

Tirotoxicose e amiodarona

Souto SB¹, Carvalho-Braga D^{1,2}, Matos MJ^{1,2}, Freitas P^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João, EPE; ²Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Selma Souto · Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE · Alameda Prof. Hernâni Monteiro · 4200-319 Porto

E-mail: selmasouto@yahoo.com

RESUMO

A amiodarona é um antiarrítmico de classe III, importante no tratamento das taquiarritmias e extremamente rico em iodo. No entanto, os seus efeitos secundários na glândula tiroidea e em outros órgãos podem contrabalançar os efeitos benéficos a nível cardíaco. Causa frequentemente alterações na função tiroidea, habitualmente aumento da tiroxina (T4) e da T3 reversa e diminuição da triiodotironina (T3) sérica. Em alguns doentes tratados com amiodarona ocorre disfunção tiroidea, tanto tirotoxicose como hipotiroidismo. A tirotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) é uma condição clínica rodeada de inúmeras dificuldades e incertezas no diagnóstico e na abordagem terapêutica. Pode estar relacionada com a síntese e libertação excessiva de hormonas tiróideas (TIA tipo 1) ou com um fenómeno de tiroidite destrutiva (TIA tipo 2), mas podem existir formas mistas (TIA tipo 3). Na TIA tipo 1, o tratamento médico consiste na administração de tionamidas e perclorato de potássio, enquanto que no tipo 2 os glucocorticóides constituem a opção terapêutica. Nas formas mistas o tratamento consiste na combinação terapêutica de tionamidas, perclorato de potássio e glucocorticóides. Terapêuticas alternativas são a tireoidectomia, a terapêutica ablativa com iodo e mais recentemente a rhTSH.

PALAVRAS-CHAVE

Amiodarona; Tirotoxicose; Hipertiroidismo; Tiroidite destrutiva; Glucocorticóides; Tionamidas; Perclorato de potássio.

SUMMARY

Amiodarone, a potent class III anti-arrhythmic drug, is an iodide-rich drug, widely used for the treatment of tachyarrhythmias. However, its effects in thyroid gland and other organs can counterbalance the beneficial effect at cardiac level. It often causes changes in thyroid function tests, typically an increase in serum T4 and rT3 and a decrease in serum T3 concentration. In some amiodarone-treated patients, there is overt thyroid dysfunction, either thyrotoxicosis or hypothyroidism are usually reported. Amiodarone-induced thyrotoxicosis (AIT) is a clinical condition fraught with difficulties and uncertainties both from the diagnostic and therapeutic standpoints. AIT can be caused by excessive hormone synthesis and release (AIT type 1) or a destructive thyroid process (AIT type 2), but mixed forms frequently exist (AIT type 3). In type 1 the main medical treatment consists of the simultaneous administration of thionamides and potassium perchlorate, while in type 2 glucocorticoids are the most useful therapeutic option. Mixed forms are the best treated with the combination of thionamides, potassium perchlorate and glucocorticoids.

KEY-WORDS

Amiodarone; Thyrotoxicosis; Hyperthyroidism; Destructive thyroiditis; Glucocorticoids; Thionamides; Potassium perchlorate.

INTRODUÇÃO

A amiodarona é um antiarrítmico de classe III, extremamente rico em iodo, com múltiplos efeitos na despolarização e na repolarização do miocárdio, tornando-a num fármaco de extrema importância no tratamento das taquiarritmias¹ e em menor grau na insuficiência cardíaca congestiva². No entanto, os seus efeitos secundários na glândula tiroidea e em outros órgãos podem contrabalançar os efeitos benéficos a nível cardíaco (Tabela 1)³. A amiodarona pode induzir disfunção tiroidea em 14 a 18% dos doentes³, tanto tirotoxicose induzida pela amiodarona (TIA) mais prevalente nas áreas com deficiência de iodo, como hipotiroidismo induzido pela amiodarona (HIA) relativamente mais comum em áreas ricas em iodo³⁻¹⁰.

O diagnóstico de HIA não causa geralmente dificuldades, enquanto que o diagnóstico e a abordagem da TIA é geralmente difícil, controverso e desafiador⁹. A patogenia da TIA é complexa e não está completamente esclarecida. No entanto, sabemos que pode ser causada pela síntese e libertação excessiva de hormonas tiroideas induzida pela carga excessiva de iodo em doentes com anomalias prévias da tiróide (TIA tipo 1), ou pelo processo destrutivo da tiróide em doentes com glândula tiroidea normal (TIA tipo 2)⁹⁻¹³. Existem ainda formas de TIA tipo 3, misto ou indiferenciado^{3,10}. Cerca de 20% dos doentes com TIA tipo 2 podem desenvolver hipotiroidismo no decurso do tratamento^{14,15}, que pode ser acelerado pela re-exposição do doente a carga de iodo¹⁶.

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão da fisiologia das alterações da função tiroidea causadas pela amiodarona e dos métodos de diagnóstico e da abordagem terapêutica da TIA.

TABELA 1. Efeitos secundários e complicações do tratamento com a amiodarona

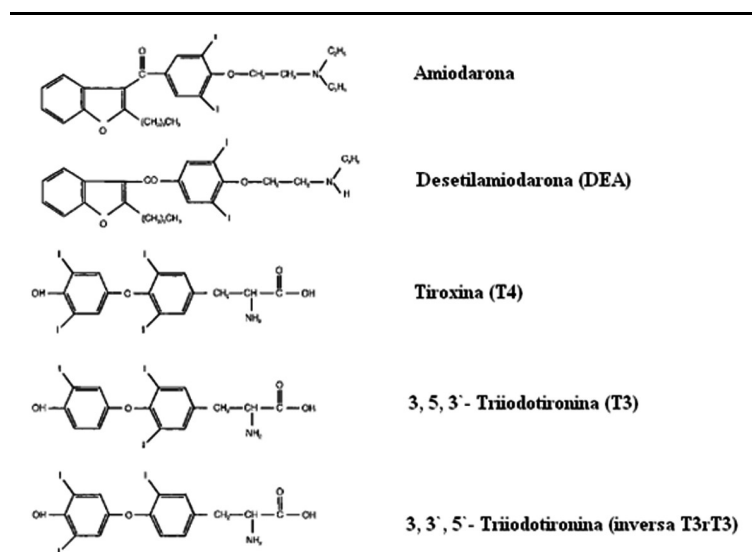
	Incidência (%)
Microdepósitos na córnea	100
Alterações gastrointestinais	80
Fotossensibilidade cutânea e coloração cinza/azulado da pele	55-75
Sintomas neurológicos (ataxia, tremores, neuropatia periférica)	48
Anomalias dos testes de função hepática*	25
Disfunção tiroidea	14-18
Disfunção pulmonar, pneumonite intersticial	10-13
Epididimite	11
Distúrbios cardíacos	2-3
Ginecomastia	Excepcional

*Hepatite tóxica é rara. Adaptado de Martino e colaboradores¹

FARMACOLOGIA DA AMIODARONA

A amiodarona é um derivado do benzofurano, muito rico em iodo (cerca de 37% da molécula) e estruturalmente semelhante à triiodotironina (T3) e à tiroxina (T4) (Fig. 1)^{3,17}. Pelo facto de cerca de 10% da molécula ser deiodinizada diariamente e a dose de manutenção do tratamento com a amiodarona ser 200 a 600 mg/dia, aproximadamente 7 a 21 mg de iodo ficam disponíveis diariamente¹⁸. Se considerarmos que a dose diária ideal de iodo é de 150 a 200 µg/dia, o tratamento com

FIGURA 1: Estrutura química da amiodarona, desetilamiodarona (DEA), tiroxina (T4), triiodotironina (T3) e T3 reversa



Adaptado de Martino e colaboradores¹.

a amiodarona torna disponível 50 a 100 vezes a dose diária necessária³.

A amiodarona é distribuída em vários tecidos, incluindo fígado, tecido adiposo, pulmão, e em menor grau pelos rins, coração, músculo-esquelético, tiróide e cérebro, dos quais é libertada lentamente¹⁹. Foi efectuada uma análise *postmortem* da concentração da amiodarona e do seu metabolito, a desetilamiodarona (DEA) em alguns tecidos, tendo sido encontrada uma concentração na tiróide de 14 e 64 mg/Kg, de amiodarona e DEA respectivamente, comparando com 316 e 76 mg/Kg no tecido adiposo e 391 e 2354 mg/Kg no fígado. A semi-vida encontrada foi em média 52,5±23,7 dias para a amiodarona e 61,2±31,2 dias para a DEA em oito doentes após cessação do tratamento a longo prazo¹⁹. Em outro estudo, a semi-vida média de eliminação foi de 40±10 dias para a amiodarona e de 57±27 dias para a DEA²⁰. Estes estudos permitem concluir que após a suspensão do tratamento, a amiodarona e os seus metabolitos ficam disponíveis por um longo período.

A metabolização da amiodarona pode ser efectuada de diferentes formas, sendo a mais relevante a desalquilação no seu metabolito activo, a DEA³. Cerca de 65 a 75% da amiodarona é eliminada na bília e nas fezes¹⁸.

EFEITOS DA AMIODARONA NA TIRÓIDE

1. TESTES DA FUNÇÃO TIROIDEA

Nos tecidos periféricos, em particular no fígado, a amiodarona inibe a actividade da 5`-desiodase tipo I, que remove um átomo de iodo da T4 para produzir a T3 e da T3 inversa (rT3) para produzir a 3,3`-diiodotironina (T2) (Tabela 3)²¹⁻²⁴. A inibição da actividade da 5`-desiodase tipo I pode persistir por vários meses após a suspensão da amiodarona^{3,4,25}. Por outro lado, a amiodarona inibe a entrada das hormonas tiroideas nos tecidos periféricos²⁶. Estes dois mecanismos contribuem para a elevação da concentração da T4 e diminuição da T3 em doentes eutiroideos com terapêutica a longo prazo com

TABELA 2. Farmacologia da amiodarona

Conteúdo em iodo: 37%
Semi-vida: 40±10 dias
Distribuição tecidual: fígado > tecido adiposo > pulmão > rim > coração > músculo > tiróide > cérebro
Concentração na tiróide: 14 µg/g
Formas de metabolização: desalquilação, desiodinização, glucoronoc conjugação
Eliminação: excreção biliar e eliminação fecal (65-75%)
Adaptado de Bogazzi e colaboradores ²⁴

TABELA 3. Mecanismos de acção da amiodarona na tiróide

Mecanismo de acção	Efeito
Inibição da 5`-desiodase tipo I	Aumento da T4 Diminuição da T3 Aumento da rT3
Inibição da 5`-desiodase tipo II	Aumento da TSH
Inibição da entrada das hormonas tiroideas nas células	Diminuição da produção periférica de T3
Citotoxicidade tiroidea	Liber tação das hormonas tiroideas formadas previamente da glândula tiroidea
Interação competitiva com os receptores das hormonas tiroideas	Hipotiroidismo-like a nível dos tecidos periféricos

T4 - levotiroxina; T3 - triiodotironina; rT3 - T3 reversa; TSH - tirotropina
Adaptado de Bogazzi e colaboradores²⁴

amiodarona^{3,4,25,27} (Tabela 4). A concentração sérica de T4 está frequentemente no limite superior do normal, mas pode aumentar, especialmente em doentes com doses diárias elevadas do fármaco²⁸. A diminuição da T3 devido a diminuição da produção a partir da T4 e o aumento concomitante da rT3 sérica, devido a diminuição da depuração é frequentemente verificado duas semanas após a instituição do tratamento^{29,30}. O aumento da rT3 é geralmente maior do que a diminuição da T3^{3,28,31}. Os níveis plasmáticos da T3 estão habitualmente no limite inferior do normal.

A administração da amiodarona está igualmente associada a alterações dose e tempo-dependente na concentração sérica da tirotropina

TABELA 4. Testes de função tiroidea em doentes eutiroideos tratados com amiodarona

	Tratamento a curto prazo	Tratamento a longo prazo
Tiroxina	Aumentada	Ligeiramente aumentada ^a ou normal alta
Triiodotironina	Diminuída	Ligeiramente diminuída ou normal baixa
T3 reversa	Aumentada	Aumentada
Tirotropina	Aumentada ^a	Normal ^b
T3 sulfato	Aumentada	

^aCom doses elevadas de amiodarona (> 400 mg/dia); ^bFases de ligeira diminuição ou aumento da concentração de TSH sérica podem ocorrer. Adaptado de Bogazzi e colaboradores²⁴

(TSH). Com uma dose diária de 200 a 400 mg de amiodarona, a TSH é geralmente normal³, enquanto que doses mais elevadas podem levar a aumento da TSH durante os meses iniciais do tratamento, geralmente seguido de um retorno ao normal^{29,30}. Acredita-se que as alterações na concentração da TSH sejam secundárias a variações das hormonas tiroideas, porém a amiodarona pode afectar directamente a síntese e a secreção da TSH a nível hipofisário³². O aumento da concentração sérica da TSH pode ser o resultado da inibição da 5'-desiodase tipo II pela amiodarona ou pela DEA, que converte a T4 em T3 a nível hipofisário³³ (Tabela 3). Após a administração de amiodarona por via endovenosa, a TSH é a primeira hormona a sofrer variações, mesmo no primeiro dia de tratamento²⁵. Os valores de TSH costumam normalizar aos 3 meses de tratamento com amiodarona³⁴.

Das alterações hormonais referidas, apenas as variações da rT3 se correlacionam com os níveis de amiodarona ou DEA circulantes e com a sua actividade antiarrítmica.

Durante o tratamento a longo prazo com a amiodarona, os doentes clinicamente eutiroides podem ter variações modestas, aumento ou diminuição da TSH sérica, possivelmente reflectindo episódios de hipotiroidismo ou hipertiroidismo subclínico, respectivamente (Tabela 4)²⁴.

2. CITOTOXICIDADE TIROIDEA

Chiovato e colaboradores demonstraram que a amiodarona tem efeito tóxico directo nas células tiroideas, e que o excesso de libertação de iodo pode contribuir para esse efeito³⁵. No entanto, a DEA tem uma concentração intratiroidea mais elevada¹⁹, sendo mais tóxica para a tiróide do que a amiodarona^{7,36}.

Vitale e colaboradores demonstraram que nas células tiroideas, o excesso de iodo induz a apoptose através de um mecanismo independente do p53 envolvendo *stress* oxidativo e que está associado à libertação de radicais livres de oxigénio³⁷. Porém, permanece por esclarecer o modo de como estes mecanismos contribuem para as anomalias histopatológicas da tiróide associadas ao tratamento com amiodarona. Permanece igualmente por esclarecer porque é que as anomalias não tiroideas associadas a

amiodarona são mais comuns em doentes com toxicidade tiroidea pela amiodarona.

Em modelos roedores, foi demonstrado que a amiodarona se associava a alterações ultra-estruturais sugestivas de citotoxicidade da tiróide, distintas das alterações induzidas por excesso de iodo isoladamente³⁸. Estas alterações incluem distorção da arquitectura da tiróide, apoptose, necrose, corpos de inclusão, lipofuscinogenese, infiltração macrofágica e dilatação do retículo endoplasmático. Foram encontradas anomalias semelhantes em outros órgãos, nomeadamente fígado, pulmão, coração, pele, córnea, fibras nervosas periféricas e leucócitos³. A acumulação em diferentes tecidos e a semi-vida longa da amiodarona e da DEA representam um factor importante para estas alterações¹⁹.

3. EFEITOS DA AMIODARONA NA AUTOIMUNIDADE DA TIRÓIDE

O excesso de iodo libertado da amiodarona pode estar envolvido na ocorrência de fenómenos de autoimunidade. Num estudo prospectivo de *Monteiro* e colaboradores efectuado em 37 doentes pós enfarte agudo do miocárdio, verificou-se aparecimento de novo de anticorpos anti-peroxidase em 6 de 13 doentes medicados com amiodarona e ausência destes anticorpos no grupo placebo³⁹. Estes anticorpos foram detectados precocemente após instituição da amiodarona e eram indetectáveis 6 meses após a suspensão. Este fenómeno foi atribuído a efeitos tóxicos precoces e transitórios da amiodarona na tiróide, que levam à produção de autoantígenos e subsequentes reacções de autoimunidade. No entanto, estes resultados não foram confirmados em estudos posteriores^{6,40-43}. *Safran* e colaboradores não encontraram aumento da incidência de anticorpos antitiroideos em 47 doentes submetidos a tratamento a curto e longo prazo com amiodarona em áreas geográficas com diferentes consumos de iodo⁴⁰. *Foresti* e colaboradores encontraram autoanticorpos tiroideos positivos em apenas 2 de 23 doentes medicados com amiodarona, semelhante ao número de doentes com tratamento com outros antiarrítmicos⁴³. Porém, em indivíduos susceptíveis, a amiodarona pode precipitar ou exacerbar a autoimunidade pré-existente⁴⁴.

4. INTERACÇÃO DA AMIODARONA E DOS SEUS METABOLITOS COM OS RECEPTORES DAS HORMONAS TIROIDEAS

Para além da inibição da actividade da 5'-desiodase tipo I e II, a amiodarona pode induzir uma condição "hipotiroidismo-like" a nível dos tecidos periféricos^{3,24,45}. Esta acção é atribuída à inibição competitiva da ligação da T3 aos seus receptores, pela DEA e à redução do número dos receptores β adrenérgicos do miocárdio^{3,45}.

TIROTOXICOSE INDUZIDA PELA AMIODARONA (TIA)

A TIA é uma situação potencialmente grave e de difícil abordagem terapêutica pela complexidade da identificação do mecanismo patofisiológico envolvido. Contrariamente às restantes patologias da tiróide, é mais frequente nos indivíduos do sexo masculino do que do sexo feminino (*ratio* 3:1)^{3,8,9}. Trata-se de uma forma de tirototoxicose associada a maior mortalidade e a eventos cardiovasculares graves^{46,47}. Estudos recentes revelam que cerca de 31,6% dos doentes com TIA desenvolvem eventos cardiovascular *major*, particularmente aqueles com fracção de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%. Este dado não é surpreendente dado que a TIA e a diminuição da FEVE são dois factores de risco independentes para eventos cardiovasculares graves⁴⁸. No referido estudo a mortalidade cardiovascular foi igualmente elevada (cerca de 12,6%).

Esta patologia pode desenvolver-se na tiróide normal ou com anomalia pré-existente. Num estudo efectuado numa área com deficiência de iodo, verificou-se nos doentes com TIA uma prevalência de 29% de bócio difuso, 38% de bócio nodular e 33% de doentes com tiróide aparentemente normal⁴⁹. A TIA na tiróide normal foi igualmente verificada em estudos efectuados em áreas com iodo suficiente^{6,29,50,51}.

O efeito da amiodarona e dos seus metabolitos pode persistir por um longo período, de modo que a TIA se pode desenvolver precocemente após a instituição da terapêutica ou anos após o tratamento⁴⁹. *Trip* e colaboradores observaram uma média de 3 anos para ocorrer TIA, com uma probabilidade de 0,025 aos

18 meses e 0,335 aos 48 meses⁶. Num estudo prospectivo de *Martino* e colaboradores, dois doentes desenvolveram TIA aos 12 e 29 meses após início do tratamento⁵². *Mariotti* e colaboradores observaram TIA após 21 a 47 meses de tratamento⁵³. Não há relação entre a dose diária ou cumulativa de amiodarona e a duração do tratamento com o risco de desenvolver TIA^{48,49,54}. Não existem parâmetros que predizem a TIA⁶, no entanto, a ausência de resposta da TSH à administração de TRH pode representar um factor de risco⁵⁵.

A TIA tipo 1 constitui a forma clássica de tirototoxicose induzida pelo excesso de iodo, que leva a um aumento da síntese hormonal, tratando-se de uma verdadeira forma de hipertiroidismo associada a tiróide anormal¹⁴. O tipo 2 é uma forma de tiroidite destrutiva causada pelo iodo, pela amiodarona ou pela DEA, desenvolvendo-se na maioria dos casos na tiróide normal¹⁴. No tipo 3 existe patologia tiroidea prévia, hipertiroidismo induzido pelo iodo e concomitantemente destruição dos folículos tiroideus.

Numa revisão de *Bogazzi* e colaboradores, efectuada ao longo de 27 anos, foi verificado que o tipo 1 era a forma mais frequente, representando cerca de 60% dos casos nos primeiros anos⁵⁶. Porém, actualmente o tipo mais prevalente é o tipo 2, representando 90% dos casos^{14,56}. A mudança deve-se provavelmente ao facto de actualmente, os doentes candidatos à terapêutica com amiodarona serem mais frequentemente rastreados previamente quanto à existência de patologia tiroidea¹⁴. Por outro lado, a disponibilidade de outros antiarrítmicos levou a uma diminuição da utilização da amiodarona¹⁴. A prevalência dos dois tipos parece ainda depender do conteúdo ambiental em iodo⁵⁷.

A) APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A TIA pode desenvolver-se meses ou anos após o início da terapêutica^{6,53,58}, bem como meses após a suspensão da amiodarona⁵⁶. Apesar da dose cumulativa parecer ser irrelevante para o risco de desenvolver TIA, os doentes com TIA tipo 2 estão mais frequentemente associados a doses mais elevadas de amiodarona⁵⁶.

As manifestações clínicas são semelhantes nos três tipos de TIA¹⁷. Os sintomas clássicos de hipertiroidismo, tais como palpitações e

taquicardia, podem estar ausentes devido à acção antiadrenérgica da amiodarona, e possivelmente pelo bloqueio da ligação da T3 aos seus receptores pela DEA^{17,59}. Nos doentes mais idosos a primeira manifestação pode ser a perda de peso¹⁷.

Em todos os casos, ocorre agravamento das manifestações cardíacas, mais frequentemente exacerbação da fibrilhação auricular¹⁷. O aumento do consumo de oxigénio devido à tirotoxicose pode levar a angina instável e enfarte do miocárdio em doentes com doença cardíaca isquémica.

Nos doentes com TIA tipo 1, podem estar presentes sinais e sintomas típicos da doença tiroidea preexistente como bócio multinodular ou difuso³. Ocasionalmente existe febre e dor na tiróide⁶⁰.

B) MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TIA é efectuado com base na suspeita clínica, desde o quadro de sintomatologia habitual de hipertiroidismo ao reaparecimento de uma arritmia previamente controlada com amiodarona⁶¹, sendo posteriormente necessário a confirmação bioquímica. Laboratorialmente, verifica-se elevação dos valores da T3 e T4 séricas, com diminuição da TSH para níveis de hipertiroidismo¹⁷. Outros doseamentos laboratoriais tais como o aumento da tiroglobulina e da SHBG são raramente úteis na prática clínica dado a falta de especificidade destes marcadores³.

Após estabelecer o diagnóstico de TIA devem ser feitos todos os esforços para identificar qual dos tipos de TIA é o responsável pelo estado tirotóxico (Tabela 5).

A TIA tipo 1 é caracterizada pela presença de patologia tiróidea prévia, como bócio difuso ou nodular, enquanto que o tipo 2 surge habitualmente numa tiróide normal¹⁰. O doseamento de anticorpos antitiroideos permite identificar doença autoimune da tiróide a favor do tipo 1¹⁰. No entanto, na maioria dos casos de TIA, não dispomos de ecografia tiroidea prévia nem de doseamentos prévios de autoanticorpos.

De um modo geral, a ecografia da tiróide com Doppler e a cintigrafia tiroidea com curva de fixação do iodo são considerados os melhores métodos para distinguir os diferentes tipos de TIA^{8,62}.

Ecografia da tiróide com Doppler

Estudos efectuados em doentes com TIA, sugerem que a ecografia da tiróide com doppler é um exame eficaz no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA^{3,8,9,24,63}, dado que permite avaliar em tempo real o fluxo sanguíneo intratiroideu, avaliando a função e a morfologia da glândula. Nos doentes com TIA tipo 1 verifica-se que o fluxo sanguíneo intratiroideu é normal ou elevado, traduzindo um aumento da produção das hormonas tiroideas, enquanto que na TIA tipo 2 encontra-se marcadamente diminuído ou ausente^{3,8,9,24,63}.

Nos casos de TIA tipo 1 é necessário avaliar o fluxo sanguíneo nodular e extranodular, pela importância no diagnóstico diferencial da doença tiróidea associada à TIA⁸. Na doença de Graves existe um padrão de hipervascularização do parênquima e no bócio tóxico multinodular existe hipervascularização perinodular e/ou nodular.

TABELA 5. Classificação da tirotoxicose induzida pela amiodarona

	Tipo 1	Tipo 2
Bócio/Autoanticorpos tiróideus	Frequentemente presente	Usualmente ausente
Cintigrafia da tiróide com curva de fixação	Baixo/normal/aumentado ^a	Baixo/suprimida
IL-6 sérica ^b	Ligeiramente aumentada	Marcadamente aumentada
Ecografia da tiróide com doppler	Fluxo sanguíneo aumentado	Normal ou diminuído
Resposta terapêutica às tionamidas	Sim	Não
Resposta terapêutica ao perclorato	Sim	Não
Resposta terapêutica aos glucocorticóides	Provavelmente não	Sim
Hipotiroidismo subsequente	Não	Possível

^a Na maior parte das vezes baixo nos EUA e zonas com deficiência de iodo.

^b Na TIA tipo misto a IL-6 sérica está marcadamente elevada. *Adaptado de Martino e colaboradores³*

Cintigrafia da tiróide com curva de fixação de iodo às 24 horas

Nos doentes com anomalias prévias da tiróide (TIA tipo 1), verifica-se uma captação de iodo radioactivo às 24 horas na cintigrafia da tiróide, superior a 8% e em alguns casos valores de captação muito elevados (superiores a 50-60%)^{64,65}. Em áreas geográficas com iodo suficiente, a captação é na maioria dos casos muito baixa⁶⁴. Isto sugere que nos doentes com distúrbios prévios da tiróide e residentes numa área com deficiência de iodo, a tiróide pode não se adaptar à carga excessiva de iodo, resultando numa captação inapropriadamente elevada na cintigrafia.

Nos doentes com hipertiroidismo destrutivo (TIA tipo 2) verifica-se uma captação de iodo às 24 horas na cintigrafia da tiróide muito baixa, habitualmente 2 a 3%^{64,65}.

Apesar de em todos os casos de TIA estar indicado realizar a cintigrafia da tiróide com curva de fixação do iodo, este método pode não ser suficiente na diferenciação de TIA tipo 1 e 2.

Doseamento da IL-6

A IL-6 sérica constitui um marcador, embora não específico, de destruição dos folículos tiroideus^{12,66}. Alguns estudos revelam aumento significativo da IL-6 na TIA tipo 2, e doseamentos normais ou ligeiramente elevados na TIA tipo 1⁹. Porém, outras situações podem causar elevação da IL-6, nomeadamente após o tratamento com iodo, injeção intranodular de etanol, biópsia aspirativa de agulha fina⁶⁷ e nos casos de tiroidite subaguda⁶⁸.

Cintigrafia da tiróide com SestaMIBI

Recentemente foi publicado um estudo de *Piga* e colaboradores sobre a utilização da cintigrafia com Tc99m-sestaMIBI (MIBI) no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA^{10,17}. O MIBI é um catião lipofílico monovalente que apresenta captação elevada nas células epiteliais com elevado número de mitocôndrias^{10,69}. Por este motivo, o aumento da captação do MIBI pode ser empregue para identificar tecido tiroideu hiperfuncionante e acredita-se que este fenómeno resulte do elevado número de mitocôndrias nas células hipermetabólicas. Por outro lado, a acumulação do MIBI está reduzida ou ausente no processo apoptótico ou necrótico envolvendo

a membrana mitocondrial. Com base nestas considerações, *Piga* e colaboradores avaliaram 20 doentes, cujo diagnóstico inicial de TIA foi efectuado com base na clínica, bioquímica e em estudos imagiológicos, tendo em 8 doentes sido efectuado o diagnóstico de TIA tipo 1 e em 12 doentes TIA tipo 2^{10,17}. O diagnóstico final foi baseado na resposta terapêutica. Todos os doentes com diagnóstico inicial de TIA tipo 1 foram medicados com metimazol (40 mg/dia) e perclorato de potássio (1 g/dia, máximo 45 dias) e posteriormente apenas com metimazol. Os doentes com TIA tipo 2 foram tratados com prednisolona (30-40 mg/dia). Dois doentes inicialmente classificados como tipo 1 necessitaram de terapêutica com corticóides e dois doentes classificados como tipo 2 precisaram de metimazol e perclorato de potássio; estes quatro doentes foram posteriormente classificados como TIA tipo 3.

Todos os doentes foram submetidos a uma cintigrafia da tiróide com MIBI antes de iniciarem qualquer tratamento¹⁰. Verificou-se retenção difusa sugestiva de hiperfuncionamento nos seis doentes com diagnóstico final de TIA tipo 1; enquanto que não se verificou qualquer captação nos 10 doentes com diagnóstico final de TIA tipo 2. Dos quatro doentes com diagnóstico de TIA tipo 3, verificou-se que dois tinham captação persistentemente fraca e dois tinham rápido washout, em cerca de dez minutos. A captação ligeira ou transitória do MIBI observada nestes doentes pode ser explicada pela destruição tiroidea incompleta associada a diferentes graus de hiperfunção tecidual¹⁰.

Quando os resultados obtidos com os procedimentos imagiológicos foram comparados, os autores constataram que a cintigrafia com MIBI foi o único procedimento que individualmente foi capaz de diferenciar os tipos 1 e 2. O MIBI foi superior à ecografia tiroidea com Doppler no diagnóstico diferencial dos tipos de TIA. Três doentes com TIA tipo 2 apresentavam alterações no Doppler sugestivas de tipo 1 e três doentes com TIA tipo 3 tinham alterações no Doppler sugestivas de tipo 2. Verificou-se ainda neste estudo, que a cintigrafia da tiróide com iodo e a cintigrafia com Tc99m não foram capazes de distinguir as diferentes formas de TIA.

Este estudo evidencia que a cintigrafia com MIBI pode ser usada para o diagnóstico diferencial entre TIA tipo 1 e 2¹⁰. No entanto,

é preciso algum cuidado na interpretação dos resultados do estudo de *Piga* e colaboradores. Uma importante limitação do estudo é o pequeno número de doentes com diagnóstico de TIA tipo 1 (apenas seis doentes), dado que é mais frequente encontrar formas tipo indeterminado no grupo inicialmente diagnosticado como tipo 1. Outro aspecto importante é que o MIBI foi positivo em dois doentes com diagnóstico inicial de TIA tipo 2, que necessitaram de metimazol e perclorato de potássio, uma vez que o corticóide não foi eficaz.

Aparentemente achados opostos aos estudos de *Piga* e colaboradores foram encontrados por *Hiromatsu* e colaboradores. Os últimos verificaram captação significativa do MIBI na fase inicial da tiroidite subaguda, a forma mais comum de tirotoxicose destrutiva⁷⁰. Porém, esta captação estava relacionada com um processo inflamatório severo que conduz à formação de granuloma na tiroidite subaguda e era independente da destruição das células foliculares da tiróide.

C) TRATAMENTO

A eficácia do tratamento na TIA é estritamente dependente do mecanismo patofisiológico responsável pela tirotoxicose, sendo crucial a identificação do tipo de TIA para uma resposta clínica adequada. Vários regimes terapêuticos têm sido propostos para a TIA (Tabela 6).

Na TIA tipo 1 o objectivo terapêutico consiste por um lado, em bloquear a organificação do iodo e a síntese das hormonas tiroideas e por outro, diminuir a entrada de iodo na tiróide e as reservas de iodo intratiroideu²⁴. Uma vez que a tiróide rica em iodo é mais resistente à

terapêutica, geralmente são necessárias doses mais elevadas de metimazol (40 a 60 mg) ou propiltiouracilo (600 a 800 mg) para restabelecer o eutiroidismo. Para inibir a captação de iodo pela tiróide pode usar-se o perclorato de potássio (KClO₄)⁷¹.

O sucesso terapêutico da TIA com metimazol e KClO₄ em doses diárias de 40 e 1000 mg respectivamente, foi reportado pela primeira vez por *Martino* e colaboradores⁷². Neste estudo, a terapêutica combinada permitiu um rápido controlo do hipertiroidismo quando comparado com o metimazol isoladamente, sendo este resultado confirmado por outros grupos de estudo^{50,73}. Porém, o tratamento combinado esteve associado a aumento transitório dos níveis de hormonas tiroideas e da excreção urinária de iodo⁷². A utilização de KClO₄ pode ainda, associar-se a fenómenos de toxicidade, particularmente agranulocitose, anemia aplásica e alterações da função renal. *Trotter* e colaboradores compararam a toxicidade das tionamidas e do perclorato de potássio, verificando que a agranulocitose ocorria em 0,3% de 1200 doentes tratados com KClO₄ comparando com 0,94% de 10131 doentes tratados com tionamidas⁷⁴. No entanto, com a utilização de uma dose diária de KClO₄ superior a 1 gr, a incidência de toxicidade aumenta para 16 a 18%. Parece prudente suspender o KClO₄ ao atingir o eutiroidismo, que ocorre habitualmente às 6 semanas. A realização de períodos curtos de tratamento, pode resultar em elevado risco de tirotoxicose recorrente⁷⁵.

O carbonato de lítio é um fármaco que tem revelado utilidade no tratamento da TIA, pela sua capacidade em bloquear a síntese e a libertação das hormonas tiroideas⁷⁶. A sua adição em doses de 900 a 1300 mg/dia ao propiltiouracilo (300 mg/dia), por 4 a 6 semanas, resultou numa diminuição do tempo necessário para o eutiroidismo, em pequenas séries de doentes⁷⁷. A normalização das hormonas tiroideas circulantes ocorreu três semanas mais cedo com a terapêutica combinada do que com o propiltiouracilo isoladamente⁷⁷. No entanto, estes resultados requerem confirmação em estudos envolvendo maior número de doentes.

Relativamente ao ácido iopanóico, é um agente com elevado conteúdo em iodo e com potente efeito inibidor da 5'-desiodase, resultando numa marcada diminuição da conversão

TABELA 6. Opções terapêuticas na TIA

Tionamidas em doses elevadas (metimazol, propiltiouracilo)
Metimazol associado ao perclorato de potássio (KClO ₄)
Propiltiouracilo associado ao carbonato de lítio
Ácido iopanóico
Iodo radioactivo (em doentes com captação suficiente de iodo)
Tiroidectomia total
Plasmaferese
Corticosteróides
TSH recombinante humana (rhTSH)

Adaptado de *Piga* e colaboradores¹⁷

periférica da T4 em T3⁷⁸. Quando administrado em doses de 500 mg duas vezes por dia, leva à rápida normalização da concentração da T3 com melhoria dos sintomas de tirotoxicose, particularmente a nível cardíaco. Infelizmente, não tem qualquer actividade na produção da T4 e o tratamento a longo prazo pode resultar numa elevada frequência de recorrência do hipertiroidismo⁷⁹. Com base neste propósito, *Bogazzi* e colaboradores propuseram um tratamento de curta duração com ácido iopanóico numa dose de 1 gr por dia durante cerca de 13 dias, tendo-se verificado um rápido controlo do hipertiroidismo numa pequena série de doentes com TIA tipo 2, posteriormente submetidos a tiroidectomia total⁸⁰.

A plasmaferase tem sido empregue para controlar formas graves de TIA⁸¹. No entanto, a eficácia deste procedimento, frequentemente perigoso em doentes com patologia cardíaca, é transitória e a diminuição das hormonas tiroideas circulantes é rapidamente seguida da exacerbação da tirotoxicose⁸².

Tem sido verificado que o tratamento com glucocorticóides (isoladamente ou em associação com fármacos antitiroideos ou plasmaferase) é o mais eficaz nos casos de TIA tipo 2, provavelmente devido ao processo inflamatório associado a esta condição^{3,12,83,84}. Na maioria dos casos, doses iniciais de prednisolona 40 a 60 mg/dia ou dexametasona 3 a 6 mg/dia durante 2 meses tem sido eficaz na normalização da função tiróidea^{3,32,85}. O tempo de resposta à corticoterapia depende dos níveis basais das hormonas tiroideas e do volume da tiróide^{14,86}. Foi sugerido que doentes com normal volume da tiróide e concentração sérica de T4 livre < 25 pg/mL têm elevada probabilidade de atingir o eutiroidismo em 30 dias, enquanto que aqueles com bócio e T4 livre > 25 pg/mL permanecem tirotóxicos por um longo período⁸⁶. Uma pequena minoria de doentes (cerca de 20%) permanece hipertiroideu após 2 meses de tratamento, sendo nestes casos recomendado manter a corticoterapia por 4 a 5 meses¹⁷. A identificação precoce dos casos de resistência à corticoterapia tem implicações importantes na abordagem da TIA, especialmente nos doentes com distúrbios cardíacos graves que requerem rápida correcção do estado tirotóxico.

O tratamento com glucocorticóides isoladamente representa o tratamento de escolha

para doentes com TIA tipo 2, com envolvimento cardíaco ligeiro a moderado¹⁷. Os doentes com condições cardíacas graves e com baixa probabilidade de responderem aos glucocorticóides devem ser alvo de terapêuticas alternativas⁸⁶. À semelhança da tiroidite subaguda, a TIA pode recorrer, sendo necessário novo ciclo de corticoterapia^{3,83}.

Como sabemos, alguns doentes desenvolvem formas de TIA tipo misto, que devem ser tratadas com terapêutica combinada, sendo o metimazol associado ao KClO₄ e à prednisolona o melhor tratamento^{3,14}.

Uma questão importante na abordagem da TIA é a suspensão da amiodarona. A amiodarona é um antiarritmico eficaz e em alguns casos é indispensável para o controlo das arritmias, tornando a sua suspensão impossível. Por outro lado, a carga de iodo e a concentração de amiodarona e dos seus metabolitos persiste meses após a descontinuação do fármaco. Finalmente, a amiodarona pode proteger o coração das hormonas tiroideas circulantes em excesso, devido ao seu efeito directo antitiroideu nos tecidos periféricos. Logo a descontinuação da amiodarona pode exacerbar uma condição de "heart thyrotoxicosis"^{50,86} com agravamento dos sintomas cardíacos^{3,73}. No entanto, devido à elevada dificuldade em restabelecer o eutiroidismo com a administração da amiodarona, a suspensão do fármaco deve ser sempre pensada como parte integral da terapêutica dos doentes com TIA.

Em doentes com TIA resistentes ao tratamento médico e/ou em doentes com doença cardíaca severa que não podem interromper a amiodarona ou que necessitam da sua re-introdução, a tiroidectomia total pode ser proposta após correcção da tirotoxicose^{17,84,87}. Contudo, as condições cardíacas e o estado tirotóxico podem aumentar o risco cirúrgico ou mesmo excluir a possibilidade da cirurgia em alguns doentes. Foram descritos cerca de 30 doentes com TIA que foram submetidos a tiroidectomia, com controlo da tirotoxicose e sem mortalidade^{51,88,89}.

A administração de iodo radioactivo é o tratamento de escolha definitivo para a TIA tipo 1, uma vez que após a suspensão da amiodarona e do tratamento combinado de tionamidas e KClO₄, a captação de iodo está aumentada para valores adequados¹⁷. Existem casos descritos por *Hermida* e colaboradores⁹⁰

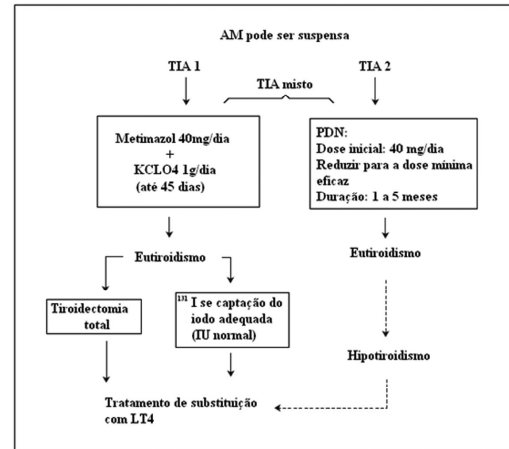
e Iskandar e colaboradores⁹¹ em que foi efectuada com sucesso terapêutica ablativa com iodo radioactivo em doentes com TIA tipo 1, os quais apresentavam captação de iodo > a 10% às 24 horas na cintigrafia. Esta abordagem é segura, uma vez que os doentes desenvolvem um hipotiroidismo iatrogénico, bem controlado pela administração de levotiroxina, permitindo assim a reintrodução da amiodarona^{17,90}. Uma vez que a TSH exógena aumenta a captação de iodo nos doentes com TIA, a utilização de TSH recombinante humana para aumentar a eficácia do ¹³¹I foi avaliada^{90,92}.

Alguns autores consideram que os doentes com baixa captação de iodo na cintigrafia, observada geralmente na TIA tipo 2, têm contra-indicação para a terapêutica ablativa com iodo²⁴. No entanto, um estudo recente publicado por Gursoy e colaboradores, efectuado em quatro doentes com TIA tipo 2, sugere que a utilização de doses elevadas de iodo radioactivo (ajustada à captação de iodo às 24 horas na cintigrafia e ao peso da tiróide) pode ser um tratamento alternativo na ablação da tiróide neste tipo de TIA⁸⁷. Porém são necessários estudos com maior número de doentes para confirmação destes resultados.

Quando se pondera a realização de terapêutica ablativa com iodo temos de ter em conta o risco de tiroidite r dica pela liberta o das reservas de hormonas tiroideas para a circula o, resultando em agravamento do hipertiroidismo e mais raramente tempestade tiroidea⁸⁷.

Piga e colaboradores publicaram recentemente um algoritmo de tratamento da TIA (Fig. 2)¹⁷. Neste algoritmo sugerem que quando a amiodarona pode ser suspensa (Fig. 2A)   fundamental identificar o tipo de TIA. Na TIA tipo 1 o tratamento   efectuado com tionamidas e KClO4, na TIA tipo 2 com corticoterapia e nas formas mistas com tionamidas, KClO4 e glucocorticóides. Nos doentes com TIA tipo 1, o controlo definitivo do hipertiroidismo pode ser obtido com terapêutica com ¹³¹I, enquanto que a maioria dos doentes com TIA tipo 2, permanecem eutiroides após a interrup o de glucocorticóides. Uma minoria destes doentes desenvolve hipotiroismo, com necessidade de substitui o com levotiroxina. Nos casos em que   necessário manter o tratamento com a amiodarona ou na falência do tratamento médico

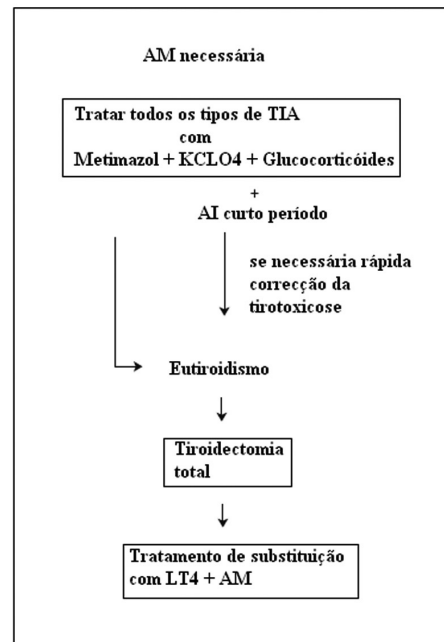
FIGURA 2A. Algoritmo de tratamento da tirotoxicose induzida pela amiodarona nos doentes em que a amiodarona pode ser suspensa. AM: amiodarona; KClO4: perclorato de potássio; IU: iodo urinário; PDN: prednisolona; LT4: levotiroxina



Adaptado de Piga e colaboradores¹⁷

(figura 2B), a única soluço   a tiroidectomia total após um curto tratamento com ácido iopanóico adicionado às tionamidas, KClO4, glucocorticóides.

Figura 2B: Algoritmo de tratamento da tirotoxicose induzida pela amiodarona nos doentes em que   necessário continuar o tratamento com amiodarona. AM: amiodarona; KClO4: perclorato de potássio; AI:  cido iopanóico; LT4: levotiroxina



Adaptado de Piga e colaboradores¹⁷

CONCLUSÃO

Muitas dúvidas permanecem por esclarecer quanto ao diagnóstico diferencial de TIA e quanto à sua abordagem terapêutica. A ecografia da tiróide com doppler permanece um método extremamente útil no diagnóstico dos tipos de TIA, no entanto parece que isoladamente, a cintigrafia com MIBI constitui o método mais promissor. Porém, são necessários estudos multicêntricos com um número significativo de doentes para confirmar estes estudos preliminares.

À luz dos conhecimentos actuais, o tratamento mais eficaz da TIA são as tionamidas associadas ao KClO₄ na TIA tipo 1, os glucocorticóides no tipo 2 e o tratamento triplo no tipo 3. No entanto, estudos recentes apontam a terapêutica ablativa com iodo como um tratamento promissor, porém estes dados têm de ser confirmados em estudos posteriores.

BIBLIOGRAFIA

1. Reiffel JA et al. A consensus report on antiarrhythmic drug use. *Clin Cardiol* 1994; 17(3): 103-16.
2. Doval HC et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344(8921): 493-8.
3. Martino E et al. The effects of amiodarone on the thyroid. *Endocr Rev* 2001; 22(2): 240-54.
4. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997; 126(1): 63-73.
5. Martino E et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Ann Intern Med* 1984; 101(1): 28-34.
6. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991; 91(5): 507-11.
7. Goldschlager N et al. Practical guidelines for clinicians who treat patients with amiodarone. Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Arch Intern Med* 2000; 160(12): 1741-8.
8. Loy M et al. Color-flow Doppler sonography in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Acta Radiol* 2007; 48(6): 628-34.
9. Bartalena L, Bogazzi F, Martino E. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: a difficult diagnostic and therapeutic challenge. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56(1): 23-4.
10. Piga M et al. The usefulness of ^{99m}Tc-sestaMIBI thyroid scan in the differential diagnosis and management of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Eur J Endocrinol* 2008; 59(4): 423-9.
11. Bartalena L 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.
12. Bartalena L et al. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2930-3.
13. Brennan MD et al. Nongoitrous (type I) amiodarone-associated thyrotoxicosis: evidence of follicular disruption in vitro and in vivo. *Thyroid* 1995; 5(3): 177-83.
14. Tanda ML et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: something new to refine the initial diagnosis? *Eur J Endocrinol* 2008; 159(4): 359-61.
15. Roti E et al. Thyrotoxicosis followed by hypothyroidism in patients treated with amiodarone. A possible consequence of a destructive process in the thyroid. *Arch Intern Med* 1993; 153(7): 886-92.
16. Roti E et al. Iodine-induced subclinical hypothyroidism in euthyroid subjects with a previous episode of amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(5): 1273-7.
17. Piga M et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis. A review. *Minerva Endocrinol* 2008; 33(3): 213-28.
18. Rao RH, McCready VR, Spathis GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(3): 563-8.
19. Holt DW TG, Jackson PR, Storey GCA. Amiodarone pharmacokinetics. *Am Heart J* 1983; 106: 843-847.
20. Plomp TA et al. Pharmacokinetics and body distribution of amiodarone in man. *Arzneimittelforschung* 1984; 34(4): 513-20.
21. Sogol PB et al. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic thyroxine 5'-monodeiodination in rats. *Endocrinology* 1983; 113(4): 1464-9.
22. Aanderaud S, SJ, Aarbokke J. The effects of amiodarone on serum thyroid hormones and hepatic 5'-deiodinase. *Endocrinology* 1984; 115: 1605-1608.

23. Hershman JM et al. Thyroxine and triiodothyronine kinetics in cardiac patients taking amiodarone. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111(2): 193-9.
24. Bogazzi F et al. The various effects of amiodarone on thyroid function. *Thyroid* 2001; 11(5): 511-9.
25. Lombardi A, ME, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid today* 1990; 13: 1-7.
26. Krenning EP et al. Decreased transport of thyroxine (T4), 3,3',5-triiodothyronine (T3) and 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) into rat hepatocytes in primary culture due to a decrease of cellular ATP content and various drugs. *FEBS Lett* 1982; 140(2): 229-33.
27. Iudica-Souza C, BH. Amiodarone-induced thyroid dysfunction. *The Endocrinologist* 1999; 9: 216-227.
28. Amico JA et al. Clinical and chemical assessment of thyroid function during therapy with amiodarone. *Arch Intern Med* 1984; 144(3): 487-90.
29. Burger A et al. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxin, and thyrotropin. A drug influencing peripheral metabolism of thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976; 58(2): 255-9.
30. Melmed S et al. Hyperthyroxinemia with bradycardia and normal thyrotropin secretion after chronic amiodarone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53(5): 997-1001.
31. Nademanee K et al. 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.
32. Franklyn JA et al. Amiodarone and thyroid hormone action. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22(3): 257-64.
33. Safran M et al. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *Am J Med Sci* 1986; 292(3): 136-41.
34. Figge HL, Figge J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. *J Clin Pharmacol* 1990; 30(7): 588-95.
35. Chiovato L et al. Studies on the in vitro cytotoxic effect of amiodarone. *Endocrinology* 1994; 134(5): 2277-82.
36. Beddows SA et al. Cytotoxic effects of amiodarone and desethylamiodarone on human thyrocytes. *Biochem Pharmacol* 1989; 38(24): 4397-403.
37. Vitale M et al. Iodide excess induces apoptosis in thyroid cells through a p53-independent mechanism involving oxidative stress. *Endocrinology* 2000; 141(2): 598-605.
38. Pitsiavas V et al. Amiodarone induces a different pattern of ultrastructural change in the thyroid to iodine excess alone in both the BB/W rat and the Wistar rat. *Eur J Endocrinol* 1997; 137(1): 89-98.
39. Monteiro E et al. Antithyroid antibodies as an early marker for thyroid disease induced by amiodarone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292(6515): 227-8.
40. Safran M et al. Effect of amiodarone on circulating antithyroid antibodies. *Bmj* 1988; 297(6646): 456-7.
41. Weetman AP et al. Amiodarone and thyroid autoimmunity in the United Kingdom. *Bmj* 1988; 297(6640): 33.
42. Loviselli A et al. Absence of serum thyroid hormone autoantibodies in patients chronically treated with amiodarone. *J Endocrinol Invest* 1988; 11(4): 323-5.
43. Foresti V et al. Antithyroid antibodies during amiodarone treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 121(2): 203-6.
44. Rabinowe SL et al. Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease. Increase in a new monoclonal antibody-defined T cell subset. *Am J Med* 1986; 81(1): 53-7.
45. Bakker O, van Beeren HC, Wiersinga WM. Desethylamiodarone is a noncompetitive inhibitor of the binding of thyroid hormone to the thyroid hormone beta 1-receptor protein. *Endocrinology* 1994; 134(4): 1665-70.
46. O'Sullivan AJ, Lewis M, Diamond T. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: left ventricular dysfunction is associated with increased mortality. *Eur J Endocrinol* 2006; 154(4): 533-6.
47. Conen D et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical course and predictors of outcome. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(24): 2350-5.
48. Yiu KH et al. Amiodarone Induced Thyrotoxicosis Is a Predictor of Adverse Cardiovascular Outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008.
49. Martino E et al. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. *Horm Res* 1987; 26(1-4): 158-71.
50. Newnham HH et al. Amiodarone-induced hyperthyroidism: assessment of the predictive value of biochemical testing and response to combined therapy using propylthiouracil and potassium perchlorate. *Aust N Z J Med* 1988; 18(1): 37-44.
51. Brennan MD, van Heerden JA, Carney JA. Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): experience with surgical management. *Surgery* 1987; 102(6): 1062-7.

52. Martino E et al. Amiodarone iodine-induced hypothyroidism: risk factors and follow-up in 28 cases. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26(2): 227-37.
53. Mariotti S et al. High prevalence of thyroid dysfunction in adult patients with beta-thalassemia major submitted to amiodarone treatment. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(1): 55-63.
54. Harjai KJ, Licata AA. Amiodarone induced hyperthyroidism: a case series and brief review of literature. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19(11 Pt 1): 1548-54.
55. Staubli M, Studer H. Amiodarone-treated patients with suppressed TSH test are at risk of thyrotoxicosis. *Klin Wochenschr* 1985; 63(4): 168-75.
56. Bogazzi F 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.
57. Sato K et al. Clinical characteristics of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism in Japan. *Endocr J* 1999; 46(3): 443-51.
58. Martino E et al. Enhanced susceptibility to amiodarone-induced hypothyroidism in patients with thyroid autoimmune disease. *Arch Intern Med* 1994; 154(23): 2722-6.
59. van Beeren HC, Bakker O, Wiersinga WM. Structure-function relationship of the inhibition of the 3,5,3'-triiodothyronine binding to the alpha1- and beta1-thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. *Endocrinology* 1996; 137(7): 2807-14.
60. Miaskiewicz SL et al. Amiodarone-associated thyrotoxicosis masquerading as painful thyroiditis. *Ann Intern Med* 1987; 107(1): 118-9.
61. Keidar S, Grenadier E, Palant A. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: four cases and a review of the literature. *Postgrad Med J* 1980; 56(655): 356-8.
62. Bogazzi 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.
63. Bogazzi F et al. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Thyroid* 1997; 7(4): 541-5.
64. Martino E et al. Twenty-four hour radioactive iodine uptake in 35 patients with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Nucl Med* 1985; 26(12): 1402-7.
65. Martino E et al. Radioactive iodine thyroid uptake in patients with amiodarone-iodine-induced thyroid dysfunction. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988; 119(2): 167-73.
66. Bartalena L et al. Serum interleukin-6 in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78(2): 423-7.
67. Bartalena L et al. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79(5): 1424-7.
68. Bartalena L et al. Increased serum interleukin-6 concentration in patients with subacute thyroiditis: relationship with concomitant changes in serum T4-binding globulin concentration. *J Endocrinol Invest* 1993; 16(3): 213-8.
69. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of hexakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium(I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990; 31(10): 1646-53.
70. Hiromatsu Y et al. Technetium-99 m sestamibi imaging in patients with subacute thyroiditis. *Endocr J* 2003; 50(3): 239-44.
71. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev* 1998; 50(1): 89-105.
72. Martino E et al. Treatment of amiodarone associated thyrotoxicosis by simultaneous administration of potassium perchlorate and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1986; 9(3): 201-7.
73. Reichert LJ and de Rooy HA. Treatment of amiodarone induced hyperthyroidism with potassium perchlorate and methimazole during amiodarone treatment. *Bmj* 1989; 298(6687): 1547-8.
74. Trotter WR. The relative toxicity of antithyroid drugs. *J New Drugs* 1962; 2: 333-43.
75. De Weweire A et al. Failure to control hyperthyroidism with a thionamide after KClO₄ withdrawal in a patient with amiodarone associated thyrotoxicosis. *J Endocrinol Invest* 1987; 10(5): 529-30.
76. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998; 8(10): 909-13.
77. Dickstein G et al. Lithium treatment in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Am J Med* 1997; 102(5): 454-8.
78. Wu SY et al. Changes in circulating iodothyronines in euthyroid and hyperthyroid subjects given ipodate (Oragrafin), an agent for oral cholecystography. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 46(4): 691-7.
79. Martino E et al. Therapy of Graves' disease with sodium ipodate is associated with a high recurrence rate of hyperthyroidism. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(10): 847-51.
80. Bogazzi, F et al. Preparation with iopanoic acid rapidly controls thyrotoxicosis in patients with

- amiodarone-induced thyrotoxicosis before thyroidectomy. *Surgery* 2002; 132(6): 1114-7; discussion 1118.
81. Uzzan B et al. The effects of plasmapheresis on thyroid hormone and plasma drug concentrations in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31(3): 371-2.
 82. Diamond TH et al. Plasmapheresis as a potential treatment option for amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Intern Med J* 2004; 34(6): 369-70; author reply 370-1.
 83. Wimpfheimer C et al. Prednisone in amiodarone-induced thyrotoxicosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6332): 1835-6.
 84. Muller AF et al. Thyroid function disorders. Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008; 66(3): 134-42.
 85. Dietlein M, Schicha H. Amiodarone-induced thyrotoxicosis due to destructive thyroiditis: therapeutic recommendations. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113(3): 145-51.
 86. Bogazzi F et al. Glucocorticoid response in amiodarone-induced thyrotoxicosis resulting from destructive thyroiditis is predicted by thyroid volume and serum free thyroid hormone concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(2): 556-62.
 87. Gursoy A et al. Radioactive iodine in the treatment of type-2 amiodarone-induced thyrotoxicosis. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(6): 716-9.
 88. Meurisse M et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: is there a place for surgery? *World J Surg* 1993; 17(5): 622-6; discussion 627.
 89. Mulligan DC et al. Amiodarone-induced thyrotoxicosis: clinical presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery* 1993; 114(6): 1114-9.
 90. Hermida JS et al. Radioiodine ablation of the thyroid to prevent recurrence of amiodarone-induced thyrotoxicosis in patients with resistant tachyarrhythmias. *Europace* 2004; 6(2): 169-74.
 91. Iskandar SB, Jordan RM, Peiris AN. Treating amiodarone-induced thyrotoxicosis with radioactive iodine. *Tenn Med* 2004; 97(9): 408-10.
 92. Paz-Filho GJ, Graf H. Recombinant human thyrotropin in the management of thyroid disorders. *Expert Opin Biol Ther* 2008; 8(11): 1721-32.