

Disfunção Tiroideia Induzida pela Amiodarona

Thyroid Dysfunction Amiodarone-Induced

Pedro Marques¹, Maria João Bugalho²

¹ Interno do Internato Complementar de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Serviço de Endocrinologia do IPO Lisboa

² Assistente Graduada de Endocrinologia do IPO de Lisboa, Professora Auxiliar Convivada da Faculdade de Ciências Médicas de Lisboa

Correspondência: Pedro Marques › Serviço de Endocrinologia do IPO Lisboa › Rua Professor Lima Basto › 1099-023 LISBOA › pedro.miguel.sousa.marques@gmail.com

RESUMO

A amiodarona é um anti-arrítmico frequentemente usado para tratar taquidisritmias cardíacas. No entanto, tem efeitos laterais em vários órgãos e em particular na tiróide. Os efeitos sobre a função tiroideia podem ser induzidos pelo seu conteúdo em iodo ou intrínsecos ao fármaco.

A maioria dos doentes sob amiodarona permanecem eutiroideus, mas 14-18% podem desenvolver disfunção tiroideia. O hipotiroidismo é mais frequente em áreas onde o aporte iodado é suficiente, enquanto o hipertiroidismo é mais habitual em áreas com carência iodada. Outros factores como o sexo, idade e existência de doença tiroideia prévia podem influenciar as manifestações clínicas. A disfunção tiroideia da amiodarona é multifactorial. A falência do escape ao efeito Wolff-Chaikoff responde pelo quadro de hipotiroidismo; o quadro de tireotoxicose ocorre por síntese aumentada das hormonas tiroideias (tipo 1) ou destruição tiroideia (tipo2).

O diagnóstico, sugerido pela clínica, é estabelecido laboratorialmente. No contexto de hipotiroidismo, o tratamento será de substituição com levotiroxina. Na situação de tireotoxicose, impõe-se o diagnóstico diferencial entre tipo 1 e 2. No tipo 1 a terapêutica envolve tionamidas, associando ou não perclorato de potássio e/ou carbonato de lítio; já no tipo 2 a terapêutica implica glicocorticóides. Nos tipos mistos, pode justificar-se a terapêutica combinada. Casos refractários ou urgentes podem implicar terapêuticas como plasmaferese ou tireoidectomia.

A suspensão da amiodarona deve ser ponderada sempre que possível e baseada em critérios cardiológicos. A dronedarona, já aprovada pela FDA, poderá constituir uma promissora alternativa à amiodarona.

PALAVRAS-CHAVE

Amiodarona; Dronedarona; Hipertiroidismo; Hipotiroidismo.

ABSTRACT

Amiodarone is an efficient anti-arrhythmic frequently used to treat cardiac arrhythmias. However, it has adverse effects in many organs in particular in thyroid. The effects on thyroid function can be divided in: iodine-induced and drug-intrinsic.

Most of the patients under amiodarone remain euthyroid, but 14-18% can develop thyroid dysfunction. Hypothyroidism is more frequent in iodine-sufficient areas, while hyperthyroidism is more

habitual in iodine-deficient regions. Other factors like gender, age and underlying thyroid disease can influence clinical manifestations. Thyroid dysfunction amiodarone-induced is multifactorial. The failure to escape from Wolff-Chaikoff effect responds for hypothyroidism; hyperthyroidism occurs due to increased synthesis of thyroid hormones (type 1) or thyroid destruction (type 2).

The diagnosis, suggested by clinical manifestations, is definitively established by laboratory tests. In hypothyroidism, the treatment involves levothyroxine. In thyrotoxicosis at first instance is essential to distinguish between type 1 or 2. In type 1 the treatment includes thionamides, with or without, potassium perchlorate and/or lithium carbonate; in type 2 the therapy involves glucocorticoids. In mixed forms combined therapy can be justified. Refractory or urgent cases can justify therapies like plasmapheresis or thyroidectomy.

The interruption of amiodarone should be considered whenever possible, decision based on cardiologic criteria. Dronedarone, already approved by FDA, appears as a promising alternative for amiodarone.

KEYWORDS

Amiodarone; Dronedarone; Hyperthyroidism; Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um fármaco anti-arrítmico da classe III segundo a classificação de Vaughan-Williams, embora apresente actividade de outras classes^{1,2}. Frequentemente usada na clínica para tratar taquidisritmias cardíacas, tem um espectro alargado de indicações e é considerada o anti-arrítmico mais eficaz, com baixo risco pró-arrítmico. Não obstante, associa-se a efeitos secundários graves em vários órgãos incluindo a tiróide³.

O objectivo do presente artigo é rever os principais aspectos relacionados com a disfunção tiroideia induzida pela amiodarona. A revisão será orientada para responder a questões que se colocam na prática clínica, tais como: Quando suspeitar de disfunção tiroideia induzida pela amiodarona? Quando e como tratar? A suspensão da amiodarona é mandatória em todos os casos? Neste artigo apresenta-se ainda uma promissora alternativa à amiodarona, a dronedarona.

AMIODARONA

Apresenta um espectro alargado de indicações, mas é especialmente benéfica na

fibrilhação auricular com disfunção ventricular, taquidisritmias ventriculares agudas sustentadas, profilaxia de arritmias pós-cirurgia cardíaca, em doentes com cardio-desfibriladores implantados em choque sintomático e como adjuvante na cardioversão elétrica de taquidisritmias supra-ventriculares^{3,4}.

Trata-se de um derivado benzofurânico estruturalmente semelhante às hormonas tiroideias, cuja composição inclui cerca de 37% de iodo inorgânico. A metabolização de uma dose diária de amiodarona entre 100-600 mg, traduz-se na libertação para a circulação de 3,5-21 mg de iodo inorgânico, muito superior às necessidades iodadas diárias (cerca de 100-150 µg)². Administrada oralmente, é absorvida lentamente, é muito lipofílica e tem baixa biodisponibilidade (≈40%), atingindo concentrações tecidulares altas (fígado > tecido adiposo > pulmão > rim > coração > músculo > tiróide > cérebro) ficando nestes armazenada. Este aspecto condiciona uma semi-vida longa (≈100 dias); níveis de amiodarona podem permanecer elevados até 9 meses após sua interrupção. É metabolizada no fígado em desetilamiodarona e eliminada preferencialmente pela bÍlis e fezes. Atravessa a placen-

ta e é secretada no leite materno durante a amamentação, constituindo risco de disfunção tiroideia fetal ou no recém-nascido^{2,5,6}.

A amiodarona pode afectar diferentes órgãos ou sistemas por mecanismos mais ou menos bem esclarecidos, com incidências variáveis dependendo das séries. Relativamente à toxicidade multi-sistémica da amiodarona, Martino *et al* apontaram: micro depósitos na córnea (100%), sintomas GI como anorexia e náuseas (80%), foto sensibilidade e descoloração cutânea (55-75%), sintomas neurológicos como ataxia, tremor, neuropatia periférica (48%), alteração da função hepática (25%), disfunção tiroideia (14-18%), pneumopatia/pneumonite intersticial (10-13%), epididimite (11%), disfunção cardíaca como bloqueio cardíaco ou bradicardia sinusal (2-3%) e raramente ginecomastia⁶.

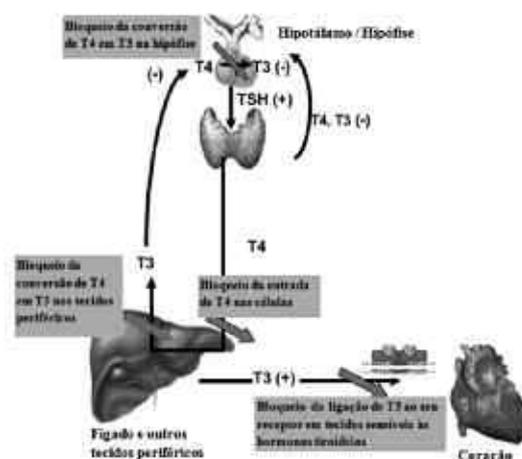
AMIODARONA E A FUNÇÃO TIROIDEIA

A compreensão dos efeitos da amiodarona sobre a função tiroideia implica o conhecimento da síntese e acção das hormonas tiroideias⁷. Os efeitos da amiodarona na função tiroideia podem ser devidos ao seu conteúdo em iodo e/ou efeitos intrínsecos do fármaco⁸. Quanto aos efeitos induzidos pelo iodo destacam-se: 1) falência de escape ao efeito Wolff-Chaikoff* em doentes com tiroidite auto-imune; 2) potenciação da autoimunidade tiroideia, acelerando doença tiroideia subjacente; 3) síntese aumentada e desregulada das hormonas tiroideias (efeito de Jod-Basedow) em indivíduos com doença de Graves (DG) ou bócio nodular⁸. Dos efeitos intrínsecos da amiodarona salienta-se: 1) bloqueio da captação celular das hormonas tiroideias; 2) inibição das desidases; 3) diminuição da ligação de T3 ao seu receptor; 4) citotoxicidade tiroideia directa⁸.

Em doentes sob amiodarona, o aporte excessivo de iodo pode condicionar altera-

ções no metabolismo das hormonas tiroideias: agudas (≤ 3 meses) ou crónicas (> 3 meses)^{8,9,10}. As alterações agudas, por vezes notórias após alguns dias, incluem: diminuição dos níveis de T3 e aumento da T4 total e T4 livre e aumento da T3 reversa. Os níveis de TSH encontram-se também elevados devido à captação diminuída da T4 para o interior da célula, inibição das desidases e antagonização dos receptores nucleares de T3 hipofisários com diminuição da expressão de alguns genes (Figura 1)⁸.

FIGURA 1: Mecanismos através dos quais a amiodarona afecta a função tiroideia



Adaptado de: Basaria S, Cooper D. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118: 706-714

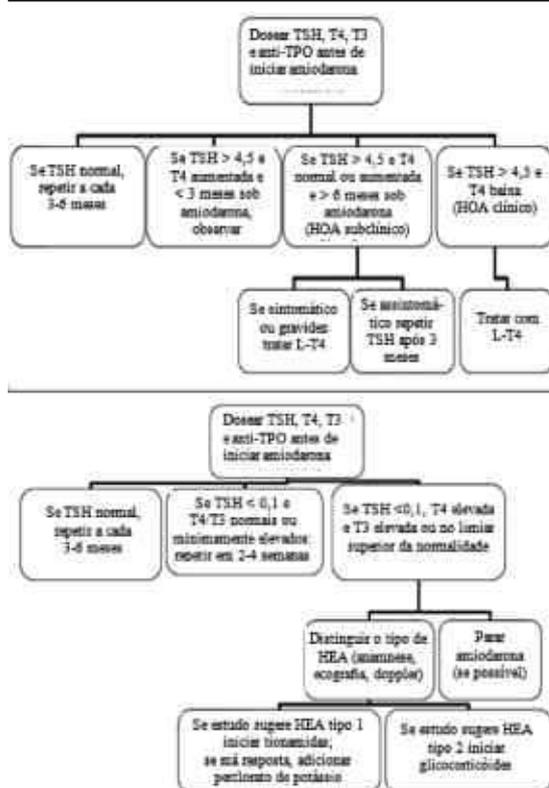
Após 3 meses de terapêutica com amiodarona, atinge-se um estadio com algumas alterações que permanecem indefinidamente: T4 livre normal ou aumentada e T3 diminuída. No entanto, a TSH tende a normalizar após 12 semanas pois ocorre escape ao efeito Wolff-Chaikoff, com normalização do retrocontrolo negativo sobre a secreção de TSH^{8,9}. O iodo, substrato para síntese de hormonas tiroideias, é transportado para dentro das células foliculares onde é organizado. Este processo é auto-regulado para evitar que uma sobrecarga iodada desencadeie hipertiroidismo. Em situação de excesso iodado, a síntese de hormonas tiroideias é inibida, processo conhecido pelo efeito de Wolff-Chaikoff, transitório e seguido de

* O efeito de Wolff-Chaikoff consiste na inibição da síntese hormonal tiroideia quando há aumento do aporte iodado; se há incapacidade de escape a este efeito, verifica-se evolução para hipotiroidismo.

mecanismo de escape. Em casos de doença auto-imune da tiróide, há muitas vezes defeitos nesta auto-regulação com falência do mecanismo de escape^{8,9}.

Apesar destas alterações a maioria dos doentes permanece eutiroideus⁸. Não existem *guidelines* embora alguns autores recomendem vigilância tiroideia em doentes sob amiodarona (Figura 2)^{5,8}.

FIGURA 2: Monitorização dos doentes sob amiodarona



Adaptado de: Basaria S, Cooper D. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med.* 2005; 118: 706-714

EPIDEMIOLOGIA DA DISFUNÇÃO TIROIDEIA INDUZIDA PELA AMIODARONA

A incidência do hipotireoidismo induzido pela amiodarona (HOA) e do hipertireoidismo induzido pela amiodarona (HEA) é variável na literatura por várias razões: inclusão só dos casos de disfunção tiroideia clínica ou também dos casos subclínicos, variação nos valores de referência, variações geográficas no aporte iodado, duração

do tratamento sob amiodarona¹¹.

A incidência da disfunção tiroideia induzida pela amiodarona situa-se entre 14-18%. O tipo de disfunção depende muito das séries, população estudada e do tipo de aporte de iodo, mas de uma forma geral, a incidência do HOA é de 10-20% e do HEA varia entre 5-10%⁷.

Sumariando uma série de estudos prospectivos em diversos países incluindo doentes sob amiodarona durante 4 anos e meio, foram apontados os números percentuais, respectivamente, para aportes de iodo elevado/intermédio/baixo: HOA - 13,2/5,7/6,4; HEA - 1,7/7,9/11,9. Assim, HOA ocorre mais frequentemente em áreas com aporte de iodo normal ou excessivo, enquanto que o HEA é mais frequente em populações com aporte insuficiente de iodo^{6,11}.

Verifica-se uma relativa predominância do sexo feminino no HOA (relação 1,5:1), enquanto que o HEA afecta mais frequentemente o sexo masculino (3:1)⁶.

HIPOTIROIDISMO INDUZIDO PELA AMIODARONA

FACTORES DE RISCO

Os factores que conferem susceptibilidade ao desenvolvimento do HOA: aporte iodado suficiente ou excessivo; sexo feminino; existência de tiroidite auto-imune ou anticorpos antitiroideus, sobretudo anticorpos anti-TPO; níveis de TSH altos previamente ao início de amiodarona⁸. São ainda sensíveis ao iodo, doentes com reserva tiroideia diminuída como acontece após terapêutica com iodo radioactivo ou cirurgia tiroideia subtotal¹². Não há associação entre a dose diária ou doses cumulativas de amiodarona e desenvolvimento de HOA⁵.

PATOGÉNESE

O excesso de aporte iodado pode resultar na inibição da síntese de hormonas tiroideias através do fenómeno Wolff-Chaikoff.

Quando, ao contrário do que habitualmente acontece, há falência do escape a este mecanismo pode evoluir-se para HOA. Por outro lado, libertação de auto-antígenos da tireóide lesada pela amiodarona potencia os fenómenos auto-imunes¹³.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Não há diferenças entre o HOA e hipotiroidismo decorrente de outras causas. Os sintomas habitualmente são vagos e o diagnóstico raramente é clínico. O quadro pode incluir pele seca, letargia, intolerância ao frio, dificuldades de concentração, entre outros^{8,14}.

DIAGNÓSTICO

Aumento da TSH com diminuição de T4 confirma o diagnóstico; T4 pode eventualmente ser normal (hipotiroidismo subclínico). HOA ocorre tipicamente entre o 6°-12° mês sob amiodarona^{7,8,15}. Anticorpos anti-tiroideus devem também ser doseados (sobretudo anti-TPO), pois são marcadores de doença auto-imune tiroideia^{16,17}.

TRATAMENTO

O tratamento do HOA habitualmente não coloca dificuldades. A interrupção da amiodarona deve ser ponderada com base em critérios cardiológicos, podendo não ter benefícios imediatos devido à sua longa semi-vida e deposição no tecido adiposo. Se sob o ponto de vista cardiológico puder ser suspensa, por vezes o HOA reverte espontaneamente e o início de terapêutica com levotiroxina pode ser adiado. Se o doente estiver sintomático deve iniciar levotiroxina^{7,8,18}.

A terapêutica envolve a levotiroxina sódica oral (L-T4) e o objectivo é alcançar o eutiroidismo e tratar sintomas⁷. Tem semi-vida de uma semana mantendo níveis plasmáticos estáveis; como tal, pode ser administrada uma vez por dia, em jejum e separadamente de alguns fármacos (como colestiramina, hidróxido de alumínio, sucralfato, inibidores da bomba de protões, entre outros). Tipicamente, 70-80% da dose oral

administrada é absorvida pelo tracto gastrointestinal, principalmente no íleo^{14,19}.

Deve ser iniciada em pequenas doses, habitualmente 25-50 µg/dia ou até mesmo 12,5 µg/dia (particularmente importante em idosos com maior risco de cardiopatia/arritmias). A monitorização terapêutica é feita através do doseamento periódico de TSH (4-6 semanas). O valor de TSH deve situar-se preferencialmente na metade superior do intervalo da normalidade^{5,8}. Após estabelecer o eutiroidismo, a monitorização laboratorial passará a ser feita a intervalos maiores (6-12 meses)^{5,8}.

Quando a opção é manter a amiodarona, doses mais elevadas de levotiroxina são habitualmente necessárias, possivelmente como resultado da diminuição de T3 intrahipofisária decorrente da inibição das desidases tipo 2⁸. Doses mais elevadas são também necessárias noutras situações: obesidade; crianças e adultos jovens; hipotiroidismo grave; pós-cirurgia *bypass* jejunoileal; cirrose; fármacos que interfiram negativamente com a absorção como ferro, sucralfato ou inibidores da bomba de protões; terapêutica hormonal de substituição pós-menopausa; gravidez; síndrome nefrótica. Uma importante interacção prende-se com a anticoagulação oral, que muitos destes doentes fazem. A L-T4 potencia o efeito anticoagulante, implicando assim monitorização mais apertada do INR^{14,19,20}.

Doentes com hipotiroidismo subclínico têm risco aumentado de se tornarem hipotiroideus, sobretudo quando têm anticorpos anti-tiroideus positivos, pelo que devem ser monitorizados mais frequentemente, através do doseamento de TSH e T4 livre, e em certas situações tratados^{5,15,18,21}.

HIPERTIROIDISMO INDUZIDO PELA AMIODARONA

FACTORES DE RISCO

Dos factores de risco relacionados com o HEA destacam-se: ingestão iodada insufi-

ciente⁵; género masculino (3:1)⁶; existência prévia de patologia tiroideia nomeadamente bócio nodular/difuso ou DG. Não há relação entre a dose diária ou doses cumulativas de amiodarona e o desenvolvimento de HEA, normalmente imprevisível e em qualquer altura durante a terapêutica com amiodarona, ou até vários meses após a sua interrupção^{5,7}.

PATOGÉNESE

HEA envolve 2 tipos com mecanismos patogénicos e tratamentos diferentes^{22,23}.

HEA tipo 1: ocorre por aumento da síntese e libertação sérica de hormonas tiroideias decorrente do excesso iodado (fenómeno de Jod-Basedow), e desenvolve-se predominantemente se houver doença tiroideia prévia (bócio nodular ou difuso e DG). Tipicamente em regiões geográficas com défice de ingestão de iodo na alimentação. Início mais insidioso⁵.

HEA tipo 2: causado por destruição directa tiroideia pela amiodarona ou seus metabolitos, com libertação das hormonas tiroideias para a circulação, afectando predominantemente indivíduos com tiróide normal. O início é abrupto, difícil de prever. A fase de tirotoxicose pode dar lugar a um estadio de hipotiroidismo, habitualmente transitório, excepto se houver doença autoimune subjacente⁵. A histopatologia nestes casos é variável em função da fase (inflamação/fibrose)^{5,24}.

Fala-se em tipo “misto” (tipo 3), mais difícil de identificar, quando os tipos 1 e 2 coexistem. A ausência de resposta ao tratamento e eventual agravamento^{7,25}, em casos considerados como tipo 1, sugere a possibilidade de se tratar de uma forma mista.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A apresentação clínica dos 2 tipos de HEA é similar e pode incluir alguma da sintomatologia clássica do hipertiroidismo^{26,27,28}. Muitos doentes, sobretudo os idosos, encontram-se assintomáticos à altura

do diagnóstico laboratorial devido aos efeitos anti-adrenérgicos da amiodarona (bloqueio dos receptores beta-adrenérgicos e diminuição da sua expressão), e consequente ausência de sintomas adrenérgicos; noutros são evidentes apenas sintomas do foro cardíaco. Doentes idosos podem ainda apresentar quadro frustrante, apenas com apatia, depressão, fadiga, e eventualmente sintomas cardíacos como arritmia descompensada ou insuficiência cardíaca agravada (hipertiroidismo apático)²⁹.

DIAGNÓSTICO

Não basta apenas estabelecer o diagnóstico de HEA. Importa investigar qual o tipo subjacente. O diagnóstico de HEA assenta fundamentalmente na evidência de TSH frenada. Os anticorpos podem ser doseados, nomeadamente os anti-receptores da TSH (indicadores de DG)^{13,30}.

O diagnóstico diferencial entre os 2 tipos de HEA, por vezes difícil, é essencial para planear o tratamento e baseia-se em diferentes critérios clínicos, laboratoriais e imagiológicos. Antecedentes de disfunção tiroideia e/ou evidência clínica ou ecográfica de bócio ou DG sugerem HEA tipo 1. Também a presença de anticorpos e/ou a hiperfixação na gamagrafia tiroideia favorecem este diagnóstico. O ecodoppler tiroideu concilia a técnica ecográfica com o fluxo doppler a cores, sendo capaz de avaliar o grau de vascularização da tiroideia (para além de identificar alterações estruturais), e por isso é um dos métodos complementares de diagnóstico mais importante para estabelecer o diagnóstico diferencial entre tipo 1 e 2. A evidência de hipervascularização, por esta técnica, é sugestiva de HEA tipo 1. Pelo contrário, a vascularização ausente, a inexistência de anticorpos anti-tiroideus e a captação baixa de iodo radiomarcado sugerem HEA tipo 2. O doseamento de IL-6 sérica é um bom marcador de destruição do epitélio folicular tiroideu embora não específico, surgindo aumentado no HEA tipo 2, e sendo normal

ou baixo no tipo 1. Importa ainda atender à duração do tratamento sob amiodarona à altura do diagnóstico de HEA: mais curta no tipo 1 (1-2 anos); mais longa no tipo 2 (\geq 2anos). Nalguns casos, é a evolução para hipotireoidismo que, retrospectivamente, leva a concluir que o HEA era de tipo 2.^{8,18,25}

TRATAMENTO

O tratamento do HEA é geralmente difícil por vários motivos: diferenciar o tipo 1 do tipo 2; o excesso de iodo intra-tiroideu reduz a eficácia a tionamidas; interrupção da amiodarona nem sempre possível; a suspensão da amiodarona pode agravar a condição cardíaca (abolição do efeito B-bloqueador da amiodarona; prolongada semi-vida; desinibição das desiodases); decidir se e quando tratar hipertireoidismos ligeiros (parar amiodarona pode ser suficiente); efeitos laterais dos anti-tiroideus de síntese; o iodo radioactivo está contra-indicado; há um maior risco cirúrgico em doentes com cardiopatia; a plasmaferese, se necessária, é limitada pela baixa disponibilidade e o seu efeito é transitório^{5,9}.

O **tratamento do HEA tipo 1** raramente responde à suspensão de amiodarona isoladamente, e a maioria dos doentes permanece em hipertireoidismo 6-9 meses após a instituição do tratamento. As tionamidas são os fármacos de eleição, actuando por ligação à TPO inibindo a síntese de T₃/T₄. Doses elevadas de tionamidas são habitualmente necessárias pois o excesso de iodo intra-tiroideu confere resistência à sua acção. O início do tratamento deve ser efectuado com 40-80 mg de metimazol (MTM) ou 600-800 mg de propiltiuracilo (PTU)^{5,32}. O fármaco a usar como primeira linha é o MTM devido à possibilidade de toma única diária (maior semi-vida quando comparado com PTU); normalização mais rápida dos níveis hormonais (atinge maiores concentrações tiroideias); menor incidência de efeitos laterais. Há excepções que impõem o PTU como primeira opção: gravidez (MTM contra-indicado no

1º trimestre pela maior associação a malformações congénitas); reacções adversas ao MTM; tirototoxicose grave ou tempestade tiroideia (pela propriedade única do PTU em inibir as desiodases)^{32,33}.

Alguns doentes sob tionamidas referem efeitos secundários minor, tais como manifestações cutâneas, gastrointestinais ou artralguas, que geralmente desaparecem com a suspensão. Como efeitos laterais major potencialmente fatais destacam-se: agranulocitose; hepatotoxicidade e vasculites ANCA-positivas. Caso ocorram, não se deve tentar outro anti-tiroideu dado o risco de reactividade cruzada. Os efeitos secundários do MTM são dependentes da dose, enquanto os do PTU são dose-independentes^{32,34}.

Nos HEA tipo 1, em que as tionamidas sejam ineficazes, o perclorato de potássio pode ser ponderado como adjuvante. Actua como inibidor da captação de iodo, reduzindo o iodo tiroideu e melhorando a eficácia das tionamidas. A posologia habitual corresponde a 500 mg, 3 vezes por dia, até 6 semanas. A toxicidade limita o seu uso (agranulocitose e anemia aplástica). Doentes sob tionamidas e perclorato de potássio devem realizar um hemograma a cada 15dias^{5,8}. O carbonato de lítio (900-1350 mg/dia, 4-6 semanas) pode contribuir para o restabelecimento do eutiroidismo^{5,31}.

O **tratamento do HEA tipo 2** passa pelo recurso a glicocorticóides devido às suas propriedades anti-inflamatórias e estabilizadoras de membrana, bem como à capacidade para inibir as desiodases. As doses diárias preconizadas são variáveis (40-60 mg de prednisona ou 3-6 mg de dexametasona) e a duração do tratamento variável, geralmente 7-12 semanas. Pode haver resposta em dias, mas a redução ou suspensão precoce do tratamento pode conduzir à recidiva^{5,6}. Formas “mistas” de HEA implicam a terapêutica combinada com tionamidas, glicocorticóides e perclorato de potássio^{5,13}.

Quando o HEA é resistente à terapêutica médica e é urgente restaurar o eutiroidismo,

existem outras alternativas terapêuticas: plasmaferese e tireoidectomia^{10,35,36}.

Há um problema que se coloca frequentemente: descontinuar ou não a amiodarona caso ocorra HEA. Critérios cardiológicos devem estar na base desta decisão. A amiodarona é um fármaco extremamente eficaz como anti-arrítmico e impensável de retirar a alguns doentes, especialmente aqueles com taquidisritmias graves, refractárias e potencialmente fatais. Além disso, a amiodarona confere um estado “hypothyroid-like” bloqueando os receptores B-adrenérgicos e antagonizando os receptores das hormonas tiroideias, apresentando assim um efeito protector cardíaco paradoxal, que ao ser retirado pode condicionar agravamento da situação cardíaca^{5,13}. Existem ainda casos cujo tratamento do HEA foi bem sucedido mesmo sob amiodarona³⁷. No entanto, aconselha-se que a amiodarona seja interrompida sempre que possível, quer no caso do HEA tipo 1 (redução do excesso de iodo e consequentemente da síntese de hormonas tiroideias) quer no HEA tipo 2 (interrupção do efeito citotóxico directo da amiodarona).^{5,7,10,38}

DRONEDARONA: UMA ALTERNATIVA À AMIODARONA?

A amiodarona vê o seu uso limitado pelos efeitos laterais. Nos casos em que ocorre toxicidade, nomeadamente a tiroideia, é necessário interromper a amiodarona, decisão nem sempre fácil pela inexistência de outras opções comprovadamente tão eficazes. Neste contexto, desenhada para ter os mesmos efeitos anti-arrítmicos da amiodarona, mas menor toxicidade, surge a dronedarona, já aprovada pela FDA em 2009.

É um análogo semelhante à amiodarona, estruturalmente diferindo apenas na ausência de iodo que foi substituído por um grupo sulfonil-metano, que não só elimina a toxicidade inerente ao iodo, mas também

confere ao fármaco menor lipofilia, com consequente redução da semi-vida (cerca de 30 horas), menor acumulação nos tecidos e melhoria do perfil de segurança^{7,39}. A dronedarona, tal como a amiodarona, bloqueia canais de sódio e potássio e exerce também um efeito anti-adrenérgico pela ligação a receptores beta-adrenérgicos. Está disponível apenas para administração oral (400 mg em 2 tomas diárias), e a biodisponibilidade aumenta se ingerida com as refeições. É metabolizada largamente a nível hepático pelo citocromo P450 (3A4), embora tenha até 6% de excreção renal (em nenhum estudo houve documentação de disfunção renal inerente ao uso de dronedarona)^{7,39}.

Vários ensaios clínicos estão já realizados (ATHENA, EURIDIS, ADONIS, ERATO, ANDROMEDA e DYONISIS)³⁹. No ensaio ATHENA a utilização de dronedarona reduziu significativamente o risco de hospitalização devido a eventos cardiovasculares em doentes com FA paroxística ou persistente ou flutter; verificou-se ainda uma diminuição na taxa de mortalidade por causas cardiovasculares, bem como por arritmia cardíaca. Nos estudos randomizados EURIDIS e ADONIS a dronedarona mostrou-se mais efectiva que o placebo na manutenção do ritmo sinusal, bem como na redução da frequência ventricular durante a recorrência da FA; nestes estudos também se verificou uma ligeira redução na taxa de hospitalização por causas cardiovasculares, reforçando as conclusões do estudo ATHENA. Um importante estudo é o ensaio ANDROMEDA que pretendia avaliar a segurança da dronedarona em doentes com insuficiência cardíaca congestiva moderada a grave. Este estudo terminou prematuramente devido a um aumento de mortalidade associada à dronedarona concluindo-se que esta não deve ser iniciada em doentes com insuficiência cardíaca severa ou disfunção ventricular esquerda. Por último, é de referir ainda o estudo DYONISIOS que pretendia

comparar directamente a eficácia e segurança entre a amiodarona e a dronedarona, apontando a dronedarona como menos eficaz na manutenção do ritmo sinusal comparativamente à amiodarona, mas com menos efeitos adversos associados^{39,40,41}.

A principal indicação da dronedarona, decorrente da evidência dos vários estudos, compreende os casos de FA ou flutter auricular persistentes ou paroxísticos em ritmo sinusal ou com potencial de serem cardiovertidos, baixando assim as taxas de hospitalização. Parece ser um anti-arrítmico menos eficaz do que a amiodarona³⁹. Não está indicada nas taquidisritmias agudas com instabilidade hemodinâmica. Não há evidência suficiente que demonstre a eficácia da dronedarona na FA resistente ou refractária a múltiplos anti-arrítmicos. O seu papel, indicações precisas e segurança ainda estão por definir^{39,40,41}.

A baixa toxicidade da dronedarona, pelos aspectos já referidos, constitui a sua principal vantagem. Os estudos realizados até à data não documentam haver aumento da disfunção tiroideia, bem como atingimento de outros órgãos como fígado ou pulmão; parece não acarretar efeito pró-arrítmico (taqui ou bradiarritmias ou torsade de pointes)³⁹. No entanto, este facto é baseado apenas num pequeno número de anos de observação, podendo haver efeitos a longo prazo ainda desconhecidos. Quanto a efeitos laterais da dronedarona estão descritos efeitos gastrointestinais, elevação da creatinina sem disfunção renal, rash, bradicardia e prolongamento QT. Está contra-indicada na insuficiência cardíaca, em doentes com significativa disfunção ventricular esquerda, bloqueios auriculo-ventriculares de 2º-3º grau, doença do nó sinusal, bradicardia sinusal, síndromes QT longo, doença hepática, gravidez, amamentação ou doentes sob fármacos inibidores da CYP3A (itracozazole, macrólidos entre outros)³⁹.

Assim, a dronedarona parece ser uma alternativa promissora em doentes sem

insuficiência cardíaca ou disfunção ventricular significativas, que tenham indicação para a amiodarona e que desenvolvam efeitos laterais ou haja risco de os virem a desenvolver (doença pulmonar ou tiroideia)^{7,39}.

CONCLUSÃO

A amiodarona é um anti-arrítmico eficaz que envolve uma toxicidade multi-sistémica importante. A maioria dos doentes sob amiodarona permanecem eutiroideos, mas em 14-18% pode instalar-se uma disfunção tiroideia. O diagnóstico ocasionalmente sugerido pela clínica, é estabelecido laboratorialmente, daí a importância da monitorização destes doentes. O tratamento é relativamente fácil no HOA, mas pode ser mais difícil no HEA, sendo necessário distinguir qual o tipo de HEA em causa para iniciar o tratamento adequado.

A suspensão da amiodarona deve ser ponderada sempre que possível. Se no HOA é plausível a sua manutenção, já no HEA deve ser suspensa em todos os casos, se sob o ponto de vista cardiológico não houver contra-indicação. Já aprovada pela FDA, mas com eficácia e tolerabilidade ainda não bem estabelecidas, surge a dronedarona uma promissora alternativa à amiodarona. Mais estudos são necessários para determinar as indicações, a eficácia e a segurança desta nova droga.

BIBLIOGRAFIA

1. Vaughan Williams EM. A classification of anti-arrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol*. 1984. 24:129-47.
2. Han, TS *et al*. Benzofuran derivatives and the thyroid. *Clin Endocrinol*. 2009. 70:2-13.
3. Vassallo, P; Trohman, RG. Prescribing Amiodarone-An Evidence-Based Review on Clinical Indications. *JAMA*. 2007. 298(11):1312-1322.
4. Porsche, R; Brenner, ZB. Amiodarone-Induced Thyroid Dysfunction. *Critical Care Nurse*. 2006. 26(3):34-41.
5. Padmanabhan H. Amiodarone and Thyroid Dysfunction. *South Med Journal*. 2010. 103(9):922-930.
6. Martino, E *et al*. The Effects of Amiodarone on the Thyroid. *Endocrine Reviews*. 2001. 22(2): 240-254.
7. Cohen-Lehman, J *et al*. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010. 6:34-41.
8. Basaria S, Cooper D. Amiodarone and the thyroid. *Am J Med*. 2005. 118:706-714.
9. Nademanee K, Singh BN, Callahan B, *et al*. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1986. 58:981-986.
10. Campos, MV. Efeitos da amiodarona na tiróide – aspectos actuais. *Acta Med Port*. 2004. 17:241-246.
11. Eskes SA *et al*. Amiodarone and thyroid. *Clin Endocrinol Metab*. 2009. 23:735-751.
12. Braverman, LE. Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Aus*. 1990. 17(sup1):29-33.
13. Bogazzi F *et al*. The Various Effects of Amiodarone on Thyroid Function. *Thyroid*. 2001. 11(5):511-519.
14. Roberts CGP, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet*. 2004. 363:793-803.
15. Topliss, DJ; Eastman CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA*. 2004. 180:180-193.
16. McLachlan, SM; Rapoport, B. Why Measure thyroglobulin autoantibodies rather than thyroid peroxidase autoantibodies? *Thyroid*. 2004. 4(7):510-520.
17. Roos, A; Links, TP; Berg LTWJ *et al*. Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects. *Eur J Int Med*. 2010. 21:555-559.
18. Sandhu, R *et al*. Amiodarone induced thyroid dysfunction: pathophysiology, diagnosis and management. *Adverse Drug React, Toxicol Rev*. 2001. 20(2):105-116.
19. Topliss, DJ; Eastman, CJ. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *MJA*. 2004. 180:180-193.
20. Checci, S *et al*. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008. 93(2):465-469.
21. Melo, M. Tiroidites autoimunes. *Acta Med Port*. 2006. 19:387-394.
22. Tsang, W; Houlden RL. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: A Review. *Can J Cardiol*. 2009. 25(7):421-424.
23. Tavares, A *et al*. Amiodarone and Thyrotoxicosis: case reports. *Arq Bras Cardiol*. 2010. 95(5):e122-e124.
24. Nakazawa, T *et al*. Histopathology of the thyroid in amiodarone-induced hypothyroidism: case report. *Pathology International*. 2008. 58: 55-58.
25. Limbert, E. *Endocrinologia, Metabolismo e Nutrição. Tiróide e Fármacos*. 2000. 6-9.
26. Vogel, A *et al*. Affective symptoms and cognitive functions in the acute phase of Graves' thyrotoxicosis. *Psychoneuroendocrinology*. 2007. 32:36-43.
27. Doshi, DN; Blyumin, ML; Kimball, AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol*. 2008. 26:283-7.
28. Weetman, AP. Graves' Disease. *N Engl J Med*. 2000. 343(17):1236-48.
29. Correia, A *et al*. Tireotoxicose apática – um diagnóstico pouco comum: casos clínicos. *Medicina Interna*. 2005. 12(1):15-21.
30. Izumi, Y; *et al*. Simple and practical parameters for differentiation between destruction-induced thyrotoxicosis and Graves' thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002. 57:51-58.
31. Dickstein G, *et al*. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1997. 102: 454-458.
32. Cooper DS. Antithyroid Drugs. *N Engl J Med*. 2005. 352:905-17.
33. Cooper DS. Antithyroid Drugs in the Management of Patients with Graves' Disease:

- An Evidence-Based Approach to Therapeutic Controversies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003. 88(8):3474-81.
34. Iagaru, A; McDougall, IR. Treatment of Thyrotoxicosis. *J Nucl Med.* 2007. 48:379-89.
 35. Ståhlberg, P; *et al.* Surgical Treatment of Graves' Disease: Evidence-Based Approach. *World J Surg.* 2008. 32:1269-77.
 36. Lopes, MHC. Terapia com ¹³¹I para a Resolução do Hipertiroidismo da Doença de Graves: Seleção da Dose. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007. 51(7):1031-33.
 37. Trip, M; *et al.* Two cases of amiodarone-induced thyrotoxicosis successfully treated with a short course of antithyroid drugs while amiodarone was continued. *Br Heart J.* 1994. 72: 266 –268.
 38. Ryan LE; *et al.* Can Amiodarone Be Restarted After Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis? *Thyroid.* 2004. 14(2): 149-153.
 39. Penugonda, N; *et al.* Dronedarone for atrial fibrillation: How does it compare with amiodarone? *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2011. 78(3):179-185.
 40. Hohnloser, SH *et al.* Effect of Dronedarone on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009. 360:668-678.
 41. Wegener, FT; Ehrich, JR; Hohnloser, SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm- and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006. 17(2):S17-S20.