
DOENÇAS DA TIROIDE E O CORAÇÃO

MARISTELA CAMARGO MONACHINI¹

Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo. 2014;24(4):56-60
RSCESP (72594)-2151

Os sinais e sintomas cardiovasculares das doenças de tireoide são achados clinicamente relevantes que acompanham tanto o hipertireoidismo quanto o hipotireoidismo. Com o conhecimento dos mecanismos celulares da ação dos hormônios da tireoide no coração e no sistema cardiovascular, podemos entender as alterações no débito cardíaco, contratilidade miocárdica, pressão arterial, resistência vascular e distúrbios do ritmo que resultam da disfunção da tireoide. A importância do reconhecimento dos efeitos da doença da tireoide sobre o coração também vem da observação de que a normalização da função da tireoide reverte as alterações hemodinâmicas. Nesta revisão, discutiremos os testes de função da tireoide necessários para o diagnóstico, bem como o tratamento necessário para restaurar o estado de eutireoidismo. A avaliação da função da tireoide em pacientes com doenças crônicas é difícil, especialmente pacientes na Unidade de Terapia Intensiva. Muitos destes pacientes têm baixos níveis séricos tanto de tiroxina (T4) quanto de triiodotironina (T3), e os seus níveis séricos de tireotropina (TSH) também podem estar baixos. Apesar destas anormalidades, o tratamento desses pacientes com hormônio tireoidiano, além de controverso, parece ser de pouco benefício, inclusive podendo ser deletério. É possível que as alterações nas funções da tireoide durante doenças graves sejam protetoras, pois previnem excessivo catabolismo tecidual. Nós também revisamos as alterações no metabolismo do hormônio tireoidiano e o seu tratamento em pacientes com alterações dos testes de função tireoidiana induzidos por amiodarona.

Descritores: hipertireoidismo, hipotireoidismo, taquiarritmias, tireoide.

THYROID DISEASE AND THE HEART

The cardiovascular signs and symptoms of thyroid disease are clinically relevant findings that accompany both hyperthyroidism and hypothyroidism. On the basis of the understanding of the cellular mechanisms of thyroid hormone action on the heart and cardiovascular system, it is possible to explain the changes in cardiac output, cardiac contractility, blood pressure, vascular resistance, and rhythm disturbances that result from thyroid dysfunction. The importance of the recognition of the effects of thyroid disease on the heart also derives from the observation that restoration of normal thyroid function most often reverses the abnormal cardiovascular hemodynamics. In the present review, we discuss the appropriate thyroid function tests to establish a suspected diagnosis as well as the treatment modalities necessary to restore patients to a euthyroid state. Assessment of thyroid function in patients with nonthyroidal illness is difficult, especially among those hospitalized in an intensive care unit. Many of them have low serum concentrations of both thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3), and their serum thyrotropin (TSH) concentration also may be low. Despite these abnormalities, treatment of these patients with thyroid hormone, while controversial, appears to be of little benefit, and may be harmful. It is possible that the changes in thyroid function during severe illness are protective in that they prevent excessive tissue catabolism. We also review the alterations in thyroid hormone metabolism and the approach to the management of patients with amiodarone-induced alterations in thyroid function tests.

Descriptors: hyperthyroidism, hypothyroidism, tachyarrhythmias, thyroid gland.

¹ Doutora em medicina pela FMUSP. Médica Cardiologista e Membro da Comissão Diretora do Centro de Cardiologia - Hospital Sírio - Libanês, São Paulo - SP, Brasil.

Endereço para correspondência:

Maristela Camargo Monachini. Centro de cardiologia - Hospital Sírio Libanês, São Paulo - SP, Brasil. Rua Barata Ribeiro, nº 398, conj. Bela Vista. São Paulo - SP, Brasil. CEP: 01308-000.

Telefone: (011) 3258-4045. Fax: (011) 3258-4045.

Tabela 1. Efeitos do hormônio na expressão gênica cardíaca. Modificado de Klein & Danzi⁹.

Regulados Positivamente	Regulados Negativamente
Cadeia α de miosina pesada	Cadeia β de miosina pesada
Ca ⁺⁺ -ATPase no retículo sarcoplasmático	Fosfolambana
Na ⁺ /K ⁺ -ATPase	Subunidades catalíticas de adenil-ciclase
Receptor β 1-adrenérgico	Receptor α 1 de hormônio tireoidiano
Hormônio natriurético atrial	Bombas de troca de Na ⁺ /Ca ⁺⁺

reforçando a hipótese de que esta alteração seja secundária aos efeitos diretos dos hormônios tireoidianos sobre o coração e o sistema cardiovascular.

A diminuição da complacência arteriolar tem sido relatada no hipertireoidismo, a despeito da queda da RVS^{11,12}. No hipertireoidismo, ocorre um aumento da pressão sistólica, que pode ser crítico nos pacientes idosos, com doença aterosclerótica. O hipertireoidismo é uma das causas da hipertensão sistólica, que é a forma mais comum de hipertensão. No hipotireoidismo, a disfunção endotelial e a diminuição do relaxamento das células musculares lisas vasculares levam ao aumento da RVP¹³. Estas alterações são responsáveis pela hipertensão diastólica presente em 30% dos pacientes com hipotireoidismo. A reposição do hormônio tireoidiano reverte estas alterações e controla a pressão arterial.

DOENÇA DA TIROIDE E HIPERTENSÃO PULMONAR

Hipertensão pulmonar tem sido demonstrada em pacientes com hipertireoidismo^{7,13}. Os efeitos do hormônio tireoidiano que levam à diminuição da RVS não ocorrem na vascularização pulmonar. Estas alterações são reversíveis após tratamento da tireoide¹⁴.

Existem evidências de que pacientes com hipotireoidismo também possam apresentar hipertensão pulmonar¹⁵. A associação entre hipotireoidismo e hipertireoidismo com hipertensão pulmonar parece se dever a mecanismos autoimunes.

EFEITOS DOS HORMÔNIOS TIROIDIANOS NO METABOLISMO DE LÍPIDES

Pacientes com hipotireoidismo apresentam (em 90% dos casos) hipercolesterolemia, com elevação dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e apolipoproteína B¹⁶.

Os mecanismos descritos para estas alterações incluem diminuição do *clearance* do LDL por uma redução do número de receptores de LDL no fígado, além da diminuição de atividades dos receptores¹⁷. O catabolismo do colesterol para a bile também está diminuído, contribuindo para a elevação de colesterol sérico associada ao hipotireoidismo.

A dislipidemia, associada à hipertensão diastólica, leva à aterosclerose e aumento do risco cardiovascular.

HIPERTIROIDISMO

Muitos dos sinais e sintomas dos pacientes com hipertireoidismo estão relacionados ao coração e ao sistema cardiovascular. O excesso de hormônios tireoidianos manifesta-se com palpitações, taquicardia, intolerância a exercício, dispneia a esforços, pressão de pulso alargada e aumento da incidência de fibrilação atrial. A contratilidade miocárdica, frequência cardíaca de repouso e o débito cardíaco estão elevados. O débito cardíaco aumenta de 50 a 300%, como consequência do aumento da FC, contratilidade miocárdica e volume sanguíneo, além da queda d RVS (Figura 1).

Em pacientes com hipertireoidismo, ocorre a intolerância ao exercício, pela inabilidade de aumentar ainda mais a FC e fração de ejeção, e diminuição maior da RVS. Em pacientes idosos, e naqueles com hipertireoidismo grave ou de longa duração, ocorre também fraqueza muscular esquelética e respiratória.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Taquicardia sinusal está presente em quase todos os pacientes com hipertireoidismo. A fibrilação atrial (FA) ocorre de 2 a 20% dos pacientes.

A FA é reversível com o tratamento do hipertireoidismo. Os β bloqueadores são a droga de escolha para o tratamento da FA em pacientes com hipertireoidismo, até que o estado eutiroidiano seja restaurado¹⁸.

A anticoagulação em pacientes com hipertireoidismo e FA é controversa¹. A maior parte dos pacientes é jovem e sem comorbidades, e o ritmo sinusal é restaurado de 2 a 3 meses, período em que o estado de eutiroidismo é restaurado. Deve-se pesar o risco-benefício da anticoagulação neste grupo de pacientes. O uso de aspirina para reduzir os riscos de eventos tromboembólicos oferece uma alternativa segura.

HIPOTIROIDISMO

Os sinais e sintomas mais comuns do hipotireoidismo são: bradicardia, hipertensão diastólica, estreitamento da pressão de pulso, intolerância ao frio e cansaço. O hipotireoidismo clínico afeta 3% da população feminina adulta e leva ao aumento da RVS, diminuição da contratilidade miocárdica, diminuição do débito cardíaco, aterosclerose acelerada e doença arterial coronariana¹⁹.

Nos pacientes com hipotireoidismo, pode ocorrer prolongamento do intervalo QT, predispondo o paciente a arritmias ventriculares. Estas arritmias são reversíveis com o tratamento de hipotireoidismo.

Pacientes com hipotireoidismo podem apresentar derrames pericárdico e/ou pleural ricos em proteínas, que regredem após a reposição de tiroxina (T4).

AMIODARONA E FUNÇÃO TIROIDIANA

A amiodarona é rica em iodo, e pode causar alterações na função da tireoide, levando tanto ao hipotireoidismo (5 a 25% dos pacientes), quanto ao hipertireoidismo (2 a 10% dos pacientes)²⁰.

A amiodarona inibe a conversão de T4 para T3, como resultado da inibição da atividade da 5' - deiodinase. O iodo liberado do metabolismo da amiodarona pode inibir diretamente a função tireoidiana, levando ao hipotireoidismo induzido pela amiodarona (Figura 2). Doença pré-existente da tireoide e tireoidite de Hashimoto são fatores de risco para o hipotireoidismo induzido por amiodarona. Estes pacientes devem ser tratados com levotiroxina (T4). Sendo que o tratamento não prejudica o efeito antiarrítmico, da amiodarona. Na verdade, os efeitos do T4 parecem ser independentes dos efeitos da amiodarona no metabolismo da tireoide.

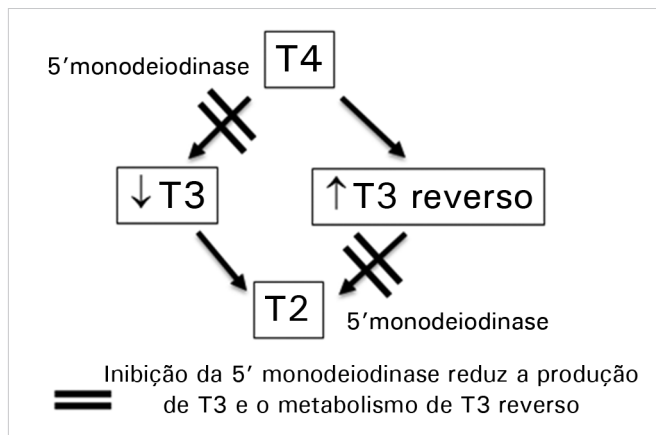


Figura 2. Ações da amiodarona no metabolismo dos hormônios da tireoide.

A incidência de hipertireoidismo induzido por amiodarona varia diretamente com a duração do tratamento.

Existem dois tipos de hipertireoidismo induzido por amiodarona: o que ocorre em pacientes com doença pré-existente da tireoide e bócio (geralmente em regiões com baixa ingestão de iodo) e outro, que é secundário a um processo inflamatório, que causa aumento da liberação de hormônios da tireoide, em uma glândula que era previamente normal.

O manuseio dos pacientes com hipertireoidismo induzido por amiodarona pode ser difícil. É importante as dosagens séricas de TSH, T4 total e livre e T3 total, assim como dos anticorpos antitireoide (antiperoxidase e antitiroglobulina). O tratamento inclui uso de altas doses de Tiamazol ou Propiltiouracil. Como outras formas de tireoidite, a fase de hipertireoidismo pode ser seguida por um período de hipotireoidismo clínico e químico.

Não é infrequente que pacientes tratados com amiodarona também sejam anticoagulados com Coumadin. Nestes pacientes, o tempo de protombina deve ser acompanhado com uma frequência maior, pela grande variabilidade apresentada na sua dosagem.

FUNÇÃO DA TIROIDE EM DOENÇAS NÃO TIROIDIANAS

A avaliação da função tireoidiana em pacientes críticos é difícil. Geralmente, os níveis de tiroxina (T4) são baixos, e de triiodotironina (T3) e da tirotrófina sérica (TSH) também podem ser baixos. Existem evidências de que estes pacientes possam adquirir um quadro de hipotireoidismo central transitório²¹.

Existe uma possibilidade de que as alterações na função da tireoide diante de uma doença grave sejam protetoras, pois elas evitam excessivo catabolismo tecidual.

A grande maioria dos pacientes hospitalizados tem baixos níveis séricos de T3 (Figura 3). Enquanto o T4 é produzido apenas na tireoide, 80% do T3 circulante é produzido periféricamente, pela 5'-deiodinação de T4 para T3, uma reação catalisada pela 5' monodeiodinase no fígado e no rim.

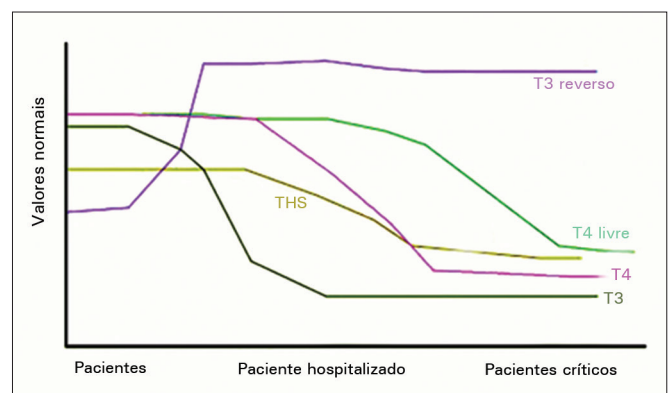


Figura 3. Alterações nos testes de função tireoidiana em paciente com doença não tireoidiana, com o aumento de gravidade.

Com a diminuição do aporte de calorias, e na evolução de pacientes críticos, ocorre a inibição de atividade a 5' monodeiodinase, levando à diminuição dos níveis teciduais e séricos de T3, e aumento dos níveis séricos de T3 reverso (T3r).

Vários mecanismos contribuem para a inibição da 5' monodeiodinização e consequente diminuição dos níveis séricos de T3 em pacientes com doenças não tireoidianas:

- Altas concentrações de cortisol e administração de corticoide exógeno.
- Inibidores circulantes da atividade da deiodinase, como os ácidos graxos livres.
- Uso de drogas que inibem a atividade da 5' monodeiodinase, como amiodarona e altas doses de propranolol.
- Citocinas: fator de necrose tumoral, interferon-alfa, NF-KB e interleucina-6.

As concentrações de T4 estão baixas de 15 a 20% dos pacientes hospitalizados, e em mais de 50% dos pacientes críticos (Figura 3). As concentrações de T4 estão baixas principalmente em decorrência das reduções dos níveis séricos das proteínas ligadoras de hormônio: globulina ligadora de tiroxina (TBG) e albumina (Figura 3).

Pacientes com doença não tireoidiana grave podem adquirir hipotireoidismo central transitório²¹. A maioria dos pacientes com TSH entre 0,05 mU/l e 0,3 mU/L estarão eutireoidianos após recuperação da doença. No entanto, 75% dos pacientes com níveis séricos de TSH < 0,01 mU/ml apresentarão hipertireoidismo. Por outro lado, alguns pacientes hospitalizados apresentam elevações transitórias de TSH (até 20 mU/L), durante a recuperação de doença não tireoidiana. Poucos destes pacientes terão hipotireoidismo após a sua recuperação.

Os que apresentam níveis de TSH > 20 mU/L, na sua maioria, terão hipotireoidismo permanente, após a sua recuperação.

Diante destas evidências, devemos ou não tratar estes pacientes?

A reposição de T3 e/ou T4 em pacientes críticos não se mostra benéfica^{22,23}. A reposição de T3 resulta em aumento de catabolismo com consumo de musculatura esquelética.

Durante e após a cirurgia cardíaca de revascularização miocárdica, ocorre queda transitória dos níveis de T3²³. No entanto, não há evidências de que a reposição de T3 e/ou T4 seja benéfica também neste grupo de pacientes²⁴.

CONCLUSÕES

O hormônio tireoidiano tem ações diretas e indiretas no sistema cardiovascular, levando a alterações na hemodinâmica cardiovascular, reversíveis após tratamento, tanto no hipertireoidismo quanto do hipotireoidismo.

No entanto, as alterações da função da tireoide em pacientes críticos, doenças crônicas ou em pós-operatório de cirurgia cardíaca, parecem ser protetoras, levando à diminuição do catabolismo.

Não há evidências de que a administração de triiodotironina ou tiroxina seja benéfica nestes grupos de pacientes.

Estudos futuros serão necessários para se estabelecer recomendações terapêuticas específicas.

Agradecimentos

A autora agradece Veronica Monachini de Carvalho, pela sua competente assistência na preparação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

1. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-9. PMID: 11172193 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200102153440707>
2. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid*. 2002;12(6):447-52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/105072502760143809>
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000;160(4):526-30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.160.4.526>
4. Volpé R. Immunoregulation in autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 1994;4(3):373-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1994.4.373>
5. Maia AL, Kim BW, Huang SA, Harney JW, Larsen PR. Type 2 iodothyronine deiodinase is the major source of plasma T3 in euthyroid humans. *J Clin Invest*. 2005;115(9):2524-33. PMID: 16127464 DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI25083>
6. Vargas F, Moreno JM, Rodríguez-Gómez I, Wangenstein R, Osuna A, Alvarez-Guerra M, et al. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(2):197-212. PMID: 16452532 DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.1.02093>
7. Monachini MC, Lage SG, Ran MA, Cardoso RH, Medeiros C, Caramelli B, et al. Hemodynamic and tissue oxygenation responses to exercise and β -adrenergic blockade in patients with hyperthyroidism. *Clin Cardiol*. 2004;27(7):401-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/clc.4960270707>
8. Laragh JH, Sealey JE. Relevance of the plasma renin hormonal control system that regulates blood pressure and sodium balance for correctly treating hypertension and for evaluating ALLHAT. *Am J Hypertens*. 2003;16(5 Pt 1):407-15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061\(03\)00867-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0895-7061(03)00867-7)
9. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation*. 2007;116(15):1725-35. PMID: 17923583 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678326>
10. Hoit BD, Khoury SF, Shao Y, Gabel M, Liggett SB, Walsh RA. Effects of thyroid hormone on cardiac β -adrenergic responsiveness in conscious baboons. *Circulation*. 1997;96(2):592-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.96.2.592>
11. Palmieri EA, Fazio S, Palmieri V, Lombardi G, Biondi B. Myocardial contractility and total arterial stiffness in patients with overt hyperthyroidism: acute effects of β -adrenergic blockade. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(6):757-62. PMID: 15191344 DOI: <http://dx.doi.org/10.1530/eje.0.1500757>
12. Napoli R, Biondi B, Guardasole V, Matarazzo M, Pardo F, Angelini V, et al. Impact of hyperthyroidism and its correction on vascular reactivity in humans. *Circulation*. 2001;104(25):3076-80. PMID: 11748103 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc5001.100621>
13. Danzi S, Klein I. Thyroid hormone and blood pressure regulation. *Curr Hypertens Rep*. 2003;5(6):513-20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-003-0060-7>
14. Marvisi M, Zambrelli P, Brianti M, Civardi G, Lampugnani R, Delsignore R. Pulmonary hypertension is frequent in hyperthyroidism and normalizes after therapy. *Eur J Intern Med*. 2006;17(4):267-71. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2005.11.023>
15. Curnock AL, Dweik RA, Higgins BH, Saadi HF, Arroliga AC. High prevalence of hypothyroidism in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Med Sci*. 1999;318(5):289-92. PMID: 10555089 DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00000441-199911000-00001>
16. Duntas LH. Thyroid disease and lipids. *Thyroid*. 2002;12(4):287-93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/10507250252949405>
17. Drover VAB, Angellon LB. Regulation of the human cholesterol 7 α -hydroxylase gene (CYP7A1) by thyroid hormone in transgenic mice. *Endocrinology*. 2004;145(2):574-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/en.2003-0993>
18. Ventrella S, Klein I. β -adrenergic receptor blocking drugs in the management of hyperthyroidism. *Endocrinologist*. 1994;4(5):391-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00019616-199409000-00010>
19. Cappola AR, Ladenson PW. Hypothyroidism and atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2438-44. PMID: 12788839 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-030398>
20. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):63-73. PMID: 8992925 DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-126-1-199701010-00009>
21. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(2):329-34. PMID: 9024211 DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.82.2.3745>
22. Brent GA, Hershman JM. Thyroxine therapy in patients with severe nonthyroidal illnesses and low serum thyroxine concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986;63(1):1-8. PMID: 3011834
23. Broderick TJ, Wechsler AS. Triiodothyronine in cardiac surgery. *Thyroid*. 1997;7(1):133-7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.1997.7.133>
24. Novitzky D, Fontanet H, Snyder M, Coblio N, Smith D, Parsonnet V. Impact of triiodothyronine on the survival of high-risk patients undergoing open heart surgery. *Cardiology*. 1996;87(6):509-15. PMID: 8904679 DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000177147>