

# TIREOTOXICOSE INDUZIDA POR AMIODARONA

JULIETA SOUSA, VÍTOR ROCHA, ISABEL SILVESTRE, E. VAZ PEREIRA, M. ALCATRÃO,  
FM. FONSECA FERREIRA, F. RAPOSO

Serviços de Medicina Interna, Cirurgia Geral, Cardiologia e Endocrinologia.  
Hospital S. Bernardo. Setúbal.

## RESUMO

Os Autores apresentam um caso clínico de bócio multinodular tóxico induzido pela amiodarona, em que a opção terapêutica foi a tireoidectomia quase total, complicada no post-operatório imediato de hematoma cervical compressivo que motivou o recurso a traqueostomia emergente e reoperação para revisão da hemostase. Fazem uma revisão da literatura médica mais recente publicada sobre este tema, destacando a frequência desta situação clínica, a terapêutica proposta e a necessidade por vezes de intervenção cirúrgica.

## SUMMARY

### Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis

*The Authors report a case of toxic multinodular goiter induced by longstanding administration of Amiodarone, in which the option was near total thyroidectomy for control of toxic symptoms without withdrawal of the antiarrhythmic drug. In this case, the post-operative period was complicated by compressive cervical hematoma, which was managed by performing an emergent tracheostomy.*

## INTRODUÇÃO

A amiodarona é um dos mais potentes fármacos antiarrítmicos e um dos mais utilizados em todo o mundo. É utilizado na Europa desde 1960, nos E.U.A. desde 1986, e é o antiarrítmico de uso mais generalizado em Portugal. Um terço do seu peso molecular é constituído por iodo, é lipossolúvel e possui uma semi-vida de eliminação de cerca de 107 dias, sendo que doses médias de 200 mg de amiodarona representam um aporte de 75 mg de iodo<sup>1</sup>.

A tireotoxicose induzida por amiodarona é uma entidade relativamente rara, relatada em cerca de 2,6% de doentes em terapêutica crónica com amiodarona num estudo americano de 2070 doentes, e em 2,1% num estudo europeu com 1448 doentes<sup>2</sup>. Esta situação deve constituir diagnóstico diferencial em doentes com bócio multinodular não tóxico em terapêutica com amiodarona que repentinamente desenvolvam crises de recidiva de

fibrilhação auricular e taquicárdia, acompanhadas com sudorese, intolerância ao calor e tremor das extremidades.

Como terapêutica tem sido proposto o uso de anti-tiroideos, prednisolona e eventualmente perclorato.

Os autores preconizam no presente caso a terapêutica cirúrgica, seguida do retomar imediato da utilização da amiodarona no tratamento de arritmias refractárias a outro tipo de drogas, como o caso desta comunicação.

## CASO CLÍNICO

Mulher de 64 anos, internada no Serviço de Medicina I em Dezembro de 1995 para terapêutica de hipertireoidismo.

Apresentava os diagnósticos de bócio multinodular desde há 23 anos, seguida na Consulta de Endocrinologia do I.P.O.F.G. - Lisboa desde Setembro de 1987 a

Fevereiro de 1991. Nessa altura a citologia aspirativa foi negativa para células neoplásicas sendo os valores laboratoriais de função tiroideia normais. Tinha diabetes mellitus desde há 13 anos. Não fazia qualquer terapêutica para a primeira situação e quanto à segunda, inicialmente medicada com antidiabéticos orais, era desde há dois anos tratada com insulina.

Em 1993 após internamento no Serviço de Cardiologia deste Hospital por angor instável e fibrilhação auricular, foi medicada com amiodarona, tratamento que efectuou com regularidade desde essa altura.

Em Setembro de 1995 foi internada no Serviço de Cirurgia II por colecistite aguda litiásica. Foi também nessa altura diagnosticado hipertiroidismo e enviada à Consulta de Endocrinologia após a alta hospitalar.

Na história progressiva para além da ingestão de amiodarona nada mais de relevante havia a referir.

Nos antecedentes familiares destacava-se a mãe com bócio multinodular.

No exame objectivo a doente apresentava-se apirética, ansiosa, colaborante, com intolerância ao calor, diaforese profusa, tremores marcados das extremidades, pele quente e húmida. Sinal de Pembleton positivo. Tensão arterial 144/95 mmHg. Pulso 131 p.p.m.. Tiroideia muito volumosa, com múltiplos nódulos palpáveis e com um nódulo predominante, visível e palpável de 2-3 cm de maior diâmetro, de consistência firme, indolor, localizado à região ístmica prolongando-se para o lobo esquerdo, sem sopros. Sem adenopatias palpáveis. Na auscultação cardíaca detectavam-se tons cardíacos arrítmicos e taquicárdia. Auscultação pulmonar sem alterações. Abdómen sem alterações nomeadamente hepatomegália. Membros sem edemas, pulsos palpáveis, síncronos amplos e simétricos. Fundoscopia ocular sem alterações. Na admissão a doente apresentava os seguintes valores laboratoriais: G.V.-4,75 x 10<sup>6</sup>/ml; Hb.-14,7 gr/dl; Hct.-40,9%; Leucócitos-8,5x10<sup>3</sup>/ml (Ne-55%; Eo-3%; Ba-0%; Li-31%; Mo-10%); Plaquetas-250.000 mm<sup>3</sup>; Glicémia-345 mg/dl; Ureia-41 mg/dl; Creat.-1,1 mg/dl; TGO-11 IU/l; TGP-18 IU/l; Bilirrubinas-0,2/0,4 mg/dl; Proteínas totais-6,9 g/l; Albumina-4,7 g/l; Na<sup>+</sup>-143 mEq/l; K<sup>+</sup>-4,1 mEq/l; Cl-105 Meq/l; Ca-10,2 mg/dl; Colesterol-170 mg/dl; Triglicéridos-326 mg/dl; T<sub>3</sub>-2,3 ng/ml; T<sub>4</sub>-21,74 mg/dl; T<sub>3</sub>livre-13,3 pg/ml; T<sub>4</sub>livre-5,05 mg/dl; TSH<0,04 mIU/ml (valores de referência T<sub>3</sub> -0,8 a 2,0 ng/ml; T<sub>4</sub> -4,5 a 12,0 mg/dl; T<sub>3</sub> livre-3,05 a 5,35 pg/ml; T<sub>4</sub> livre-4,5 a 12,0 mg/dl; TSH-0,32 a 5,00 mIU/ml).

No Rx de tórax observava-se marcado desvio da traqueia para a direita, e no electrocardiograma verificava-se uma fibrilhação auricular com frequência ventricu-

lar aproximada de 130/min.

A ecografia tiroideia de 31/5/95 mostrou lobos tiroideus marcadamente aumentados de dimensões (direito - 10 x 5 x 4 cm e esquerdo - 15 x 6,5 x 6 cm), com a ecoestrutura de ambos os lobos globalmente substituída por múltiplas formações nodulares. No lobo direito a de maiores dimensões apresentava secção longitudinal de 5,2 cm e estrutura hipocogénica com pequenos focos internos anecogénicos compatíveis com degenerescência quística. No lobo esquerdo a maior lesão tinha 7,2 cm de diâmetro longitudinal, observando-se degenerescência quística da quase totalidade da referida formação nodular. Não se observaram adenopatias cervicais locoregionais. A traqueia encontrava-se desviada para a direita assinalando-se discreta redução do seu diâmetro transversal.

O ecocardiograma de 13/9/95 foi normal (apresentava boa função sistólica e cavidades cardíacas normais).

O Holter de 4/10/95 revelou arritmia completa por fibrilhação auricular com frequência ventricular média de 94/min, com alguns episódios de taquifibrilhação auricular (154/min), não se detectando pausas significativas. Assinalavam-se extrassístoles supra-ventriculares pouco frequentes.

A ecografia abdominal mostrou litíase vesicular múltipla sem outras alterações.

A observação por ORL em 22/12/95 revelou cordas vocais simétricas e equimóveis sem alterações da sua estrutura.

Iniciou então terapêutica com propiltiouracilo, 100 mg 3 vezes/dia, e prednisolona 60 mg/dia PO, mantendo insulina e reforços de insulina rápida.

Durante o internamento manteve-se taquicárdica, com diaforese profusa, tremores marcados das extremidades e episódios de dispneia e ansiedade.

É transferida para o I.P.O.F.G. - Lisboa a 9/01/96, para terapêutica da tireotoxicose e doseamento do iodo urinário.

Neste Instituto foi alterada a terapêutica, ao fim de uma semana, para metimazol, 10 mg 3 vezes/dia, suspendendo prednisolona. Aqui a doente não apresentou sintomas sugestivos de disfunção tiroideia, além de episódios raros de intolerância ao calor e hipersudorese.

A avaliação laboratorial (Lab. Endocrinologia I.P.O.F.G.) revelou: a 11/01/96 T<sub>4</sub>-140 mg/100 ml; T<sub>3</sub> - 140 ng/100 ml; TSH<0,01 mU/100 ml; Iodo urinário-295 mg I/g<sup>creat</sup> e a 17/01/96 T<sub>4</sub>10,3 mg/100 ml; T<sub>3</sub> - 124 ng/100 ml; TSH<0,01 mU/ml; Iodo urinário - 302 mg I/g<sup>creat</sup> (Valores de referência: T<sub>4</sub> - 4,2 a 11; T<sub>3</sub> - 53 a 160; TSH- 0,2 a 3,2; Iodo urinário-50 a 200).

Perante este quadro clínico e laboratorial confirmou-se o diagnóstico de bócio multinodular tóxico já em remissão. Atendendo às iodúrias elevadas pressupôs-se que a crise tireotóxica se deveria à elevada disponibilidade de iodo resultante da terapêutica com amiodarona.

A 28/01/96 foi transferida para este Hospital, para o Serviço de Cirurgia II, já em fase de remissão.

Após nova observação das cordas vocais por ORL, é programada a intervenção cirúrgica. A 31/01/96 é realizada tiroidectomia quase total. Intra-operatoriamente foram identificados os nervos recorrentes e as paratiroideias direitas sendo colocado um dreno aspirativo no final da intervenção. À 6 h do post-operatório, após extubação traqueal, desenvolve hematoma cervical compressivo com colapso total da traqueia, que obriga à realização de traqueostomia emergente e reoperação para revisão da hemostase e drenagem do hematoma. Para além disto, desenvolve também, no post-operatório imediato, hipocalcémia sintomática que leva à instituição de cálcio endovenoso inicialmente, e depois cálcio oral associado a calcitriol.

Ainda no post-operatório imediato, já na Unidade de Cuidados Intensivos, verificou-se instabilidade tensio-nal, provavelmente por efeito do verapamil instituído no I.P.O.F.G., e fibrilhação auricular, reiniciando-se terapêutica com amiodarona que leu a melhoria acentuada com conversão a ritmo sinusal.

A Anatomia Patológica revelou peça de tiroidectomia com 12 x 10 x 5 cm, multinodular (nódulos sólidos e quísticos com 1 a 6 cm de maior diâmetro) compatível com bócio multinodular macrofolicular. Nos fragmentos colhidos num dos nódulos, os folículos eram constituídos por células de Hürthle.

Teve alta a 17/02/96 medicada com levotiroxina, amiodarona, calcitriol, cálcio oral e Insulina.

Tem sido seguida regularmente em Consulta de Cirurgia e encontra-se actualmente assintomática e em ritmo sinusal.

## DISCUSSÃO

O aumento da incidência do hipertiroidismo como consequência do uso de iodo ou de substâncias iodadas para o tratamento do bócio endémico, foi primeiramente descrito em 1820 por Coindet. Brewer e Kocher, foram os autores que mais detalhadamente se debruçaram e documentaram sobre este síndrome<sup>3</sup>. Foi então empregado para este tipo de situações o termo - fenómeno de Jod Basedow (Iodine induced Basedow). Contudo este termo não é considerado correcto pelos autores americanos, pois habitualmente os doentes com tireotoxicose induzi-

da por amiodarona apresentam bócio nodular não difuso sem evidência de autoimunidade, ao contrário da doença de Basedow clássica<sup>4</sup>. Actualmente o termo mais usado é o doença da tiróide induzida por fármacos, os quais podem levar a hipertiroidismo através de diferentes mecanismos<sup>5</sup>: alguns actuam inibindo a conversão de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>; outros interferindo na ligação de T<sub>4</sub> a nível tecidual; e ainda outros aparentemente através de um efeito nos mecanismos tirorreguladores centrais<sup>6</sup>.

A amiodarona é um destes fármacos. É um derivado benzofurânico que contém 37,2 % de iodo (75 mg de iodo por comprimido de 200 mg), e é usado para tratamento a longo prazo das arritmias cardíacas. A sua semi-vida varia entre 5 a 100 dias, e só aproximadamente 9 mg de iodo livre são eliminados pela urina com uma dose diária de 300 mg. A amiodarona é também um potente inibidor da 5'-deiodinase, enzima que actua na conversão de T<sub>4</sub> em T<sub>3</sub>, resultando deste modo uma elevação de T<sub>3</sub> no soro.

Em suma, não basta suspender a amiodarona, para que desapareçam os efeitos tóxicos da sua administração, que se podem prolongar até mais de 9 meses, tal como os efeitos supressivos a nível de TSH<sup>7</sup>.

A amiodarona, tal como o iodo, tanto pode conduzir a hipotiroidismo como a hipertiroidismo, facto este que parece estar relacionado com factores ambientais. O hipertiroidismo é mais comum nas áreas onde o consumo de iodo é relativamente baixo, como acontece na Europa Continental, enquanto o hipotiroidismo é mais frequente nas regiões onde o consumo regular de iodo é suficiente, como é o caso dos E.U.A.<sup>3-5</sup>.

O hipertiroidismo induzido por amiodarona pode desencadear, nos doentes submetidos a terapêutica crónica com esta droga, um agravamento da sua sintomatologia cardíaca, nomeadamente o reaparecimento da fibrilhação auricular com taquicárdia. No entanto, dado que este tipo de arritmias é potencialmente fatal, pode haver alguma relutância na suspensão do fármaco<sup>4</sup>.

A remissão terapêutica do hipertiroidismo induzido pela amiodarona com antitiroideus "standard" é muitas vezes ineficaz quando um bócio está presente. Nesta situação embora esteja indicada a suspensão da amiodarona, esta suspensão poderá inclusivamente condicionar um agravamento do quadro<sup>2</sup>. São recomendados corticosteróides juntamente com drogas antitiroideias. O método terapêutico mais recente preconiza a utilização do propiltiouracilo ou metimazole com perclorato de potássio, 1 gr/dia durante 30 a 40 dias. Este último bloqueia a captação de iodo, diminuindo o conteúdo de iodo intratiroideu, mas tem elevada toxicidade renal e a nível

da medula óssea<sup>2,3</sup>.

Em todas as situações em que seja imprescindível a utilização de amiodarona para controle de disritmias, a terapêutica cirúrgica deve ser encarada sem demora, e isto porque a manutenção de um estado hipertiroideo pode ter consequências dramáticas a nível cardíaco, em doentes quase todos, com insuficiência coronária. Acresce a isto que a grande semi-vida deste fármaco prolonga a libertação de iodo por períodos que podem chegar aos nove meses, saturando deste modo a tiroideia com iodo e tornando ineficaz a terapêutica com iodo radioactivo<sup>2</sup>.

A utilização de b-bloqueantes deve ser encarada com precaução dado que estes podem atrasar a condução A-V já afectada pela amiodarona. No entanto sempre que exista uma resposta ventricular rápida denotando boa "performance" do nódulo A-V, estas drogas podem e devem ser utilizadas, já que protegem o miocárdio do aparecimento de arritmias que podem pôr em perigo a vida durante a indução anestésica e acto cirúrgico.

Posta a indicação cirúrgica, grande cuidado deve ser tomado com todos os bólios compressivos de longa duração, isto porque a tiroideia serve, nestas situações, de suporte à traqueia, quase sempre já fragilizada por fenómenos de condromalácia<sup>8</sup>, como no presente caso. Isto leva, uma vez retirada a glândula, ao colapso parcial da traqueia, ficando esta mais susceptível à compressão extrínseca, especialmente se houver lesão de algum dos recorrentes<sup>9</sup>. Preconizamos nestes casos um exame ORL

cuidadoso, orientado para o despiste de traqueomalácia, e a manutenção post-operatória mais prolongada do tubo endo-traqueal.

Outra complicação registada no presente caso, a hipocalcémia, deve ser precocemente detectada e tratada. Sempre que a calcémia seja inferior a 7,5 mg/dl deve iniciar-se imediatamente cálcio "per os" (500 a 1000 mg de carbonato de cálcio). Sempre que a hipocalcémia seja sintomática deve instituir-se terapêutica com cálcio EV, seguida de cálcio oral, a que se junta se necessário o calcitriol (Rocaltrol,) na dose de 25 a 50 mg/dia<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

1. BRENNAN MD, vanHEERDEN JA, CARNEY JA: Amiodarone-associated thyrotoxicosis (AAT): Experience with surgical management. *Surgery*, 1987;102:1062-7.
2. MULLIGAN DC, McHENRY CR, ESSELYN CB: Amiodarone-induced thyrotoxicosis: Clinical Presentation and expanded indications for thyroidectomy. *Surgery*, 1993; 114:1114-9.
3. WERNER'S: The Thyroid. A fundamental and clinical text, 5ª Ed.
4. McDOUGALL IR: Thyroid disease in clinical practice. Iodine-induced hyperthyroidism. 1992-113.
5. LARSEN PR, INGBAR SH, William's Textbook of Endocrinology, 8ª Ed.
6. CAVALIERI R, PITT-RIVERS R: The effect of drugs on the distributive metabolism of thyroid hormones. *Pharmacol. Rev.*, 1991;33:55-87.
7. MARTINO E, SAFRAN M, AGHINI-LOMBARDI F et al: Environment intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone. *Ann Intern Med*, 1984;101:28-34.
8. GRILLO HC: Benign and malignant diseases of the trachea, in Thomas Shields, *General Thoracic Surgery*, Lea & Febiger. pp.670.
9. EDIS AJ, GRANT CS, EGDAHL RH: *Manual of Endocrine Surgery*, 2ª Ed. Springer-Verlag, 1984.
10. THOMPSON GB, BEAHR OH: Tumors of the thyroid and parathyroid glands. Não publicado.