

JOYCE DO ROSÁRIO DA SILVA

**IMPACTO DO USO PROLONGADO DE
AMIODARONA SOBRE A FUNÇÃO TIROIDIANA DE
PACIENTES CHAGÁSICOS**

Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à de Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia da Médica Joyce do Rosário da Silva.

Campinas, 13 de fevereiro de 2003.



*Prof. Dra. Laura Sterian Ward
- Orientadora -*

CAMPINAS – UNICAMP

2003

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

JOYCE DO ROSÁRIO DA SILVA

**IMPACTO DO USO PROLONGADO DE
AMIODARONA SOBRE A FUNÇÃO TIROIDIANA DE
PACIENTES CHAGÁSICOS**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós –
Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para obtenção
do título de Mestre em Farmacologia



Orientadora: Profa. Dra. Laura Sterian Ward

Campinas, UNICAMP

2003

UNIDADE	<u>Re</u>
Nº CHAMADA	<u>T/UNICAMP</u>
	<u>Si 38i</u>
V	EX
TOMBO BC/	<u>54399</u>
PROC.	<u>124/03</u>
C	☐
D	☒
PREÇO	<u>R\$ 11,00</u>
DATA	<u>18/06/03</u>
Nº CPD	

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

CM00185462-1

BIB ID 293781

Si38i

Silva, Joyce do Rosário da

Impacto do uso prolongado de amiodarona sobre a função tiroidiana de pacientes chagásicos. / Joyce do Rosário da Silva. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Laura Sterian Ward

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doença de Chagas. 2. Tireóide - Doenças. 3. Arritmia - Tratamento. I. Laura Sterian Ward. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof.^a. Dr.^a. Laura Sterian Ward

A handwritten signature in dark ink, likely belonging to Prof. Dr. Laura Sterian Ward, is written over a horizontal line.

Membros:

Prof.^a. Dr.^a. Laura Sterian Ward

Prof.^a. Dr.^a. Sarah Monte Alegre

Prof. Dr. João Hamilton Romaldini

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 13/02/2003

2901-260

DEDICATÓRIA

A meus pais que sempre me incentivaram a buscar a maior das riquezas, a Sabedoria.

Ao meu marido e companheiro Gustavo que além da ajuda técnica, foi paciente e compreensivo com as intermináveis horas de ausência.

À Prof^a. Dra. Laura Ward que desde o primeiro encontro acreditou em mim.

AGRADECIMENTOS

À Profª. Dra. Laura Ward, pelo incentivo e apoio incondicionais.

À estatística Cleide e demais membros da equipe de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela valiosa colaboração.

Ao Wanderlei, secretário do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, pela inestimável ajuda.

“Os momentos mais esplêndidos da vida não são os chamados dias de êxito, mas sim aqueles que saindo do desespero e da angústia, sentimos erguer-se dentro de nós um desafio à vida e à promessa de futuras realizações”.

Gustave Flaubert

SUMÁRIO

<u>LISTA DE ABREVIATURAS</u>	<u>xix</u>
<u>RESUMO</u>	<u>xxv</u>
<u>INTRODUÇÃO</u>	<u>28</u>
<u>OBJETIVOS</u>	<u>45</u>
<u>CASUÍSTICA E MÉTODOS</u>	<u>47</u>
• <u>Casuística Inicial</u>	<u>48</u>
• <u>Seguimento</u>	<u>49</u>
• <u>Métodos</u>	<u>50</u>
<u>Avaliação da Função Tiroidiana</u>	<u>50</u>
• <u>Metodologia Estatística</u>	<u>53</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>54</u>
• <u>Estudo Inicial</u>	<u>56</u>
<u>Grupo A</u>	<u>56</u>
<u>Grupo B</u>	<u>56</u>
<u>Grupo G</u>	<u>58</u>
• <u>Seguimento</u>	<u>61</u>
<u>Análise Descritiva</u>	<u>62</u>
<u>Sub Grupo BI</u>	<u>65</u>
<u>Sub Grupo BII</u>	<u>65</u>

<u>Sub Grupo B III</u>	<u>66</u>
<u>Grupo G</u>	<u>66</u>
<u>DISCUSSÃO</u>	<u>72</u>
<u>CONCLUSÕES</u>	<u>79</u>
<u>ABSTRACT</u>	<u>81</u>
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	<u>83</u>

LISTA DE ABREVIATURAS

α	Alfa
AIT	Amiodarone – induced thyrotoxicosis
AM	Amiodarona
AV	Atrio – ventricular
β	Beta
CA	California
DC	Débito cardíaco
DEA	Desetilamiodarona
dL	Decilitro
ECG	Eletrocardiograma
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
GEDOCh	Grupo de Estudos de Doença de Chagas
HC	Hospital das Clínicas
IL	Ilinois
mg	Miligrama
MIBG	I ¹³¹ m-iodobenzilguanidina

mL	Mililitro
mU/L	Miliunidades por litro
RNA	Ribonucleic acid
T3	Triiodotironina
T3r	Triiodotironina reversa
T3S	Sulfato da triiodotironina
T4	Tiroxina
T4 Livre	Tiroxina livre
Tg	Tireoglobulina
TgAb	Anticorpo anti-tireoglobulina
TPOAb	Anticorpo anti-tireoperoxidase
TSH	Thyrotropin Stimulating Hormone
UK	United Kingdom
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

RESUMO

A Doença de Chagas atinge milhões de pessoas na América Latina, inclusive o Brasil. Pode evoluir com complicações cardíacas e gastrointestinais. Nos pacientes chagásicos, a amiodarona é considerada droga de escolha para o tratamento de arritmias graves e fatais e é bem tolerada devido ao seu baixo potencial inotrópico negativo. Geralmente, recomenda-se a suspensão da amiodarona quando a função tiroídiana se torna anormal ou ocorre o aparecimento de bócio, no entanto, para os chagásicos, a amiodarona pode ser a única opção para o tratamento de arritmias refratárias. **Métodos.** Neste estudo de caso – controle, comparamos 72 chagásicos (52 mulheres, 20 homens, idade entre 31 a 78 anos), usando amiodarona por período prolongado (11 ± 5 anos), incluindo 22 pacientes que desenvolveram bócio, 33 chagásicos que não usavam amiodarona. **Resultados.** Todos os pacientes foram examinados e tiveram avaliações da função cardíaca e tiroídiana periodicamente. O seguimento de 72 pacientes por 9 ± 5.4 anos demonstrou que apenas 31 (43%) mantiveram níveis séricos de TSH normais; 14 (19%) apresentavam elevação; 4 (5.5%) tiveram níveis suprimidos e 23 (32%) pacientes apresentaram flutuações dos níveis de TSH. Entre os 22 pacientes com bócio, a função tiroídiana foi mais freqüentemente anormal ($p=0.002$). Apenas 3 (14%) pacientes mantiveram níveis normais de TSH, 8 (36%) apresentaram elevação, 2 (9%) tiveram níveis suprimidos e 9 pacientes apresentaram níveis flutuantes de TSH. Por outro lado os pacientes sem bócio a maioria permaneceu em eutiroidismo sem evidência de alteração cardíaca que pudesse ser atribuída à disfunção cardíaca e as arritmias foram adequadamente controladas pela amiodarona. **Conclusões.** Concluimos que, apesar de requerer intenso cuidado, a amiodarona pode ser mantida nos pacientes chagásicos com arritmias graves, mesmo naqueles com disfunção tiroídiana ou bócio.

INTRODUÇÃO

A DOENÇA DE CHAGAS

A Doença de Chagas é um exemplo típico das conseqüências que o ser humano sofre pelas alterações que tem causado ao meio ambiente, pelas distorções econômicas e pelas injunções sociais que provoca. O protozoário responsável pela parasitose, o *Trypanosoma cruzi*, vivia restrito às áreas silvestres, circulando entre mamíferos do ambiente natural. O homem invadiu essas áreas e se fez incluir no ciclo epidemiológico da doença, oferecendo ao hemíptero vetor habitações rurais de péssima qualidade, frutos de perversas relações de produção e de políticas sociais restritivas (DIAS *et al*, 2002).

Carlos Justiniano Ribeiro das Chagas – Carlos Chagas em 1909 fez a primeira descrição do que viria ser a doença que intitula seu nome, numa pequena população na cidade de Lassance no interior de Minas Gerais. Em homenagem a Oswaldo Cruz, deu o nome do parasita de *Trypanosoma cruzi*. A doença, que também é conhecida como Tiroidite Parasitária, possui tal denominação pois naquela época, Carlos Chagas achava ter encontrado a causa do bócio endêmico que atingia as mesmas regiões da Doença de Chagas. Muitos anos se passaram até que ROMANA *et al*, 1935 puderam distinguir a Doença de Chagas do bócio endêmico.

A Tripanosomíase americana é uma das doenças de mais larga distribuição no continente americano. Os vetores da doença são encontrados desde o sul dos Estados

Unidos até as áreas mais austrais da Argentina. Existem mais de cem espécies responsáveis pela transmissão natural da infecção pelo *Trypanosoma cruzi*, intervindo diretamente na sua veiculação no ambiente domiciliar ou participando na manutenção da enzootia chagásica (VINHAES *et al.*, 2002). Estima-se que já existam de 16 a 24,7 milhões de pessoas infectadas na América Latina (WHO, 2002; HAYES & SCHOFIELD, 1990). Aproximadamente oitenta milhões de indivíduos tem risco de contaminação na América Latina (SCHMUNIS, 1997; WHO, 2002).

A Doença de Chagas pode se apresentar das seguintes fases : fase aguda – fase inicial da doença e estão presentes: febre, linfadenopatia, hepatoesplenomegalia, edema palpebral unilateral (sinal de Romana). Fase indeterminada ou de latência – quando o indivíduo não apresenta manifestações da doença, é considerado portador; esta fase pode durar vários anos. Fase crônica – ocorrem manifestações cardíacas e/ou gastrointestinais da doença (FERREIRA *et al.*, 1997).

Aproximadamente 60% dos chagásicos estão na forma indeterminada, isto é, são assintomáticos, têm reações sorológicas positivas para a doença, eletrocardiograma (ECG) e radiografia de tórax normais, além de estudo contrastado de esôfago e colo normais (IANNI *et al.*, 1998). Essas pessoas freqüentemente não chegam até o atendimento médico, ou quando o fazem é por outro motivo, já que comumente nem sabem que foram picadas pelo triatomíneo. Por outro lado, cerca de 10% dos indivíduos afetados desenvolvem complicações cardíacas e/ou gastrintestinais. Desta forma, estima-

se que de 1,8 a 2,5 milhões de indivíduos necessitam ou necessitarão de tratamento medicamentoso para o tratamento dessas complicações no Brasil (SILVEIRA, 2000).

Muitos estudos já demonstraram as alterações que o *Trypasoma cruzi* causa na tireóide no entanto, não foi possível determinar uma maior incidência de bócio ou alterações na função tireoidiana dos chagásicos (KIEFFER *et al.*, 1962; LOMONACO *et al.*, 1966). A amiodarona considerada droga de escolha para o tratamento das arritmias nos chagásico, estimula ainda mais o interesse sobre a função tireoidiana desses pacientes

AMIODARONA

A amiodarona foi inicialmente usada como um medicamento anti - anginoso na década de 60 (VASTESAEGER *et al.*, 1967). No entanto, dados de observação clínica rapidamente levaram a estudos que evidenciaram seus potentes efeitos antiarrítmicos (SINGH & VAUGHAN WILLIAMS, 1970). A amiodarona é considerada um antiarrítmico da classe III, mas ela é capaz de agregar efeitos de outras classes de antiarrítmicos (tabela 1). Trata-se de um derivado benzofurânico de peso molecular de 642 daltons, altamente iodado.

Muitos dos efeitos da amiodarona se devem à interação com os hormônios tireoidianos. Os principais efeitos do T3 no sistema cardiovascular são aumento da frequência cardíaca (FC), da contratilidade do miocárdio, do débito cardíaco e

diminuição da resistência periférica, decorrentes do aumento consumo de O₂ pelo miocárdio e dos efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos diretos.

Tabela 1. Classificação das Drogas Anti – arrítmicas

CLASSE	DROGA	MECANISMO DE AÇÃO
I Bloqueadores dos Canais de Sódio	Ia: QUINIDINA PROCAINAMIDA Ib: LIDOCAÍNA HIDANTOÍNA MEXILETINE Ic: PROPAFENONA FLECAINAMIDA	↑ tempo condução AV e His-Purkinge ↑ duração potencial de ação A e V ↑ período refrativo efetivo sem alterar o potencial de repouso ↓ automatismo
II β- Bloqueadores	PROPRANOLOL ATENOLOL METOPROLOL ESMOLOL	Inibição receptores β adrenérgicos ↓ automatismo nó e fibras Purkinge ↓ FC, ↓ consumo O ₂ , ↓ DC, Modulação da PA ↓ tônus simpático
III	AMIODARONA BRETÍLIO SOTALOL	↑ potencial de ação do miocárdio ↑ refratariedade das fibras cardíacas ↑ intervalo QT Acumula funções das classes I e II

AV: átrio – ventricular. FC: frequência cardíaca. DC: débito cardíaco. QT: intervalo QT.

A amiodarona atua prolongando a duração do potencial de ação do miocárdio que, em parte, é causado pelos efeitos inibitórios que a amiodarona exerce na ação dos hormônios tireoidianos no miocárdio (BOSCH *et al.*, 1999). Também age inibindo os canais de potássio além de possuir alguma atividade adrenérgica e de ser capaz de inibir os canais rápidos de sódio e os lentos de cálcio, efeitos considerados como de outras classes de antiarrítmicos. Tem eficácia tanto em arritmias ventriculares quanto em supraventriculares e é capaz de reduzir a mortalidade no pós - infarto do miocárdio (AUER *et al.*, 2002). Os efeitos da amiodarona no miocárdio consistem na produção de bradicardia, redução da oxigenação do miocárdio e prolongamento do potencial de ação e dos períodos refratários efetivos no átrio e ventrículo. (KATO *et al.*, 1988). Independentemente de seus efeitos sobre a fisiologia tireoidiana, a amiodarona também exerce algumas ações eletrofisiológicas no músculo cardíaco que simulam os efeitos do hipotireoidismo (HARJAI & LICATA, 1997). Estes efeitos podem ser mediados pela própria amiodarona ou pela DEA (desetilamiodarona) ou por ambas. A DEA compete pelos receptores de T3 e diminui a densidade dos receptores beta-adrenérgicos de fibra miocárdica de porcos (HARJAI & LICATA, 1997).

A droga é altamente lipofílica e se concentra no tecido adiposo de todo organismo, no fígado, músculos cardíaco e esquelético e também na tireóide. Ela é lentamente liberada da tireóide, em média por 40 ± 10 dias, enquanto que o seu principal metabólito, a desetilamiodarona (DEA), leva 57 ± 27 dias para ser eliminado

(WIERSINGA, 1997; DOGGRELL *et al.*, 2001). Possui meia-vida plasmática também prolongada, que pode durar até 100 dias (LATINI *et al.*, 1984; RANG *et al.*, 1995; PURDY & BOUCEK, 1990). O tratamento crônico com dose habitual de 200 mg/dia eleva de 40 a 100 vezes os níveis de iodo plasmático e urinário. O surgimento de complicações pulmonares, oculares e tiroidianas é atribuído à natureza iodada da amiodarona e, ao menos em parte, seus efeitos antiarrítmicos se devem à inibição cardioseletiva da ação dos hormônios tiroidianos que exerce no músculo cardíaco (FREEDBERG *et al.*, 1970; LATHAN *et al.*, 1987; HENSLEY *et al.*, 1994).

Devido a sua grande versatilidade, a amiodarona é amplamente utilizada em nosso meio desde a década de 70. A droga é largamente disponível no comércio e seu preço relativamente acessível aos nossos pacientes. O Grupo de Estudos de Doença de Chagas (GEDOCh), da Disciplina de Medicina Interna – Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas foi um dos pioneiros na introdução da amiodarona em pacientes com Doença de Chagas. O cardiopata chagásico geralmente não tolera drogas antiarrítmicas com acentuada ação inotrópica negativa, o que faz da amiodarona uma droga de escolha na terapia das arritmias causadas pela Doença de Chagas.

INTERAÇÃO DA AMIODARONA COM OS HORMÔNIOS TIROIDIANOS

A disfunção tireoidiana ocorre em 16–49% dos pacientes logo após o início do tratamento ou meses após a suspensão da droga (MARTINO *et al.*, 1984; ROTI *et al.*, 1994).

O tratamento crônico com amiodarona aumenta muitíssimo a viabilidade do iodo, cujas elevadas concentrações são responsáveis por importantes mudanças na função tireoidiana de usuários crônicos (BRIEN *et al.*, 1987; MARTINO *et al.*, 1984). A amiodarona contém em sua composição 75 mg de iodo para cada comprimido de 200 mg, o que corresponde a aproximadamente 37% de seu peso molecular, e libera aproximadamente 10% deste iodo como iodeto livre diariamente (LATINI *et al.*, 1984). Considerando-se o uso diário de 200 a 600 mg da droga e o fato de que aproximadamente 10% da molécula é deiodinada, indivíduos em uso crônico da amiodarona recebem de 7 a 21 mg de iodeto por dia, o que representa um excesso de iodo em relação às necessidades dietéticas normais que variam entre 0.2 e 0.8 micrograma/dia (RAO *et al.*, 1986). Assim, existe um efeito dependente do excesso de iodo, que afeta todos os pacientes em uso de amiodarona, especialmente os que já possuem anormalidades tireoidianas prévias que resultam em dificuldades na manipulação do iodo pela célula folicular tireoidiana (WARD *et al.*, 1992; SANMARTI

et al., 1984; MACIEL *et al.*, 1993; LOH *et al.*, 2000; LOMBARDI *et al.*, 1990; FIGGE & FIGGE, 1990; MARTINO *et al.*, 1987).

A amiodarona inibe ambas as 5' deiodases do tipo I e do tipo II (BOGAZZI *et al.*, 2001; HUDIG *et al.*, 1998). Estudos sobre os efeitos agudos da administração de amiodarona na função tireoidiana mostraram uma diminuição acentuada dos níveis de triiodotironina (T3) e uma rápida ascensão dos níveis de tiroxina (T4) e do T3 reverso (T3r) assim como do hormônio estimulador da tireóide (TSH), enquanto que os níveis de T3 livre não se modificaram com a administração endovenosa de amiodarona (IERVASI *et al.*, 1997). A elevação de T3 e de T3r atinge geralmente 20 a 25% dos valores basais, simulando as anormalidades periféricas encontradas na síndrome do doente grave eutiroidiano, ou síndrome do T3 baixo (HARJAI & LICATA, 1997). A amiodarona possui vários mecanismos de interação com os hormônios tireoidianos, envolvendo diferentes vias, como resume a tabela 2.

A inibição da conversão periférica de T4 em T3 também é responsável, em parte, pela elevação dos níveis séricos de T4 que aumentam geralmente em 40% acima dos níveis pré-tratamento (HARJAI & LICATA, 1997). Observou-se também que uma sobrecarga intravenosa de amiodarona em pacientes com arritmia cardíaca é seguida de um rápido e progressivo aumento dos níveis circulantes de T3-sulfato (T3-S), provavelmente secundário à inibição da iodotironina deiodase do tipo I (LOPRESTI *et*

al., 1991; BOGAZZI *et al.*, 2001). Essa sulfatação, assim como a degradação do T3 para T3r, representa uma importante via do metabolismo do T3 *in vivo*. Ao estimular a via de sulfatação do T3, produzindo T3-S, e a conversão do T3 em T3r, que são considerados biologicamente inertes ou fracos, a amiodarona produz um estado funcional de “hipotiroidismo tissular” (LOPRESTI *et al.*, 1991; BOGAZZI *et al.*, 2001).

Tabela 2. Mecanismos de ação da amiodarona sobre a função tiroidiana

MECANISMO DE AÇÃO	EFEITO
Inibição da 5'-deiodase de tipo I	↑ T4 ↓ T3 ↑ T3r
Inibição da 5'-deiodase de tipo II	↑ TSH
Inibição da entrada de hormônios tiroidianos nas células	↓ produção de T3 periférico
Citotoxicidade tiroidiana	Liberação de hormônios tiroidianos
Interação com os receptores dos hormônios tiroidianos	↓ transcrição de genes responsivos aos hormônios tiroidianos “hipotiroidismo tissular”
Auto imunidade tiroidiana	↑ susceptibilidade nos indivíduos com predisposição

A molécula de amiodarona também possui uma semelhança estrutural, química e principalmente tridimensional, com as moléculas de T3 e de T4. A figura 1 ilustra esta semelhança química. Esta semelhança faz com que a amiodarona funcione como um inibidor competitivo dos hormônios tireoidianos tanto em nível periférico como dentro das células hipofisárias, contribuindo para o “hipotireoidismo tissular” (LOPRESTI *et al.*, 1991; BOGAZZI *et al.*, 2001). Também se atribui a esta ação da droga sobre a hipófise, juntamente com a ação inibitória da conversão de T4 a T3 em nível hipofisário, a observação de que os níveis séricos de TSH se elevam nos primeiros 1 a 3 meses de tratamento com a droga, tendendo a seguir a se normalizarem (BOGAZZI *et al.*, 2001). Além destas ações, decorrentes principalmente da ação da amiodarona sobre enzimas relacionadas à função tireoidiana, a droga e seus metabólitos ainda causam efeitos citotóxicos diretos sobre a glândula. São evidências desta ação destrutiva sobre o folículo tireoidiano uma grave distorção da arquitetura glandular, apoptose, necrose, inclusão de corpúsculos, infiltração macrofágica e grande dilatação do retículo endoplasmático em tireóide de ratos (PITSLAVAS *et al.*, 1997). Alterações patológicas relacionadas à tireotoxicose amiodarona – induzida foram descritas em humanos por SMYRK *et al.*, 1987 que detectaram lesões involutivas, degenerativas, destrutivas e fibróticas, com presença concomitante de alterações inflamatórias, porém mínimas e inconstantes; observaram ainda alterações ultraestruturais com núcleos aumentados e redondos com condensação parcial da cromatina e nucléolos únicos grandes, com estrutura laminada interna em alguns lisossomos. Não foram evidenciadas alterações

patológicas estruturais nas mitocôndrias. CAPPIELO *et al.*, 1995, detectaram inclusões lisossômicas multilamelares que foram descritas como características de dano induzido pela amiodarona, também descritas em outros órgãos (DAKE *et al.*, 1987). Trata-se de mitocôndrias contendo formas monoparticuladas de glicogênio. O mecanismo pelo qual a amiodarona provoca alterações lisossômicas e mitocondriais nas células tiroideas permanece desconhecido.

Outra ação importante da amiodarona em nível tissular é a redução do número de receptores de catecolaminas assim como os efeitos do T3 sobre os receptores β - adrenérgicos (BEEREN *et al.*, 1996; DISATNICK *et al.*, 1991; HARTONG *et al.*, 1990). Isto também contribui para o estado de “hipotiroidismo tissular”.

Os receptores nucleares de T3 são membros da superfamília que incluem os receptores dos hormônios esteróides, vitamina D e retinóides. Os receptores são codificados por 2 genes. Gene do receptor α (localiza-se no cromossomo 17) e gene do receptor β (cromossomo 3). Existem 2 produtos para cada um dos genes, os receptores α_1 e α_2 e os receptores β_1 e β_2 . A afinidade dos receptores α_1 , β_1 e β_2 são comparáveis. O receptor α_2 não se liga ao T3, mas é capaz de inibir sua ação. Os receptores α_1 são abundantes nos músculos esquelético e cardíaco e cérebro e os α_2 são abundantes no cérebro e rim. Os receptores β_1 são abundantes no fígado, rim e cérebro e os β_2 são limitados ao hipotálamo e hipófise. Os receptores α estão presentes

precocemente na vida fetal e os β aparecem depois. A amiodarona também participa da regulação do RNA mensageiro do receptor de hormônio tireoidiano, reduzindo o RNA mensageiro do receptor de hormônio tireoidiano de tipo $\alpha 1$ e $\beta 1$ (SHAHARA & DRVOTA, 1999).

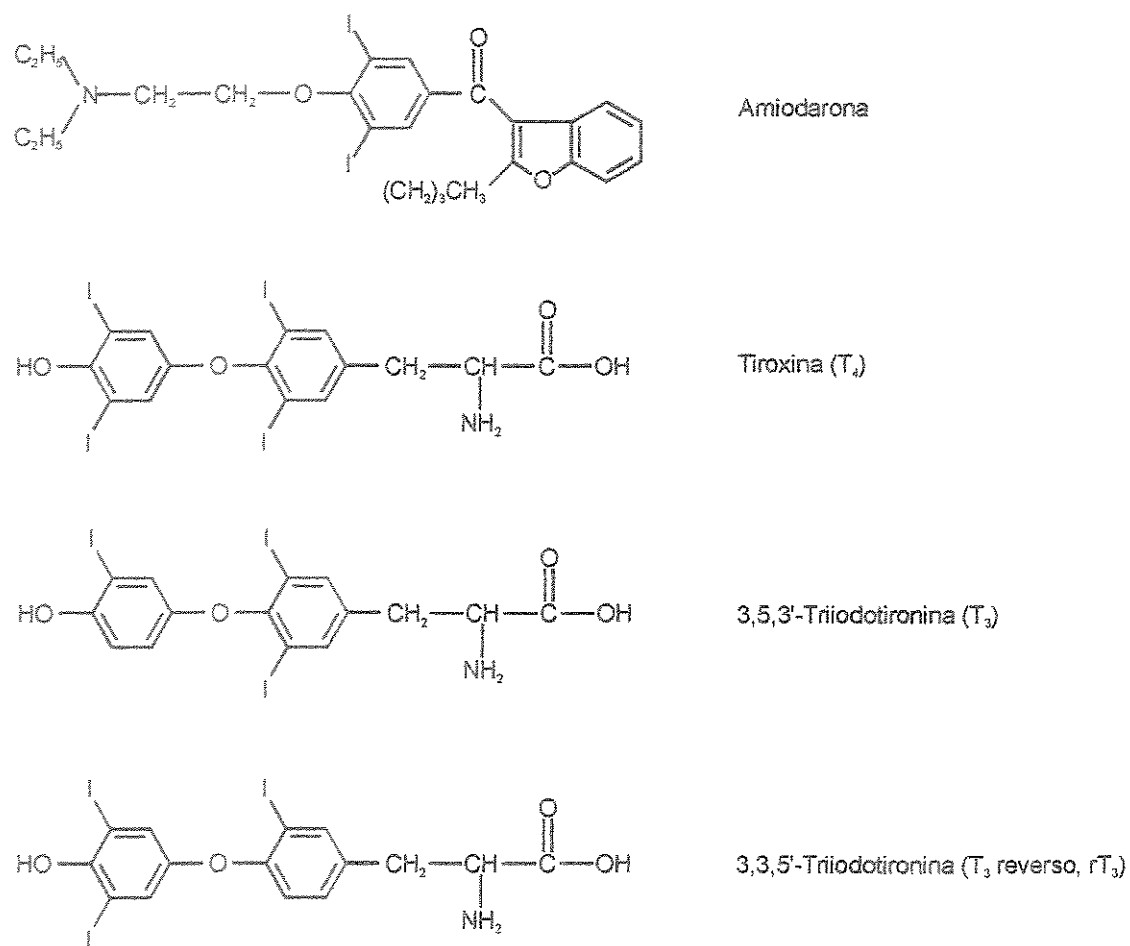


Figura 1. Estrutura química das moléculas de amiodarona e dos hormônios tireoidianos.

Tanto a amiodarona quanto a DEA possuem ação antioxidante sobre lipoproteínas (LAPENNA *et al.*, 2001). O potencial antioxidante da amiodarona é comparável ao da vitamina E, considerada o maior antioxidante fisiológico de lipoproteínas.

O metabólito DEA também exerce um efeito direto nos genes que são regulados positiva ou negativamente pelos hormônios tireoidianos, liga-se ao receptor de hormônio tireoidiano e atua como um inibidor competitivo da ligação de T3 ao receptor de hormônio tireoidiano (BOGAZZI *et al.*, 2001).

AMIODARONA E DISFUNÇÃO TIROIDIANA

A maior parte dos pacientes tratados com amiodarona permanece eutiroidiana, mas alguns desenvolvem hiper e outros hipotireoidismo, geralmente em função da área ser insuficiente ou suficiente em iodo, respectivamente. A incidência de disfunção tireoidiana induzida por amiodarona varia de 2 a 24% na maior parte das séries relatadas (BOGAZZI, *et al.*, 2001). Existem evidências que em áreas suficientes de iodo há predominância de hipotireoidismo amiodarona – induzido, enquanto que em áreas deficientes em iodo, predomina o hipertireoidismo mesmo na ausência de doença tireoidiana autoimune (MARTINO *et al.*, 1984; MARTINO *et al.*, 1994). A relação entre a dose de amiodarona e, conseqüentemente, de iodo, e o desencadeamento de hiper ou

de hipotirodismo ainda é motivo de especulação. Existem algumas evidências de uma correlação direta entre a duração do tratamento, a dose acumulada de amiodarona e os casos de hipertirodismo, atribuindo-se ao iodo um papel importante nos usuários crônicos de amiodarona que desenvolvem tirotoxicose (ROULEAU *et al.*, 2001). No entanto, vários estudos não foram capazes de encontrar tal correlação (BOGAZZI *et al.*, 2001).

Uma das primeiras hipóteses levantadas no estudo das disfunções tiroidianas associadas ao uso da droga foi que a amiodarona produziria reações de autoimunidade anti – tiroidiana (MARTINO *et al.*, 1986). Numerosos relatos a favor e contra se sucederam até que um estudo prospectivo mostrou que a amiodarona, ou o iodo liberado durante o metabolismo da droga, não levam ao desenvolvimento de autoimunidade tiroidiana; no entanto, nos pacientes que já possuíam evidências de distúrbio autoimune antes do tratamento com amiodarona (presença de anticorpos antitiroidianos), o hipotirodismo se desenvolvia entre 4 a 9 meses após o início do tratamento com a droga em 71% dos pacientes (MARTINO *et al.*, 1994). O hipotirodismo induzido pela amiodarona é mais freqüente em mulheres de idade mais avançada e está relacionado à incapacidade da tiróide de escapar do efeito Wolff - Chaikoff agudo após uma sobrecarga de iodo (MARTINO *et al.*, 1994). Um defeito na hormonogênese, particularmente na organificação do iodo, pode justificar essa incapacidade de escapar do efeito Wolff – Chaikoff. O sexo feminino e a presença de anticorpos anti - tiroidianos

representam um risco relativo de 7,9 e 7,3, respectivamente, de desenvolver hipotireoidismo induzido por amiodarona (MARTINO *et al.*, 1994; MARTINO *et al.*, 2001).

A tireotoxicose amiodarona – induzida pode estar presente em até 25% de uma população tratada, particularmente em regiões deficientes em iodo (MARTINO *et al.*, 2001). Descrevem-se dois tipos de tireotoxicose induzida pela amiodarona (AIT): o tipo I que ocorre geralmente em pacientes com doença tireoidiana prévia (p.ex.: bócio multinodular, doença de Graves); e o tipo II que é considerada um processo inflamatório destrutivo da tireóide, causado pela ação citotóxica da amiodarona, e que se assemelha a uma tireoidite, ocorrendo em tireóides previamente sãs (ROTI *et al.*, 1994; MARTINO *et al.*, 2001; EATON *et al.*, 2002). O diagnóstico diferencial destes tipos de AIT pode ser feito pelo ultrassom com fluxo de Doppler colorido ou pelos níveis de Interleucina-6 (EATON *et al.*, 2002). Ao contrário do hipotireoidismo, que geralmente é de fácil resolução ao suspender-se a amiodarona ou com terapia de reposição com levotiroxina, a tireotoxicose pode significar um fator de risco para pacientes que vão adicionar a suas cardiopatias de base as potentes ações diretas e indiretas dos hormônios tireoidianos sobre o sistema cardiovascular. Por esse motivo, há necessidade de um diagnóstico preciso e rápido, para instituição da terapia adequada ao tipo de AIT. O tratamento da AIT, por sua vez, também é ainda um desafio (BARTALENA *et al.*, 2002). Devido ao alto conteúdo de iodo intratireoidiano, o tratamento com tionamidas é menos eficaz. Isso

torna necessário, em grande parte dos casos, o uso de perclorato, uma droga extremamente tóxica, cuja função é a de diminuir o iodo intraglandular, a dose pode variar de 800 a 1000 mg/dia por um tempo máximo de 6 semanas, tempo ou doses maiores aumentam muito o risco de agranulocitose e aplasia medular que pode ser fatal. Nos casos de AIT tipo I, o tratamento deve ser instituído com tionamidas e perclorato enquanto que na AIT tipo II, com glucocorticóides. Segundo CHOPRA & BABER, 2001, agentes colecistográficos orais tais como o ácido iopanóico, podem ser de grande utilidade nesses pacientes. Podem ocorrer formas mistas de AIT e, nesses casos, deverá haver associação de tionamidas, perclorato e glucocorticóides (MARTINO *et al.*, 2001; BOGAZZI *et al.*, 2002; ROTI, *et al.*, 1994; EATON, *et al.*, 2002). Alguns pacientes podem desenvolver formas graves de tireotoxicose e nesses casos, pode-se considerar o tratamento cirúrgico, pois o tratamento com radioiodo não é factível em uso de amiodarona devido ao “pool” orgânico elevado de iodo, impedindo uma ação eficaz do iodo radioativo. A tiroidectomia deve ser realizada com o paciente em eutiroidismo e, para minimizar os riscos cirúrgicos, alguns fármacos como ácido iopanóico e o carbonato de lítio podem ser utilizados previamente à cirurgia (BOGAZZI, *et al.*, 2002; MARTINO *et al.*, 2001).

OBJETIVOS

O objetivo do presente trabalho foi investigar a função tireoidiana de pacientes chagásicos usuários crônicos de amiodarona, visando:

1. Analisar o impacto do uso prolongado de amiodarona na função tireoidiana dos pacientes chagásicos, com os métodos mais modernos disponíveis atualmente para avaliação tireoidiana.
2. Avaliar o impacto do uso crônico de amiodarona no aparecimento de bócio.
3. Estudar a relação entre a dose utilizada e o tempo de uso de amiodarona e seus efeitos na função tireoidiana.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

CASUÍSTICA

Este estudo foi desenvolvido em 2 etapas. A etapa inicial foi realizada de 1989 a 1991 e a evolução longitudinal do seguimento dos pacientes de 1992 a 2000.

CASUÍSTICA INICIAL

Foram avaliados 163 pacientes consecutivamente matriculados no ambulatório do Grupo de Estudos de Doença de Chagas (GEDOCh) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/FCM-UNICAMP) durante os anos de 1989 e 1991 e destes foram selecionados os pacientes que concordaram em participar deste estudo assinando o Termo de Consentimento informado conforme as normas de nosso Comitê de Ética em Pesquisa. Todos possuíam diagnóstico sorológico positivo para a Doença de Chagas. Foram excluídos todos os indivíduos que apresentavam história de doença tireoidiana prévia à introdução de amiodarona, todos os pacientes que faziam uso de qualquer medicamento além da amiodarona que pudesse intervir na avaliação da função tireoidiana e todos os pacientes que possuíam diagnóstico de doenças concomitantes graves. Assim, apenas os dados de 116 pacientes foram considerados neste trabalho.

Os pacientes foram avaliados durante os anos de 1989-1991 durante consultas médicas rotineiras no GEDOCh. Buscavam-se, com particular atenção, evidências

clínicas e laboratoriais de disfunção tireoidiana e de função cardíaca, assim como de complicações da Doença de Chagas. Avaliação de função cardíaca foi efetuada através da avaliação independente de pelo menos dois médicos do GEDOCh, que inclui três experientes cardiologistas. Trinta e três pacientes (22 homens e 11 mulheres) não receberam amiodarona e foram considerados como grupo controle (Grupo A). Oitenta e três pacientes usavam amiodarona e foram chamados de Grupo B. De acordo com seus registros médicos e/ou história, estes últimos indivíduos apresentavam arritmias resistentes e/ou graves, que necessitavam de intervenção medicamentosa.

Todos os pacientes foram seguidos pelo mesmo corpo clínico do GEDOCh que, além da equipe médica, inclui psicólogas, enfermeiras e assistentes sociais, em retornos ambulatoriais rotineiros a cada 2 a 8 meses.

SEGUIMENTO

Do total de 83 pacientes com amiodarona selecionados para participar deste estudo, 72 puderam ser acompanhados por um tempo médio de nove anos (9 ± 5.4 anos). Onze casos foram excluídos da análise final dos dados por não haverem retornado ou por não possuírem pelo menos 2 avaliações e/ou acompanhamento durante 2 anos no mínimo. Durante o estudo prospectivo, 22 pacientes do Grupo B (3 homens e 19 mulheres) tiveram diagnóstico de bócio. Estes doentes foram designados como Grupo G.

MÉTODOS

A avaliação clínica dos pacientes no GEDOCh inclui de rotina eletrocardiogramas, monitorização por Holter (avaliação eletrocardiográfica de 24 horas), ecocardiogramas, estudos eletrofisiológicos, testes de esforço, testes de imagem com radioisótopos (MIB) e outros exames de acordo com a avaliação e indicação dos médicos assistentes. Os pacientes foram classificados como sintomáticos quando apresentavam evidência de insuficiência cardíaca e/ou arritmias graves e de assintomáticos quando não apresentavam evidência clínica de alteração na função cardíaca.

Os exames de imagem, incluindo MIB, ecocardiograma e ultra-sonografia de tireóide, foram realizados pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem de nosso HC/UNICAMP e pela Cardiologia, segundo protocolos bem estabelecidos em nossa instituição.

A avaliação da função tireoidiana incluiu dosagem sérica de tirotrofina (TSH), tiroxina livre (T4l), tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) totais, autoanticorpos antitireoidianos: anticorpo anti tiroperoxidase (TPOAb) e anticorpo anti tiroglobulina (TgAb), tiroglobulina (Tg), ultra-sonografia e citologia por punção aspirativa da tireóide com agulha fina.

Todas as amostras foram colhidas antes das 9h, dentro da rotina do laboratório de Patologia Clínica do HC/FCM-UNICAMP, onde a coleta se faz entre 7:00 e 9:00h da manhã.

O TSH foi medido por ensaios sensíveis, ambos com sensibilidade funcional de 0,05 mU/L, em nosso laboratório. Até 1999 usamos o ensaio enzimoimunofluorescente do Stratus II System - Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,4 a 4,0 mU/L; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 3,51 e 10,1% para os controles mais baixos, 3,2 e 5,7% para os controles médios, e 3,0 e 5,0% para os controles mais elevados. A partir de 1999, passamos a usar o ensaio quimioluminescente da Immulite- DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,38 e 4,0 mU/L; coeficiente de variação intra e interensaio de 13,1 e 17,5% para os controles mais baixos, 6,2 e 10% para os controles médios, e 4,5% e 8% para os controles mais elevados.

T4 L foi dosado inicialmente através do Stratus II System – enzimoimunofluorescente – Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,74 e 2,1 ng/dl. O coeficiente de variação intra e interensaio foi de 5,5 e 9,4% para os controles mais baixos, 3,0 e 3,8% para os controles médios, e 2,1 e 4,02% para os valores mais elevados; Immulite – quimioluminescente – DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,8 e 1,9ng/dl; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 8,2 e 9,1% para os controles mais baixos, 5,2 e 10,9% para os controles médios, e 8,1 e 9% para os controles mais elevados. A partir de 1999 passamos a usar o Elecsys 2010 –

eletroquimioluminescente – Boehringer-Mannheim, Germany, valores normais entre 1,01 e 1,79 ng/dl ; o coeficiente de variação intra e interensaio deste método foi de 1,6 e 3,5% para os controles mais baixos, 1,7 e 3,3% para os controles médios , e 2,9 e 6,6% para os controles mais elevados.

Tg foi dosada com auxílio do Immulite – ensaio quimioluminescente, Diagnostic Products Company, UK, sensibilidade funcional de 0.9 ng/mL, coeficientes de variação intra- e interensaio 8.9% e 4.2%, respectivamente.

Os anticorpos anti-TPO e anti-Tg foram dosados com auxílio de ensaios quantitativos imunoradiométricos – Biodata Serono Diagnostics, Roma, IT, com coeficientes de variação intra- e interensaio de 6%, sensibilidade de 20 U/mL, valores positivos ≥ 100 U/mL para TgAb; coeficientes de variação intra- e interensaio 5% e 6% respectivamente, sensibilidade de 1.0 U/mL, valores positivos ≥ 100 U/mL para TPOAb.

O TSH foi utilizado como “padrão-ouro” para a avaliação das alterações tireoidianas. De acordo com a avaliação do TSH, os pacientes foram classificados como: TSH baixo quando apresentavam níveis TSH inferiores ao padrão de normalidade do método; TSH normal quando mantinham níveis dentro dos limites normais do método e de TSH alto quando possuíam valores de TSH acima do limite da normalidade. Chamamos de TSH flutuante os indivíduos que não apresentavam um padrão definido mas sim, ora apresentavam-se com o TSH diminuído, ora elevado, ora normal.

METODOLOGIA ESTATÍSTICA

Para descrever o perfil da amostra, fizeram-se tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão. Para comparações de proporções foi utilizado o Teste Exato de Fischer. Para comparação de medidas contínuas ou ordenáveis entre os dois grupos foi utilizado o teste de Mann-Whitney e, para 3 ou mais grupos, foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Em algumas ocasiões foi realizado o teste de associação do Qui-quadrado. A análise do tempo de aparecimento do bócio foi realizada pelo método de Kaplan-Meir, considerando como evento a presença do bócio. Utilizou-se a análise de regressão de Cox para determinar a influência dos fatores no aparecimento do bócio. Este tipo de análise é uma adaptação do modelo de regressão múltipla com incorporação de dados censurados, onde a variável dependente é o tempo até a ocorrência de um determinado evento. Para este modelo, supõe-se que cada indivíduo do estudo apresenta além do tempo de ocorrência, uma ou mais variáveis exploratórias ($X_1, X_2, \dots, X_n$) medidas no tempo de início. Desta forma, esta regressão permite conhecer os fatores significativamente associados à distribuição do tempo de ocorrência do evento.

Foram consideradas significativas as diferenças, cujos testes tiveram p com valor menor que 5%, ou seja, p valor < 0,05.

RESULTADOS

A proveniência dos portadores da doença de Chagas estudados reflete a distribuição geográfica da doença em nosso país: 5,56% de Alagoas, 4,17% de Bahia, 6,94% do Paraná, 33,3% de São Paulo, 50% de Minas Gerais, como ilustra a figura 2.

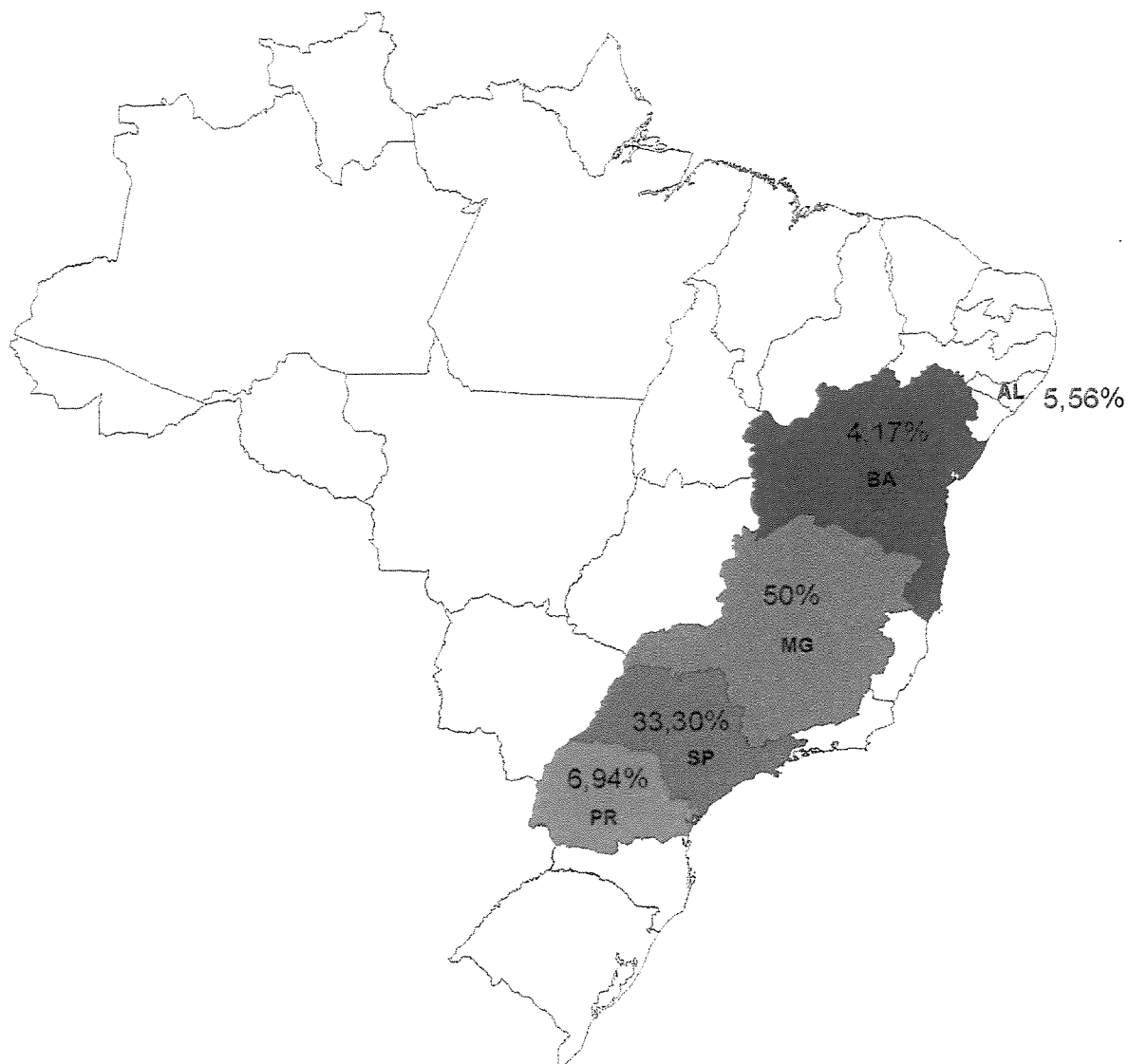


Figura 2. Mapa representativo da proveniência dos pacientes incluídos no estudo.

A avaliação de função tiroidiana inicial, representada pelas dosagens de T3, T4, TSH e Tg dos pacientes chagásicos com e sem amiodarona mostrou que apenas os usuários crônicos de amiodarona possuíam anormalidades dos parâmetros medidos, como ilustra a figura 3.

Figura 3. Estudo Inicial (1989-1991). Valores individuais de T3, T4, TSH e Tg séricos de portadores da doença de Chagas que não faziam uso de amiodarona (grupo A), comparados com os pacientes que faziam uso crônico de amiodarona (Grupo B). Os subgrupos representam: B1- pacientes com amiodarona e níveis séricos de TSH normais; B2: pacientes com amiodarona e níveis séricos de TSH elevados; B3: pacientes com amiodarona e níveis séricos de TSH diminuídos. A área em cinza representa o intervalo de normalidade de cada parâmetro medido e a barra transversal branca representa os valores médios de cada hormônio.

As características clínicas e a média e desvio padrão das dosagens laboratoriais iniciais dos pacientes em uso de amiodarona e dos chagásicos - controle estão resumidas na tabela 3. A comparação do estudo de caso controle e a evolução longitudinal do seguimento relacionada com as disfunções tiroidianas verificamos na tabela 4.

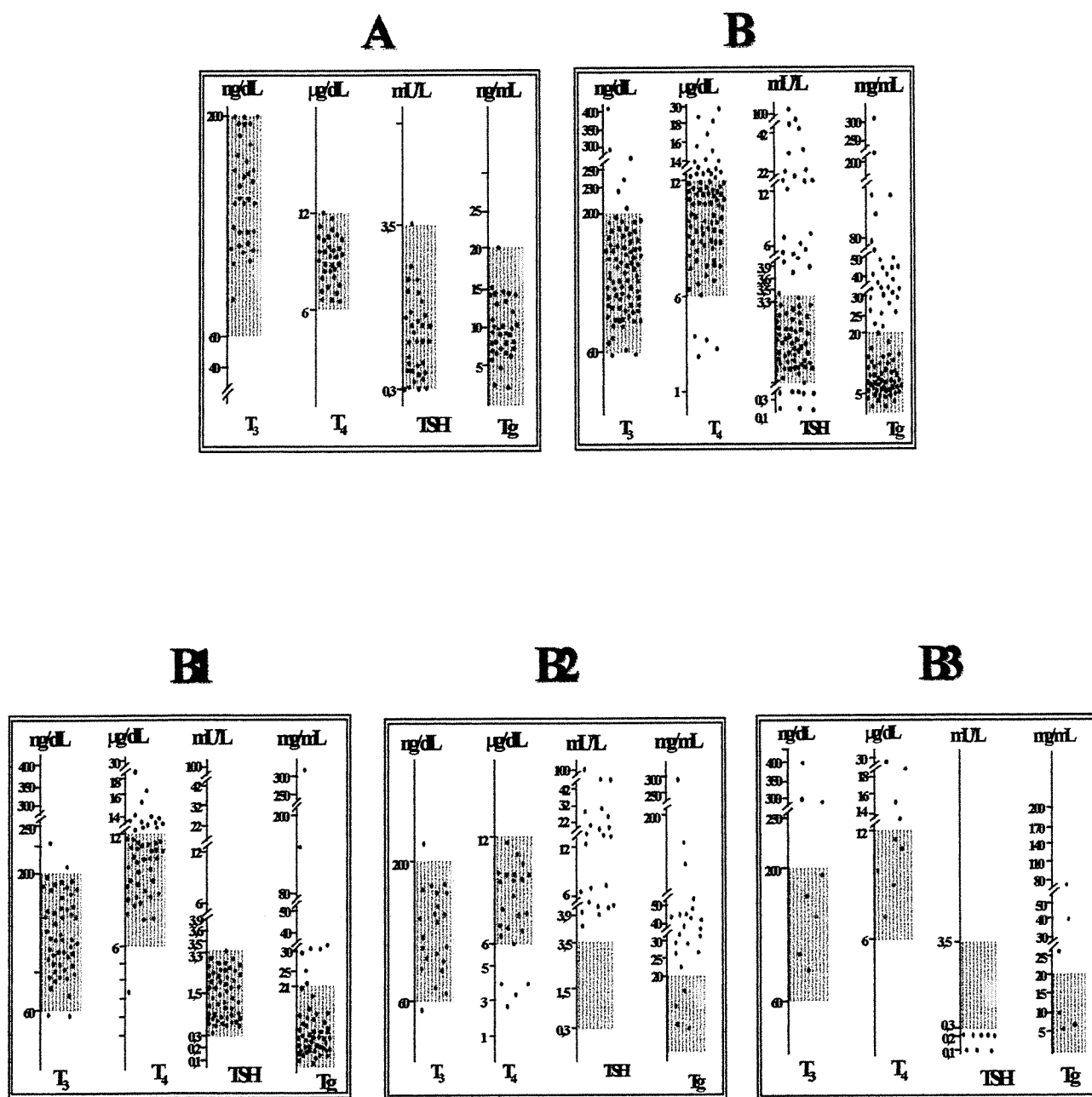


Figura 3. Grupo A: chagásicos controle. Grupo B: chagásicos usuários de amiodarona.

Sub grupo B1: indivíduos com níveis de TSH normais. Sub grupo B2: indivíduos com TSH elevado. Sub grupo B3: indivíduos com TSH diminuído.

Tabela 3. Comparação entre os grupos A, B e G em relação à idade, função cardíaca (CF+ = sintomático e CF- = assintomático), dosagens séricas dos hormônios tireoidianos na primeira avaliação. Os valores do TSH, T3, T4, T4l e Tg séricos estão representados pela média $\pm$ desvio padrão (X $\pm$ SD).

Grupos	Idade X $\pm$ SD (anos)	CF + - -	TSH (mU/L)	T3 (ng/dL)	T4 (μ g/dL)	fT4 (ng/dL)	Tg (ng/mL)
A (n=33)	19 - 69 47 $\pm$ 10	29 4	1.3 $\pm$ 0.8	150.5 $\pm$ 33.3	9.0 $\pm$ 1.5	1.2 $\pm$ 0.5	9.5 $\pm$ 3.9
B (n=83)	18 - 60 50 $\pm$ 17	71 12	7.0 $\pm$ 10.8	155.9 $\pm$ 43.5	10.9 $\pm$ 3.0	1.8 $\pm$ 1.1	32.3 $\pm$ 17.1
G (n=22)	35 - 72 55 $\pm$ 7	18 4	9.0 $\pm$ 5.1	145.5 $\pm$ 32.5	9.4 $\pm$ 2.5	1.9 $\pm$ 0.9	58.1 $\pm$ 63.1

Tabela 4. Comparação entre o Estudo Inicial e o Seguimento com relação a função tiroideana

	Eu TSH>0,3<4,0 (mU/L)	Hiper TSH<0,3 (mU/L)	Hipo TSH>4,0 (mU/L)	Flutuante	Bócio	Total
Início 1989 a 1991 N=83	52	8	23	-	-	83
Seguimento 1992 a 2000 N=72	31	4	14	23	(22)	72

No estudo inicial e na evolução longitudinal do seguimento, não havia diferença entre os grupos em relação à idade, características clínicas incluindo função cardíaca, e os níveis séricos de T3, como é demonstrado nas tabelas 3 e 5. Entretanto, todos os outros parâmetros de função tireoidiana eram diferentes. Nos pacientes em uso de amiodarona, hipertiroidismo (18/83, 21% dos casos) e níveis elevados de Tg (30/83, 30% dos casos) eram freqüentes. O nível sérico de TSH estava normal em 52 (62%), elevado em 23 (28%) e baixo em 8 (10%) pacientes que foram designados como Sub-Grupos B1, B2 e B3, respectivamente. A figura 1 mostra os valores individuais dos parâmetros de função tireoidiana nestes sub-grupos. As tabelas 4 e 6 comparam o estudo inicial com o estudo longitudinal do seguimento.

TPOAb estavam ausentes em todos os indivíduos do grupo A, mas presentes em um paciente de cada sub-grupo B. TgAb estavam ausentes em todos os indivíduos do grupo A e no sub-grupo B2 mas estavam presentes em um paciente do sub-grupo B1 e outro do sub-grupo B3. Não foi possível demonstrar nenhuma correlação estatística entre os parâmetros clínicos, incluindo a função cardíaca, o tempo de uso, a dose ou a dose acumulada de amiodarona e os parâmetros de função tireoidiana medidos.

Os pacientes em uso de amiodarona foram prospectivamente acompanhados por no mínimo 2 anos, tendo alguns até 18 a 20 anos de seguimento no GEDOCh. A média de acompanhamento do grupo B foi de 9 (9 ± 4) anos. Durante este período, 22 pacientes tiveram o diagnóstico de bócio. Estes pacientes também estão descritos na tabela 3.

Seguimento

72 pacientes (52 do sexo feminino e 20 do masculino) puderam ser acompanhados por um tempo médio de 9 (9 ± 4) anos. Tratava-se de usuários de amiodarona por um tempo médio de 10 anos (11 ± 5) anos, dose média de amiodarona de 315 mg/dia (300 ± 127 mg/dia), dose acumulada média de 1.244.042 mg ($1.022.000\pm918.888$ mg). A análise descritiva dos chagásicos usuários crônicos de amiodarona está resumida na tabela 5. Um resumo da avaliação de seguimento dos 72 pacientes do Grupo B, baseado nos níveis séricos de TSH no momento da avaliação final está apresentado na tabela 6.

Tabela 5. Análise Descritiva dos pacientes usuários crônicos de amiodarona

	Feminino	Masculino
n	52 (72%)	20 (28%)
Idade (média)	58.4 (59.5 $\pm$ 10,2)	59.75 (59 $\pm$ 11)
Tempo de uso AM* (médio)	11 (11 $\pm$ 5)	8,25 (7,5 $\pm$ 5,67
Dose média AM	312,5 (300 $\pm$ 113,27)mg/d	320 (250 $\pm$ 160,91)mg/d
Dose acumulada média	1283817 mg (1131500 $\pm$ 876215,3)	1096825 mg (584000 $\pm$ 1065300)
Bócio	19	3
Tempo de aparecimento bócio	3,5 (4 $\pm$ 3,95) anos	4 (3 $\pm$ 1,52) anos
Reposição com LT4**	4	1
Marcapasso	7	1
Óbito	5	

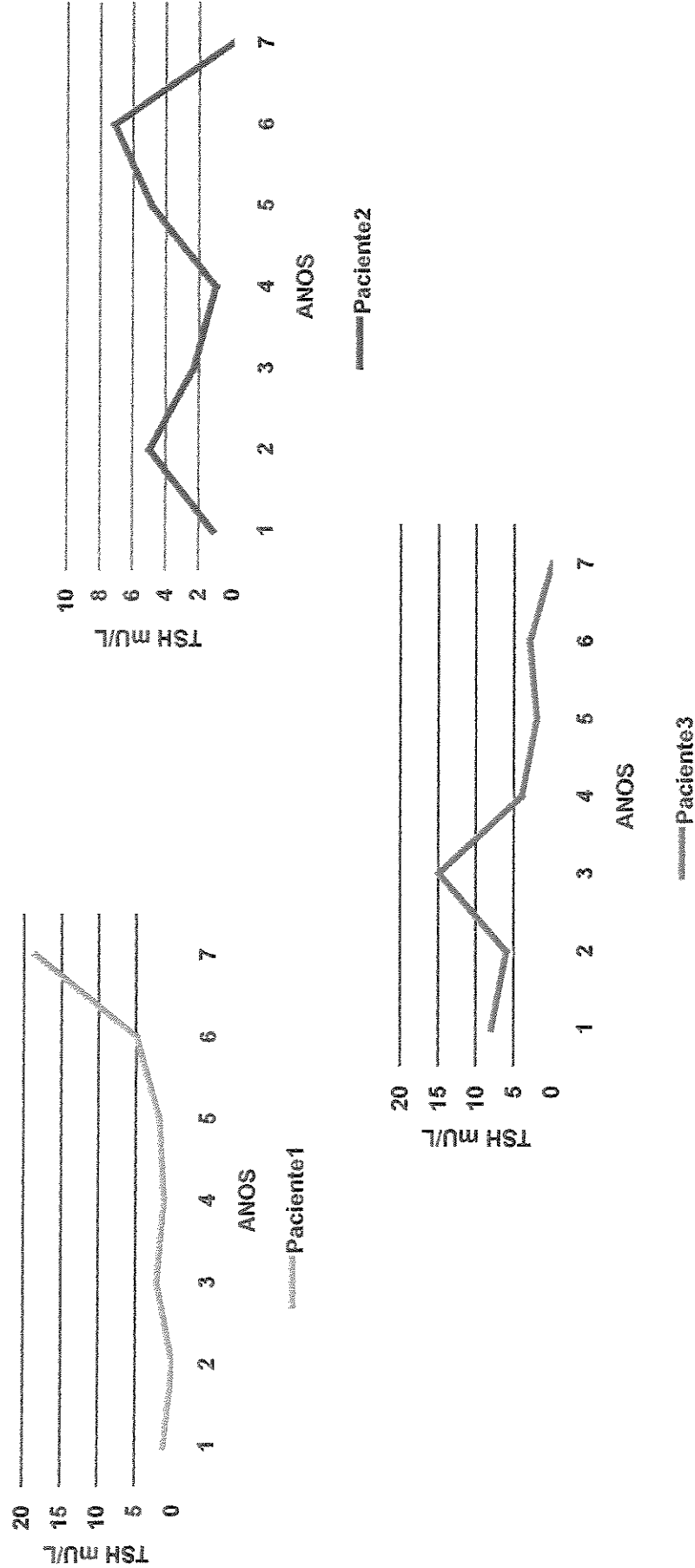
*Amiodarona

**Levotiroxina sódica

Tabela 6. Comparação entre os grupos em relação a sua evolução usando os valores séricos de TSH como parâmetro. Grupo B: indivíduos usando amiodarona e que não apresentavam bócio. Sub-Grupos B1, B2 e B3: indivíduos usando amiodarona classificados de acordo com o seu valor sérico inicial de TSH. Grupo G: pacientes que apresentavam bócio.

Estudo Inicial	SEGUIMENTO					
	0.3>TSH<4.0	TSH>4.0	TSH<0.3	TSH	Casos perdidos	Total de casos
	Eutiróide	Hipotiróide	Hipertiróide	Flutuante		
Sub-Grupo B 1 N = 52	31	5	1	8	7	52
Sub-Grupo B 2 N = 23	-	9	-	11	3	23
Sub-Grupo B 3 N = 8	-	-	3	4	1	8
Grupo G Bócio	(3)	(8)	(2)	(9)		22
Total	31	14	4	23	(11)	72

Figuras 4, 5 e 6. Valores séricos individuais de 3 pacientes chagásicos em uso de amiodarona. O paciente 3 foi classificado como pertencente ao sub-grupo B2 enquanto que os pacientes 1 e 2 pertenciam ao sub-grupo B1. O paciente 1 desenvolveu bócio palpável durante o 4º ano de seguimento



Sub-grupo B1: Trinta e um pacientes puderam ser acompanhados por 7,35 ($6\pm 4,48$) anos. Observamos que, embora apresentassem flutuações nos seus níveis hormonais, 31 pacientes mantiveram os valores de T3, T4, TSH e Tg séricos dentro dos níveis de normalidade correspondentes de cada método. Oito pacientes apresentaram flutuações entre os valores normais, elevados e baixos, como exemplificamos nas figura 4, 5 e 6. Um paciente apresentou níveis de TSH diminuídos e 5 mostravam elevação dos níveis de TSH que se mantiveram elevados durante o seguimento. Nenhum destes pacientes apresentava evidencia clínica ou qualquer anormalidade nos parâmetros de função cardíaca que pudessem estar relacionados à disfunção tiroidiana. Cinco pacientes receberam levotiroxina em doses terapêuticas e foram mantidos sob medicação antiarrítmica com a própria amiodarona. Cinco dos pacientes que mantinham níveis de TSH persistentemente elevados desenvolveram bócio palpável assim como 3 pacientes com níveis normais de TSH, confirmado por ultra – sonografia.

Sub-grupo B2: entre os 23 pacientes com TSH elevado à primeira avaliação, 9 mantiveram os níveis elevados de TSH durante o seguimento, 5 pacientes que inicialmente eram eutiroidianos, evoluíram com hipotireoidismo, totalizando 14 pacientes; enquanto que os demais 11 pacientes apresentaram flutuações entre níveis normais, elevados e baixos durante os 10 ($9,5\pm 4,12$) anos de seguimento. Três pacientes deste grupo perderam o seguimento. Os valores séricos de T4 e de T4I permaneceram normais em quase todos os casos com pequenas variações, em geral transitórias em

alguns pacientes, à semelhança do que observamos com os casos do sub-grupo B1. A terapia com amiodarona foi mantida em todos os casos com exceção de 1 paciente. Oito pacientes desenvolveram bócio durante o seguimento, num tempo médio de 3,25 ($3\pm 2,6$) anos. Cinco dos pacientes com níveis de TSH persistentemente elevados, receberam levotiroxina. Um destes pacientes evoluiu com anticorpos TPOAb positivos e 2 já apresentavam no início da terapia com amiodarona. Três destes 9 pacientes com níveis de TSH persistentemente elevados e que tinham suspeita clínica de hipotireoidismo e outros 9 pacientes cujos níveis de TSH flutuaram, desenvolveram bócio.

Sub-grupo B3: os 8 pacientes com níveis séricos de TSH diminuídos à primeira avaliação foram seguidos por 12 ($11,5\pm 4,99$) anos. Apenas 4 pacientes mantiveram níveis de TSH baixos. Os outros 4 pacientes apresentaram flutuações nos níveis de TSH que persistiram durante o seguimento sem, entretanto, alterações concomitantes de T4I ou de qualquer outro parâmetro de função tireoidiana. Dois pacientes, cujos níveis iniciais de TSH eram baixos durante o seguimento, desenvolveram bócio, o tempo de aparecimento foi de 8,5 ($8,5\pm 6,36$) anos e a dose média diária de amiodarona nesses pacientes foi de 600 ($600\pm 182,57$). Um paciente perdeu o seguimento.

Grupo G. Um total de 53 pacientes foi submetido a exames ultra – sonográficos por suspeita de bócio. Em 22 pacientes o bócio foi confirmado por ultra-sonografia. não foi

observado um padrão de alteração morfológica da tiróide nos usuários de amiodarona e as alterações apresentadas pelos pacientes foram: 4 pacientes apresentavam bócio multinodular, 12 com bócio difuso, 6 com nódulo único. Seis dos dez pacientes com bócio nodular foram submetidos à punção aspirativa por agulha fina e o padrão citológico encontrado em todos os casos foi o de bócio colóide no entanto, em um caso havia, concomitantemente, infiltrado linfocitário e em outro, a presença de células oxifílicas. O tempo médio de surgimento do bócio foi de 52 ± 16 meses de uso da amiodarona em doses que variaram de 200 a 800 mg/dia, dose média de 375 mg/dia, dose média acumulada de 1.388.176 mg. Não se descreveu qualquer padrão específico ou característico para anormalidades à ultra-sonografia. A figura 7 mostra a curva de Kaplan – Méier para o desenvolvimento de bócio em relação ao tempo de uso da amiodarona.

Observamos que o pico de aparecimento do bócio se dá por volta do 5º ano de uso da droga. No entanto, a chance de aparecer bócio é maior nos primeiros anos de uso da droga, quando grande parte dos pacientes teve o diagnóstico clínico do bócio. Apenas 1 paciente apresentou bócio após o 7º ano de uso da amiodarona.

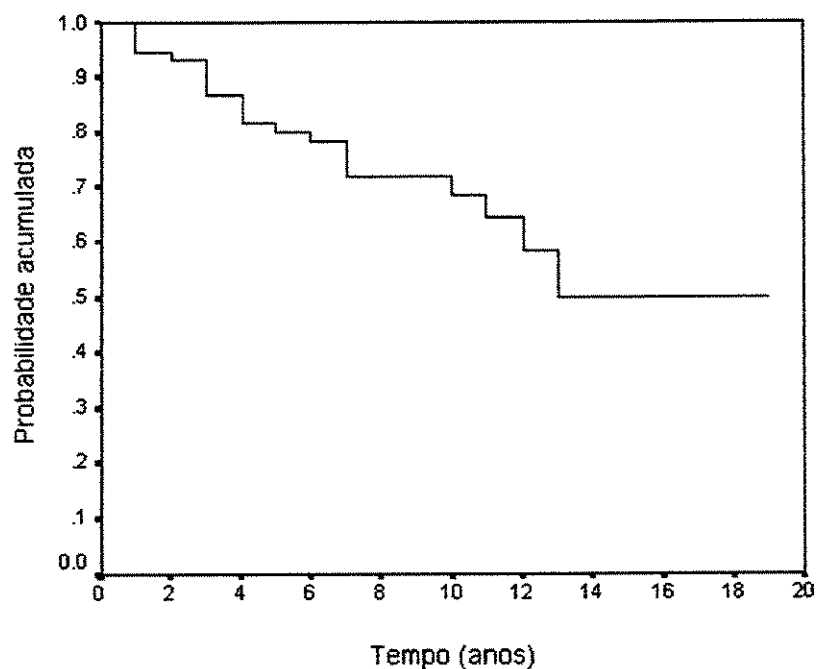


Figura 7. Curva de Kaplan – Méier para demonstração do tempo de aparecimento do bócio em pacientes usando amiodarona.

Estes pacientes (Grupo G) não diferiam do Grupo B em relação às características clínicas e à avaliação laboratorial da função tireoidiana, como demonstra a tabela 3. Tampouco encontramos correlação entre o tempo de uso, a dose acumulada ou a dose de amiodarona usada diariamente e o tempo de aparecimento do bócio. Entretanto, comparando estes 22 pacientes com os 50 usuários de amiodarona que não desenvolveram bócio, notamos que eles apresentavam anormalidades nos valores séricos de TSH com maior frequência e com significância estatística (p valor = 0,0024). Apenas 3 pacientes mantiveram níveis de TSH normais durante o seguimento de 4 ± 2.7 anos.

Entre os 19 pacientes restantes, 9 apresentaram flutuações dos níveis de TSH, 8 desenvolveram níveis elevados e 2 níveis baixos de TSH, como observamos na figura 8. Entretanto, não houve alteração concomitante importante nos níveis de T4l, T3 ou T4 e os pacientes não apresentaram evidencia clínica de piora ou qualquer anormalidade que pudesse ser imputada a uma disfunção tiroidiana.

Pacientes que apresentavam níveis suprimidos de TSH usavam doses maiores de amiodarona (p valor = 0,0194). A figura 9 demonstra a relação entre a dose diária de amiodarona utilizada e as disfunções tiroidianas.

O tratamento com amiodarona foi continuado em todos os pacientes exceto em 2 casos que apresentavam nível de TSH normal e em 1 paciente cujo nível de TSH estava elevado e apresentou uma piora da função cardíaca durante a observação. Foi introduzido levotiroxina em 5 pacientes deste sub-grupo.

Cinco pacientes morreram durante o seguimento 5 do grupo B, um deles portador de bócio (Grupo G). Quatro pacientes morreram de causas relacionadas ao sistema cardiovascular e não pudemos estabelecer a causa da morte do 5º paciente.

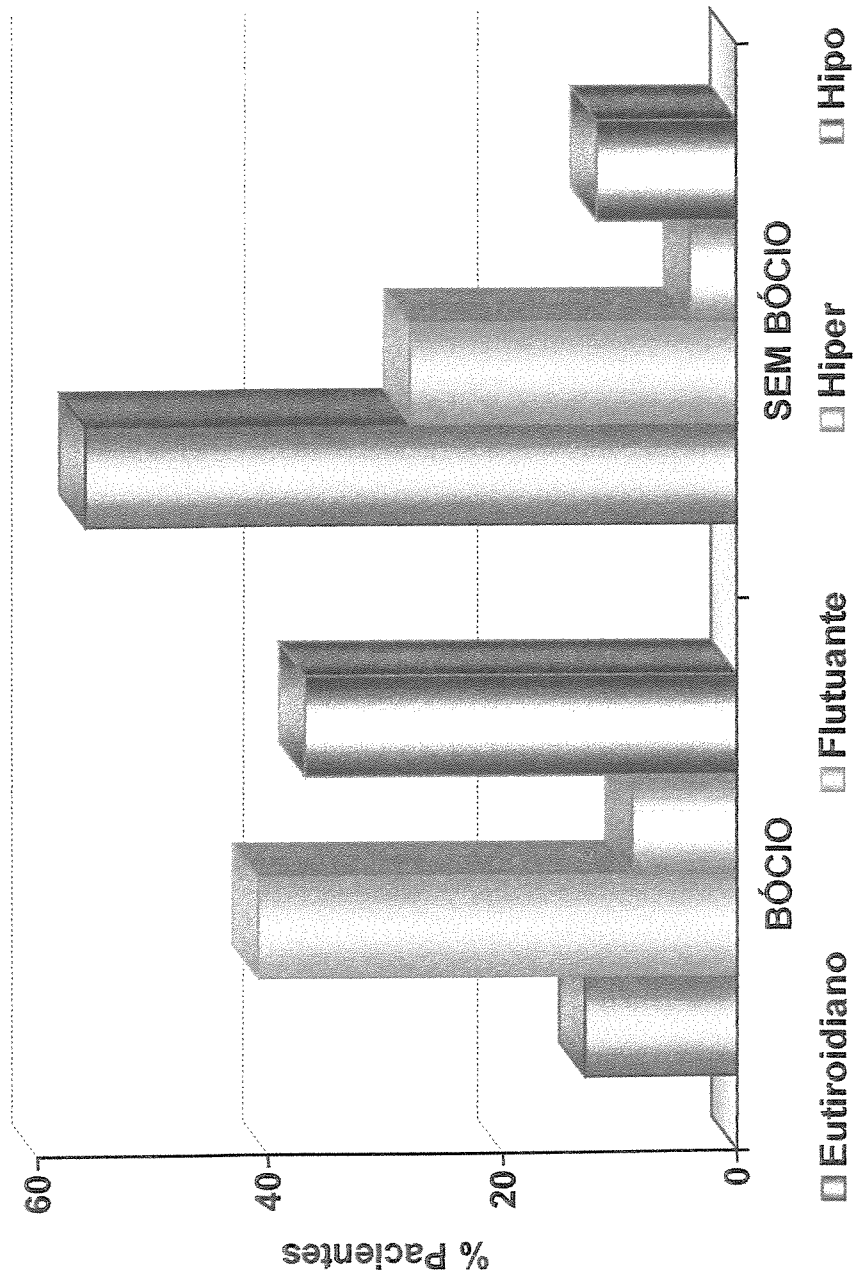


Figura 8. Comparação entre os pacientes com e sem bócio com relação aos parâmetros da função tireoidiana do Grupo B e G, p valor = 0,0024.

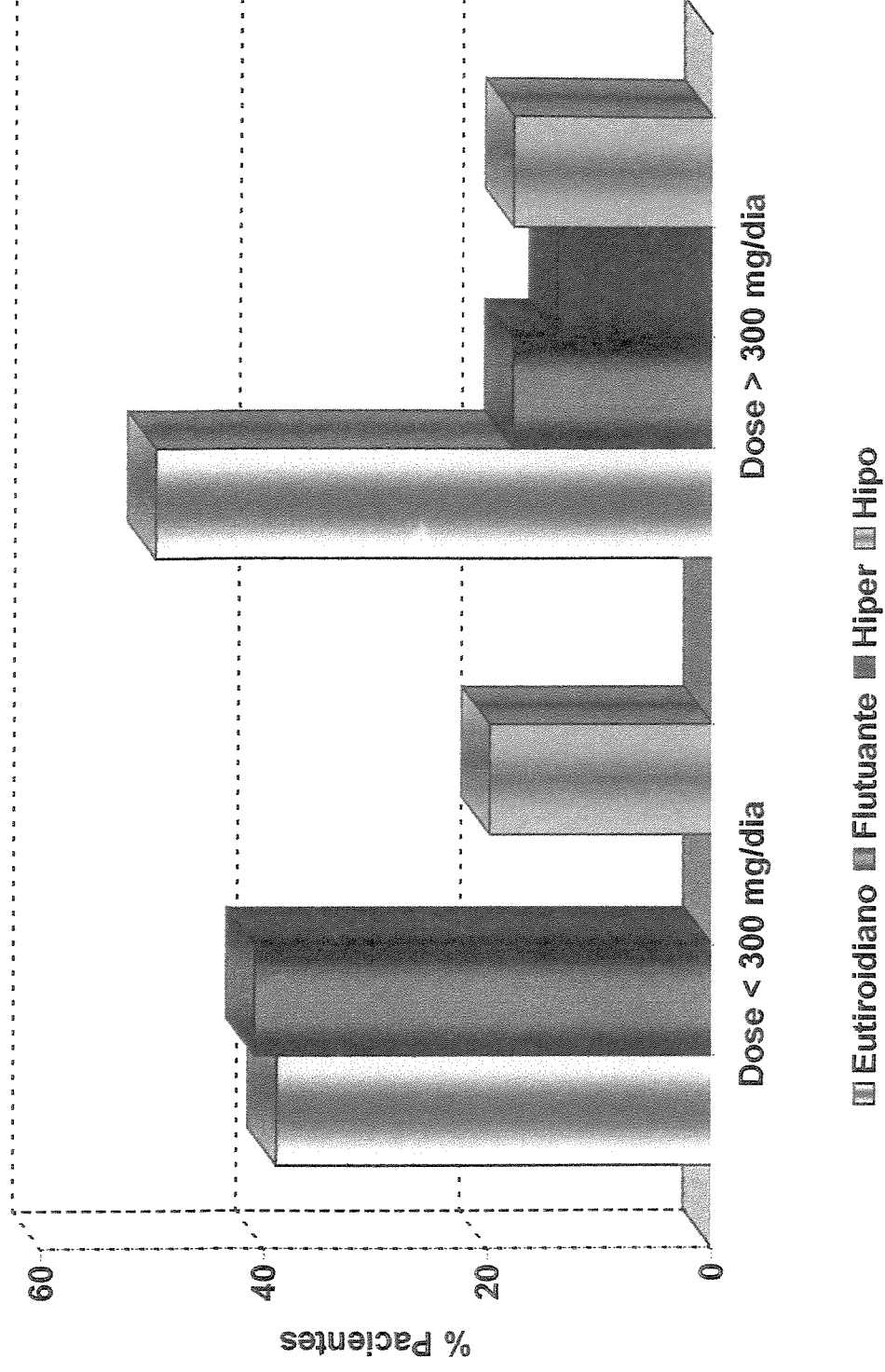


Figura 9. Correlação entre a dose diária de amiodarona utilizada e as disfunções tiroideas. P valor=0,0194

DISCUSSÃO

A Doença de Chagas acomete milhões de pessoas no Brasil (VINHAES *et al*, 2002). As baixas condições econômicas e sociais, a desinformação e a política de investimentos governamentais que acabam privilegiando a prevenção e o combate de outras doenças endêmicas, são fatores que influenciam na perpetuação da doença de Chagas em nosso meio (VINHAES *et al*, 2002; IANNI *et al*, 1998). A procedência dos pacientes que procuram nosso serviço reflete esta situação. Assim, a maior parte dos indivíduos matriculados no GEDOCh provém de áreas afetadas como Alagoas, Bahia e Minas Gerais, como demonstra a figura 1. Muitos pacientes ainda provem de São Paulo e do Paraná que, embora tenham acesso a melhores condições de saúde do que grande parte da população brasileira, ainda assim foram e são afetados pela doença. (SILVEIRA, 2000; COURA, 1993; DIAS *et al*, 2002).

Devido ao elevado grau de eficácia, facilidade de obtenção e relativo baixo custo, a amiodarona é o antiarrítmico mais amplamente utilizado no tratamento de arritmias dos pacientes com Doença de Chagas na nossa população. Os critérios para a introdução da amiodarona têm variado um pouco ao longo dos anos mas, valorizam-se principalmente os sintomas do paciente e se associam aos resultados dos exames complementares, em especial o Holter, como determinantes da necessidade de uso da droga. Os efeitos na função tireoidiana, em especial o surgimento de hipo e hipertireoidismo - amiodarona induzidos, já foram extensamente descritos (MARTINO *et al*, 1984; MARTINO *et al*, 2001; DANIELS G, 2001; NEWMAN *et al*, 1998; EATON

et al., 2002; BOGAZZI *et al.*, 2001). Também são bem conhecidos os efeitos devastadores da droga sobre os parâmetros de função tiroidiana em pacientes portadores de doenças tiroidianas prévias (MARTINO *et al.*, 2001; MARTINO *et al.*, 1984). Existem vários mecanismos pelos quais a amiodarona afeta a função tiroidiana e parece ser a associação desses mecanismos que acaba por afetar a função tiroidiana (SANMARTI *et al.*, 1984; MARTINO *et al.*, 2001; BOGAZZI *et al.*, 2001; NEWMAN *et al.*, 1998). Existe uma particular susceptibilidade em desenvolver anormalidades em alguns indivíduos, como os portadores de tiroidopatias prévias, os pacientes que apresentam tiroidite de Hashimoto e algumas outras condições (MARTINO *et al.*, 1984; 1994; 2001). Geralmente quando um indivíduo desenvolve doença tiroidiana amiodarona - induzida, a recomendação é a suspensão da droga. Todavia, apesar das complicações que podem advir da manutenção da droga, a amiodarona muitas vezes é a única opção para o tratamento dos pacientes com Doença de Chagas. Suspendê-la pode determinar o aparecimento ou a piora de arritmias graves, eventualmente fatais.

Nossos resultados confirmam as freqüentes anormalidades causadas pela amiodarona na função tiroidiana, hipo e hipertireoidismo amiodarona - induzidos, assim como o aparecimento de bócio. Em nossa experiência não existe um padrão de alterações morfológicas ao ultra-som, em oposição ao que foi descrito por BOGAZZI *et al.*, 1997 todavia , não foi utilizado o Doppler para a avaliação ultra – sonográfica desses pacientes. As regiões de precedência dos pacientes avaliados também podem ter

influenciado no aparecimento do bócio já que, na maioria dos casos, são regiões consideradas deficientes em iodo. Todavia, o número de pacientes provenientes de cada uma destas regiões não permite análise estatística. Desta forma, não foi possível a comprovação de uma possível associação entre o tipo de disfunção associada à amiodarona e a região de procedência de nossos casos. No entanto, o fato de possuímos uma maior prevalência de hipotireoidismo amiodarona – induzido em relação ao hipertireoidismo sugere que nosso país apresente suficiência de iodo (MARTINO *et al.*, 1987). Dados do Ministério da Saúde mostram que realmente, o Brasil superou sua deficiência em iodo. Ao contrário, dosagens urinárias de iodo mostram excesso de iodo em várias regiões (www.saude.gov.br/sps/areastecnicas/carencias/epidemiologia/iodo.html).

Na avaliação inicial realizada de 1989 a 1991, a presença de bócio foi utilizada como critério de exclusão dos pacientes incluídos neste estudo. Desta forma, o aparecimento de bócio durante o período de seguimento pode ser diretamente relacionado com o uso da amiodarona. Infelizmente, nenhum outro dado, como a dose da amiodarona ou seu tempo de uso, pode ser correlacionado com o surgimento de bócio. Não encontramos dados na literatura mundial sobre aparecimento de bócio em usuários de amiodarona. Provavelmente isso decorra do fato de não existirem estudos prolongados como o nosso. O aparecimento de disfunção tireoidiana leva à suspensão da amiodarona em outros países onde a droga tem sido utilizada no tratamento de arritmias

relacionadas a doenças coronarianas ou isquêmicas. Nossos pacientes são mantidos com a amiodarona a despeito de suas anormalidades de função tiroideana. Desta forma, sofrem exposição prolongada a níveis elevados de TSH que devem estimular o crescimento glandular, mesmo que de forma intermitente. Por outro lado é possível que a própria infecção pelo *T. cruzi* exerça influência no aparecimento de bócio. IAZIGI *et al.*, 1971, sugere que as lesões no hipotálamo (sistema nervoso central) causados pela Doença de Chagas associada a deficiência de iodo da dieta podem levar a uma resposta exagerada de TSH e influenciar no aparecimento de bócio nos chagásicos.

Assim, também acreditamos que as flutuações dos níveis de TSH observadas se relacionem com tal uso prolongado da droga. O organismo possui uma série de mecanismos que tendem a compensar as anormalidades produzidas pelo excesso de iodo (BOGAZZI *et al.*, 2001; DANIELS, 2001); pela ação destrutiva da droga sobre os folículos tiroideanos e conseqüente liberação dos hormônios na circulação; pela similaridade entre a estrutura da amiodarona e a dos hormônios tiroideanos que possibilita a interação com os receptores dos hormônios tiroideanos; pelo bloqueio da conversão periférica de T4 em T3, etc (MARTINO *et al.*, 1987; BOGAZZI *et al.*, 1997; FIGGE & FIGGE, 1990; EATON *et al.*, 2002; IERVASI *et al.*, 1997; KATO *et al.*, 1988). Devem ocorrer, intermitentemente, processos adaptativos como o efeito Wolff-Chaikoff; escape do Wolff-Chaikoff; hiperplasia folicular em resposta à destruição de parênquima glandular, fibrose, etc (BOGAZZI *et al.*, 1997; CHOPRA *et al.*, 2001;

DANIELS, 2001). Essas ações alternadas na tiróide, hipófise e fígado podem explicar as flutuações nos níveis dos hormônios tireoidianos numa tentativa de recuperar o equilíbrio hormonal.

Observamos que todos os pacientes que desenvolveram hipertireoidismo utilizavam doses maiores que 300 mg/dia. Porém nenhum outro dado pode ser correlacionado com o desenvolvimento de anormalidades tireoidianas em pacientes não tireoidopatas. Por outro lado, corroborando os dados da literatura, nós também observamos que indivíduos com bócio desenvolviam muito mais frequentemente anormalidades de função tireoidiana relacionadas ao uso de amiodarona (MARTINO *et al.*, 1984, 1986, 1987, 2001). A monitorização cuidadosa desses pacientes nos permitiu manter a amiodarona na maior parte dos pacientes, apesar das alterações na função tireoidiana.

Em publicação recente ANDERSEN *et al*, 2002, sugeriram que os níveis de hormônios tireoidianos variam muito pouco em cada indivíduo. Como o TSH responde com variação logarítmica amplificada às alterações mínimas nos níveis séricos de T3 e T4, anormalidades nos níveis de TSH podem indicar que os usuários crônicos de amiodarona desenvolvem doença tireoidiana sub clínica. Apesar de nenhum paciente desenvolver sinais e/ou sintomas de disfunção tireoidiana, é possível que a disautonomia característica da Doença de Chagas, associada aos efeitos inibitórios da amiodarona nos

receptores beta - adrenérgicos, possam contribuir para “mascarar” as manifestações adrenérgicas das doenças tiroidianas (MARTINO *et al.*, 2001; BOGAZZI *et al.*, 2001; HARJAI & LICATA, 1997). A falta de manifestações nos pacientes em franco hipotireoidismo é ainda mais difícil de explicar. Apesar de nossos pacientes serem de baixa condição sócio-econômica e frequentemente idosos, parece difícil acreditar que tais pacientes não apresentem consequências maiores de níveis de TSH constantemente elevados. Nossos parâmetros de estado tiroidiano, entretanto, são ainda muito pouco sensíveis. Não somos capazes de distinguir efeitos tissulares discretos da falta ou mesmo do excesso dos hormônios tiroidianos por nenhum dos métodos de imagem ou de dosagens hormonais disponíveis na prática médica. Além disso, os chagásicos já apresentam grandes flutuações clínicas na evolução natural da doença e o próprio tratamento instituído dificulta a interpretação de parâmetros de função cardíaca, como o Holter ou o ecocardiograma.

CONCLUSÃO

Em conclusão, verificamos que:

- O uso prolongado da amiodarona, leva a alterações variadas da função tiroidiana, mas, além disso, notamos flutuações na função tiroidiana que acreditamos serem causadas por mecanismos de adaptação do próprio organismo. O chagásico por apresentar alterações autonômicas, torna difícil a avaliação do impacto de tais flutuações na função tiroidiana, especialmente as relacionadas ao hipertireoidismo. As alterações da função tiroidiana causadas pela amiodarona já vastamente descritas, deve-se considerar e incluir a flutuação dos níveis hormonais. Pode-se permitir a manutenção da droga em alguns casos, apesar das disfunções tiroidianas, desde que o paciente seja cuidadosamente monitorado.
- O aparecimento de bócio, fenômeno que também não é relatado na literatura, pode ser esperado em situação de elevação de TSH e nos pacientes com flutuação dos níveis hormonais já que o parênquima tiroidiano responde com proliferação celular. O aparecimento de bócio é mais freqüente nos primeiros anos de uso da amiodarona, com pico de incidência no 5º ano de uso e diminui significativamente após o 7º ano de uso da droga.
- A dose de amiodarona relacionou-se com a presença de tirotoxicose, possivelmente em decorrência da ação direta da droga nos folículos tiroidianos. No entanto não foi possível correlacioná-la com o tempo de uso da amiodarona assim como nos pacientes que evoluíram com o aparecimento de bócio.

ABSTRACT

Background. The current medical practice recommends drug withdrawn when thyroid tests become abnormal or goiter develops during amiodarone therapy. However, in patients with resistant or life-threatening arrhythmias it is sometimes considered essential to continue amiodarone.

Methods. In this case-control study we compared 72 Chagas' disease patients (52 females, 20 men, aged 31 to 78 years) with long term use (11 ± 5 years) of amiodarone, including 22 patients that developed a goiter, with 33 Chagas' patients that did not use amiodarone, followed-up for 2 to 20 years (7 ± 11 years).

Results. All patients were examined and had periodic cardiac and thyroid function evaluations. Follow-up of 72 patients for 9 ± 5.4 years showed that only 31 (43%) maintained normal serum TSH levels; 14 (19%) presented elevated; 4 (5.5%) had low and 23 (32%) patients presented fluctuations of the TSH level. Among the 22 patients with goiter, thyroid function tests were more frequently abnormal ($p=0.002$). Only 3 (14%) patients maintained normal TSH, 8 (36%) had elevated, 2 (9%) had low and 9 patients presented fluctuating serum TSH levels. Likewise the non-goitrous patients, most individuals remained clinically euthyroid with no evidence of cardiac impairment that could be attributed to thyroid dysfunction and the arrhythmias were adequately controlled by amiodarone.

Conclusions. We conclude that, although requesting greater care, amiodarone treatment may be continued in Chagas' disease patients with resistant or life-threatening arrhythmias, even in those presenting thyroid function abnormalities or goiter.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSEN S, PEDERSEN KM, BRUUN NH AND LAURBERG P. Narrow Individual Variations in Serum T₄ and T₃ in Normal Subjects: A Clue to the Understanding of Subclinical Thyroid Disease. **The Jour Clin Endocrinol Metab** **87 (3)**:1068-1072, 2002.

AUER J, BERENT R, EBER B. Amiodarone in the prevention and treatment of arrhythmia. **Curr Opin Investig Drugs** **3(7)**:1037-44, 2002.

BEEREN HC, BAKKER O & WIERSINGA WM. Structure – function relationship of the inhibition of the 3,5,3' – triiodothyronine binding to the $\alpha 1$ - and $\beta 1$ - thyroid hormone receptor by amiodarone analogs. **Endocrinology** **137**:2807-2814, 1996.

BOGAZZI F, BARTALENA L, BROGIONI S, BURELLI A, RAGGI F, ULTIMIERI F, COSCI C, VITALE M, FENZI G, MARTINO E. Desethylamiodarone antagonizes the effect of thyroid hormone at molecular level. **Eur J Endocrinol** **145**:59-64, 2001.

BOGAZZI F, AGHINI-LOMBARDI F, COSCI C, LUPI I, SANTINI F, TANDA ML, MICCOLI P, BASOLO F, PINCHERA A, BARTALENA L, BRAVERMAN LE, MARTINO E. Iopanoic acid rapidly controls type I amiodarone - induced thyrotoxicosis prior to thyroidectomy. **J Endocrinol Invest** **25**:176-180, 2002.

BOGAZZI F, BARTALENA L, BROGIONI S. Color flow Doppler sonography rapidly differentiates type I and type II amiodarone - induced thyrotoxicosis. **Thyroid** 4:541-5, 1997.

BOGAZZI F, BARTALENA L, GASPERI M, BRAVERMAN LE, MARTINO E. The Various Effects of Amiodarone on Thyroid Function. **Thyroid** 11:511-9, 2001.

BOSCH FR, GUI-RONG L, GASPO R, NATTEL S. Electrophysiologic effects of chronic amiodarone therapy and hypothyroidism, alone and in combination, on guinea pig ventricular myocytes. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics** 289:158-165, 1999.

BRIEN JF, JUMMO S, BRENNAN FJ, FORD SE & ARMSTRONG PW. Distribution of amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, in human tissues. **Canadian Journal of Physiology and Pharmacology** 65:360-64, 1987.

CAPPIELO E, BOLDORINI R, TOSONI A, PIRANEO S, BERNASCONI R & RAGGI U. Ultrastructural evidence of thyroid damage in the amiodarone - induced thyrotoxicosis. **J Endocrinol Invest** 18:862-68, 1995.

CHAGAS C. Nova tripanozomíase humana: estudos sobre a morfologia e o ciclo evolutivo do *Schizotrypanum cruzi* n. gen., n sp., agente etiológico de nova entidade mórbida do homem. **Mem Inst Oswaldo Cruz** 1:159-218, 1909.

CHOPRA IJ & BABER K. Use of oral cholecystographic agents in the treatment of amiodarone - induced hyperthyroidism. **J Clin Endocrinol Metab** 86:4707-4710, 2001.

DAKE MD, MADISON JM, MONTGOMERY CK, SHELLITO JE, HINCHCLIFFE WA, WINKLER ML & BANTON DF. Electron microscopic demonstration of lysosomal inclusions bodies in lung, liver, lymph nodes, and blood leukocytes of patients with amiodarone pulmonary toxicity. **Am J Med** 78:506-16, 1985.

DANIELS HG. Amiodarone – Induced Thyrotoxicosis. **J Clin Endocrinol Metab** 86:3-8, 2001.

DIAS JC, MACHADO EM, BORGES EC, MOREIRA EF, GONTIJO C, AZEREDO BV. Chagas' disease in Lassance, Minas Gerais State: Clinical-epidemiological re-evaluation ninety years after the discovery by Carlos Chagas. **Rev Soc Bras Med Trop** 35(2):167-76, 2002.

DOGGRELL SA. Amiodarone - waxed and waned and waxed again. **Expert Opin Pharmacother** 2:1877-90, 2001.

EATON S, EUINTON H, NEWMAN C, WEETMAN A & BENNET W. Clinical experience of amiodarone - induced thyrotoxicosis over a 3-year period: role of colour-flow Doppler sonography. **Clinical Endocrinology** 56:33-38, 2002.

FERREIRA MS, LOPES ER, CHAPADEIRO E, DIAS JCP & LUQUETTI AO. "Doença de Chagas" (cap. 93). in: VERONESI, R. & FOCACCIA, R. Tratado de infectologia. São Paulo, Atheneu, 1997.

FREDBERG AS, PAPP GJ & VAUGHAN WILLIAMS, EM. The effects of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. **J Physiol (Lond)** 207:357-369, 1970.

FIGGE HL, FIGGE J. The effects of amiodarone on thyroid hormone function: a review of the physiology and clinical manifestations. **J Clin Pharmacol** 30: 588-95, 1990.

HARJAI KJ & LICATA AA. Effects of Amiodarone on Thyroid Function. **Ann Intern Med** 126:63-73, 1997. HAYES RJ & SCHOFIELD CJ. Estimate of the

incidence rates of chronic parasitosis and infection based on the prevalence: Chagas Disease in Latin America. **Bol Oficina Sanit Panam.** **108(4):**308-16, 1990.

HENSLEY CB, BERSOHN MM, SARMA JSM, SINGH BN, McDONOUGH AA. Amiodarone decreases Na, K-ATPase $\alpha 2$ - and $\beta 2$ expression specifically in cardiac ventricle. **J Mol Cell Cardiol** **26:**417-424, 1994.

HUDIG F, BAKKER O & WIERSINGA WM. Amiodarone decreases gene expression of low – density lipoprotein receptor at both the mRNA and the protein level. **Metabolism** **47:**1052-57, 1998.

HUDIG F, BAKKER O & WIERSINGA WM. Tri – iodothyronine prevents the amiodarone – induced decrease in the expression of the liver low – density lipoprotein receptor gene. **J Endocrinol** **152:**413-21, 1997.

IANNI BM, MADY C, ARTEAGA E. Doenças cardiovasculares observadas durante o seguimento de um grupo de pacientes na forma indeterminada da doença de Chagas. **Arq Bras Cardiol** **71:**21-24, 1998.

IAZIGI N, LOMONACO D, VERÍSSIMO JM, OLIVEIRA H. Função tiroidiana de ratos com infecção chagásica crônica: influência do teor de iodo na dieta. **Rev Ass Med Bras** 17:227-236, 1971.

IERVASI G, CLERICO A, MANFREDI C, SABATINO L, BIAGINI A & CHOPRA IJ. Acute effects of intravenous amiodarone on sulphate metabolites of thyroid hormones in arrhythmic patients. **Clinical Endocrinology** 47:699-705, 1997.

IERVASI G, CLERICO A, BONINI R, MANFREDI C, BERTI S, RAVANI M, PALMIERI C, CARPI A, BIAGINI A, CHOPRA IJ. Acute effects of amiodarone administration on thyroid function in patients with cardiac arrhythmia. **J Clin Endocrinol Metab** 82:275-280, 1997.

KATO R, VENKATESH N, KAMINA K, YABEK S, KANNAN R & SINGH BN. Electrophysiologic effects of desethylamiodarone, an active metabolite of amiodarone: comparison with amiodarone during chronic administration in rabbits. **American Heart Journal** 115:351-59, 1988.

KIEFFER J, LOMONACO DA, PIERONI RR, OLIVEIRA HL. Exploração funcional da tireóide em chagásicos. 4th American Symposium on Peaceful Application of Nuclear Energy. Mexico City 2:129, 1962.

LAPENNA D, CIOFANI G, BRUNO C, PIERDOMENICO S & CUCCURULLO F.

Antioxidant activity of amiodarone on human lipoprotein oxidation. **British Journal of Pharmacology** 133:739-745, 2001.

LATHAM KR, SELETTI DF & GOLDSTEIN RE. Interaction of amiodarone and desethylamiodarone with solubilized nuclear thyroid hormones receptors. **J Am Coll Cardiol** 9:872-76, 1987.

LOH KC. Amiodarone-induced thyroid disorders: a clinical review. **Postgrad Med J** 76(893):133-140, 2000.

LOMBARDI A, MARTINO E, BRAVERMAN LE. Amiodarone and the thyroid (2)1-7.
In: Oppenheimer JH, ed. *Thyroid Today*. Illinois: Boots Pharmaceutical Inc., 1990.

LOMONACO DA, OLIVEIRA HL, KIEFFER J, PIERONI RR. Abnormal regulation of thyroid function in patients with chronic Chagas' disease. **Acta endocrinologica** 53:62-67, 1966.

LOPRESTI JS, MIZUNO L, NIMALYSURIA KP, SPENCER CA, NICOLOFF JT.

Characteristics of 3,5,3' tri-iodothyronine sulfate metabolism in euthyroid man. **J Clin Endocrinol Metabol** 73:703-709, 1991.

MACIEL RMB, WARD LS., BARROS MAE. Efeitos da amiodarona sobre a tiróide.

Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia 37 (3):105-110, 1993.

MARTINO E, AGHINI-LOMBARDI F, MARIOTTI S. Amiodarone: a common source of iodine-induced thyrotoxicosis. **Hormone Res** 26: 158-71, 1987.

MARTINO E, AGHINI-LOMBARDI F, MARIOTTI S. Amiodarone induced hypothyroidism: risk factors and follow up in 26 cases. **Clin Endocrinol** 26:227-37, 1987.

MARTINO E, SAFRAN M, AGHINI-LOMBARDI F et al. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. **Ann Intern Med** 101:28-34, 1984.

MARTINO E, MACCHIA E, AGHINI-LOMBARDI F, ANTONELLI A, LENZIARDI M, CONCETTI R, FENZI GF, BASCHIERI L, PINCHERA A. Is humoral

thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis (AIT)? **Clin Endocrinol** **24(6)**:627-33, 1986.

MARTINO E, AGHINI-LOMBARDI F, BARTALENA L et al. Enhanced Susceptibility to Amiodarone – Induced Hypothyroidism in Patients with Thyroid Autoimmune Disease. **Arch Intern Med** **154**:2722-26, 1994.

MARTINO E, BARTALENA L, BOGAZZI F & BRAVERMAN LF. The effects of amiodarone on the thyroid. **Endocrine Reviews** **22(2)**:240-254, 2001.

PURDY RE, BOUCEK RJ. Manual de Terapêutica em Cardiologia Cap 2, 115-119. Editora Medsi, 1990.

RANG HP, DALE MM, RITTER JM. Farmacologia: 3ª edição; seção 3; cap 13, pp 230-231, 1995.

RAO RH, MCCREADY VR, SPATHIS GS. Iodine kinetic studies during amiodarone treatment. **J Clin Endocrinol Metab** **62(3)**:563-8, 1986.

RASSI AJR, RASSI A, LITTLE WC. Chagas' heart disease. **Clin Cardiol** **23**: 883-9, 2000.

ROTI E, BIANCONI L, DE CHIARA F, et al. Thyroid ultrasonography in patients with a previous episode of amiodarone induced thyrotoxicosis. **J Endocrinol Invest** 17:259-262, 1994.

ROMAÑA C. Trypanosomiasis americana y bocio endemico. **Sem Med** 2:116-122, 1935.

ROULEAU F, BAUDUSSEAU O, DUPUIS JM & GESLIN JV. Incidence et délai d'apparition des dysthyroïdies sous traitement chronique par amiodarone. **Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux** 94:39-43, 2001.

SANMARTI A, PERMANYER-MIRALDA G, CASTELLANOS JM, FOZ-SALA M, GALARD RM, SOLER-SOLER J. Chronic administration of amiodarone and thyroid function: a follow-up study. **Am Heart J** 108:1262-8, 1984.

SCHMUNIS GA. American Trypanosomiasis as a public health problem. In: Pan American Health Organization (ed) Chagas' Disease and the nervous system. **Pan American Health Organization, Washington, DC, p.3-29, 1994.**

SHAHRARA S & DRVOTA V. Thyroid hormone $\alpha 1$ and $\beta 1$ receptor mRNA are downregulated by amiodarone in mouse myocardium. **Journal of Cardiovascular Pharmacology** 34:261-67, 1999.

SILVEIRA AC. Current situation with Chagas disease vector control in the Americas. **Cad Saude Publica** 16Suppl2:35-42, 2000.

SINGH BN & VAUGHAN WILLIAMS EM. The effect of amiodarone, a new anti - anginal drug, on cardiac muscle. **Br J Pharmacol** 39:657-67, 1970.

SINGH BN, VENKATESH N, NADEMANEE K, JOSEPHSON MA, KANNAN R. The historical development, cellular electrophysiology and pharmacology of amiodarone. **Prog Cardiovasc Dis** 31:249-280, 1989.

SMYRK TC, GOELLNER JR, BRENNAN MD & CARNEY JA. Pathology of the thyroid in amiodarone - associated thyrotoxicosis. **Am J Surg Pathol** 11:197-204, 1987.

SUN W, SARMA J & SINGH B. Electrophysiological effects of Dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart. **Circulation** 100:2276-2281, 1999.

- VAN BEEREN HC, BAKKER O, CHATTERJEE VK, WIERSINGA WM. Effect of mutations in the beta1-thyroid hormone receptor on the inhibition of T3 binding by desethylamiodarone. **FEBS Lett** 30;450(1-2):35-8, 1999.
- VASTESAEGER M, GILLOT P & RASSON G. Étude clinique d'une nouvelle médication anti - angoreuse. **Acta Cardiol** 22:483-500, 1967.
- VINHAES, MC & DIAS, JCP. Chagas disease in Brazil. **Cad. Saúde Pública** 16:7-12, 2000.
- WARD LS, ALEGRE MS, ALMEIDA EA, NORATO D, MACIEL RMB. Evidência da ação tóxica da amiodarona sobre o folículo tireoideano "in vivo". **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia [abstract]** 36 (1): 210, 1992.
- WIERSINGA, WM. Amiodarone and the thyroid. Em: Weetman AP, Grossman A (eds), **Pharmacotherapeutics of the Thyroid Gland**. Springer Verlag, Berlin, 225-287, 1997.
- WHO Expert Committee Control of Chagas Disease. **World Health Organ Tech Rep Ser** 905:i-vi,1-109, 2002.