

Centro Universitário de Adamantina
Revista Científica OMNIA Saúde
e-ISSN 1806-6763
<https://doi.org/10.29327/ros.v7i1.796>

Cláudia Marinho Souto*,
Aline Castrillion Aleixes,
Ione do nascimento,
Nathalia Gasparotto

¹Departamento de Medicina, Centro Universitário de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

Autor correspondente:
cmsfisio@hotmail.com

Recebido em: 31/07/2024
Aceito em: 01/10/2024

Incidence of hypothyroidism in patients using amiodarone

Resumo: A amiodarona é o antiarrítmico que tem melhor recomendação aos pacientes com arritmia sintomática associada a cardiopatia estrutural, no entanto, o uso deste medicamento está frequentemente associado a disfunções tireoidianas. O objetivo deste estudo foi determinar a incidência do hipotireoidismo induzido pelo uso de amiodarona. Foi realizada uma revisão da literatura através da base de dados Pubmed (período de busca: janeiro a julho 2024) usando as palavras-chave arritmia cardíaca, amiodarona e hipotireoidismo. Foram encontrados um total de 72 estudos publicados nos últimos 10 anos (2015-2024) e, após triagem detalhada, 8 estudos foram incluídos nesta revisão. A incidência geral do hipotireoidismo esteve entre 5-14% nos diversos estudos. A ocorrência do hipotireoidismo esteve associada à intensidade (dose média), duração do tratamento e foi maior em grupos como crianças/adolescentes e pacientes com Insuficiência Cardíaca. O hipotireoidismo subclínico foi mencionado como importante preditor do hipotireoidismo em parte dos estudos. Os resultados enfatizam que a ocorrência de hipotireoidismo associado ao uso de amiodarona é um efeito adverso comum e que a adoção de medidas sistematizadas de triagem pode ajudar na detecção precoce e manejo desta disfunção tireoidiana.

Palavras-chave: Arritmia cardíaca; Amiodarona; Hipotireoidismo.

Abstract: Amiodarone is the antiarrhythmic drug best recommended for patients with symptomatic arrhythmia associated with structural heart disease, however, the use of this medication is often associated with thyroid dysfunction. The objective of this study was to determine the incidence of hypothyroidism induced by the use of amiodarone. A literature review was carried out through the Pubmed database (search period: January to July 2024) using the keywords cardiac arrhythmia, amiodarone and hypothyroidism. A total of 72 studies published in the last 10 years (2015-2024) were found and, after detailed screening, 8 studies were included in this review. The general incidence of hypothyroidism was between 5-14% in different studies. The occurrence of hypothyroidism was associated with the intensity (average dose) and duration of treatment and was greater in groups such as children/adolescents and patients with heart failure. Subclinical hypothyroidism was mentioned as an important predictor of hypothyroidism in some studies. The results emphasize that the occurrence of hypothyroidism associated with the use of amiodarone is a common adverse effect and that the adoption of systematic screening measures can help in the early detection and management of this thyroid dysfunction.

Keywords: Cardiac arrhythmias; Amiodarone; Hypothyroidism.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte global¹. Estima-se que pelo menos 75% dessa letalidade global ocorre em países de renda baixa e média, como o Brasil. Por sua vez, as arritmias constituem um subgrupo de doenças cardíacas com classificação ampla e prognóstico variável, podem ser benignas e sem repercussão clínica, ou associadas a prognósticos mais complexos e que requerem cuidado contínuo².

A determinação da epidemiologia das arritmias é complexa, pois a maioria dos levantamentos aborda apenas as apresentações de maior importância clínica, associadas de forma mais substancial à morbimortalidade. Estima-se que a fibrilação atrial (FA) apresenta prevalência global de 2-4% e as taquiarritmias supraventriculares em torno de 0,23%^{3,4}. No Brasil, a prevalência de FA estimada em 2017 foi de 0,67% (0,56-0,78, IC 95%), mas esta proporção pode variar conforme sexo e nível socioeconômico⁵.

O tratamento das arritmias inclui como opções diversos medicamentos diferentes que podem ser

classificados em 4 grandes categorias, segundo o sistema de classificação Vaughan-Williams (VW)⁶. Na classe I, estão os bloqueadores de canais de sódio (Ia: bloqueio moderado: quinidina; Ib: bloqueio leve: lidocaína; Ic: bloqueio intenso sem efeito sobre intervalo QT: propafenona; Id: inibição da corrente tardia: ranolazina), na classe II estão os betabloqueadores, na classe III os bloqueadores de canais de potássio (IIIa: bloqueio não seletivo: amiodarona ; IIIb: canais de potássio dependente de metabolismo: nicorandil) e na classe IV os bloqueadores de canais de cálcio não-dihidropiridínicos (verapamil e diltiazem)^{6,7}.

No Brasil, os medicamentos disponíveis para o tratamento farmacológico da arritmia cardíaca são a propafenona, o sotalol e a amiodarona. Enquanto a propafenona é indicada tanto para reversão aguda como para a manutenção do ritmo sinusal, a mesma é contraindicada a pacientes com cardiopatia estrutural. Já o sotalol, é ineficaz na reversão aguda, efetivo na manutenção do ritmo sinusal, mas contraindicado em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC). Por sua vez, a amiodarona é efetiva tanto na reversão da arritmia aguda como na manutenção do ritmo sinusal e não tem contraindicação na IC. No Brasil, o medicamento está registrado na ANVISA com indicação para o tratamento arritmias ventriculares e supraventriculares. Assim, a amiodarona é o medicamento com maior espectro de indicações no tratamento da arritmia.⁹

Do ponto de vista farmacológico, a amiodarona atua através do aumento da duração da ação muscular atrial e ventricular por meio da inibição dos canais de potássio e dos canais de sódio voltagem-dependentes. Seu efeito resulta em redução da frequência cardíaca e da resistência vascular¹⁰.

De acordo com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC), o uso da amiodarona tem melhor recomendação aos pacientes com arritmia sintomática associada a cardiopatia estrutural. Juntamente com os betabloqueadores, a amiodarona constitui a opção terapêutica que comprovadamente está associada à prevenção da morte súbita e redução da mortalidade total em pacientes de alto risco^{8,11}.

Apesar da sua ampla indicação e eficácia superior em controle e prevenção de recorrência de sintomas em comparação aos demais antiarrítmicos, existem preocupações em relação à segurança associada ao seu uso. As diretrizes mais recentes da Sociedade Europeia de Cardiologia e do *American College of Cardiology* (ACC) recomendaram a preferência por outros antiarrítmicos sempre que possível em razão

da toxicidade extracardíaca atribuída à amiodarona³. Em razão dos riscos associados a estes efeitos, as diretrizes recomendam que, a despeito da sua eficácia, o medicamento seja a última opção de escolha para o controle do ritmo em pacientes que não apresentaram resposta à combinação das demais drogas e que não estão aptos à ablação ou marcapasso^{3,12}.

Os efeitos adversos associados ao uso da amiodarona são diversos e incluem fotossensibilidade, microdepósitos em córneas, toxicidade pulmonar, hepatotoxicidade, neuropatia periférica, hipotireoidismo e tireotoxicose¹³. Os efeitos associados à tireoide são atribuíveis à estrutura química do fármaco. Em termos de efeito, a amiodarona está associada a uma sobrecarga de iodo, inibição das desidases e redução da conversão periférica de T4 em T3

Além da evidente sobrecarga de iodo imposta pela droga, a amiodarona inibe a atividade das desidases, reduzindo a conversão periférica de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3).

Embora o uso de amiodarona esteja inicialmente relacionado ao aumento das concentrações séricas de T3 reverso e T4, esta elevação das concentrações não se sustenta em todos os pacientes. A manifestação de hipertireoidismo e tireotoxicose pode estar presente em alguns pacientes, enquanto em outros a persistência do hipotireoidismo está documentada. Cerca de 50% dos pacientes em uso crônico do da amiodarona desenvolvem alguma alteração da função tireoideana atribuível ao fármaco¹³ e, por esta razão, o monitoramento laboratorial e clínico é recomendado¹⁴.

Apesar de os efeitos associados à disfunção tireoideana serem bem conhecidos do ponto de vista clínico, não são conhecidos dados epidemiológicos bem definidos para indicar a prevalência ou a incidência das disfunções tireoideanas atribuíveis ao uso crônico da amiodarona. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi investigar indicadores de prevalência e incidência do hipotireoidismo induzido por amiodarona (HIA) na produção científica recente.

MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de revisão rápida da literatura estruturada de acordo com a diretriz de revisão rápida da Colaboração Cochrane (2020). De acordo com as definições da Colaboração Cochrane e da NCMT (National Collaborating Centre for Methods and Tools) da McMaster University, a revisão rápida é uma forma de síntese do conhecimento que acelera o processo tradicional de condução de uma revisão sistemática

através da supressão de alguns métodos específicos a fim de produzir evidência de forma ágil^{15,16}. *Critérios de seleção das fontes*: as evidências foram buscadas na base de dados PubMed. Através do uso de palavras-chaves previamente definidas, foram realizadas buscas por artigos de periódicos. Foram suprimidas as buscas em literatura cinzenta. (anais de congresso, trabalhos de conclusão de curso de graduação, ou pós-graduação: mestrado ou doutorado). Toda a busca foi realizada via web por dois revisores. *Critérios de inclusão*: (a) *Tipos de Estudo*: foram selecionados estudos de coorte, caso-controle, ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões integrativas e revisões sistemáticas com ou sem metanálise; (b) *Tipos de participantes*: estudos que tenham investigado associação entre o uso do antiarrítmico amiodarona e o diagnóstico de hipotireoidismo (hipotireoidismo induzido por amiodarona: HIA); (c) *Tipos de intervenção*: tratamento farmacológico com amiodarona; (d) *Desfechos*: foram consideradas como desfechos de interesse todas as informações relacionadas ao diagnóstico de hipotireoidismo associado ao uso de amiodarona. Desfechos de interesse: complicações clínicas associadas ao diagnóstico de hipotireoidismo decorrente do uso de amiodarona. (e) *Intervalo de busca e de publicação*: a busca foi realizada entre janeiro e julho de 2024; foram incluídos artigos com no máximo 10 anos de publicação, isto é, artigos publicados entre 2014 e 2024. *Estratégia de busca*: por questões de praticidade, foram selecionados apenas artigos publicados com texto integral em língua inglesa, portuguesa ou espanhola. As evidências foram compiladas a partir da base de dados Pubmed. A busca foi estruturada conforme a seguinte *query*: PUBMED: (("amiodarone" [MeSH Terms]) OR (amiodaron#[Title/Abstract])) AND ((("hypothireoidism" [Title/Abstract]) OR ("hypothyroidism" [MeSH Terms])) OR ("hypothyroidism" [Title/Abstract])). (g) *Método utilizado para localização dos estudos*: toda a busca foi realizada por dois revisores independentes. Os revisores realizaram a leitura do título e resumo de todos os estudos obtidos com a busca estruturada. *Seleção dos estudos e extração dos dados*: os revisores decidiram acerca da elegibilidade dos estudos, conforme os critérios de inclusão mencionados. Foram excluídos os estudos fora do assunto de interesse ou que não se enquadraram nos desenhos dos estudos definidos (ensaios clínicos, revisões com ou sem metanálise). Essa triagem foi documentada em planilha específica contendo o formulário de revisão. Em seguida, os artigos remanescentes foram

lidos integralmente. Os artigos que atenderem aos critérios de inclusão foram classificados em formulário específico com relação a características dos estudos (desenho, método de randomização, geração e ocultação de alocação, multicêntrico ou não, participantes, intervenções, desfechos clínicos, conclusão etc.). *Síntese de dados*: A síntese de evidências foi feita de forma narrativa.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca retornou 72 resultados identificados na base de dados PubMed. Deste montante, 13 contemplaram os critérios de inclusão.

Do total, 20 revisões narrativas/integrativas da literatura, 17 relatos de caso, 14 estudos de coorte (11 de coorte retrospectiva e 3 de coorte prospectiva), 5 estudos transversais, 5 revisões sistemáticas (3 com metanálise) 4 cartas ao editor e 3 estudos experimentais (modelos animais), 2 caso-controle, 1 opinião de especialista, 1 série de casos. Oito dos artigos foram excluídos por constarem em línguas estrangeiras não contempladas pelo escopo desta revisão (2 em francês, e 6 em outras línguas: alemão, croata, italiano, polonês, russo, tcheco). Todas as cartas ao editor, opiniões de especialista, relatos e séries de caso foram excluídos, assim como as revisões narrativas e estudos de caso-controle em decorrência de não constarem como fontes previstas no protocolo desta revisão rápida.

Foi realizada a leitura do título de resumo de todos os estudos obtidos na busca, para definição dos estudos de interesse para compor a revisão. Após esta avaliação, 63 estudos foram excluídos por razões diversas: idioma de publicação, desenho de estudo não contemplado no protocolo de pesquisa, população do estudo restrita hipertireoidismo, foco em manifestações extra-tireoideanas relacionadas à amiodarona (oculares, hepáticas), estudos experimentais (modelos animais em roedores e cães).

Características dos estudos incluídos

Do total de artigos encontrados, apenas 9 atendiam aos critérios de inclusão para compor a presente revisão: isto é, 9 estudos retornados na busca no PubMed abordavam medidas de ocorrência relacionadas ao hipotireoidismo associado ao uso de amiodarona e eram artigos de coorte (5 coortes retrospectivas), revisões sistemáticas (4, sendo 3 delas com metanálise). Infelizmente, um artigo de revisão sistemática precisou ser excluído, porque estava hospedado em base de dados de acesso restrito a instituições assinantes. Ao fim, 8 estudos foram incluídos na revisão narrativa. O quadro 1 resume

alguns aspectos dos 8 estudos incluídos nesta revisão, organizados pelo ano de publicação.

Quadro 1. Características gerais dos estudos incluídos na revisão.

Referência	Tipo do Estudo	Código PubMed	Ano de Publicação	Origem
21	Coorte retrospectiva	26016924	2015	Japão
22	RSM	27100205	2016	China
23	Coorte retrospectiva	28424174	2017	Holanda
24	Coorte retrospectiva	30239160	2018	Austrália
25	Coorte retrospectiva	34117173	2019	EUA
26	Revisão Sistemática	30309693	2019	EUA
27	Coorte retrospectiva	36504263	2022	Dinamarca
28	RSM	35026394	2023	Irã

Referência: indica o número do estudo na seção de referências bibliográficas. RSM: Revisão Sistemática com Metanálise.

Síntese dos resultados

Em 2015, os resultados de uma coorte que estudou pacientes adultos com doença cardíaca congênita em uso de amiodarona por pelo menos 3 meses e em baixa dose (mediana de 150mg/dia) foram publicados²¹. Um total de 131 pacientes (entre 1999-2012) com mediana de idade de 28 anos e seguimento de 44 meses e mediana de dose de 100mg de amiodarona (50-300mg). Os autores encontraram uma incidência de 18% (24) para o hipertireoidismo e 12% (16) para o hipotireoidismo, com mediana de 39 meses até a ocorrência de hipertireoidismo e 10 meses até a ocorrência de hipotireoidismo. Ao mesmo tempo, entre os pacientes com hipotireoidismo, 6% (1) descontinuaram o uso, enquanto 56% (9) necessitaram de terapia de reposição de iodo (levotiroxina como tratamento) e 81% (13) conseguiram ter normalização dos níveis de TSH²¹.

Em 2016, Zhong e colaboradores publicaram revisão sistemática com 9 estudos publicados entre 1995 – 2015 que compreenderam um total de 1972 pacientes. Os autores encontraram que a ocorrência do HIA do uso de amiodarona é influenciada pela disponibilidade de tireoide na cultura/hábitos alimentares das pessoas e pela idade e gênero feminino²².

No ano seguinte (2017), um estudo de coorte

retrospectiva publicou resultados de pacientes acompanhados entre 1984 e 2007, 308 estavam em uso de amiodarona e comprovação de normalidade em exames tireoideanos previamente ao início do tratamento²³. Os autores classificaram as disfunções tireoidianas em hipotireoidismo (subclínico ou não) e hipertireoidismo (subclínico ou não). O desfecho primário escolhido foi a ocorrência de disfunção tireoidiana subclínica ou definida. As disfunções tireoidianas foram observadas em até 55,8% (169/303), a média de idade observada foi de 62,3 anos de idade e a dose média de amiodarona 200mg, a mediana do tempo de seguimento foi de 2,8 anos. A mediana de tempo para a ocorrência de hipertireoidismo foi de 2,6 anos; para o desenvolvimento de hipotireoidismo subclínico foi de 1,1 ano e de hipotireoidismo definido foi de 1,7 ano. Importa mencionar que 58% dos pacientes que desenvolveram hipotireoidismo passaram por período de hipotireoidismo prévio. Entre os pacientes que desenvolveram hipertireoidismo, 41% (18/44) precisaram de tratamento (corticoide e/ou metimazol), enquanto 67% (22/33) dos pacientes que desenvolveram hipotireoidismo necessitaram de uso de levotiroxina. O estudo considera que a detecção de disfunção subclínica da tireoide é um importante indicador para predizer a ocorrência de

hiper/hipotireoidismo definido²³.

Por sua vez, em 2018, Moore e colaboradores também publicaram resultados de coorte retrospectiva em que investigaram efeitos adversos relacionados ao uso de amiodarona em pacientes com doença cardíaca congênita²⁴. Os critérios de inclusão foram idade maior ou igual a 16 anos e uso de amiodarona. O desfecho primário definido foi o desenvolvimento de efeito adverso definido ou provavelmente atribuído ao uso de amiodarona e o desfecho secundário foi considerado como falha terapêutica parcial ou completa do fármaco em decorrência da persistência da arritmia. A tireotoxicose foi definida como redução de TSH combinada a aumento do T4 livre; o hipotireoidismo foi definido como aumento do TSH com redução do T4 livre, enquanto alterações subclínicas não foram consideradas, devido às conhecidas alterações tireoidianas não associadas ao hipo ou hipertireoidismo causadas pela amiodarona nos 3 primeiros meses de tratamento²⁴.

O estudo compreendeu 57 pacientes em uso de amiodarona de um total de 902 indivíduos com doença cardíaca congênita e média de idade de 36 anos. As disfunções tireoidianas foram o efeito adverso mais comum. A ocorrência de hipertireoidismo foi observada em 30% (17) dos pacientes após 2,6 anos de tratamento, enquanto o hipotireoidismo em 14% (8) após cerca de 2,4 anos de tratamento. O hipotireoidismo implicou na descontinuidade do tratamento com amiodarona em 12,5% (1/8) dos casos, enquanto 100% dos casos de hipertireoidismo implicaram descontinuação (17/17)²⁴.

Por sua vez, outro estudo de coorte Barrett e colaboradores, publicado em 2019, buscou investigar a incidência e o tempo até a ocorrência de disfunção tireoidiana em crianças e adolescentes em uso de amiodarona²⁵. O estudo obteve dados de 484 pacientes, dos quais 193 dispunham de dados de função tireoideana disponíveis. Todos os pacientes que apresentavam disfunção tireoidiana previamente ao início de uso do medicamento foram excluídos do estudo. Os critérios diagnósticos utilizados encontram-se resumidos no quadro 2.

A exposição ao uso de amiodarona foi classificada como aguda (<10 dias de uso), subaguda (≥10 dias e <3 meses de uso) e crônica (≥3 meses de uso). Do total de pacientes incluídos no estudo, 33% (63/190) apresentaram disfunção tireoidiana, sendo 17,3% (33/190) dos casos de hipotireoidismo subclínico, 13,7% (26/190) de hipotireoidismo definido, sendo que 3 destes pacientes já apresentavam

hipotireoidismo subclínico prévio; 6,4% (4) dos pacientes desenvolveram hipertireoidismo. A mediana de tempo para início de apresentação foi de 7 dias para hipotireoidismo subclínico e 11 dias para hipotireoidismo. O hipotireoidismo subclínico apresentou reversão espontânea em 63% (21/33) dos pacientes, enquanto apenas 26,9% (7/26) tiveram resolução espontânea de hipotireoidismo. Os pacientes que apresentaram reversão espontânea do hipotireoidismo tiveram pico mediano de 12,1mUI/L de TSH e normalização da tireoide em aproximadamente 30 dias (mediana de tempo)²⁵.

Os autores destacaram ainda o fato de que o desenvolvimento de disfunção tireoidiana esteve associado ao uso subagudo ou crônico de amiodarona, isto significa que o uso com duração acima de 10 dias esteve associado a uma maior incidência de desenvolvimento de alterações na tireoide em comparação a um menor tempo de exposição ao fármaco. A mortalidade não esteve associada às disfunções tireoideanas, mas à patologia de base, apenas. Ao mesmo tempo, os autores salientam para o achado de que apenas 40% dos pacientes que iniciaram o uso de amiodarona apresentaram solicitações de exames tireoidianos, o que indica que a triagem e vigilância clínica não constituem a prática hegemônica no contexto por eles investigado (hospital pediátrico da Filadélfia, Estados Unidos) em parte devido também à ausência de diretriz clínica para o monitoramento da função tireoideana em pacientes pediátricos tratados com este antiarrítmico. Os autores ainda chamam atenção para o fato de que o quadro espontaneamente resolvido de hipotireoidismo tem relação com a normalização dos níveis de T3 que ocorrem em cerca de 1 mês após o início do uso de amiodarona²⁵.

Também em 2019, Trohman e colaboradores publicaram revisão sistemática em que notaram a partir de resultados de 163 estudos que a incidência de disfunção tireoideana do tipo hipotireoidismo está entre 5-10% e para hipertireoidismo entre 0,9-10%²⁶.

Um estudo de coorte retrospectiva em base de dados dinamarquesa, publicado em 2022, cujo objetivo foi examinar a incidência de disfunção tireoidiana após início do uso de amiodarona entre pacientes com insuficiência cardíaca (IC), especificamente, registrou a incidência tanto do hipo como do hipertireoidismo nestes pacientes e estabeleceu importante relação com a dose empregada do fármaco²⁷. Os autores identificaram todos os pacientes em tratamento naquele país com amiodarona durante os anos de 2000 – 2018 sem relatos prévios de disfunção tireoidiana ou tratamento medicamentoso. O

desfecho primário avaliado foi composto por diagnóstico de disfunção da tireoide ou início de uso de fármacos tireoidianos. Os desfechos foram avaliados em 1 ano de seguimento. O estudo incluiu um total de 43.724 pacientes em início de uso de amiodarona, dos quais 38% tinham insuficiência cardíaca. A incidência cumulativa para a ocorrência do desfecho investigado foi de 5,3% em pacientes com IC e 4,2% em pacientes sem IC. Os autores concluíram que em torno de 5% dos pacientes apresentaram disfunção tireoidiana no seguimento de 1 ano com uma incidência levemente mais alta entre aqueles com IC. Neste contexto, o hipotireoidismo correspondeu a 2,2% das ocorrências, enquanto o hipertireoidismo, 2,3% após o primeiro ano de uso²⁷. Esta associação do uso da amiodarona com o aparecimento de problemas tireoidianos manteve uma relação de dose-resposta observada após os 5 anos de uso do antiarrítmico. Na prática, observou-se que, quanto maior a dose de tratamento com amiodarona, maior era a ocorrência de desfecho composto, isto é, mais frequentemente os indivíduos apresentavam disfunção tireoidiana acompanhada de prescrições de medicamentos para tratar essa disfunção. Em termos de incidência cumulativa, após 5 anos de uso de amiodarona, entre 5,3% – 24,5% dos indivíduos apresentaram alguma disfunção tireoidiana acompanhada da necessidade de tratamento farmacológico. Este intervalo de incidência esteve associado à variação da dose diária consumida pelos pacientes. Quando destrinchada pelo tipo de disfunção tireoidiana, a incidência cumulativa após 5 anos mostrou-se da seguinte forma: ocorrência de hipotireoidismo: 3,0%-9,0%; hipertireoidismo: 3,0%-16,4%. Os resultados estabeleceram uma noção da incidência do problema em função do tempo e da dose de amiodarona. A constatação de que os pacientes com IC apresentaram mais frequentemente as disfunções tireoideanas também parece ter associação com o fato de que estes pacientes recebem tratamento mais intensivo, com doses mais altas do antiarrítmico, o que resulta em maior ocorrência de efeito adverso do fármaco neste subgrupo²⁷.

Em revisão sistemática com metanálise publicada em 2023, Mohammadi e colaboradores avaliaram a frequência de hipotireoidismo entre pessoas que fazem uso crônico de amiodarona²⁸. A revisão incluiu apenas estudos que apresentavam pacientes com comprovação prévia de normalidade da tireoide; um total de 29 estudos contemplaram os critérios de inclusão, correspondendo a dados de um total de 14.143 indivíduos com idades entre 18 – 92 anos. Os

autores encontraram a prevalência de 14-17%; a ocorrência do hipotireoidismo não esteve associada ao sexo. A duração de tratamento com amiodarona entre pacientes que experimentaram a ocorrência de hipotireoidismo foi relatada em diversos estudos (733 dias; 304 dias; 34 meses; 14 meses; 3,5 anos). A dose média de amiodarona foi informada em 5 estudos encontrados pelos autores: 124,5 – 300mg/dia e a dose cumulativa variou entre 86 – 141,4g. Embora a incidência tenha sido numericamente maior entre mulheres (17%) em relação aos homens (14%), esta comparação não demonstrou significância estatística ($p=0,304$). Portanto, não houve associação entre o gênero e a ocorrência do hipotireoidismo. Com base nestes dados os autores ainda sugeriram uma espécie de algoritmo que recomendou a triagem para alterações tireoideanas e realização de testes após 3 meses de uso e em seguida realizar a cada 6 meses até completar 2 anos de uso²⁸.

Interpretação dos resultados e discussão

Este trabalho compilou resultados de estudos de coorte e revisões sistemáticas publicados nos últimos 10 anos que investigaram a incidência do hipotireoidismo em pacientes em uso de amiodarona, um antiarrítmico inibidor de canais de potássio que tem como principal recomendação o tratamento de arritmias cardíacas estruturais/graves refratárias ou contraindicadas para o uso de outras opções terapêuticas.

As últimas diretrizes para a avaliação e tratamento das Arritmias Cardíacas (2000)¹¹ e de Fibrilação Atrial (2016)¹⁷ publicadas pela Sociedade Brasileira de Arritmias Cardíacas (SOBRAC) não fazem qualquer recomendação específica de condutas para a prevenção ou manejo de efeitos decorrentes dos efeitos adversos do uso da amiodarona. A diretriz europeia para o manejo da FA (2021) não emite recomendação específica, mas menciona que devem ser instituídas medidas de vigilância da função tireoidiana nos pacientes em uso de amiodarona³. A diretriz americana para fibrilação atrial recomenda como medida de monitoramento a dosagem inicial de TSH (T4 e T3 se TSH anormal), após os primeiros 3 meses de tratamento e em seguida semestralmente¹². A determinação da incidência de efeitos adversos de um fármaco é de interesse para dimensionar a magnitude de risco associado ao seu uso e guiar a conduta médica a fim de prevenir ou controlar os efeitos indesejados da terapia. Isso se torna ainda mais importante, quando se constata que as mortes atribuíveis às arritmias cardíacas têm apresentado tendência crescente.

A letalidade por fibrilação atrial, tipo de arritmia sustentada mais comum no mundo, cresceu de 18 para 22,3/100.000 casos por ano entre 2011-2018¹⁸ nos estados Unidos e, no mundo, de 4,29 (1990) para 4,38/100.000 (2019) pessoas/ano¹⁹. Nesse contexto, é necessária maior atenção à prevenção, ao reconhecimento precoce e ao manejo ideal não só da fibrilação atrial como das arritmias em geral para reverter essas tendências desfavoráveis.

O uso adequado de amiodarona é essencial para obtenção de resultados terapêuticos ótimos; trata-se do melhor antiarrítmico para manutenção do ritmo sinusal e é o único associado à redução da mortalidade^{3,11}. Apesar disso, a ocorrência de efeitos adversos pode comprometer a manutenção do uso do medicamento, haja vista que a incidência e prevalência de efeitos adversos graves na terapia com amiodarona chegam a 15% dentro do primeiro ano de uso e até 50% para tratamento de longo prazo²⁰.

Os dados desta revisão evidenciaram que, apesar de o risco associado ao HIA ser em geral inespecífico entre todos os pacientes em uso do referido antiarrítmico, existem grupos de pacientes mais vulneráveis. Pacientes em com insuficiência cardíaca parecem estar sujeitos a incidências maiores de HIA. Ao mesmo tempo, este risco é maior proporcionalmente ao aumento da dose deste antiarrítmico. Sabe-se que a dose terapêutica de amiodarona para a preservação do ritmo sinusal é de 200mg/dia para fibrilação atrial e 400mg/dia para arritmias ventriculares; os resultados mostraram uma maior exposição aos pacientes em uso de dose média diária >175mg²⁷.

Adicionalmente, crianças e adolescentes são outro grupo de pacientes com importante risco de HIA, sobretudo, porque manifestam com muito mais rapidez. O tempo mediano observado para a ocorrência de HIA em crianças esteve em torno de 11 dias, enquanto os estudos em adultos mostraram mediana em meses ou anos. A intensidade e incidência da HIA neste grupo de pacientes também estão associadas ao tempo de tratamento, principalmente a partir de 10 dias de uso da amiodarona²⁵.

O hipotireoidismo subclínico também é um importante preditor para a ocorrência do HIA. Os resultados deste estudo sinalizam para o fato de que os achados laboratoriais de TSH entre 5-10mUI/L, que em tese não definem o hipotireoidismo, devem servir de alerta na prática clínica. Os estudos incluídos nesta revisão indicam que a prática da triagem não é uma prática clínica frequente e é de grande importância, porque boa parte (até 54%) dos indivíduos que evoluem para HIA apresenta hipotireoidismo prévio²³.

O hipotireoidismo subclínico é, portanto, importante preditor do HIA e a sua detecção pode adiantar a conduta de tratamento específico para o HIA ou recomendar ajustes de dose do antiarrítmico no decorrer da terapia. Os resultados referentes à influência do sexo foram conflitantes.

Outro subgrupo específico trata-se de indivíduos com doença cardíaca congênita. Dois estudos retornados trouxeram importantes informações a respeito da amiodarona para estes grupos de pacientes; de maneira geral, pacientes com maior média do uso de amiodarona estão associados a incidência de HIA entre 12-14% e necessidade de descontinuação entre 6-12%. Importa saber que neste grupo, estudo mostrou que até 56% dos pacientes com HIA apresentam necessidade de tratamento com reposição de iodo do uso do medicamento. É relevante mencionar que, para os pacientes com doença cardíaca estrutural, a amiodarona é a única recomendação farmacológica para manutenção do ritmo sinusal. Isto significa que são pacientes para os quais a ocorrência de efeitos adversos precisa ser contornada diante da falta de alternativas terapêuticas eficazes e seguras para além da amiodarona^{21,24}.

Na tabela 1 estão resumidos os aspectos clínicos dos estudos captados por esta revisão; possua vez, os critérios diagnósticos e de inclusão estão sumarizados no quadro 2.

De maneira geral, os estudos investigando a ocorrência do HIA demonstram que existem aspectos que podem influenciar o tempo e a intensidade do desenvolvimento desta manifestação. Nenhum dos estudos relacionados incluiu especificamente pacientes brasileiros. Este achado é importante, porque as próprias diretrizes brasileiras da SBAC para FA e para arritmias não fazem qualquer recomendação de triagem ou acompanhamento da função tireoideana em pacientes em uso da amiodarona e isso pode indicar uma lacuna assistencial e de pesquisa no campo da cardiologia.

Os estudos de revisão sistemática abrangidos por este estudo determinaram incidências bastante próximas para o HIA, entre 5-10% e 14%, o que significa que se trata de um efeito adverso bastante comum ao fármaco e que merece atenção. A estimativa das frequências dos efeitos colaterais é crucial na avaliação do risco-benefício dos medicamentos e os estudos de mundo real, isto é, aqueles realizados com pacientes tratados em contexto clínico fora das condições controladas dos ECR.

Este estudo salienta para o fato de que, embora a ocorrência do HIA possa apresentar desfecho de

remissão espontânea após meses de uso do antiarrítmico, dados encontrados sugerem que para cerca de metades destes indivíduos existe necessidade de suplementação de iodo (uso de levotiroxina) para normalizar a função tireoidiana e ao mesmo tempo viabilizar a manutenção do antiarrítmico.

Ao mesmo tempo, a adoção de práticas de dosagem

sistemáticas pode indicar a presença de preditores importantes como o hipotireoidismo subclínico e prevenir ou tratar a ocorrência de HIA em subgrupo que estão expostos a doses maiores de amiodarona (como entre os pacientes com IC) ou que apresentam tempo menor até a ocorrência do efeito adverso, como no caso de crianças e adolescentes.

Tabela 1. Características clínicas dos estudos incluídos na revisão.

Estudo	N	Idade	Incidência	Tempo até HIA
21	131	28 (18-55)	12% (16/131)	10 (3-80)
22	1972	28,0	14%	44
23	303	62,3 ± 12,0	20,5% (62)* 11% (33)**	20 (0,1 - 24)
24	57	36,0 ± 12,6	4% (8/57)	2,4 (1,2 - 93,6)
25	484	1,35 (1,4-15,1)	13,7% (26/190)	0,4 (0,2-0,6)
26	163	-	5-10%	-
27	43724	71,0 (63-77)	2,2%	-
28	14143	18,0-92,0	14%	-

HIA: hipotireoidismo induzido por amiodarona. **Estudo:** indica o número do estudo na seção de referências bibliográficas. A idade é expressa como média±desvio padrão ou mediana (intervalo interquartilico). **Tempo até HIA:** tempo até a ocorrência da HIA (meses). O estudo 22 apresentou mediana sem intervalo interquartilico. No estudo 28, a idade é apresentada como mínima e máxima, pois os autores não apresentaram média/mediana com a síntese da idade nos estudos primários. *HIA subclínico; **HIA definido.

Quadro 2. Critérios diagnósticos e desfechos avaliados pelos estudos incluídos na revisão.

Estudo	Período dos Dados Coletados	Critérios Diagnósticos	Critérios de Inclusão	Desfechos avaliados
21	1999-2012	HPT: TSH ≥20μU/ml + T4 livre baixo.	Adultos com doença cardíaca congênita; uso de amiodarona ≥3 meses; sem tratamento prévio para tireoide.	Ocorrência de disfunção tireoidiana.
22	1995-2015	Diversos conforme os estudos incluídos.	Estudos observacionais, ECRs abordando o tratamento antiarrítmico com amiodarona em adultos.	Reações adversas, hipotireoidismo, tireotoxicose, induzidos por amiodarona.
23	1984-2007	HIA: TSH > limite de normalidade + T4 livre reduzido/subnormal.	Pacientes em uso de amiodarona com função tireoidiana normal previamente ao início de uso.	Ocorrência de disfunção tireoidiana subclínica/definida.
24	2000-2017	HPT: TSH reduzido + T4 livre elevado.	Pacientes com doença cardíaca congênita em uso de amiodarona.	Desenvolvimento de efeito adverso decorrente da amiodarona. Eficácia (completa/parcial/falha) da amiodarona.

25	2007-2018	TSH > 10 mIU/L (hipotireoidismo) TSH > 5 and < 10 mIU/L (HPT subclínico)	Pacientes pediátricos tratados com amiodarona.	Disfunção tireoidiana; tempo até a disfunção.
26	1950-2017	Diversos conforme os estudos incluídos.	Estudos de ECR, metanálises e outros estudos clínicos relevantes.	Frequência de hipotireoidismo em pacientes em uso de amiodarona.
27	2000-2018	HPT: prescrição de levotiroxina. Hipertireoidismo: prescrição de tratamento antitireoide ou diagnóstico prévio de hipertireoidismo.	Pacientes tratados pela primeira vez com amiodarona, sem histórico prévio de uso de amiodarona ou tratamento farmacológico para tireoide.	Disfunção tireoidiana + tratamento tireoide
28	→ 2021	Diversos conforme os estudos incluídos.	Estudos transversais/caso - controle/coorte/revisão e ECR que investigaram a frequência de hipotireoidismo clínico entre pacientes que fizeram uso de amiodarona e não tinham registro de alteração tireoidiana.	Incidência de hipotireoidismo entre pacientes em uso de amiodarona

HPT: Hipotireoidismo; **HIA:** Hipotireoidismo induzido por amiodarona. **ECR:** Ensaio Clínico Randomizado. **TSH:** hormônio tireoestimulante. **Estudo:** diz referência ao número do estudo na seção de referências bibliográficas. “→” indica que os autores incluíram todos os estudos encontrados até o referido ano.

CONCLUSÃO

Este estudo reuniu importantes evidências para salientar aspectos epidemiológicos de interesse no que diz respeito à ocorrência de hipotireoidismo induzido por amiodarona (HIA).

Os principais achados desta revisão indicam que a ocorrência da HIA é comum na prática clínica, com incidência que varia de 5-14%. Apesar disso, a triagem da função tireoideana antes do início da amiodarona não é uma prática clínica corrente e tem grande importância para monitorar e prevenir a HIA, sobretudo em pacientes com critérios de risco para a intensidade ou o tempo até desenvolvimento deste importante efeito adverso. Chamamos atenção para o fato de que as diretrizes brasileiras não fazem qualquer recomendação acerca do monitoramento sistemático da função da tireoide em pacientes sem uso de amiodarona. Nosso estudo sugere como perspectivas futuras a inclusão de recomendações de triagem da função tireoideana como prioridade em futuras atualizações de diretrizes clínicas. Ao mesmo tempo, há uma escassez de estudos primários brasileiros investigando aspectos epidemiológicos da ocorrência de efeitos adversos associados ao uso de amiodarona.

REFERÊNCIAS

[1] World Health Organisation. Cardiovascular Diseases (CVDS) [Internet]. [12 de maio de 2024]. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

[sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\).](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))

[2] Campbell, R.W.F. (1989). Distinguishing Potentially Lethal from Benign Arrhythmias. In: Vaughan Williams, E.M. (eds) Antiarrhythmic Drugs. Handbook of Experimental Pharmacology, vol 89. Springer, Berlin, Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-73666-7_6

[3] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal. 1o de fevereiro de 2021;42(5):373–498.

[4] Mkoko P, Bahiru E, Ajjola OA, Bonny A, Chin A. Cardiac arrhythmias in low- and middle-income countries. Cardiovasc Diagn Ther. abril de 2020;10(2):350–60.

[5] Oliveira GMM de, Brant LCC, Polanczyk CA, Biolo A, Nascimento BR, Malta DC, et al. Estatística Cardiovascular – Brasil 2020. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 18 de setembro de 2020;115(3):308–439.

[6] King GS, Goyal A, Grigorova Y, Hashmi MF. Antiarrhythmic medications. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [12 de maio de 2024]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482322/>.

[7] Lei M, Wu L, Terrar DA, Huang CLH. Modernized classification of cardiac antiarrhythmic drugs. Circulation. 23 de outubro de 2018;138(17):1879–96.

[8] Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. li diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]. 2016 [citado 12 de maio de 2024]; 106(4). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016003100001

[9] ATLANSIL (CLORIDRATO DE AMIODARONA): Comprimido. Responsável técnico: Ana Cláudia de Oliveira Santos. São Paulo: Sano fi - A ventis, 2023. Disponível em: http://200.199.142.163:8002/fotos_tratadas_site_14-03-2016/bulas/1230.pdf. Acesso em: 12 maio 2024.

[10] Amiodarone - MESH - NCBI [Internet]. [12 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68000638>.

- [11] Feitosa, Gilson Soares ; Nicolau, José Carlos ; Lorga, Adalberto ; Lorga Filho, Adalberto ; D'ávila, André ; Rassi Jr, Anis ; Paola, Angelo A. V. de ; Pedrosa, Anísio ; Costa, Álvaro Barros da ; Peres, Ayrton ; Grupi, César ; Cirenza, Cláudio ; Moreira, Dalmo ; Sobral, Dário ; Hachul, Denise ; D'andréa, Eduardo ; Sosa, Eduardo ; God, Epotamênides m. Good ; Brito, Fábio Sândoli de ; Scanavacca, Mauricio . Diretrizes para Avaliação e Tratamento de Pacientes com Arritmias Cardíacas. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 79, p. 01-50, 2002. Disponível em: <https://sobrac.org/wp-content/uploads/2023/10/arritmias-2002.pdf>
- [12] Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation [Internet]*. 2 de janeiro de 2024 [13 de maio de 2024];149(1). Disponível em: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000001193>
- [13] Pavan R, Jesus AMX de, Maciel LMZ. A amiodarona e a tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. fevereiro de 2004;48(1):176–82.
- [14] Medić F. Amiodarone and thyroid dysfunction. *ACC [Internet]*. 2022 [13 de maio de 2024]; Disponível em: <https://hrcak.srce.hr/clanak/412578>.
- [15] Dobbins, M. (2017). *Rapid Review Guidebook*. Hamilton, ON: National Collaborating Centre for Methods and Tools.
- [16] Garritty C, Gartlehner G, Kamel C, King VJ, Nussbaumer-Streit B, Stevens A, Hamel C, Affengruber L. (2020). *Cochrane Rapid Reviews. Interim Guidance from the Cochrane Rapid Reviews Methods Group*.
- [17] Magalhães L, Figueiredo M, Cintra F, Saad E, Kuniyoshi R, Teixeira R, et al. li diretrizes brasileiras de fibrilação atrial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet]*. 2016 [citado 14 de julho de 2024]; 106(4) . Disponível em : https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2016003100001.
- [18] Tanaka Y, Shah NS, Passman R, Greenland P, Lloyd-Jones DM, Khan SS. Trends in cardiovascular mortality related to atrial fibrillation in the united states, 2011 to 2018. *JAHA*. 3 de agosto de 2021;10(15):e020163.
- [19] Jiao M, Liu C, Liu Y, Wang Y, Gao Q, Ma A. Estimates of the global, regional, and national burden of atrial fibrillation in older adults from 1990 to 2019: insights from the Global Burden of Disease study 2019. *Front Public Health*. 12 de junho de 2023;11:1137230.
- [20] Humayun, Wajahat. Vishnevsky, Alec. Improving adherence with Amiodarone complications screening guidelines using a clinical Epic tool. *Jefferson Digital Commons. Thomas Jefferson University Research. [Internet]*. 2017. [Citado 14 de julho de 2024] Disponível em : <https://jdc.jefferson.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1033&context=patientsafetyconference>.
- [21] Takeuchi D, Honda K, Shinohara T, Inai K, Toyohara K, Nakanishi T. Incidence, clinical course, and risk factors of amiodarone-induced thyroid dysfunction in japanese adults with congenital heart disease. *CircJ*. 2015;79(8):1828–34.
- [22] Zhong B, Wang Y, Zhang G, Wang Z. Environmental iodine content, female sex and age are associated with new-onset amiodarone-induced hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of adverse reactions of amiodarone on the thyroid. *Cardiology*. 2016;134(3):366–71.
- [23] Benjamens S, Dullaart RPF, Sluiter WJ, Rienstra M, van Gelder IC, Links TP. The clinical value of regular thyroid function tests during amiodarone treatment. *Eur J Endocrinol*. julho de 2017;177(1):9–14.
- [24] Moore BM, Cordina RL, McGuire MA, Celermajer DS. Adverse effects of amiodarone therapy in adults with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis*. novembro de 2018;13(6):944–51.
- [25] Barrett B, Bauer AJ. The effects of amiodarone on thyroid function in pediatric and adolescent patients. *Curr Opin Pediatr*. 10 de agosto de 2021;33(4):436–41.
- [26] Trohman RG, Sharma PS, McAninch EA, Bianco AC. Amiodarone and thyroid physiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Trends Cardiovasc Med*. julho de 2019;29(5):285–95.
- [27] Ali SA, Ersbøll M, Vinding NE, Butt JH, Rørth R, Selmer C, et al. Incidence of thyroid dysfunction following initiation of amiodarone treatment in patients with and without heart failure: a nationwide cohort study. *Europace*. 16 de fevereiro de 2023;25(2):291–9.
- [28] Mohammadi K, Shafie D, Vakhshoori M, Bondariyan N, Rezvanian H, Heidarpour M. Prevalence of amiodarone-induced hypothyroidism; A systematic review and meta-analysis. *Trends Cardiovasc Med*. maio de 2023;33(4):252–62.