

ESTUDO PROSPECTIVO DOS EFEITOS DA AMIODARONA NA FUNÇÃO TIROIDIANA DE PACIENTES CHAGÁSICOS EM ÁREA DE DEFICIÊNCIA DE IODO

Maria Aparecida Enes de Barros e Rui Monteiro de Barros Maciel

Com o objetivo de avaliar a função tireoidiana após uso crônico da amiodarona, em área de deficiência de iodo e endemia chagásica, 24 pacientes foram analisados antes e após três e nove meses de uso da droga. A avaliação constou de exame clínico, dosagem sérica de T4, T3, rT3, TSH, anticorpo anti-tiroglobulina e TSH 30 minutos após infusão venosa de uma ampola de 200µg de TRH. A captação do iodo radioativo 131 e a cintilografia da tireóide foram realizadas antes e aos 9 meses após tratamento. Disfunção tireoidiana ocorreu em 20,8% dos pacientes sendo 12,5% de hipertireoidismo e 8,3% de hipotireoidismo, com anticorpos anti-tiroglobulina negativos. Captação do iodo radioativo 131 foi positiva em um paciente hipertireoideo com bócio. O diagnóstico de hipertireoidismo foi melhor evidenciado pela resposta reduzida ou bloqueada do TSH ao TRH e não pela concentração do T3 no soro e o de hipotireoidismo pela concentração elevada do TSH. O TSH elevado desde o início do tratamento pode predispor ao aparecimento de bócio. Concluímos que o uso da amiodarona em nossa região deve ser judiciosamente analisado, sendo a função tireoidiana cuidadosamente monitorizada antes e durante o tratamento.

Palavras-chaves: Amiodarona. Função tireoidiana. Doença de Chagas. Deficiência de iodo.

A amiodarona, droga que contém dois átomos de iodo, bloqueia a conversão periférica de T4 em T3^{5,23}, pela inibição da enzima hepática 5'-desiodase (5'-D), com diminuição do T3 e aumento do rT3 e do T4 séricos⁶. Também inibe a enzima 5'-D tipo II da hipófise²⁶, a qual converte T4 em T3²⁹ o que pode também ser atribuído a níveis elevados de rT3³⁰. Seu uso crônico produz elevada incidência de disfunção tireoidiana^{14 17 27}, sendo o hipertireoidismo mais relatado em áreas geográficas de deficiência de iodo^{17 33} e o hipotireoidismo em área de suficiência de iodo¹⁷. Além disto, a droga pode causar lesões foliculares degenerativas destrutivas e fibrose na tireóide³². Mecanismos imunológicos têm sido sugeridos como indutores do hipertireoidismo²⁴, com alteração da função das células T pela amiodarona. No hipotireoidismo a captação do iodo radioativo (¹³¹I) pode estar diminuída⁸ ou preservada³⁵ pelo excesso de iodo.

Trabalhando no Triângulo Mineiro, região considerada de insuficiência iódica^{4 20 21} e onde há grande número de cardiopatas chagásicos¹⁵, muitos usando amiodarona, decidimos estudar a função tireoidiana após o uso crônico do referido antiarrítmico.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudamos 24 pacientes provenientes dos Ambulatórios de Cardiologia e Endocrinologia do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro em Uberaba, Minas Gerais (Tabela 1). Todos eram portadores de arritmia cardíaca do tipo extra-sístolia ventricular e tinham reação reagente de imunofluorescência para *Trypanosoma cruzi*. Nenhum paciente havia usado amiodarona previamente.

Avaliamos a função tireoidiana antes do uso da amiodarona por meio das dosagens hormonais do T4 (4,5 a 12µg/dl), T3 (72 a 214ng/dl), rT3 (2 a 34ng/dl), TSH (1 a 5mU/L) por radioimunoensaio^{16 25} e dos anticorpos anti-tiroglobulina (ACAT) por hemaglutinação passiva³ e enzima-imunoensaio¹². O TSH foi novamente dosado 30 minutos após infusão venosa de uma ampola de TRH (200µg). Os

Curso de Pós-Graduação em Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP e Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Uberaba, MG. Endereço para correspondência: Profª. Maria Aparecida Enes Barros. Depto. de Medicina, Endocrinologia/FMTM. Av. Getúlio Guaritá s/n, 38025-050 Uberaba, MG. Recebido para publicação em 28/02/94.

Tabela 1 - Dados de identificação de 24 pacientes com reação de imunofluorescência para doença de Chagas reagente.

Caso	Sexo	Idade (anos)	Cor
1	M	25	P
2	M	51	B
3	F	44	B
4	F	42	B
5	F	33	B
6	M	53	B
7	F	50	B
8	F	57	B
9	F	46	P
10	F	76	B
11	M	18	B
12	M	47	P
13	F	57	P
14	F	72	B
15	F	50	B
16	F	68	B
17	F	44	B
18	F	36	B
19	F	74	B
20	F	45	B
21	F	56	P
22	F	62	B
23	F	38	B
24	F	47	B

M: masculino F: feminino
P: preta B: branca

pacientes passaram então a receber amiodarona (600mg na primeira semana e 200 a 400mg a seguir). Repetimos a avaliação da função tirodiana três e nove meses após o início do tratamento, do mesmo modo como havíamos feito antes.

A captação do iodo radioativo e o mapeamento da tiróide foram realizados no tempo zero (basal) e após nove meses de uso da amiodarona, utilizando-se, para tal procedimento, um mapeador linear.

Para o diagnóstico de hipertiroidismo levamos em consideração sinais e sintomas de tirotoxicose, aumento de T4 sérico, aumento de T3 sérico, e resposta bloqueada do TSH ao TRH. Hipotiroidismo foi diagnosticado pela elevação sérica da concentração de TSH e diminuição abaixo do nível da normalidade do T4, com ou sem sinais e sintomas de hipotiroidismo.

Os dados numéricos foram submetidos à análise estatística através do teste de Friedman²⁸, Mann-Whitney e pelo coeficiente de correlação de

Spearman²⁸. Para fins de conclusões em termos estatísticos fixamos em todos os testes o nível de significância de 0,05.

RESULTADOS

Nenhum paciente apresentou evidência clínica ou laboratorial de doença tirodiana antes do uso da amiodarona. Após o tratamento, dos 24 pacientes, 18 (75%) tinham elevação dos níveis séricos de T4, dez em ambas as avaliações, dois no 3º mês e seis no 9º mês (Tabela 2). Quatro (16,6%) pacientes não mostraram alteração após o tratamento. Em conjunto, a mediana, três meses após a terapêutica, apresentou aumento de 19,6% e aos nove meses 27,4% (Tabela 4). Após o uso da amiodarona, dos 24 pacientes, três (12,5%) foram considerados como tendo adquirido hipertiroidismo (casos 15, 19 e 22), e dois (8,3%) de hipotiroidismo (casos 3 e 16) (Tabela 2). Ambos apresentaram os sinais e sintomas de hipofunção glandular e valor de T4 abaixo do limite inferior da normalidade no 9º mês de tratamento.

Quanto ao T3 sérico, dos 24 pacientes estudados, nove (37,5%) apresentaram valores diminuídos em algum momento do seguimento, sem quadro clínico de hipotiroidismo, sendo dois em ambas as avaliações, cinco só no 3º mês e dois apenas no 9º mês de tratamento (Tabela 2). Quinze (62,5%) pacientes não mostraram anormalidade após tratamento. A mediana três meses após o tratamento mostrou diminuição de 25,3% e aos nove meses 13,0% (Tabela 3).

Dos três pacientes que evoluíram para hipertiroidismo, dois tiveram redução dos seus valores iniciais de T3 aos três e aos nove meses. Dos dois pacientes hipotirodianos o caso 16 mostrou nível de T3 abaixo da faixa da normalidade aos nove meses.

O valor basal de rT3 estava acima da faixa considerada normal para o método em 16 (66,6%) dos 24 pacientes (Tabela 2). Aos três meses, 22 apresentaram valores de rT3 acima dos níveis superiores da normalidade aos três meses (91,6%) e 23 (95,8%) aos nove meses (Tabela 2). A mediana três meses após o tratamento mostrou aumento de 78,3% e aos nove meses 62,1% e tais valores são estatisticamente significantes (Tabela 4).

Três dos 24 pacientes, incluindo os que

Tabela 2 - Valores individuais do T4 (ug/dl), T3 (ng/dl), rT3 (ng/dl) em chagásicos, antes e aos três e nove meses após tratamento com amiodarona.

Caso	Inicial			3 meses			9 meses		
	T4	T3	rT3	T4	T3	rT3	T4	T3	rT3
1	7,0	127	35	8,0	68	48	14,5	72	60
2	10,2	171	36	11,2	203	37	11,0	170	38
3	10,8	153	37	10,2	95	89	4,0	80	58
4	8,5	147	30	13,0	64	63	10,0	113	70
5	12,0	170	27	18,0	157	89	13,0	162	60
6	9,1	148	56	10,2	50	58	13,0	64	60
7	11,1	151	43	9,0	105	23	8,5	201	26
8	7,7	130	57	11,5	51	75	11,5	50	80
9	9,8	149	38	19,0	94	80	16,0	60	90
10	11,1	92	64	11,8	97	65	13,0	122	113
11	10,9	126	77	12,2	135	89	16,0	115	61
12	10,7	187	35	11,0	67	91	14,0	85	175
13	7,8	130	27	9,4	140	27	13,0	80	56
14	11,5	135	39	11,2	136	86	11,5	132	43
15	7,7	125	25	12,0	83	79	12,5	78	197
16	12,0	113	35	6,0	83	66	4,0	70	54
17	11,2	166	36	14,4	50	135	14,0	118	138
18	9,5	116	27	15,0	65	171	12,0	75	44
19	11,0	140	33	14,0	130	197	14,4	83	170
20	9,5	110	44	13,5	211	62	17,0	164	43
21	8,4	122	21	13,5	88	112	12,6	46	137
22	11,7	112	50	17,0	159	64	13,1	89	35
23	12,0	175	45	12,2	162	64	12,4	182	54
24	10,0	113	31	14,0	112	78	13,3	148	70

evoluíram para hipotireoidismo, tinham valores de TSH acima da normalidade no 3º mês e cinco no 9º mês (Tabela 3), aliás, os valores de TSH foram significativamente maiores no 9º mês de tratamento. Dos pacientes que evoluíram para hipertireoidismo, dois já apresentavam o TSH no limite inferior da detectabilidade no 3º mês de tratamento. Houve elevação significativa da média dos valores do TSH pós TRH, aos nove meses do tratamento com amiodarona (Tabela 4).

Os pacientes tiorotóxicos com resposta ausente ou bloqueada do TSH ao TRH apresentaram valores do T4 aumentados (Tabela 3). Dos dois pacientes hipotireoidianos o caso 3 apresentou resposta exagerada do TSH ao TRH no 3º e 9º meses e o 16 somente no 9º mês do tratamento, e inclusive exibiu bócio na fase final da pesquisa. Nenhum paciente que desenvolveu hipertireoidismo ou hipotireoidismo apresentou positividade dos anticorpos antitiroglobulina. Observamos que três pacientes (caso 1, 4 e 5) que apresentaram hiper-

resposta do TSH ao TRH no 3º mês, mantida em dois deles (caso 4 e 5) no 9º mês, eram normais. Também, dois pacientes (caso 6 e 17) que aos nove meses mostraram hiper-resposta do TSH ao TRH não apresentaram disfunção tireoideana.

Nos 24 pacientes, a captação do ¹³¹I pela tireóide que antes do tratamento mostrou níveis normais (18 ± 3,1%) evidenciou queda, estatisticamente significativa, após nove meses de tratamento (3,3 ± 3,7%) (Tabela 5). Somente um (4,1%) (caso 22) apresentou captação maior que a inicial, tendo se tornado hipertireoideo com bócio difuso.

Nos 24 pacientes a cintilografia da tireóide mostrou mapeamento normal da glândula na fase inicial. Após nove meses o mapeamento foi positivo em três pacientes (caso 11, 17 e 22) sendo o caso 22 hipertireoideo.

A dosagem de ACAT mostrou-se positiva em somente um paciente (caso 10) na fase inicial e aos nove meses após a droga.

Tabela 3 - Valores de TSH (mU/L) basal e pós TRH, em chagásicos, antes e aos três e nove meses após uso da amiodarona.

Caso	Inicial		3 meses		9 meses	
	B	P	B	P	B	P
1	3,5	10,4	5,0	23,0	2,6	14,0
2	1,9	8,7	3,5	9,5	5,3	10,0
3	4,1	22,7	8,4	60,0	22,0	80,0
4	3,0	20,0	7,1	22,0	5,9	24,0
5	2,1	20,0	4,7	22,0	8,2	29,0
6	3,3	21,0	2,6	20,0	4,7	22,0
7	1,0	9,2	1,1	13,5	1,2	14,0
8	1,4	5,4	1,0	7,8	1,4	7,5
9	3,3	7,3	1,0	10,5	1,0	8,4
10	1,6	30,0	1,3	15,0	2,1	17,0
11	2,8	39,6	3,7	12,5	4,3	18,0
12	3,2	8,2	3,5	20,0	3,4	15,0
13	4,8	12,7	1,0	7,8	4,8	14,8
14	1,0	10,0	2,3	15,8	2,1	14,0
15	4,0	4,5	1,0	2,0	1,0	1,0
16	3,0	9,4	13,0	16,0	30,0	30,0
17	4,2	17,1	1,8	12,0	4,8	30,0
18	1,6	8,2	1,8	17,0	3,8	12,5
19	1,6	3,2	3,8	2,0	3,0	2,0
20	2,1	15,0	2,4	16,0	1,9	18,0
21	1,1	6,4	2,1	10,0	1,4	9,2
22	1,0	4,6	1,0	4,8	2,0	1,0
23	1,4	16,0	1,0	10,0	2,2	10,4
24	1,0	10,0	1,0	8,2	-1,0	4,1

DISCUSSÃO

Nossos resultados comprovam a existência de disfunção tiroídiana com alterações dos hormônios tiroídianos em chagásicos tratados com amiodarona em região do Brasil carente de iodo. Um importante trabalho que conhecemos também em área de carência iodada foi realizado por Martino e cols¹⁷ em Luca e Pisa, na Itália. Do ponto de vista qualitativo os resultados desses autores e os nossos são similares, o fato provavelmente se deve a quantidades farmacológicas de iodeto liberadas durante o metabolismo da amiodarona¹⁹. Do ponto de vista quantitativo nós obtivemos um percentual maior de disfunção tiroídiana (20,8%) tanto hipertiroidismo (12,5%) como hipotiroidismo (8,3%). Os valores basais de RT3 foram bem mais elevados do que os encontrados por Martino e cols¹⁷. Aventamos três hipóteses que poderiam explicar tais diferenças: concomitância da doença de Chagas, área com maior deficiência de iodo e maior duração do tratamento com amiodarona. A importância da doença de Chagas na disfunção tiroídiana após amiodarona teria de ser pesquisada através de estudo com controle não chagásicos. O grau da deficiência de iodo, obviamente, deve influir na prevalência da disfunção tiroídiana.

Tabela 4 - Mediana dos valores dos hormônios tiroídianos (T3, T4 e rT3) antes e aos três e nove meses após tratamento com amiodarona.

Hormônios tiroídianos	Antes	Após	
		3 meses	9 meses
T4 (µg/dl)	10,2 (7,0 - 12,0)	12,2 (6,0 - 19,0)*	13,0 (4,0 - 17,0)*
T3 (ng/dl)	130,0 (92,0 - 187,0)	97,0 (50,0 - 211,0)*	113,0 (46,0 - 201,0)*
rT3 (ng/dl)	37,0 (21,0 - 77,0)	66,0 (23,0 - 197,0)*	60,0 (26,0 - 197,0)*
TSH basal (mU/L)	2,8 (1,0 - 4,8)	3,0 (1,0 - 13,0)*	4,7 (1,0 - 30,0)*
TSH pós TRH (mU/L)	13,2 (3,2 - 39,6)	14,8 (2,0 - 60,0)*	17,3 (1,0 - 80,0)*

* Teste de Friedman, com diferenças significativas em relação aos valores iniciais (p < 0,05).

Tabela 5 - Captação do Iodo Radioativo ^{131}I e cintilografia da tireóide, em chagásicos crônicos, antes e após nove meses de uso da amiodarona.

Caso	Captação ^{131}I (% 24h)		Cintilografia	
	basal	9 meses	basal	9 meses
1	27,0	3,0	TN*	-
2	17,0	3,0	TN	-
3	17,5	2,5	TN	-
4	19,0	2,0	TN	-
5	15,0	2,0	TN	-
6	19,0	2,0	TN	-
7	17,0	2,5	TN	-
8	20,0	2,0	TN	-
9	14,0	2,8	TN	-
10	14,5	3,5	TN	-
11	20,0	5,5	TN	+
12	20,0	1,5	TN	-
13	16,0	3,0	TN	-
14	17,0	0,0	TN	-
15	18,0	2,0	TN	-
16	16,0	3,0	TN	-
17	15,0	4,5	TN	+
18	20,0	3,0	TN	-
19	15,0	2,0	TN	-
20	14,0	4,0	TN	-
21	17,0	1,7	TN	-
22	17,0	20,0	TN	+
23	19,0	2,0	TN	-
24	18,0	4,0	TN	-

Teste de Mann-Whitney

z calculado = 5,53

z críticos = 1,96

* TN: tireóide normal

- : mapeamento negativo

+ : mapeamento positivo

Quando a droga é usada por mais de 60 meses o percentual de disfunção tireoidiana pode duplicar⁷.

Embora o T4 estivesse aumentado em 50% e 70,8% dos pacientes nos 3º e 9º mês, respectivamente, somente 3 (12,5%) pacientes apresentaram hipertiroidismo clínico, e como se sabe a hipertiroidemia, nem sempre significa hipertiroidismo¹³. O aumento de T4 às vezes dificulta o diagnóstico. Em nenhum de nossos pacientes com hipertiroidismo a concentração de T3 sérico se elevou. Este resultado diverge dos dados da literatura^{1 17} e talvez possa ser explicado pela escassa presença em nossa casuística de unicamente três casos de hipertiroidismo. O rT3 sérico,

mostrando valores desde o início acima da normalidade, limita a importância clínica do rT3 para diagnóstico de hipertiroidismo. A resposta do TSH ao TRH, na nossa casuística, se mostrou ausente ou bloqueada nos casos de hipertiroidismo, servindo como o indicador mais fiel para o diagnóstico de hipertiroidismo. Não encontramos positividade dos anticorpos antitiroglobulina em nenhum dos hipertiroidianos do nosso grupo, reforçando a idéia de que a auto-imunidade provavelmente não seria um fator importante no desenvolvimento do hipertiroidismo^{8 18}. A captação reduzida do iodo radioativo, com cintilografia negativa em 2/3 dos pacientes hipertiroideos está de acordo com dados da literatura⁸. O paciente que apresentou hiper captação era portador de bócio difuso. Quanto à correlação bócio e hipertiroidismo, somente um paciente por nós submetido a tratamento com amiodarona apresentou bócio difuso e hiperfunção tireoidiana.

Ao contrário do ocorrido com o hipertiroidismo, nosso achado de 8,3% de hipotiroidismo é nitidamente inferior ao registrado por outros autores em áreas suficientes de iodo^{9 10 11 31 34}. A disautonomia autonômica, característica da cardiopatia chagásica, pode dificultar o diagnóstico clínico de hipotiroidismo. Por isso o diagnóstico laboratorial de hipotiroidismo em nosso estudo se baseou na elevação da concentração sérica do TSH e redução do T4. O TSH elevado, pode ter sido suficiente para induzir o aparecimento de bócio em um dos nossos casos de hipotiroidismo, provavelmente porque o paciente já apresentava TSH elevado desde os três meses após início do tratamento com amiodarona. Hiper-resposta do TSH ao TRH como preditivo de hipotiroidismo não parece ter sido relevante em nosso estudo. Não observamos positividade de anticorpos em nenhum dos pacientes hipotiroidianos.

Quanto aos níveis inexplicavelmente aumentados do rT3, por nós constatados nos tempos basais iniciais, somente um estudo mais prolongado, de avaliação do rT3 em pacientes chagásicos crônicos sem tratamento com amiodarona, poderia elucidar a questão. Chopra e cols⁷ também encontraram valores aumentados em doenças crônicas não tireoidianas.

Nossos dados indicam que o uso da amiodarona em nossa região deve ser acompanhado de análise

dos hormônios tiroídianos e que a função tiroídiana deve ser cuidadosamente monitorizada antes e durante o tratamento com a droga.

SUMMARY

In order to evaluate the development of thyroid dysfunction during chronic amiodarone treatment in an area deficient in iodine and endemic for Chagas' disease, a group of 24 patients was prospectively studied. Clinical examination and measurement of serum T4, T3, rT3, TSH and antithyroglobulin antibodies were performed before and at 3 and 9 months of use of amiodarone. A TSH response 30 minutes after IV injection of 200µg of TRH was also compared to TSH basal levels before and during amiodarone treatment. Thyroid radioactive uptake and scan were obtained before and nine months after amiodarone was started. Elevated rT3 concentrations were unexpectedly found in two thirds of the patients before treatment. Thyroid dysfunction developed during amiodarone administration in 20,8% of the patients; 12,5% became hyperthyroid and 8,3%, hypothyroid (with negative antithyroglobulin antibodies). Positive RAI uptake was seen in one patient with hyperthyroidism and diffuse goiter. Since T3 levels were not found to increase, the diagnosis of amiodarone-related hyperthyroidism was better evidenced by the reduced or blocked TSH response to TRH. Elevated TSH concentration was the best evidence of amiodarone-induced hypothyroidism. Increase in TSH levels since the beginning of amiodarone therapy may predispose to the growth of a goiter. In conclusion, amiodarone treatment in an iodine deficient area as above should be judiciously decided and thyroid function carefully monitored before and during the use of the drug.

Key-words: Amiodarone. Thyroid function. Chagas' disease. Iodine deficiency.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aguni-Lombardi F, Martino E, Lenziardi M, Grasso L, Pacchiarotti A, Capellini Q, Odoguardi L, Fenzi G, Baschieri L, Pinchera A. Hipertiroidismo iodo-indotado da amiodarone. *Medicina* 76:431-436, 1985.
2. Albert GS, Larry EA, Edward PR. Thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 9:175-183, 1987.
3. Amino N, Hagen SR, Yamada N, Refetoff S. Measurement of circulating thyroid microsomal antibodies by the tanned red cell haemagglutination technique: its usefulness in the diagnosis of autoimmune diseases. *Clinical Endocrinology* 5:115-125, 1976.
4. Barros MA, Barros AJ, Lopes ER, Vasconcelos JLM, Teodoro CS. Ocorrência das patologias tiroídianas, com especial referência às neoplasias, na região do Triângulo Mineiro. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 25:95-98, 1981.
5. Burger A, Dinichert D, Nicot P, Jenny M, Lemarchand-Beraud T, Vallotton MB. Effect of amiodarone on serum triiodothyronine, reverse triiodothyronine, thyroxine and thyrotropin. *Journal of Clinical Investigation* 58:255-259, 1976.
6. Burger AG. Effects of certain pharmacologic agents on the peripheral metabolism of thyroxine. In: Ingbar SH, Braverman LE (eds) *Werner's-The Thyroid*. 5 edition. Lippincott, Philadelphia p.351-360, 1986.
7. Chopra IJ, Solomon DH, Hepner GW, Morgenstein AA, Misleading LY. Low free thyroxine index and usefulness of reverse triiodothyronine measurement in non thyroidal illness. *Annals of Internal Medicine* 90:905-912, 1979.
8. Fradkin JE, Wolff J. Iodine-induced thyrotoxicosis. *Medicine* 62:1-20, 1983.
9. Heger JJ, Prystowsky EN, Jackamn WM, Naccarelli GW, Warfel KA, Rinkenberger RL, Zipes DP: Amiodarone: clinical efficacy and electrophysiology during long-term therapy for recurrent ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *New England Journal of Medicine* 305:539, 1981.
10. Heger JJ, Prystowsky EN, Zipes DP. Clinical efficacy of amiodarone in treatment of recurrent ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. *American Heart Journal* 106:887, 1983.
11. Jonckheer MH, Blockx P, Broeckert I, Cornette C, Beckers C. "Low T3 syndrome" in patients chronically treated with an iodine-containing drug, amiodarone. *Clinical Endocrinology* 9:27-35, 1978.
12. Jorge PT. Enzimaimunoensaio para detecção de anticorpos anti-tiroglobulina no soro. Desenvolvimento metodológico e implicações diagnósticas. Tese de Doutorado, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, 1986.
13. Lambert MJ, Burger AG, Galeazzi RL, Engler D. Are selective increases in serum thyroxine due to iodinated inhibitors of T4 monodeiodination indicative of hyperthyroidism? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 55:1058-1065, 1982.
14. Lombardi A, Martino A, Braverman LE. Amiodarone and the thyroid. *Thyroid Today* 2:1-7, 1990.
15. Lopes ER, Moraes CA, Chapadeiro E, Mineo JR, Leite LC, Guimarães AHB, Rocha A, Gava M. Prevalência da infecção chagásica em necrópsias no

- Triângulo Mineiro. *Revista de Medicina Tropical de São Paulo* 26:125-129, 1984.
16. Maciel RMB, Russo EMK, Furlaneto PP. Testes de função tireoideana. In: Guimarães RX, Guerra CCC (eds) *Clínica e Laboratório*. 3 edição, Sarvier São Paulo p.115-126, 1983.
 17. Martino E, Macchia E, Lombardi F, Antonelli A, Lenziardi M, Concetti R, Fenzi GF, Baschieri H, Pincherá A. Is humoral thyroid autoimmunity relevant in amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis? *Clinical Endocrinology* 24:627-633, 1986a.
 18. Martino E, Safran M, Aguiñi-Lombardi F, Rajatanáven R, Lenziardi M, Fay M, Pacchiarotti A, Aronin N, Macchia H, Haffajee C, Adoguardi L, Love J, Bigalli A, Bascuieri L, Pinchera A, Braverman L. Environmental iodine intake and thyroid dysfunction during chronic amiodarone therapy: *Annals of Internal Medicine* 101:28-34, 1984.
 19. Massin JP, Thomopoulos P, Karan J, Savoie JC. Le risque thyroïdien d'un nouveau coronariodilatateur iodé: l'amiodarone (Cordarone). *Annales Endocrinologie* 32:438-448, 1971.
 20. Medeiros-Neto GA, Lobo LCG, Nicolau W. Endemic goiter in Brazil. In: Pan American Health Organization (ed) "Endemic Goiter". World Health Organization John B. Stanbury, New York p. 179-182, 1969.
 21. Pellon AB, Silva W, Borges P, Gualberto V. Áreas bocígenas no Brasil. Div Org Sanit, Ministério da Saúde, Brasil, 1956. In: Freire-Maia A, Freire-Maia DV (eds) *Endemic Goiter and Genetics*. *Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas* 3:53-58, 1970.
 22. Peter T, Hamer A, Mandel W, Weiss D. Evaluation of amiodarone therapy in the treatment of drug-resistant cardiac arrhythmias: Long-term follow-up. *American Heart Journal* 106:943, 1983.
 23. Pritchard DA, Singh BN, Hurley PJ. Effect of amiodarone on thyroid function in patients with ischaemic heart disease. *British Heart Journal* 37:856-860, 1975.
 24. Rabinow DL, Laesen PR, Antman EM, George KL, Friedman PL, Jackson RA, Eisenbarth GS. Amiodarone therapy and autoimmune thyroid disease. Increase in a new monoclonal antibody defined T cell subset. *American Journal of Medicine* 81:53-57, 1986.
 25. Russo EMK, Vieira JGH, Maciel RMB, Fonseca RMG. Desenvolvimento e caracterização de métodos de radioensaio para dosagem de iodotironinas. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia* 26:23-28, 1982.
 26. Safran M, Fang SL, Bambini G, Pinchera A, Martino E, Braverman L. Effects of amiodarone and desethylamiodarone on pituitary deiodinase activity and thyrotropin secretion in the rat. *American Journal of the Medical Sciences* 292:136-141, 1986.
 27. Sanmari A, Permyer GM, Castellanos JM, Foz-Sala M, Galard PM, Soler-Soler J. Chronic administration of amiodarone and thyroid function: a follow-up study. *American Heart Journal* 108:1262-1268, 1984.
 28. Siegel S. *Estatística não paramétrica*. McGraw-Hill, São Paulo, 1975.
 29. Silva JE, Larsen PR. Pituitary nuclear 3,5,3'-triiodothyronine and thyrotropin secretion: an explanation for the effect of thyroxine. *Science* 198:617-622, 1977.
 30. Silva JE, Leonard JL. Regulation of rat cerebrocortical and adenohipophyseal type II 5'-deiodinase by thyroxine, triiodothyronine and reverse triiodothyronine. *Endocrinology* 116:1627-1635, 1985.
 31. Singh BN, Nademane K. Amiodarone and thyroid function: Clinical implications during antiarrhythmic therapy. *American Heart Journal* 106:857, 1983.
 32. Smirk TC, Goellner JZ, Brennan MD, Carney JA. Pathology of the thyroid in amiodarone associated thyrotoxicosis. *American Journal of Surgical Pathology* 11:197-209, 1987.
 33. Vagenakis AG, Wang C, Burger A, Maloof F, Braverman LE, Ingbar SH. Iodine - induced thyrotoxicosis in Boston. *New England Journal of Medicine* 287:523-527, 1972.
 34. Ward DE, Camm AJ, Spurrel RAJ. Clinical antiarrhythmic effects of amiodarone in patients with resistant paroxysmal tachycardias. *British Heart Journal* 44:82, 1980.
 35. Wiersinga WM, Touber JL, Trip M, Van-Royen EA. Uninhibited thyroidal uptake of radioiodine despite iodine excess in amiodarone induced hypothyroidism. *Journal Clinical of Endocrinology and Metabolism* 63:485-491, 1986.