brenner (2006, p. 34-42)

2.3 MECANISMOS DE AÇÃO DA AMIODARONA NA FISIOLOGIA TIREOIDIANA

A interferência da amiodarona no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide é devido aos efeitos intrínsecos do fármaco e do seu conteúdo de iodo. No que diz respeito à ação intrínseca da amiodarona, têm-se inibição das desidinases a nível periférico e central, bloqueio da captação periférica dos hormônios tireoidianos, citotoxicidade direta à tireoide e diminuição da ligação do T₃ ao seu receptor (Tabela 3). Em relação ao seu conteúdo de iodo, destacam-se o efeito Wolff-Chaikoff prolongado em pacientes com tireoidite autoimune. A explicação para o desenvolvimento dessa

BIBLIOTECA - EMESCAM

condição seria uma inibição da síntese dos hormônios tireoidianos decorrentes da sobrecarga de iodo oriunda da metabolização da amiodarona. Outro efeito observado é o Jod-Basedow em indivíduos com doença de Graves ou bócio nodular e potencialização da autoimunidade tireóidea.⁸ Esse fenômeno deve-se a uma sobrecarga de iodo, que leva ao funcionamento autônomo da glândula e explica o excesso e a síntese descontrolada dos hormônios tireoidianos.

Nos tecidos periféricos, principalmente fígado, tireoide e rim, a amiodarona inibe a ação da enzima desidase do tipo I, responsável pela conversão periférica do T_4 em T_3 , assim como do T_3 reverso (rT_3) em diiodotironina (T_2). Isso se deve provavelmente a um mecanismo de antagonismo competitivo devido à similaridade de estrutura com o T_4 .²

Também ocorre uma inibição da atividade da enzima desidase do tipo II (DIO2) que atua ao nível hipofisário convertendo T_4 em T_3 . Após a suspensão do medicamento, essa ação inibitória pode persistir por vários meses. Adicionalmente à inibição enzimática, a amiodarona também bloqueia a entrada dos hormônios tireoidianos nos tecidos periféricos⁷. Ambos os mecanismos descritos conduzem a um aumento nas concentrações séricas do T_4 e rT_3 , além da diminuição do T_3 . Entretanto, a maioria dos pacientes permanece clinicamente eutireóidea.²

Em relação aos valores do TSH, as alterações observadas com o uso da amiodarona são tempo e dose-dependentes. O aumento do TSH plasmático inicialmente ocorre em resposta tanto à queda da concentração do T_3 em nível central (pela inibição da desidase do tipo 2) e à ligação do DEA aos receptores intracelulares do T_3 , antagonizando-o.¹²

A citotoxicidade tireoidiana pode ocorrer por ação direta da amiodarona, resultando em tireoidite destrutiva, bem como pelo excesso de iodo presente no fármaco, induzindo fenômenos de apoptose e estresse oxidativo.⁹

Em relação à autoimunidade tireoidiana, os estudos indicam que é improvável que o tratamento com amiodarona propicie o aparecimento de autoanticorpos. Porém, ela

pode precipitar ou agravar a autoimunidade preexistente em indivíduos susceptíveis, uma vez que a maioria dos pacientes que desenvolvem hipotireoidismo induzido pela amiodarona tem títulos positivos de autoanticorpos antitireoidianos antes do tratamento.^{7, 10}

Tabela 3 – Efeitos intrínsecos da amiodarona

<i>Efeitos intrínsecos da amiodarona</i>
Bloquear a entrada dos hormônios tireoidianos nas células
Inibição das desidinases tipo 1 e 2:
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de T4 total e livre • Aumento de T3 reverso • Diminuição de T3 • Aumento de TSH
Diminuição da ligação do T3 ao seu receptor
Citotoxicidade tireoidiana - hipertireoidismo tipo 2

Fonte: Loh (2000, p. 40-133)

Nota: Adaptado pelas autoras

2.4 DISTÚRBIOS DA FUNÇÃO TIREOIDIANA INDUZIDOS POR AMIODARONA

Embora as alterações evidenciadas nas concentrações séricas dos hormônios tireoidianos possam ocorrer, a grande maioria se apresenta clinicamente em eutireoidismo. Entretanto, o uso crônico da droga pode determinar disfunção da glândula, seja o hipotireoidismo, seja a tireotoxicose.⁷

O surgimento de disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona pode estar relacionado a fatores predisponentes, como conteúdo de iodo da dieta, presença de história pessoal e/ou familiar de doença tireoidiana e presença de anticorpos antitireoidianos previamente ao uso da droga.

A tireotoxicose é mais frequente em regiões com ingestão de iodo insuficiente, enquanto o hipotireoidismo é encontrado em áreas com aporte iodado suficiente. A incidência geral de disfunções tireoidianas nos pacientes que usam amiodarona varia de 14% a 18%, sendo a incidência para o hipertireoidismo variando de 5% a

10% e o hipotireoidismo de 10% a 20%⁸. Nos Estados Unidos, os casos de hipotireoidismo são mais prevalentes, comparados aos de tireotoxicose, enquanto na Europa essa correlação é inversa.²

2.4.1 Hipotireoidismo induzido pela amiodarona

O hipotireoidismo induzido pela amiodarona ocorre de forma mais precoce se comparado ao hipertireoidismo, e o seu desenvolvimento independe das doses diárias do fármaco. Observa-se uma associação com idade avançada, sexo feminino e doença tireoidiana autoimune¹². A presença de tireoidite de Hashimoto prévia é um fator de risco estabelecido para a ocorrência do hipotireoidismo.² Esta condição clínica deve-se ao efeito Wolff-Chaikoff.

Adicionalmente, o próprio aporte extra de iodo, somado à presença prévia de autoanticorpos, pode levar a fenômenos de tireoidite destrutiva.

As manifestações clínicas do hipotireoidismo induzido pela amiodarona são ganho de peso, fraqueza, queda de cabelo, pele seca, intolerância ao frio e letargia, sendo esta a mais comum. Esses sinais e sintomas, em sua maioria, são de difícil diagnóstico, uma vez que podem ser atribuídos à patologia cardíaca desses pacientes. Bócio e mixedema são incomuns.⁹

O diagnóstico de hipotireoidismo é geralmente simples. As características laboratoriais incluem elevados níveis de TSH, geralmente acima de 20 mU/l, associados a valores de T₄ livre (T₄L) diminuídos.¹² Contudo, pode-se observar ainda uma forma subclínica da doença, com TSH moderadamente elevado (níveis entre 4,3 mU/L e 20 mU/L) e T₄L normal ou aumentado.⁹

Nos pacientes com hipotireoidismo subclínico, o tratamento com levotiroxina (L-T₄) deverá ser instituído caso os anticorpos antitireoidianos estejam presentes. Em pacientes sintomáticos e com ausência de anticorpos, a reavaliação deverá ocorrer em três meses. Já na ausência de anticorpos e sintomas, o acompanhamento será feito em intervalos frequentes (em seis semanas e posteriormente a cada três meses).⁴

O nível sérico do TSH constitui o teste de primeira linha para o diagnóstico de hipotireoidismo, entretanto é necessário considerar a elevação do TSH que ocorre nos primeiros três meses de terapêutica com amiodarona. Os níveis de T_3 livre (T_3L) não são úteis para o diagnóstico.⁹

Sabe-se, ainda, que os elevados níveis de TSH podem levar ao aumento dos valores de tireoglobulina sérica. Além disso, os anticorpos antitireoglobulina (ATg) e antiperoxidase tireóidea (antiTPO) podem ser dosados. Desse modo, tais marcadores podem ser úteis ao diagnóstico e tratamento.

O tratamento do hipotireoidismo pela amiodarona baseia-se no uso de levotiroxina, a princípio em baixas doses (25mcg a 50mcg) e posteriormente com aumentos graduais.

A interrupção do fármaco traz poucos benefícios. Entretanto, nos pacientes que precisam manter o uso da droga, há necessidade de uma dose superior de levotiroxina se comparada à de outras condições de hipotireoidismo. Doses mais elevadas devem ser consideradas em algumas situações, como obesidade, crianças e adultos jovens, hipotireoidismo grave, pós-cirurgia by-pass jejunoileal e cirrose⁸. Por outro lado, nos pacientes em que é possível suspender a droga, sabe-se que o hipotireoidismo é transitório e pode reverter-se espontaneamente, sendo indicada principalmente nos pacientes sintomáticos⁸. Nesses casos, deve-se reavaliar a necessidade de continuar a terapia ou ajustar a dose em seis a doze meses após o início da reposição.⁹

O TSH é o parâmetro mais importante para monitorar essa terapia², sendo preconizada a sua dosagem a cada quatro ou seis semanas⁸. É indicado manter os níveis de TSH no limite superior da normalidade, principalmente nos pacientes com cardiopatia grave³. Pode-se alcançar o estado eutireóideo de dois a quatro meses após a suspensão da amiodarona⁷. Essa condição é obtida de forma mais precoce por meio da administração de perclorato de potássio (1g/dia), durante dez a trinta dias. Após a normalização dos hormônios tireoidianos, a monitorização laboratorial poderá ser feita a cada seis ou doze meses.⁸

2.4.2 Tireotoxicose induzida por amiodarona

A tireotoxicose, situação potencialmente grave e imprevisível, é mais prevalente em áreas deficientes em iodo, sexo masculino, jovens e em pacientes com patologia tireoidiana prévia, embora possa acometer tecido tireoidiano normal⁷. O seu aparecimento não depende da dose da amiodarona, assim como se observa no hipotireoidismo.

São descritos dois subtipos de tireotoxicose induzida pela amiodarona, que diferem quanto à etiologia, ao prognóstico e ao tratamento.

A tireotoxicose do tipo I ocorre em pacientes com patologia tireoidiana subjacente, tal como bócio nodular autônomo e doença de Graves, e é consequência do fenômeno de Jod Basedow, típico de regiões geográficas com deficiência de iodo dietético¹³

A tireotoxicose do tipo II ocorre em tecido tireoidiano normal, sendo causada por uma destruição tireoidiana direta pela amiodarona ou seus metabólitos (tireoidite subaguda destrutiva). Tal fato resulta em liberação dos hormônios tireoidianos pré-formados para a circulação. Devido a esse processo destrutivo, após o estado de tireotoxicose, pode ser observado um hipotireoidismo transitório.⁹

Vale lembrar que ambas as formas podem estar associadas, sendo difícil distingui-las. A apresentação clínica é semelhante nos dois tipos de hipertireoidismo e pode manifestar-se com perda de peso, sudorese excessiva, hipercinesia, fraqueza muscular, intolerância ao calor, diarreia e queda de cabelo. A oftalmopatia normalmente está ausente, exceto se o hipertireoidismo se desenvolver em um paciente com doença de Graves prévia⁹. O diagnóstico diferencial, portanto, envolve parâmetros clínicos, laboratoriais e imagiológicos.

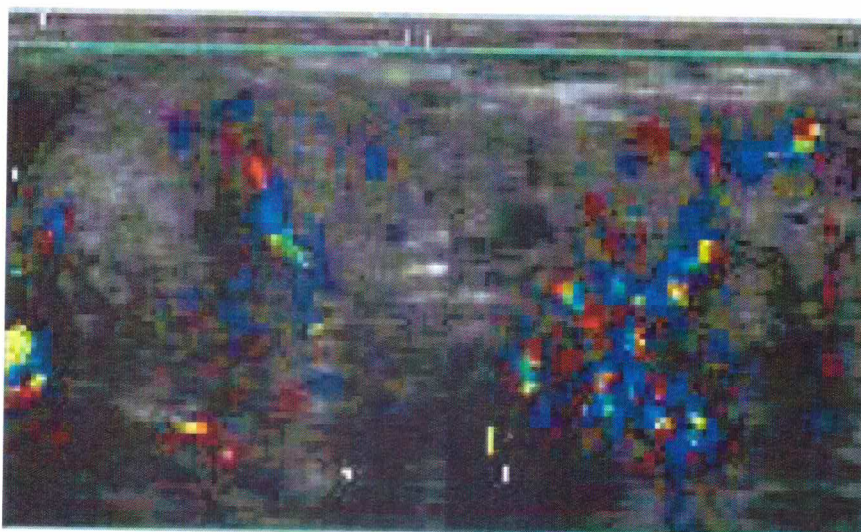
A avaliação deve incluir uma história clínica detalhada e um exame físico para determinar se o paciente tem uma tireoideopatia preexistente, como bócio nodular ou doença de Graves, que sugerem hipertireoidismo do tipo I.⁸

A detecção dos anticorpos antiTPO e de antirreceptores de TSH (TRAb), que geralmente estão ausentes, ajuda a diferenciar os pacientes com patologia prévia da tireoide, sugerindo hipertireoidismo do tipo I.⁷

A ultrassonografia convencional pode auxiliar na detecção de alterações estruturais, como um bócio nodular ou uma glândula aumentada, mas não permite distinguir os tipos de hipertireoidismo.²

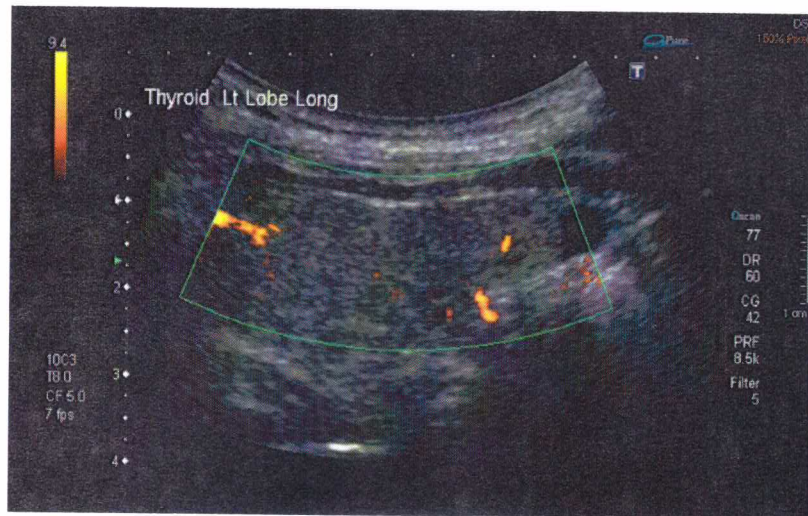
A ultrassonografia com fluxo Doppler em cores é um método barato, de fácil e rápida execução, não invasivo e efetivo na distinção dos dois tipos de hipertireoidismo². A evidência de hipervascularização (Figura 4) é sugestiva de hipertireoidismo do tipo I, enquanto sua ausência (Figura 5) se relaciona com hipertireoidismo do tipo II.³

Figura 4 – Ultrassonografia com Doppler da tireoide evidenciando hipervascularização



Fonte: Garófalo (2013, p. 47-52)

Figura 5 – Ultrassonografia com Doppler da tireoide evidenciando hipovascularização



Fonte: Ahamed; Mathew (2009, p. 319-323)

A realização da cintilografia da tireoide com iodo radioativo (RAIU) pode ajudar a diferenciar os dois tipos de hipertireoidismo. A captação é tipicamente normal ou alta no tipo I; já no tipo II, observa-se uma captação reduzida, pois existe pouca absorção do iodo devido à destruição e aos danos no tecido tireóideo.

A dosagem de interleucina 6 (IL-6) é um bom marcador de destruição do epitélio folicular da tireoide, embora não seja específico. Os níveis encontram-se normais ou levemente elevados no tipo I e significativamente elevados no tipo II.³

É válido ressaltar que nenhum dos métodos diagnósticos propostos de forma isolada é capaz de distinguir os dois tipos de hipertireoidismo, sendo necessária a combinação das diferentes técnicas⁹. As principais características clínicas e laboratoriais para diferenciação entre os tipos de hipertireoidismo estão resumidas na Tabela 4.

Tabela 4 – Diagnóstico diferencial das formas de tireotoxicose induzidas pela amiodarona

Características	TIPO I	TIPO II
Patologia da tireoide prévia	Sim	Não
Bócio nodular ou difuso	Frequentemente presente	Usualmente ausente
Anticorpos antitireoidianos	Frequentemente presentes	Ausentes
Captação de iodo radioativo	Baixa, normal ou elevada	Baixa/suprimida
IL-6 sérica	Elevada, discretamente	Bastante elevada
Ultrassom com Doppler	Sinais de hiperfluxo	Sinais de hipofluxo
Ecografia de tireoide	Bócio (difuso ou nodular)	Normal

Fonte: Pavan; Jesus; Maciel (2004, p. 176-182)

Nota: Adaptado pelas autoras

O tratamento do hipertireoidismo induzido pela amiodarona é um desafio, não sendo unânime entre os profissionais de saúde. A opção mais controversa no tratamento consiste na suspensão, ou não, da amiodarona. Nos casos em que é possível a sua interrupção, a substituição por outro fármaco é uma condição aceitável. Porém, a suspensão não se acompanha de efeitos imediatos devido à meia vida longa da droga. Além disso, a amiodarona e seus metabólitos têm ações que paradoxalmente protegem os pacientes de alguns efeitos da tireotoxicose por bloquearem receptores adrenérgicos. Após a retirada do fármaco, pode-se observar agravamento dos sintomas da tireotoxicose e piora da função cardíaca¹². Portanto, é mais seguro manter a terapêutica com amiodarona e tratar a tireotoxicose adequadamente.¹²

Em geral, nas formas leves de hipertireoidismo, 20% dos casos possuem uma remissão espontânea⁷. Contudo, na maioria das vezes, o tratamento é necessário já que os hormônios tireoidianos são deletérios sobre a doença cardíaca de base dos pacientes.

No hipertireoidismo do tipo I, o objetivo principal é inibir a síntese dos hormônios tireoidianos. As tionamidas são fármacos de eleição por bloquearem a síntese hormonal⁸, além de inibirem periféricamente a enzima desiodinase, efeito observado apenas no propiltiouracil (PTU)¹². Habitualmente são usadas em doses maiores (metimazol 40-60mg/dia ou propiltiouracil 600-800mg/dia)⁷, pois o excesso de iodo na glândula tireoide, proveniente da ingestão de amiodarona, confere resistência à

ação das tionamidas. A dose é gradualmente diminuída para valores mais baixos de manutenção.¹³

O fármaco usado como primeira linha é o metimazol, devido à possibilidade de ingesta única diária (meia vida maior que o propiltiouracil), normalização mais rápida dos níveis hormonais e menor incidência de efeitos colaterais (manifestações cutâneas, gastrointestinais, artralgia, agranulocitose, hepatotoxicidade e vasculite). Pela chance de ocorrência de supressão medular, os pacientes devem ser orientados quanto aos sinais de alerta, como febre, dor de garganta e úlceras em cavidades orais. Os efeitos secundários relacionados ao metimazol são dose dependente, enquanto o propiltiouracil não depende da dose. Prefere-se o início terapêutico com propiltiouracil em casos de gestação no primeiro trimestre, devido ao risco de má-formação fetal com o uso do metimazol.⁸

Adjuvante a essa terapia, pode-se utilizar o perclorato de potássio (1g/dia), que é capaz de inibir a captação de iodo, melhorando a eficácia das tionamidas. Doses superiores a 1g/dia estão associadas à ocorrência de agranulocitose e anemia aplástica⁷. A interrupção da administração do perclorato de potássio deve ocorrer quando o eutireoidismo for alcançado, geralmente após seis semanas.⁸

O carbonato de lítio (900mg-1350mg/dia), por possuir ação na redução da síntese e secreção hormonal, pode ser uma alternativa em casos mais graves ou refratários ao tratamento inicial⁷, podendo ser associado às tionamidas.

No tratamento do hipertireoidismo do tipo II, as tionamidas e o perclorato de potássio não estão indicados, pois se trata de uma tireoidite destrutiva. Há preferência, portanto, pelo uso dos corticoides devido a seus efeitos anti-inflamatórios, estabilizadores de membrana e inibição da conversão periférica de T_4 em T_3 ². Diferentes tipos de corticoide podem ser usados, como prednisona (15mg-80mg ao dia) e dexametasona (3mg-6mg ao dia)⁷ por dois a três meses¹⁴. Outra opção, ainda com evidências limitadas, é o carbonato de lítio, que é capaz de inibir a síntese dos hormônios tireoidianos, reduzindo a sua secreção.¹⁰

A plasmaférese pode ser utilizada com intuito de diminuir os níveis de hormônios tireoidianos séricos², porém tem um efeito apenas temporário. É uma técnica pouco disponível, com custos elevados; por isso, é pouco utilizada na prática clínica.¹⁰

O tratamento com iodo radioativo (¹³¹I) geralmente não é possível devido à captação suprimida ou baixa desse isótopo; entretanto, pode ser utilizado no tratamento definitivo nos poucos pacientes com evidência de captação alta (RAIU alto).¹⁵

A tireoidectomia total é uma opção indicada no tratamento definitivo de ambas as formas de tireotoxicose¹², nas seguintes situações: pacientes resistentes à terapêutica inicial; reações adversas ao tratamento; pacientes com sintomas graves; na impossibilidade de suspender a amiodarona e em casos de deterioração da função cardíaca⁹. Deve ser feito um controle da tireotoxicose antes da cirurgia por meio do uso do ácido iopanoico. Tal fato está associado à redução dos riscos cirúrgicos dos pacientes cardiopatas¹⁶, porém essa droga não está mais disponível em nosso meio.⁷

É importante ressaltar que os tipos I e II do hipertireoidismo podem estar associados, forma conhecida como tireotoxicose do tipo III ou mista. O tratamento proposto nesse caso é a combinação de metimazol, perclorato de potássio e corticoide. Este é o esquema terapêutico mais benéfico.¹⁶

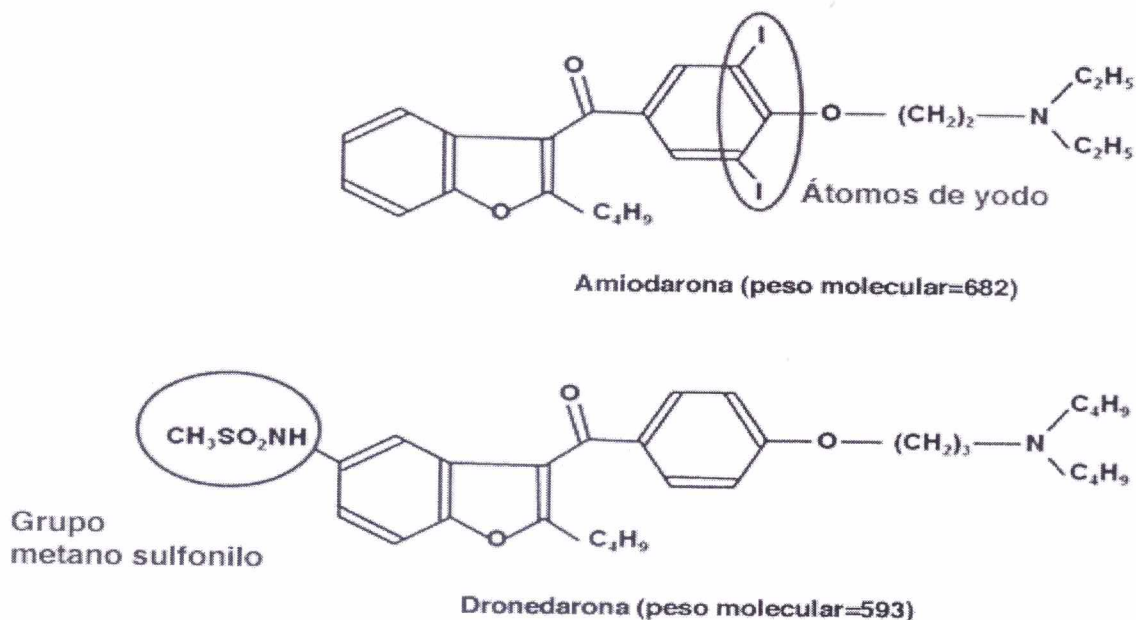
2.5 DRONEDARONA

A dronedarona é um derivado benzofurânico, com estrutura química e perfil eletrofarmacológico semelhantes à amiodarona, diferindo apenas na ausência de iodo, que foi substituído por um grupo sulfonil-metano. Tal fato reduz sua toxicidade e torna o composto menos lipofílico, com consequente diminuição da sua meia vida e do acúmulo em tecidos periféricos. A dose utilizada é 400mg por via oral, duas vezes ao dia.

As suas principais indicações incluem fibrilação ou *flutter* atriais persistentes ou paroxísticos em ritmo sinusal ou com potencial de serem cardiovertidos⁸. Entretanto,

devido à ausência de estudos bem definidos, essa droga ainda não pode ser utilizada em paciente com taquicardia ou fibrilação ventricular, e os riscos e benefícios desse fármaco na prática clínica permanecem duvidosos.⁷

Figura 6 – Comparação entre as estruturas químicas da amiodarona e dronedarona



Fonte: Fibrilacion auricular *online*. Disponível em:
<<http://www.fibrilacionauricularonline.es/default.aspx?idPage=4134>>. Acesso em: 19 mar. 2014.

2.6 MONITORIZAÇÃO DA FUNÇÃO TIREOIDIANA NO USO DA AMIODARONA

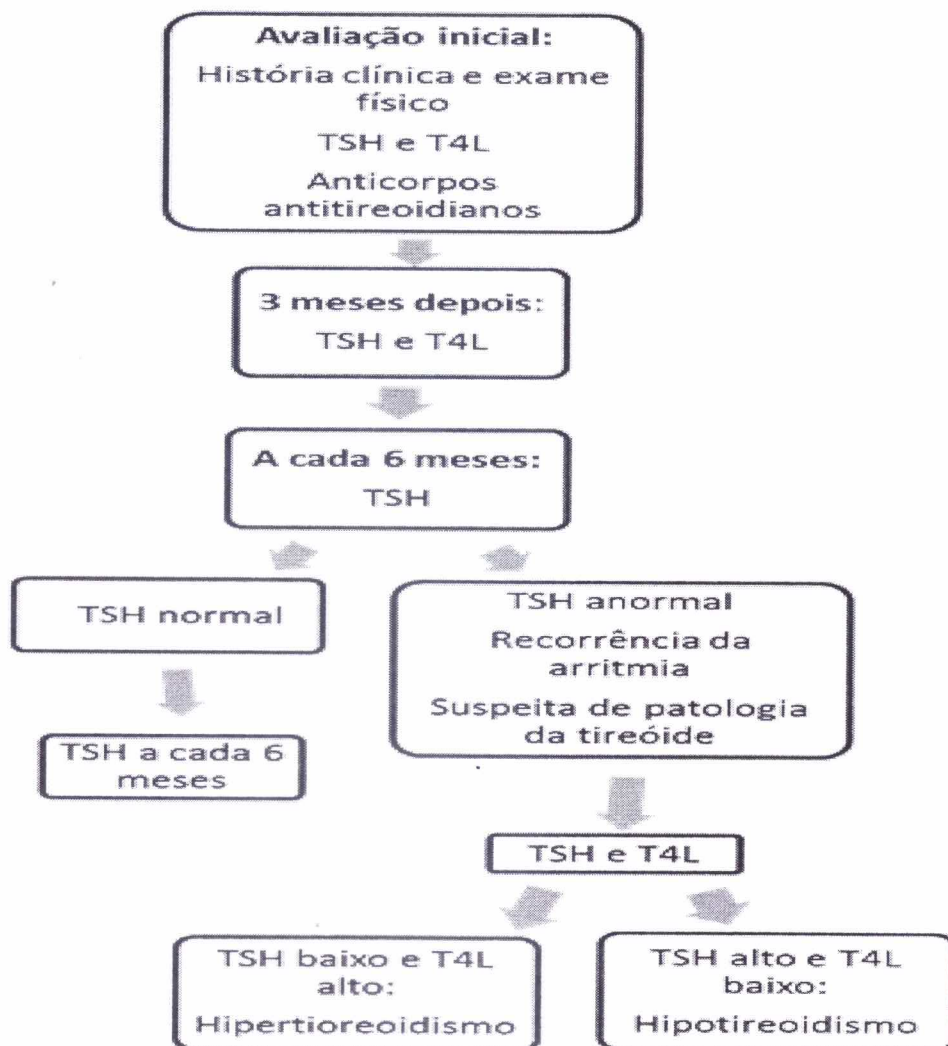
A avaliação clínica e laboratorial da função tireoideana deverá ser realizada antes, durante e após o uso da amiodarona. Esse cuidado é necessário principalmente pelas frequentes alterações tireoideanas observadas nesse grupo de pacientes, além da possibilidade de ocorrer um agravamento da função cardíaca prévia.

A avaliação inicial é composta por uma anamnese detalhada, além de exame físico que inclui a palpação da glândula tireoide. Essa triagem visa ao rastreamento dos pacientes com maior risco de desenvolvimento de patologias tireoideanas. A presença de bócio nodular difuso aponta uma maior predisposição ao hipertireoidismo, assim como a presença de anticorpo antiTPO está associada à ocorrência de hipotireoidismo.¹⁰

Outro cuidado inicial é a dosagem de TSH, T₄L e anticorpos antiTPO. Vale lembrar que a função tireoidiana deve ser avaliada a cada seis meses ou na presença de alterações clínicas que se desenvolvam no decorrer do tratamento¹². Além disso, o rastreamento deverá ser prolongado mesmo após a retirada do fármaco, devido a sua meia vida longa.⁹ Nos pacientes com maior predisposição às alterações da glândula, o intervalo de investigação deve ser individualizado e criterioso.⁹

Considera-se a dosagem do TSH como o melhor teste de monitoramento da função tireoidiana, apesar de que pacientes eutireóides em uso da amiodarona podem apresentar níveis de TSH reduzidos.¹⁰ O manejo e a monitorização da função tireoidiana estão resumidos na Figura 7.

Figura 7 – Monitorização da função tireoidiana em vigência do uso da amiodarona



3 MÉTODO

Este trabalho constitui um estudo descritivo, tipo revisão bibliográfica descritiva, na qual foram consultadas as seguintes bases de dados: MEDLINE, SCIELO, LILACS-BIREME e COCHRANE com literatura nacional e internacional. Foram selecionados artigos publicados nos últimos quinze anos, abordando as disfunções tireoidianas relacionadas ao uso de amiodarona.

Para cada base de dados citadas acima, foi utilizada a terminologia dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para obtenção das seguintes palavras-chave: Amiodarona. Tireoide. Hipotireoidismo. Hipertireoidismo.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais, artigos de revisão completos e editoriais escritos nas línguas inglesa e portuguesa, sendo selecionados de acordo com relevância no período de 1998 a 2013.

4 DISCUSSÃO

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

Das disfunções tireoidianas, o hipotireoidismo é o mais comum. Ele é mais prevalente nas mulheres, nos idosos e em doentes com história prévia de tireoidite de Hashimoto. O hipertireoidismo é mais frequente no sexo masculino e em idades mais jovens. A história de antecedente de doença de Graves ou bócio nodular é fator de risco para a tireotoxicose do tipo I, cujo hipertireoidismo é induzido pela liberação de iodo da amiodarona (fenômeno de Jod-Basedow). A tireotoxicose do tipo II ocorre em doentes sem doença tireoidiana conhecida e é devida à destruição do epitélio folicular, com liberação dos hormônios tireoidianos para a circulação. Quando os tipos I e II coexistem, denomina-se hipertireoidismo do tipo III ou misto.

Clinicamente, a tireotoxicose pode-se desenvolver de forma súbita e deve ser suspeitada se há agravamento da cardiopatia de base, exacerbação ou surgimento de taquicardia ou de fibrilação atrial previamente controladas pelo tratamento com amiodarona. Deve ser considerada em doentes que desenvolvam, de forma inexplicável, perda ponderal, fraqueza muscular, intolerância ao calor, tremores e palpitações. No entanto os pacientes estão, na maioria das vezes, assintomáticos e o diagnóstico torna-se difícil, pois as manifestações de hipertireoidismo podem estar mascaradas pela ação antiadrenérgica da amiodarona e pelo seu efeito inibidor da conversão de T_4 em T_3 .

Quanto ao hipotireoidismo, a clínica normalmente é vaga e não difere das outras causas de hipotireoidismo. Pode apresentar fadiga, intolerância ao frio, pele seca e bradicardia.

Portanto, é essencial avaliar cuidadosamente os pacientes antes e ao longo da terapia com amiodarona. Recomenda-se a análise criteriosa da glândula tireoide e a determinação dos valores basais de TSH, T₄L e antiTPO. Os níveis séricos de TSH e T₄L devem ser medidos após três meses de terapia e, posteriormente, a cada seis meses. A deterioração da função cardíaca implica a suspeita de disfunção tireoidiana associada, mesmo na ausência de sintomas clássicos.¹⁶

5 CONCLUSÃO

Amiodarona induz alterações nos testes de função da tireoide que são, em grande parte, explicáveis pelo excesso de iodeto e inibição da atividade da desidase. Disfunção da tireoide clinicamente relevante não é rara durante a terapia com amiodarona, mas requer diagnóstico e tratamento cuidadoso. O diagnóstico e o tratamento da tireotoxicose são provavelmente mais bem supervisionados por um endocrinologista especializado.

O controle do hipotireoidismo pode ser alcançado simplesmente pela adição de L-T₄ ao regime terapêutico, de preferência depois de uma avaliação inicial por um endocrinologista. A frequência com que a amiodarona provoca disfunções tireoidianas, bem como outras complicações, serve para enfatizar a necessidade de acompanhamento cardiológico. Deve-se incluir a dosagem de TSH tanto previamente à introdução da amiodarona, quanto medidas seriadas em longo prazo pelo médico cardiologista.

REFERÊNCIAS

E

1. TONI, M. et al. Transtornos tireoideos por amiodarona. **Anales Del Sistema Sanitário de Navarra**, Navarra, v. 32, n. 3, p. 363-370. 2009.
2. CAMPOS, M.V. Efeitos da amiodarona na tireóide: aspectos actuais. **Acta Médica Portuguesa**, Coimbra, v. 17, p. 241-246. 2004.
3. PAVAN, R.; JESUS, A. M. X; MACIEL, L. M. Z. A amiodarona e a tireoide. **Arquivos brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v. 48, n. 1, p. 176-182. Fev. 2004.
4. LOH, K. C. Amiodarone – induced thyroid disorders: a clinical review. **Postgraduate Med J**, v. 76, p. 40-133. 2000.
5. GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
6. SIDDOWNAY, L. A. Amiodarone: Guidelines for Use and Monitoring. **American Family Physician**, Pennsylvania, v. 68, n. 11, p. 2189-2196, dez. 2003.
7. DIAS, J. C. R.; SENGER, M. H. Tireóide e amiodarona: “A vítima e seu algoz” Implicações do antiarrítmico nas disfunções tireoidianas. **Rev. Fac. Ciênc. Méd.** Sorocaba, v. 13, n. 1, p. 4-8, fev. 2011.
8. MARQUES, P.; BUGALHO, M. J. Disfunção tireóidea induzida pela amiodarona. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, Lisboa, v. 2, p. 31-41, 2011.
9. LOPES, Z. M. T. C. **Patologia da tireoide associada ao consumo de amiodarona**. 2013. 40 f. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Medicina, Universidade da Beira do Interior, Covilhã, 2013.
10. MARTINO, E. et al. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. **Endocrine Reviews**, Pisa, v. 22, n. 2, p. 240-254, abr. 2001.
11. PORSCHE, R.; BRENNER, Z. R. Amiodarone – Induced Thyroid Dysfunction. **American Association of Critical Care Nurse**, New York, v. 26, n. 3, p. 34-42, jun. 2006.

IA:

12. NEWMAN, C. M. Amiodarone and the thyroid: a practical guide to the management of thyroid dysfunction induced by amiodarone therapy. **Heart**, London, v. 79, p. 121-127, 1998.
13. TSANG, W.; HOULDEN, R. L. Amiodarone – induced thyrotoxicosis: a review. **Can J Cardiol**, Ontario, v. 25, n. 7, p. 421-424, jul. 2009.
14. AHAMED, S.; MATHEW, A. A Case of Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis: A diagnostic and therapeutic dilemma. **SQU Med J**, Armidale, v. 9, n. 3, p. 319-323, dez. 2009.
15. CARDENAS, G. A.; CABRAL, J. M.; LESLIE, C. A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Diagnostic and therapeutic strategies. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, Flórida, v. 70, n. 7, p. 624-631, jul. 2003.
16. LIMA, J. et al. Disfunção tireóidea e amiodarona. **Arq Bras Endocrinol Metab**, Coimbra, v. 57, n. 1, p. 71-78, 2013.