

TIREOIDE E AMIODARONA: “A VÍTIMA E SEU ALGOZ”
IMPLICAÇÕES DO ANTIARRÍTMICO NAS DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS
AMIODARONE AND THYROID: “THE VICTIM AND ITS EXECUTIONER”
IMPLICATIONS OF THE ANTIARRHYTHMIC ON THYROID DISFUNCTIONS

João Carlos Ramos-Dias, Maria Helena Senger*

RESUMO

A amiodarona é uma droga antiarrítmica amplamente utilizada em medicina. Embora seus efeitos cardíacos benéficos sejam evidentes, um número significativo de pacientes que fazem uso dessa medicação pode apresentar distúrbios no funcionamento tireoidiano, seja o hiper ou o hipotireoidismo. Nessa revisão iremos abordar aspectos relacionados aos principais efeitos da amiodarona sobre a tireoide, assim como o manejo dessas disfunções.

Descritores: glândula tireoide, amiodarona, tireotoxicose, hipertireoidismo, hipotireoidismo.

ABSTRACT

Amiodane is an antiarrhythmic drug largely used in medicine. Despite its evident benefits to the heart, a significant number of patients using amiodarone develop thyroid disturbances, either hyper or hypothyroidism. In this review we will discuss some aspects related to the main effects of amiodarone on the thyroid gland, as well as the management of these dysfunctions.

Key-words: thyroid gland, amiodarone, thyrotoxicosis, hyperthyroidism, hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um fármaco que pertence à classe III dos antiarrítmicos (bloqueadores de canais de potássio), segundo a classificação de Vaughn-Williams, sendo amplamente utilizada no manejo de várias formas de taquicardia, não apenas as ventriculares, mas também as supraventriculares.^{1,3} É uma droga de primeira linha em pacientes com síndrome coronariana aguda que desenvolvem taquiarritmias ventriculares, um dos mais graves problemas nas unidades de terapia intensiva e emergências devido às suas altas taxas de mortalidade.⁴

Essa medicação foi desenvolvida na Bélgica, no início dos anos 60, e originalmente utilizada como antianginoso por promover vasodilatação coronariana e reduzir o consumo de oxigênio do coração.

Ao longo dos anos foi demonstrado seu potente efeito antiarrítmico e seu uso foi redirecionado para o tratamento dessa alteração.³

A despeito de seu incontestável benefício nas arritmias, os efeitos colaterais relacionados ao uso da amiodarona são bastante diversos e estima-se que 20% dos pacientes tratados cronicamente têm o tratamento suspenso por efeitos adversos.^{5,6} Os efeitos colaterais incluem a formação de microdepósitos em córnea; alterações gastrointestinais (anorexia e náuseas); fotossensibilidade em pele; sintomas neurológicos, como ataxia, tremores e neuropatia periférica; toxicidade pulmonar (fibrose); alterações nos testes de função hepática e disfunções tireoidianas, dentre outros.^{3,5,6}

As alterações tireoidianas incluem tanto o hipo como o hipertireoidismo e podem estar presentes em 14% a 18% dos pacientes que utilizam a amiodarona.⁵

Nesta revisão iremos abordar alguns aspectos relacionados ao efeito da amiodarona na tireoide e o manejo das disfunções tireoidianas nos pacientes usuários dessa medicação.

AMIODARONA

É uma droga derivada do benzofuran, rica em iodo, e sua fórmula estrutural é bastante semelhante à da levotiroxina (T4), com 37% de seu peso molecular correspondendo ao iodo (Figura 1). Se considerarmos que aproximadamente 10% da molécula é desiodada diariamente, e que a dose de manutenção da droga varia entre 200 a 600 mg ao dia, teremos disponível 7 a 21 mg de iodo diariamente.^{5,7,8} Este montante é muitas vezes superior à ingestão diária de iodo recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que é de 150 a 200 µg ao dia.⁹

Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba, v. 13, n. 1, p. 4 - 8, 2011

*Professor (a) do Depto. de Medicina - FCMS/PUC-SP

Recebido em 2/2/2011. Aceito para publicação em 4/2/2011.

Contato: villardias@uol.com.br

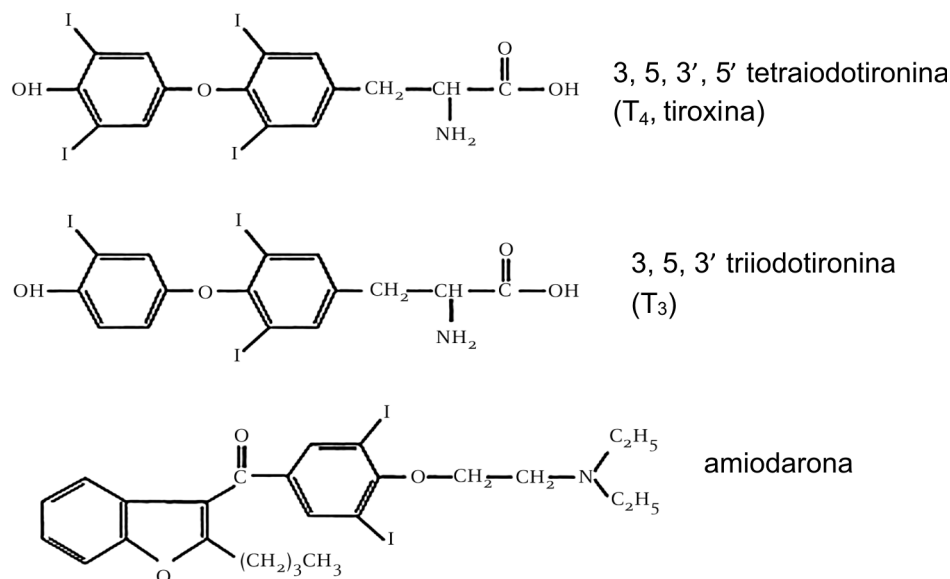


Figura 1. Estrutura química do T4, T3 e da amiodarona

A droga tem ampla distribuição tecidual, de onde é liberada lentamente, incluindo principalmente tecido adiposo, fígado e pulmão e, em menor escala, rins, coração, músculo esquelético, tireoide e cérebro. A meia vida da amiodarona é longa, em média de $52,6 \pm 23,7$ dias, assim como a de seu principal metabólito ativo, a desetilamiodarona. Sua eliminação ocorre, principalmente, através da bile e fezes (66% - 75%). A eliminação renal da droga é desprezível, não sendo necessário ajuste posológico na insuficiência renal.^{3,5,8,10}

ACÇÕES DA AMIODARONA NA TIREOIDE

A amiodarona interfere no eixo hipotálamo-hipófise-tireoide. Nos tecidos periféricos, principalmente no fígado, inibe a ação da desidase tipo I, enzima responsável pela conversão periférica do T4 para a triiodotironina (T3) - assim como do T3 reverso (rT3) para diiodotironina (T2).^{5,8} Também existe uma inibição da desidase tipo II, responsável pela conversão central de T4 para T3.¹⁰ Essa ação inibitória pode persistir por vários meses após a suspensão da droga.^{5,7} Além da inibição enzimática, a amiodarona também inibe a entrada dos hormônios tireoidianos (HT) nos tecidos periféricos.⁵ Em conjunto, essas ações explicam as alterações nas concentrações séricas dos HT observadas em indivíduos que fazem uso prolongado de amiodarona. Nesse grupo observa-se frequentemente elevação do T4 e redução do T3 séricos, embora a maioria dos pacientes permaneça clinicamente em eutireoidismo.^{5,8,10}

Schaan *et al.*, em estudo realizado com cardiopatas do Rio Grande do Sul, usuários de amiodarona, encontraram uma elevação isolada do T4, em 9,2% do grupo avaliado.¹¹

Em relação aos valores do hormônio estimulador da tireoide (TSH), as alterações observadas com o uso da amiodarona são tempo e dose-dependentes. Após alguns meses com doses diárias acima de 400 mg, costuma haver elevação dos níveis séricos de TSH, que geralmente normalizam espontaneamente. Essas alterações do TSH podem ser uma consequência da variação periférica dos HT ou pela ação central na desidase tipo II.

É comum observarmos durante o uso prolongado de amiodarona que pacientes clinicamente em eutireoidismo apresentam discretas elevações ou reduções nos níveis de TSH,

refletindo episódios de hiper ou hipotireoidismo subclínicos.^{5,10}

As disfunções tireoidianas induzidas pela amiodarona parecem ser resultado de uma falência no processo de adaptação homeostática ao excesso de iodo.⁸

Chiovato *et al.*, entretanto, sugeriram um efeito citotóxico direto da amiodarona e seus metabólitos sobre as células da tireoide, embora não tenham descartado que o excesso de iodo liberado pela droga também contribua para essa ação tóxica.¹²

Em relação à autoimunidade tireoidiana, os estudos indicam que é pouco provável que amiodarona propicie o aparecimento de autoanticorpos. Porém, ela pode precipitar ou exacerbar autoimunidade preexistente, pois a maioria dos pacientes que desenvolve hipotireoidismo induzido pela amiodarona tem títulos positivos de autoanticorpos antitireoidianos antes do tratamento com amiodarona.^{5,10,11}

Trabalhos recentes têm avaliado o efeito da dronedarona, também um derivado do benzofuran, com estrutura química e perfil eletrofarmacológico semelhante à amiodarona, mas que, por não conter iodo em sua molécula, eliminaria os efeitos adversos a ele relacionados. Essa droga de administração oral tem demonstrado resultado positivo, em estudos preliminares, no manejo da fibrilação e flutter atriais. Entretanto, ela ainda não foi testada especificamente na taquicardia ou fibrilação ventricular e os riscos e benefícios dessa droga na prática clínica permanecem incertos, sendo necessários mais estudos sobre esse aspecto.^{3,13}

DISFUNÇÕES TIREOIDIANAS INDUZIDAS PELA AMIODARONA

Embora a grande maioria dos pacientes tratados com amiodarona permaneça em eutireoidismo, um grupo irá desenvolver disfunção da glândula, seja o hiper ou o hipotireoidismo.^{8,10,14,15}

A tireotoxicose induzida pela amiodarona é mais frequente nas regiões com baixa ingestão de iodo, enquanto que o hipotireoidismo aparece mais nas zonas suficientes desse elemento.^{10,16-18}

Nos Estados Unidos os casos de hipotireoidismo são mais prevalentes, comparados aos de tireotoxicose (66% vs 34%, respectivamente), enquanto na Europa é maior o número de casos de tireotoxicose (75% vs 25% de hipotireoidismo).¹⁹

A incidência geral de disfunções tireoidianas nos pacientes que usam amiodarona varia de 1% a 23% para o hiper e de 1% a 32% para os casos de hipotireoidismo.^{5,7,15}

No Brasil há poucos dados sobre a incidência das disfunções tireoidianas induzidas pela amiodarona. A Divisão de Cardiologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, durante o acompanhamento de 159 cardiopatas em uso de amiodarona encontrou testes de função tireoidiana compatíveis com hipotireoidismo (subclínico ou manifesto) em 34,6% da amostra (n = 55) e com hipertireoidismo em outros 18 pacientes (11,3%).²⁰

A casuística de Shaan *et al.*, no Rio Grande do Sul, com 195 pacientes em uso de amiodarona, demonstrou uma prevalência de 27,2% de disfunções tireoidianas, com predomínio do hipotireoidismo (25,1%) e baixo índice de hipertireoidismo (2,1%), sugerindo ser essa região suficiente em iodo.¹¹

Barbisan *et al.* avaliaram 72 pacientes com fibrilação atrial aguda que deram entrada em um serviço de emergência cardiológica do Rio Grande do Sul durante um período de pouco mais de dois anos. Os autores demonstraram uma prevalência de 16,6% de disfunções tireoidianas (n = 12/72), incluindo hipotireoidismo (n = 4), hipertireoidismo (n = 5) ou apenas elevação do T4 com TSH normal (n = 3), sendo que desse total, 50% dos pacientes (n = 6/12) faziam uso de amiodarona. Dos 60 pacientes restantes, que tinham função tireoidiana normal, apenas três faziam uso de amiodarona, mas não é relatado o tempo de uso da droga.²¹

A literatura recomenda que todos os pacientes em uso de amiodarona devam ser avaliados periodicamente quanto à função tireoidiana (intervalo de três a seis meses).^{15,19,22} Entretanto Fuks *et al.*, em estudo realizado com 63 cardiologistas no Rio de Janeiro, demonstraram que somente metade deles (49,2%) fazia esse seguimento rotineiramente e apenas 17,2% solicitavam avaliação laboratorial tireoidiana antes do início da droga.²³ Verifica-se também que nem sempre os endocrinologistas, tanto na Europa como nos Estados Unidos, avaliam o paciente antes do início da amiodarona.¹⁹

(1) TIREOTOXICOSE

A patogênese da tireotoxicose induzida pela amiodarona é complexa e não completamente entendida, podendo ocorrer em uma tireoide previamente normal ou não, com predominância em homens.^{10,24} Não parece haver relação com o tempo de uso ou com a dose da medicação. Além disso, devido ao acúmulo tecidual da droga e de seus metabólitos, e à sua lenta eliminação, pode-se observar o aparecimento do quadro meses após a suspensão da amiodarona.^{5,10} A presença de anticorpos antitireoglobulina, antiperoxidase tireoidiana (anti-TPO) ou antirreceptor de TSH (TRAb) tem sido demonstrada em pacientes com doença tireoidiana prévia.^{5,10}

A tireotoxicose induzida pela amiodarona é classificada em duas formas principais: tipo 1 e tipo 2, com etiologia e tratamento distintos.²²

Na tireotoxicose tipo 1, a possível explicação para o quadro seria uma síntese aumentada de HT induzida pelo excesso de iodo (fenômeno Jod-Basedow), em tecido tireoidiano previamente alterado (doença de Graves ou bócios tóxicos latentes). Nesses pacientes observam-se captação variada de radioiodo (elevada, normal ou baixa), valores normais ou discretamente elevados de interleucina-6, além de sinais de hiperfluxo na ultrassonografia.^{5,24,25}

Na tireotoxicose induzida pela amiodarona tipo 2,

existe um efeito tóxico direto da droga em uma glândula previamente normal, causando uma tireoidite subaguda destrutiva. Isso acarreta uma liberação maciça para a circulação dos HT armazenados, desencadeando a clínica de tireotoxicose. Há indícios que o tempo de uso de amiodarona, e consequentemente a dose cumulativa, seja maior nos casos da tireotoxicose tipo 2.²⁴ Nesses pacientes a captação de radioiodo é suprimida, os níveis de interleucina-6 são bastante elevados (indicando a presença de processo destrutivo tireoidiano), com sinais de hipofluxo à ultrassonografia.^{5,25} A determinação dos níveis séricos da proteína C reativa não parece ser útil na diferenciação dos dois tipos de tireotoxicose.²⁶

Na prática, nem sempre o diagnóstico diferencial entre os dois tipos de tireotoxicose é simples, podendo haver sobreposição dos quadros. Essa dificuldade na investigação está bem demonstrada em estudos realizados com tireoidologistas das sociedades europeia, norte e latinoamericanas de tireoide, onde é evidente que existem vários pontos de discórdia entre esses especialistas no que diz respeito ao manejo dos pacientes hipertireoideos em uso de amiodarona.^{16,17,19,27}

Dados recentes de Bogazzi *et al.*, na Itália, demonstraram uma maior proporção da tireotoxicose tipo 2 (67%), em 215 pacientes avaliados no período de 1980 a 2006. Essa proporção variou ao longo dos anos, sendo inicialmente mais prevalente o tipo 1 (60%), e atualmente o tipo 2 chega a 89% dos casos diagnosticados.²⁴ Uma possível explicação para o aumento nos casos do tipo 2 talvez seja a seleção dos pacientes candidatos ao uso da amiodarona, pois nos últimos anos estão sendo descartados, quando possível, aqueles com anormalidade tireoidiana preexistente detectada nos exames anteriores ao início da medicação. Além disso, o número de casos novos/ano da tireotoxicose tipo 1 permaneceu estável.²⁴

A tireotoxicose induzida pela amiodarona pode se manifestar clinicamente apenas pela piora da doença cardíaca de base, como taquiarritmias e angina. Assim, um agravamento do quadro cardiológico em pacientes que fazem uso de amiodarona deve ser motivo para investigação da função tireoidiana.⁵ Os sintomas clássicos de tireotoxicose comumente estão ausentes, resultado da ação antiadrenérgica da amiodarona e também da redução na conversão periférica de T4 para T3.^{5,10}

O tratamento da tireotoxicose induzida pela amiodarona pode ser complexo, não havendo uniformidade de conduta mesmo entre os tireoidologistas.^{16,17,19} Porém, é consenso que ele deve ser instituído o mais breve possível, pois o excesso de HT comumente é deletério para a doença de base desses pacientes, podendo desencadear arritmias graves e/ou falência cardíaca, com risco de morte.

Nos indivíduos com a tireotoxicose tipo 1, o uso das tionamidas pode ser prejudicado pelo fato da tireoide estar saturada de iodo, o que a torna mais resistente ao efeito dessas drogas e, muitas vezes, são necessárias doses elevadas de metimazol (40 - 60 mg/dia) ou propiltiouracil (600 - 800 mg/dia) para haver melhora do quadro.^{5,10,22,28,29} O perclorato de potássio (800 mg a 1 g/dia durante 6 - 8 semanas) também pode ser utilizado na tentativa de bloquear a captação de iodo pela tireoide e depletar seu conteúdo, mas a utilização dessa droga é limitada devido à sua toxicidade (agranulocitose e anemia aplástica), sendo que seu uso é mais difundido na Europa.^{5,17,19,22}

O carbonato de lítio, droga utilizada na psiquiatria como estabilizador do humor, interfere na síntese e reduz a secreção de HT, podendo ser uma alternativa nos casos mais graves ou refratários ao tratamento usual, embora o número de estudos seja limitado. O lítio pode ser associado às tionamidas e mostrou

reduzir o tempo necessário para se obter o eutireoidismo.^{7,30,31}

Na tireotoxicose tipo 2, como existe uma tireoidite destrutiva, o tratamento de escolha são os corticoides, devido aos seus efeitos anti-inflamatórios. Diferentes tipos de corticoide podem ser utilizados em doses decrescentes, por períodos que variam de 6 a 12 semanas, como a prednisona (15 - 80 mg ao dia) e dexametasona (3 - 6 mg ao dia).^{5,22,28,29} A remissão espontânea do quadro pode ocorrer mesmo com a continuidade do uso da amiodarona.²⁴

O tratamento com iodo radioativo geralmente é ineficaz devido à baixa captação e, nos casos refratários à medicação, a tireoidectomia pode ser necessária, lembrando que as condições cardiológicas e a tireotoxicose podem aumentar bastante o risco cirúrgico em alguns casos.^{5,22} O preparo pré-operatório com ácido iopanoico poderia ser uma alternativa para minimizar os riscos da cirurgia, pois induz a uma rápida melhora da tireotoxicose,³² porém essa droga não está mais disponível em nosso meio.

Outra questão óbvia e importante é se a terapêutica com amiodarona poderá ser interrompida. Devido à dificuldade no manejo da tireotoxicose droga induzida, esse antiarrítmico deverá ser suspenso sempre que possível.²² Essa decisão, entretanto, deve ser tomada em comum acordo entre os cardiologistas e os endocrinologistas, pois em muitos casos a droga não pode ser retirada devido à gravidade da arritmia ou quando o paciente é resistente a outros antiarrítmicos. Na prática, mesmo entre os tireoidologistas não existe um consenso quanto à suspensão da droga.^{17,19,22} Além disso, a simples suspensão da amiodarona não garante a reversão rápida do quadro devido à longa meia vida e ao acúmulo tecidual da droga, como já citado. Também vale a pena lembrar que a amiodarona reduz o número de receptores de catecolaminas e diminui o efeito do T3 nos receptores beta-adrenérgicos,⁵ o que de certa maneira protege o coração do excesso de HT. Assim, a retirada da medicação em alguns casos pode levar à exacerbação dos efeitos da tireotoxicose sobre o coração.^{5,28}

Após o restabelecimento do eutireoidismo, na presença de distúrbio tireoidiano de base, recomenda-se terapêutica definitiva com iodo radioativo (método preferencial) ou cirurgia nos pacientes que tiveram a tireotoxicose tipo 1. Naqueles que desenvolveram a tireotoxicose tipo 2, a conduta expectante pode ser adotada, pois muitos indivíduos têm remissão espontânea do quadro ou evoluem para hipotireoidismo.^{19,22,33,34}

(2) HIPOTIREOIDISMO

O hipotireoidismo induzido pela amiodarona é um pouco mais frequente em mulheres e surge com menor tempo de tratamento comparado à tireotoxicose.^{5,10,15,34} A tireoidite de Hashimoto é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento dessa alteração e autoanticorpos tireoidianos estão presentes em grande número de pacientes que desenvolvem o quadro de hipotireoidismo induzido pela droga.^{5,10,11} Provavelmente esse defeito de base na hormoniogênese é responsável pela maior susceptibilidade da glândula ao efeito inibitório de uma sobrecarga de iodo sobre a síntese de HT (efeito Wolff-Chaikoff), e também por sua inabilidade em escapar desse efeito agudo, não reassumindo a síntese normal de HT.^{5,10}

A sintomatologia é semelhante à de outras formas de hipotireoidismo, com sinais e sintomas inespecíficos como fadiga, intolerância ao frio, pele seca, dentre outros. Entretanto, como muitos casos são de hipotireoidismo subclínico, os scores clínicos podem ter baixa sensibilidade diagnóstica.¹¹ Os achados laboratoriais incluem redução dos níveis séricos de T4 total ou

livre e aumento do TSH.^{5,11}

Em relação ao tratamento, se a amiodarona não puder ser suspensa devido à doença cardíaca de base, deve-se acrescentar a reposição oral de levotiroxina e fazer os ajustes necessários até a obtenção do eutireoidismo laboratorial. Naqueles que já faziam uso de levotiroxina antes do uso da amiodarona, pode ser necessário aumento na dose. O TSH é o principal parâmetro utilizado no ajuste da dose da levotiroxina. Como geralmente são pacientes com doença cardíaca severa e, portanto, mais susceptíveis aos efeitos dos HT, como o aumento no consumo tecidual de oxigênio, a dose de levotiroxina deve ser titulada de modo a manter o TSH na metade superior da faixa de normalidade. Se eventualmente a amiodarona for suspensa, deve-se monitorar o paciente quanto à função tireoidiana, pois pode ocorrer retorno ao eutireoidismo, particularmente nos casos onde não existe a tireoidite de Hashimoto.^{5,10,28,34}

AMIODARONA E GRAVIDEZ

O uso da amiodarona é permitido durante a gravidez, embora possa trazer alterações para a função tireoidiana do feto. Em 64 mulheres grávidas tratadas com amiodarona, descritas em diferentes artigos da literatura, foram relatados 11 casos de recém-nascidos com hipotireoidismo e, embora transitórios, deve-se estar alerta à necessidade de tratamento das crianças com levotiroxina, para evitar eventuais atrasos no crescimento, assim como no desenvolvimento motor e mental. Nessa mesma casuística foram encontrados dois casos de hipertireoidismo.⁵

Embora a amiodarona seja secretada no leite, a amamentação não é uma contra-indicação absoluta. Entretanto, deve-se fazer um seguimento cuidadoso da função tireoidiana do neonato, rastreando-se a ocorrência de eventual hipotireoidismo induzido pela droga.⁵

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes que irão fazer uso prolongado de amiodarona devem ter seguimento cuidadoso da função tireoidiana antes e após o início da medicação. O exame clínico inicial deve incluir palpação da glândula e a ultrassonografia pode ser feita na tentativa de identificar os portadores de alterações anatômicas na tireoide e, portanto, com maior risco de desenvolver disfunções com o uso da amiodarona.

Recomenda-se a dosagem prévia de TSH, T4 livre e anti-TPO, assim como a monitoração periódica da função tireoidiana durante o tratamento, principalmente no grupo portador de tireoidite de Hashimoto. Os exames laboratoriais podem ser realizados a cada três a seis meses, ou a qualquer momento se houver quadro clínico sugestivo de hiper ou hipotireoidismo. Como muitas vezes a sintomatologia clínica é pobre, deve-se lembrar que uma descompensação da doença cardíaca de base em pacientes usando amiodarona pode ser o único indício de que uma investigação tireoidiana deva ser realizada.

Valores baixos de TSH, com T4 livre no limite superior da normalidade ou discretamente elevado, podem ocorrer sem que seja necessária uma intervenção medicamentosa, se o paciente estiver clinicamente em eutireoidismo e com a doença cardíaca estável. Esses pacientes devem ser monitorados mais de perto e, nessa situação, níveis elevados de T3 podem ser úteis no diagnóstico da tireotoxicose secundária à amiodarona.

Como visto, o manejo do hipertireoidismo induzido pela amiodarona é complexo, necessitando muitas vezes de doses altas de antitireoidianos para controle do quadro. Além

disso, como na prática clínica nem sempre a diferenciação entre os dois tipos de tireotoxicose é simples, a associação de corticoides pode ser útil e deve ser lembrada naqueles casos em que o tratamento com tionamidas isolado não está surtindo o efeito desejado, sugerindo tratar-se de uma tireotoxicose induzida pela amiodarona do tipo 2. Nesses casos, como a patogênese principal envolve uma tireoidite causada por processo destrutivo da glândula e liberação dos estoques de HT, a ação anti-inflamatória dos corticoides é fundamental para propiciar melhor controle da doença.

Em relação ao hipotireoidismo induzido pela amiodarona, a confirmação da suspeita diagnóstica é feita pelo achado de valores elevados de TSH. O tratamento é mais simples e consiste na reposição de levotiroxina.

Em conclusão, apesar do desenvolvimento de novos antiarrítmicos, a amiodarona persiste como uma droga amplamente utilizada em nosso meio e todo paciente a ela exposto deve ter sua tireoide sob estrita observação. Somente com uma vigilância constante por parte de cardiologistas e endocrinologistas, as disfunções tireoidianas induzidas pela amiodarona poderão ser diagnosticadas e tratadas precoce e adequadamente.

REFERÊNCIAS

- Kawabata VS, Martins HS. Taquiarritmias e cardioversão elétrica. In: Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT, editores. *Emergências Clínicas – Abordagem Prática – Disciplina de Emergências Clínicas / Hospital das Clínicas da FMUSP*. 2ª ed. São Paulo: Manole; 2006. p 517-46.
- Trappe HJ. Treating critical supraventricular and ventricular arrhythmias. *J Emerg Trauma Shock*. 2010; 3(2):143-52.
- Van Herendael H, Dorian P. Amiodarone for the treatment and prevention of ventricular fibrillation and ventricular tachycardia. *Vasc Health Risk Manag*. 2010; 6:465-72.
- Trappe HJ. Tachyarrhythmias, bradyarrhythmias and acute coronary syndromes. *J Emerg Trauma Shock*. 2010; 3(2):137-42.
- Martino E, Bartalena L, Bogazzi F, Braverman LE. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocrine Rev*. 2001; 22(2):240-54.
- Vicken R, Vorperian VR, Havighurst TC, Miller S, January CT. Adverse effects of low dose amiodarone: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(3):791-8.
- Barbesino G. Drugs affecting thyroid function. *Thyroid*. 2010; 20(7):763-70.
- Rao RH, McCreedy VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 62(3):563-8.
- World Health Organization (WHO). Recommended iodine levels in salt and guidelines for monitoring their adequacy and effectiveness [Internet]. 1996. [acesso em 30 nov. 2010]. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/iodine_deficiency/WHO_NU_T_96.13/en/
- Lombardi A, Martino E, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today*. 1990; 13(2):1-7.
- Schaan BD, Cunha CP, Francisconi A, Zottis B, Brum G, Bruch RS, et al. Disfunção tiroideana induzida por amiodarona em um centro terciário do sul do Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(6):916-22.
- Chiovato L, Martino E, Tonacchera M, Santini F, Lapi P, Mammoli C, et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology*. 1994; 134(5):2277-82.
- Sullivan RM, Olshansky B. Dronedarone: evidence supporting its therapeutic use in the treatment of atrial fibrillation. *Core Evid*. 2010; 21(5):49-59.
- Nademancee K, Singh BN, Callahan B, Hendrickson JA, Hershman JM. Amiodarone, thyroid hormone indexes, and altered thyroid function: long-term serial effects in patients with cardiac arrhythmias. *Am J Cardiol*. 1986; 58(10):981-6.
- Batcher EL, Tang XC, Singh BN, Singh SN, Reda DJ, Hershman JM. Thyroid function abnormalities during amiodarone therapy for persistent atrial fibrillation. *Am J Med*. 2007; 120(10):880-5.
- Bartalena L, Wiersinga WM, Tanda ML, Bogazzi F, Piantanida E, Lai A, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Europe: results of an international survey among members of the European Thyroid Association. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(4):494-502.
- Diehl LA, Romaldini JH, Graf H, Bartalena L, Martino E, Albino CC, et al. Management of amiodarone-induced thyrotoxicosis in Latin America: an electronic survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 65(4):433-8.
- Toni M, Anda E, Pineda J, Martínez de Esteban JP, Ollero MD. Transtornos tiroideos por amiodarona. *An Sis San Navarra*. 2009; 32(3):363-70.
- Tanda ML, Piantanida E, Lai A, Liparulo L, Sassi L, Bogazzi F, et al. Diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis: similarities and differences between North American and European thyroidologists. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008; 69(5):812-8.
- Pavan R, Jesus AMX, Maciel LMZ. A amiodarona e a tireoide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004; 48(1):176-82.
- Barbisan JN, Fuchs FD, Schaan BA. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with acute atrial fibrillation attended at a cardiology emergency room. *São Paulo Med J*. 2003; 121(4):159-62.
- Bogazzi F, Bartalena L, Martino E. Approach to the patient with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(6):2529-35.
- Fuks AG, Vaisman M, Buescu A. Disfunção tireoidiana e conduta dos cardiologistas em pacientes usando amiodarona. *Arq Bras Cardiol*. 2004; 82(6):523-7.
- Bogazzi F, Bartalena L, Dell'Unto E, Tomisti L, Rossi G, Pepe P, et al. Proportion of type 1 and type 2 amiodarone-induced thyrotoxicosis has changed over a 27-year period in Italy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 67(4):533-7.
- Bogazzi F, Martino E, Dell'Unto E, Brogioni S, Cosci C, Aghini-Lombardi F, et al. Thyroid color flow doppler sonography and radioiodine uptake in 55 consecutive patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest*. 2003; 26(7):635-40.
- Pearce EN, Bogazzi F, Martino E, Brogioni S, Pardini E, Pellegrini G, et al. The prevalence of elevated serum C-reactive protein levels in inflammatory and noninflammatory thyroid disease. *Thyroid*. 2003; 13(7):643-8.
- Tanda ML, Bogazzi F, Martino E, Bartalena L. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol*. 2008; 159(4):359-61.
- Ross DS. Amiodarone and thyroid dysfunction. *Up To Date*. 2010 [Internet] [acesso em 21 out. 2010]. Disponível em: <http://www.uptodate.com>.
- Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81(8):2930-3.
- Dickstein G, Shechner C, Adawi F, Kaplan J, Baron E, Ish-Shalom S. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med*. 1997; 102(5):454-8.
- Boeving A, Cubas ER, Santos CMC, Carvalho GA, Graf H. O uso de carbonato de lítio no tratamento da tireotoxicose induzida por amiodarona. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(6):991-5.
- Bogazzi F, Miccoli P, Berti P, Cosci C, Brogioni S, Aghini-Lombardi F, et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery*. 2002; 132(6):1114-7.