

## Interferência da Amiodarona no metabolismo dos hormônios tireoidianos

### Amiodarone interference with thyroid hormone metabolism

DOI:10.34119/bjhrv6n2-069

Recebimento dos originais: 17/02/2023

Aceitação para publicação: 13/03/2023

#### **Eduardo Nunes Tenório**

Graduando em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial, Gama,  
Brasília - DF, CEP: 72445-020

E-mail: med.tenorio@gmail.com

#### **Ana Gabriela Batista Pinheiro de Brito**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial, Gama,  
Brasília - DF, CEP: 72445-020

E-mail: anagabrielabatistap@gmail.com

#### **Paloma Gonçalves Pimenta da Veiga Neves**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial, Gama,  
Brasília - DF, CEP: 72445-020

E-mail: palomapimentadaveiga@gmail.com

#### **Sara Araújo de Medeiros Mendes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial, Gama,  
Brasília - DF, CEP: 72445-020

E-mail: saraaraujomm@gmail.com

#### **Thais da Silva Cardoso Fagundes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Centro Universitário do Planalto Central Aparecido dos Santos (UNICEPLAC)

Endereço: SIGA Área Especial para Indústria, Lote 2/3, Sce St. Leste Industrial, Gama,  
Brasília - DF, CEP: 72445-020

E-mail: thaisfagundes251@gmail.com

#### **Isabel Cristina Lemos Farias**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: SHA Conjunto 5, Chácara 98, Arniqueiras, Brasília - DF

E-mail: isabelfariascl@gmail.com

**Lauana Gomes**

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Federal do Amapá (UNIFAP)

Endereço: Condomínio Quintas do Sol, Quadra 4, Jardim Botânico, Brasília - DF

E-mail: lauanagomes1007@gmail.com

**Hitalo Cardoso Ferraz**

Graduado em Medicina

Instituição: SES - DF

Endereço: SQS bloco E, CEP: 70299-050

E-mail: hitaloortop@gmail.com

**RESUMO**

**Objetivo:** Verificar as possíveis causas de tireoidopatia associada à amiodarona. **Revisão bibliográfica:** A grande quantidade de iodo na sua composição, inibição das deiodinases, bloqueio da captação dos hormônios tireoidianos, citotoxicidade e a redução da conexão da triiodotironina (T3) ao receptor são as principais alterações descritas causada pela amiodarona. Os estudos selecionados sugerem que a amiodarona tem um potencial inibidor das atividades enzimáticas deiodinases do tipo 1 e 2, dificultando a entrada de hormônios tireoidianos nos tecidos por antagonismo. Este incremento de iodo liberado pelo fármaco inibe a síntese e secreção dos hormônios tireoidianos, proporcionando adaptação à sobrecarga no hipotireoidismo. O hipertireoidismo induzido pela amiodarona divide-se em tipo I, sendo um efeito da produção e liberação excessiva de hormônios tireoidianos induzidos pelo alto teor de iodo, exacerbando a autoimunidade. No tipo II o excesso de hormônio é resultado de uma tireoidite destrutiva, com um processo de liberação de hormônios pré-formados do colóide. **Considerações finais:** Disfunções tireoidianas podem ocorrer pelo elevado potencial da amiodarona em modular a homeostase de iodo. Deve-se realizar dosagens frequentes de TSH, T4L e anticorpos antitireoidianos, avaliando a função tireoidiana periodicamente, sendo importante avaliar a suspensão deste medicamento, tendo em vista a adaptação cardioendócrina.

**Palavras-chave:** amiodarona, hipotireoidismo, hipertireoidismo, tireotoxicose.

**ABSTRACT**

**Objective:** To verify the possible causes of thyroid disease associated with amiodarone. **Bibliographic review:** The large amount of iodine in its composition, inhibition of deiodinases, blockade of thyroid hormone uptake, cytotoxicity and reduced triiodothyronine (T3) connection to the receptor are the main described changes caused by amiodarone. Selected studies suggest that amiodarone has an inhibitory potential of deiodinase enzyme activities type 1 and 2 hindering the entry of thyroid hormones into tissues by antagonism. This increase in iodine release by the drug inhibits the synthesis and secretion of thyroid hormones, providing adaptation to overload in hypothyroidism. Amiodarone-induced hyperthyroidism is divided into type I - an effect of the production and over-release of thyroid hormones induced by high iodine content, exacerbating autoimmunity. In type II, excess hormone is the result of destructive thyroiditis with a process of releasing preformed colloid hormones. **Final considerations:** Thyroid dysfunctions may occur due to the high potential of amiodarone in modulating iodine homeostasis. Frequent dosages of TSH, T4 and antithyroid antibodies should be performed to periodically evaluate the thyroid's function, and it's important to evaluate the suspension of this drug due to cardioendocrine adaptation.

**Keywords:** amiodarone, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyrotoxicosis.

## 1 INTRODUÇÃO

A amiodarona foi introduzida na medicina em meados de 1960 como agente antianginoso. Posteriormente, estudos de seus efeitos eletrofisiológicos consagraram seu uso como agente antiarrítmico de classe III, sendo amplamente utilizada, especialmente nas arritmias refratárias aos tratamentos ditos convencionais. É uma droga benzofurânica rica em iodo, que geralmente é administrada em uma dose diária de 200mg. Contudo, o uso crônico da amiodarona está associado a uma série de efeitos colaterais, destacando-se entre eles alterações na função tireoidiana e no metabolismo dos hormônios tireoidianos, levando a indução de hipotireoidismo por amiodarona (HAI) ou de tireotoxicose induzida por amiodarona, AIT). Tanto a AIIH quanto a AIT podem se desenvolver em glândulas tireoides aparentemente normais ou na presença de anormalidades tireoidianas subjacentes (Bartalena L, et al., 2018; LIMA, Jandira et al., 2013; TAVARES, Marina Barbosa et al., 2016).

Nessa conjuntura, dois tipos principais de AIT são reconhecidos: AIT tipo I, uma forma de hipertireoidismo induzido por iodo que se desenvolve em indivíduos com doença tireoidiana subjacente ou positividade de anticorpos antitireoperoxidase circulantes (anti-TPO) devido ao aumento da síntese e liberação de hormônio tireoidiano (efeito Jod-Basedow), o que ocorre no bócio nodular ou doença de Graves latente. E AIT tipo II, é a tireoidite destrutiva induzida por fármacos em uma glândula tireoide normal, sendo mais frequentes em áreas com suficiência de iodo. No entanto, distinguir um tipo do outro pode ser problemático, e em alguns casos eles podem, de fato, representar formas mistas, onde os indivíduos podem ter características de ambos os subtipos. Devido a essa heterogeneidade, essa condição representa um desafio em termos de diagnóstico e tratamento (Bartalena L, et al., 2018; TAVARES, Ana Beatriz Winter, et al., 2010).

Diversos mecanismos, incluindo distúrbios na autorregulação tireoidiana em resposta ao excesso de iodo, fatores imunológicos e a citotoxicidade provocada pela droga, estão envolvidos na origem da disfunção tireoidiana induzida pela amiodarona. Estudos indicam que a maioria dos pacientes permanece eutireoidiano, mas as disfunções tireoidianas podem ocorrer em 15 a 20%. E cerca de 50% quando o uso é crônico, o que evidencia a necessidade da monitoração das concentrações séricas dos hormônios tireoidianos e do TSH nestes pacientes (Pavan, et al., 2004).

O medicamento possui uma estrutura química semelhante à dos hormônios tireoidianos: triiodotironina (T3), tiroxina (T4), T3 reverso e do seu metabólito ativo, a desetilamiodarona (DEA) e cada molécula de amiodarona possui dois átomos de iodo. Fisiologicamente, o iodo, que é o substrato para a síntese de hormônios tireoidianos, é transportado para o interior da

célula folicular da tireóide onde será organificado. Este processo é autorregulado para evitar uma sobrecarga de iodo. Em situação de excesso de iodo, a síntese dos hormônios tireoidianos é inibida e este processo é conhecido como efeito Wloff-Chaikoff, que é transitório e seguido de mecanismo de escape. Além do excesso de iodo libertado durante seu metabolismo, condicionando um aumento transitório nas primeiras semanas das concentrações de TSH (thyroid-stimulating hormone) secundário à supressão da síntese dos hormônios tireoideos (efeito Wolff-Chaikoff), a amiodarona também inibe a atividade das deiodinases tipo 1 e 2. Mesmo a terapia oral de baixa dosagem (200 mg por dia) pode elevar a ingestão diária de iodo em 50-100 vezes (LIMA, Jandira et al., 2013; TAVARES, Marina Barbosa et al., 2016; Trohman, Richard G., et al., 2019).

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. O propósito do presente artigo é revisar a relação do uso de amiodarona com as tireoidopatias, elucidando a conduta adequada no diagnóstico, tratamento e prognóstico das disfunções tireoidianas induzidas pelo medicamento (TAVARES, Marina Barbosa et al., 2016).

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Na amostra predominou o método de revisão de literatura, seguida por relatos de caso. A amiodarona foi descrita como um fármaco rico em iodo, usada no tratamento de arritmias cardíacas. A literatura mostrou-se rica na associação desse medicamento como tratamento para arritmias cardíacas a diversos efeitos adversos. Esses eventos foram ligados principalmente ao uso de longo prazo da amiodarona (Bartalena L, et al., 2018; PARK Hyoun-geob, KIM Yoon-Nyun., 2014; TAVARES, Marina Barbosa et al., 2016).

As taxas de incidência dos efeitos colaterais foram variáveis entre os estudos, com valores de 4% a 70%. O principal evento adverso relatado nos estudos é a indução do hipotireoidismo, com aumento de TSH, hipertireoidismo, com elevação de TSH e de T4 livre e total, enquanto ocorrem quedas em T3. Outros efeitos colaterais relatados foram: toxicidade pulmonar, bradicardia e distúrbios de condução por depressão sinusal, prolongamento do intervalo QT, alteração ocular, hepatotoxicidade reversível e irreversível e exarcebação da arritmia de base quando ocorre indução de hipertireoidismo (LIMA, Jandira et al., 2013; MEYER, Erika L. Souza, et al., 2007; PARK Hyoun-geob, KIM Yoon-Nyun., 2014).

Os estudos que abordaram a manutenção ou interrupção do tratamento com amiodarona após efeitos indesejados causados pelo medicamento recomendaram que essa ação seja individualizada, a depender de riscos e benefícios. Somado a isso, foi consensual a necessidade de acompanhamento, com análise cuidadosa da glândula tireoide, da função cardíaca e das enzimas hepáticas, enquanto exames oftalmológicos devem ser feitos apenas em pacientes sintomáticos (Bartalena L, et al., 2018; MEYER, Erika L. Souza, et al., 2007; Pavan, et al., 2004).

Diante do exposto, as disfunções tireoidianas induzidas pela amiodarona têm grande relevância, não só por sua incidência, mas também pela complexidade dos mecanismos envolvidos no seu desenvolvimento, o que requer atenção especial para se estabelecer o diagnóstico e tratamento adequados.<sup>9, 13,19</sup>

A AIT apresenta maior frequência nos homens e em áreas com dieta deficiente em iodo, acomete pacientes eutireoidianos ou com disfunções prévias e por não apresentar relação com as doses (diária ou acumulada) pode ocorrer cerca de quatro meses a três anos após o início do uso da amiodarona ou vários meses após a suspensão do uso. Sua apresentação clínica na maioria das vezes é assintomática, em função de outros mecanismos de ação da amiodarona – antagonista adrenérgico e inibidor das deiodinases 1 e 2 (impedindo a conversão periférica de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>) - que camuflam os sintomas clássicos de hipertireoidismo, dificultando, assim, seu diagnóstico precoce. Desse modo, deve-se suspeitar de AIT em pacientes que apresentarem piora na doença cardíaca de base ou recorrência de taquicardia ou fibrilação atrial durante o tratamento com amiodarona.<sup>1,9,14</sup>

Nesse contexto, seu diagnóstico é dado laboratorialmente pela diminuição ou supressão do TSH, T<sub>3</sub> livre normal ou diminuído e T<sub>4</sub> elevado. Entretanto, para que seja feita a melhor abordagem terapêutica é necessário que se conheça a etiologia de base e, assim, classifique a AIT (tipo 1 e 2). Assim, para fazer o diagnóstico diferencial entre os tipos é necessário que se avalie a história clínica, os exames laboratoriais e os exames de imagem. Posto isso, no exame físico o bócio nodular pode estar presente no tipo 1 e está ausente no tipo 2; no exame de captação de iodo radioativo no tipo 1 pode-se notar maior avidéz pelo iodo, enquanto no tipo 2 essa captação se encontra baixa ou ausente; a dosagem de IL-6 sérica no tipo 2 encontra uma significativa elevação, em função da atividade inflamatória; auto-anticorpos tireoidianos podem estar presentes no tipo 1 (histórico de doença de Graves) e no exame de ultrassom com Doppler da tireóide pode-se notar uma hipervascularização no tipo 1, enquanto ocorre uma hipovascularização no tipo 2.<sup>1, 14,17,</sup>

No tipo 1, tendo em vista a sobrecarga de iodo somada a antecedentes de doença de Graves ou bócio nodular latente, o tratamento requer a interrupção da organificação do iodeto e da síntese dos hormônios tireoidianos, sendo assim utilizado a tionamida em doses maiores - devido à maior resistência causada pelo excesso de iodo - em associação com o perclorato de potássio - inibe a entrada do iodo na tireóide, auxiliando no efeito da tionamida. Já no tipo 2, os efeitos tóxicos da amiodarona provoca uma tireodíte destrutiva em pacientes sem doença tireoidiana prévia, para tratar esse quadro faz-se o uso de corticóides, em função da sua atividade anti-inflamatória. Nos casos de AIT mista (tipo 3) a combinação de tionamida, perclorato de potássio e corticóides é o esquema terapêutico mais eficaz.<sup>9,14,19</sup>

Em vista disso, evidencia-se o aumento da mortalidade em pacientes com AIT, visto que pode promover a perda da função cardíaca, bem como a intensificação dos problemas cardíacos subjacentes. Assim, por vezes a AIT pode desencadear uma situação de emergência que requer a suspensão do uso da amiodarona e a tomada de uma terapêutica com resolução imediata, por meio de uma tireodectomia.<sup>1,14,15,17</sup>

A HAI apresenta maior frequência nas mulheres, nos mais velhos e naqueles que apresentam anticorpos anti-tireoidianos antes do uso do medicamento desenvolve-se mais precocemente, cerca de 18 meses após o início do tratamento e independe das doses diárias e acumuladas de amiodarona. Sua etiologia ainda não é completamente clara, mas há fortes relações com a incapacidade da glândula tireóide em vencer o feedback negativo causado pela sobrecarga de iodo proveniente do medicamento, bem como com o dano celular causado pelo iodo nas células do folículo tireoidiano. Clinicamente, apresenta-se de maneira semelhante ao hipotireoidismo de outras causas, a bradicardia é o achado mais comum e pode, muitas vezes, ser confundido com a doença cardíaca de base.<sup>9,14,18,19</sup>

Nessa senda, o diagnóstico da HAI é dado pela elevação sérica de TSH (exceto nos primeiros três meses do tratamento - efeito Wolff-Chaikoff) e diminuição do T4 livre e seu tratamento é feito com o uso de levotiroxina, com aumento gradual da dosagem, de acordo com os níveis de TSH, sendo aconselhável mantê-la no limite superior da normalidade, em especial em pacientes cardiopatas graves.<sup>1,9,14,19</sup>

Diante da literatura, nota-se um questionamento acerca da manutenção ou não do uso da amiodarona nos pacientes que desenvolveram algum tipo de disfunção tireoidiana, porém é unânime a decisão por uma conduta individualizada e acompanhada em conjunto por um cardiologista e endocrinologista, a fim de analisar os riscos e benefícios do uso da amiodarona para cada paciente, considerando os efeitos adversos dos mesmos nas doenças cardíacas subjacentes.<sup>1, 2, 8, 9</sup>

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A amiodarona pode provocar disfunções tireoidianas a partir da alteração na homeostase do iodo, causando, na maioria dos casos, excesso de iodeto e inibição da desidase. Assim, faz-se fulcral realizar, previamente à introdução do fármaco e periodicamente, a dosagem de TSH, T4 livre e anticorpos antitireoidianos, principalmente em indivíduos predispostos a desenvolver essa anomalia. Consequentemente, é fundamental o diagnóstico precoce, com o objetivo de realizar tratamento cuidadoso e obter bom prognóstico. Além disso, é importante avaliar a necessidade de suspensão do fármaco em pacientes que não obtiverem adaptação cardioendócrina satisfatória.

## REFERÊNCIAS

1. Bartalena L, et al. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J*, 2018; 7(2):55-66.
2. BENJAMENS, Stan et al. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *European journal of endocrinology*, 2017; 177(1): 9-14.
3. Campos MV. Efeitos da amiodarona na tireóide: aspectos actuais. *Acta Méd Port*. 2004; 17: 241-246
4. Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6(1): 34-41.
5. DI BIASE, Luigi et al. Ablation versus amiodarone for treatment of persistent atrial fibrillation in patients with congestive heart failure and an implanted device: results from the AATAC multicenter randomized trial. *Circulation*, 2016; 133:1637-1644
6. ESKES, Silvia A. et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis type 2: a randomized clinical trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012; 97(2): 499-506.
7. GOUVEIA, Sofia et al. Fatores de interferência no estudo da função tiroideia. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo*, 2016; 11(2):277-286.
8. JABROCKA-HYBEL, Agata et al. Amiodarone and the thyroid. *Endokrynologia Polska*, 2015; 66(2): 176-86.
9. LIMA, Jandira et al. Disfunção tiróideia e amiodarona. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2013; 57(1);71-8.
10. Marques P, Bugalho MJ. Disfunção tireóideia induzida pela amiodarona. *Rev Port Endocrino, Diabetes e Metabolismo*. 2011; 2: 31-41
11. MEYER, Erika L. Souza, et al. Expressão das iodotironinas desiodases nas neoplasias tireoidianas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2007; 51/5:690-700).
12. Padmanabhan H. Amiodarone and thyroid dysfunction. *South Med J*. 2010; 103(9): 922-30.
13. PARK Hyoung-Seob, KIM Yoon-Nyun. Adverse effects of long-term amiodarone therapy. *The Korean journal of internal medicine*, 2014; 29(5): 571-3.
14. Pavan, et al. "A amiodarona e a tireóide." *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 48, 2004; 48/1:176-182.
15. RAGHAVAN, Rajeev P. et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis, an overview of UK management. *Clinical endocrinology*, 2008; 33(3): 213-28

16. SOSSALLA, Samuel; VOLLMANN, Dirk. Arrhythmia-induced cardiomyopathy: causes, clinical significance, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2018; 115(19): 335-341
17. Tavares, Ana Beatriz Winter, et al. "Amiodarona y tirotoxicosis: relatos de casos." *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2010; 95(5): e122-e124.
18. TAVARES, Marina Barbosa et al. Distúrbios da função tireoidiana induzidos pela amiodarona. *Revista Salus, journal of health sciences*, 2016; 2(2): 39-47.
19. Trohman, Richard G., et al. "Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management." *Trends in cardiovascular medicine*, 2019; 29(5): 285-295.
20. TSUDA, Toyonobu et al. Amiodarone-induced reversible and irreversible hepatotoxicity: two case reports. *Journal of medical case reports*, 2018; 12(1): 95.