

Artigo de  
Revisão

## 3

## As alterações cardiovasculares nas doenças tireoidianas

*Luiz Fernando Rocha Ferreira da Silva Junior*

*Médico do setor de Endocrinologista do Serviço Clínica Médica do Hospital Servidores do Estado*

*Sylvio S Neves Provenzano*

*Médico do Hospital do Araraú e Endocrinologista do Hospital Miguel Couto*

*Luiz Maurino Abreu*

*Chefe da Unidade Coronariana do Hospital dos Servidores de Estado – HSE – MS – Rio de Janeiro*

### O problema

Na prática clínica é muito mais comum do que se pensa algum tipo de alteração na função tireoidiana.<sup>1</sup> As mulheres são muito mais afetadas, principalmente nos quadros de hipertireoidismo (de quatro a oito vezes mais que os homens).<sup>2</sup> O coração está entre os órgãos mais responsivos a ação dos hormônios tireoidianos.<sup>3</sup> Assim é muitas vezes o cardiologista o primeiro médico consultado diante das manifestações próprias da disfunção tireoidiana.

O objetivo deste artigo é focar as tireoidopatias funcionais, isto é, o hipertireoidismo e o hipotireoidismo, sob o ponto de vista das alterações cardiovasculares que elas provocam.

Os hormônios tireoidianos possuem ações diretas e indiretas sobre as células cardíacas e, por conseguinte, tanto o excesso de sua produção (tireotoxicose) quanto a sua deficiência influenciarão o aparelho cardiovascular, provocando manifestações clínicas características. De modo a minimizar essas sintomatologias bem como a diminuir o máximo possível o impacto na qualidade de vida dos pacientes, é de suma importância o seu reconhecimento precoce, o que nem sempre é fácil devido ao fato dos sintomas iniciais serem geralmente muito vagos, particularmente de caráter inespecífico. Recentes estudos tem levantado a importância de estados de disfunção tireoidiana sub-clínica em quadros de superposição de sintomas cardiovasculares.

### Fisiopatologia

Dois hormônios com ação biológica são secretados pela tiróide: Tiroxina (T4) e Triiodotironina (T3). A maior parte dos estudos apontam o T3 como o mediador final e o T4 como um pró-hormônio. Essa teoria tem força na presença de receptores nucleares para T3 mas não para T4 em todos os tecidos responsivos. Ao contrário do que ocorre em outros tecidos, nenhuma conversão de T4 a T3 ocorre nas células musculares cardíacas.<sup>4-6</sup>

Os efeitos da Triiodotironina sobre a fisiologia Cardiovascular estão esquematizados na figura 1. Parâmetros cardiovasculares como frequência cardíaca, débito cardíaco, e resistência vascular estão intimamente ligados a modulação tireoideana.<sup>7</sup>

A fisiopatologia das manifestações cardiovasculares baseia-se em três aspectos:

- a) ações diretas dos hormônios tireoidianos nas células cardíacas;
- b) interações entre os hormônios tireoidianos e o sistema simpático-adrenal e
- c) indução de alterações na circulação periférica e no consumo de oxigênio, o que acarreta efeitos indiretos na função cardíaca.

### Repercussões hemodinâmicas

Por sua ação direta, o T3 aumenta o consumo de oxigênio e o metabolismo de nutrientes, indiretamente promovendo o aumento do débito cardíaco. Este também eleva-se pela ação direta do

hormônio sobre a contratilidade miocárdica.<sup>2-4</sup> A queda da resistência vascular é fruto do relaxamento das fibras musculares lisas da parede das artérias periféricas. Há demonstração clínica que uma alta dose de T3 reduz a resistência vascular sistêmica e aumenta o débito cardíaco horas após cirurgia de revascularização miocárdica.<sup>8</sup>

A queda da resistência vascular com sua conseqüente queda do volume efetivo de enchimento arterial leva a um aumento da liberação de renina e ativação do eixo angiotensina-aldosterona. Isso promove uma maior absorção renal de sódio com aumento do volume plasmático. Esta se dá também pelo conhecido aumento de eritropoiese promovido pelo hormônio tireoidiano ao aumentar a secreção de eritropoietina. O resultado final é o aumento da pré-carga e do volêmia resultando em aumento do débito cardíaco.<sup>9</sup>

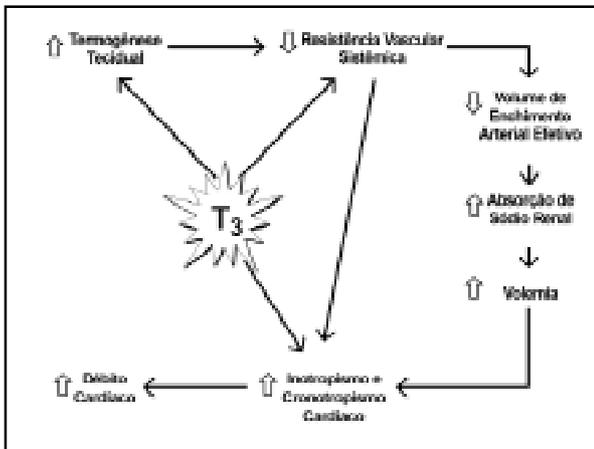


Figura 1  
Ações do hormônio tireoideano na fisiologia cardiovascular (adaptado de Klein e Levey<sup>7</sup>)

**Ação na célula**

Graças a estudos desenvolvidos na última década compreende-se que a multiplicidade de efeitos gerados pelos hormônios tireoideanos é conseqüência do mecanismo de atuação dentro da célula. (Figura 2)

A maioria desses efeitos são mediados por uma mudança na expressão de genes responsivos. O processo começa com a difusão de T4 e T3 para dentro da célula através da membrana celular graças a sua lipossolubilidade e, conforme várias evidências, a presença de proteínas específicas de transporte para T3.<sup>9</sup> No citoplasma, T4 é convertido a T3 pela ação da 5' monodeiodinase. A presença desta varia conforme a responsividade do tecido ao

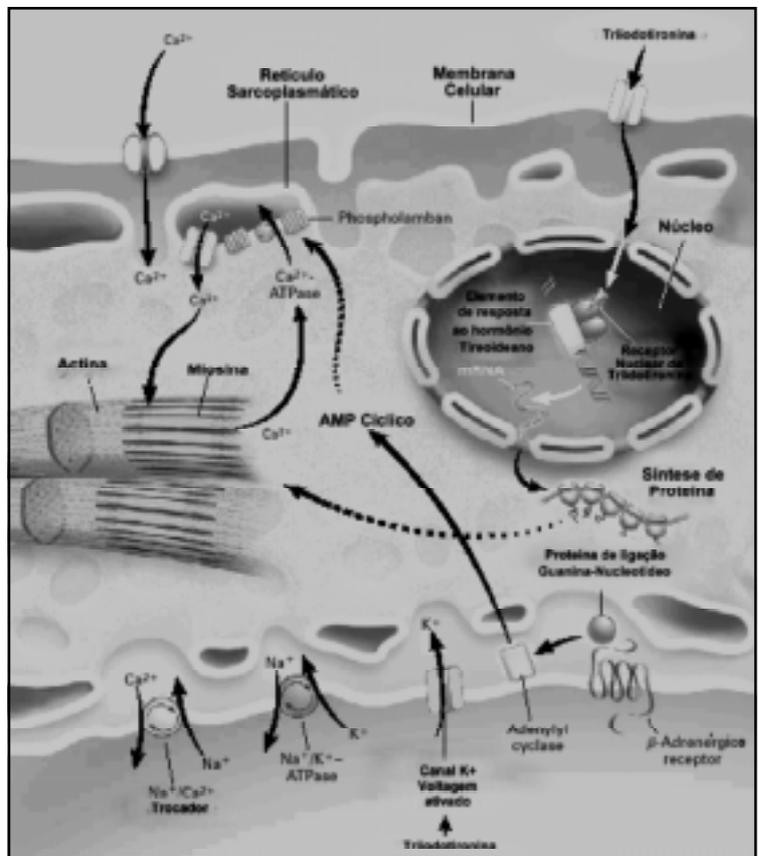


Figura 2  
Esquema de ação da triiodotironina na célula muscular cardíaca. As setas tracejadas indicam várias etapas no processo. (adaptada de Klein<sup>28</sup>)

hormônio tireoideano. Essa conversão de T4 a T3 não ocorre na célula miocárdica. Uma vez no miócito, T3 passa para o interior do núcleo onde se liga a receptores nucleares T3 específicos. Estes ligam-se a elementos de resposta ao T3 em genes alvo. Estes receptores específicos de T3 fazem parte de uma super família de receptores nucleares que também incluem proteínas que agem como receptoras para esteróides, vitamina D e ácido retinóico. O complexo T3-receptor-gen ativado determina uma transcrição genética otimizada. Na ausência de T3 o gen fica reprimido.<sup>10</sup>

Os genes dependentes de T3 são os geradores de proteínas da estrutura e da regulação da célula miocárdica. As duas cadeias pesadas de miosina (alfa e beta), envolvidas na estrutura protéica da unidade filamentar contrátil, são produzidas a partir de transcrição do código de genes desse tipo. Em animais, a transcrição da cadeia pesada de alfa miosina é ativada pelo T3 enquanto há bloqueio na transcrição cadeia pesada de beta miosina.<sup>20</sup> Efeitos positivos foram documentados também para os seguintes genes: Cálcio ATPase; receptor Betal adrenérgico; proteína natriurética atrial; transportadora de glicose (Glut-4); troponina I

cardíaca. A modulação negativa é conhecida além da já citada transcrição da cadeia pesada de beta miosina, em diversas outras envolvidas na resposta adrenérgica e troca de eletrólitos (Cálcio, Sódio, Potássio).<sup>11</sup>

Apesar dos principais efeitos do hormônio tireoidiano serem decorrentes da modulação da transcrição de genes, os hormônios tireoidianos tem ações extra nucleares nos miócitos bem comprovadas.<sup>12</sup> O T3 aumenta o consumo de glicose e cálcio pelo coração. Modifica as características de distribuição transmembrana de sódio, potássio, cálcio com claras repercussões inotrópicas e cronotrópicas, fisiológicas ou patológicas nos distúrbios funcionais da tireóide.<sup>13</sup>

### Relação Tireóide – Sistema Neuro Adrenérgico

Como já vimos, os efeitos diretos da ação do hormônio tireoidiano sobre o coração são numerosos e complexos. Ainda assim parte das manifestações vem de ações indiretas, sendo decorrentes de mudanças na atividade do sistema nervoso simpático. Taquicardia, hipertensão sistólica, aumento do débito cardíaco e da contratilidade são achados comuns ao estado de hiperadrenérgico e a tireotoxicose. A atuação dos bloqueadores dos receptores adrenérgicos reduzindo ou abolindo várias dessas manifestações. As evidências da literatura são muitas vezes controversas. Há evidências de que a ação tireoideana potencializaria a resposta adrenérgica. Há por outro lado alguns dados que apontam uma redução do efeito do estímulo adrenérgico em pacientes com hipertireoidismo.<sup>14</sup> Dados de controle laboratorial trouxeram valiosa colaboração para melhor situar a questão. Dosagens de norepinefrina, epinefrina, dopamina e beta hidroxilase estão baixas ou normais no hipertireoidismo e normais ou elevadas no hipotireoidismo. Assim tudo indica haver uma maior afinidade dos mediadores adrenérgicos com seus receptores. Estudos conseguiram demonstrar que o hormônio tireoidiano promove aumento do número e da afinidade dos beta-adrenoceptores (“up-regulates”)<sup>15 61 Braun</sup> ocorrendo o contrário nos estados de hipotireoidismo.<sup>16 62 Braun</sup>

### Avaliação Laboratorial

A avaliação do estado de funcionamento da tireóide pode ser tarefa simples nos casos em que os dados clínicos já apontam o diagnóstico, mas pode representar um desafio de múltiplas interpretações, recheado de armadilhas. Recente revisão nos alerta de como evitar cair nelas.<sup>17</sup>

Em pessoas normais (Eutireoidéas), a tireóide secreta aproximadamente 60 microg de T4 e 6 microg de T3 por dia. Cerca de 40% do T4 é convertido periféricamente a T3 primariamente pelo fígado e rim resultando numa taxa de produção de mais 30 microg. T3 adicional vem da conversão de T4 em tecidos periféricos. Como já vimos esse processo de conversão vem a partir da enzima 5' monodeiodinase e suas diversas isoenzimas já descritas. Essas tem distribuição variável e podem ser inibidas em diversos estados clínicos e drogas. Tanto o T3 quanto T4 circulam fortemente ligadas a proteínas, em uma forma inativa. Cerca de 99,97% de T4 e 99,7% de T3 estão nesse estado. As diferenças no estado de afinidade com as proteínas resultam numa larga variação de valores séricos normais de referência para T4 (4,5 a 12,5 microg/dl) e T3 (80 a 180 nanog/dl). Isso já não ocorre nas dosagens séricas das formas livres, com valores para T4 livre (cerca de 2 nanog/dl) e T3 livre (cerca de 0,4 nanog/dl) bem mais estreitos.

Tem havido considerável melhora nos processos de dosagem para tireotropina (TSH), T4 livre e T3 livre nos últimos 20 anos. Tornou-se assim bem mais precisa a interpretação dos testes de função tireoidiana, garantindo àqueles com essas dosagens normais mais de 90% de chance de estarem com função normal.

A escolha de testes de primeira linha vai depender das condições locais e de protocolos laboratoriais. A dosagem do TSH por método ultra sensível (segunda ou terceira geração com limiar <0,1 u/L) é satisfatório, respeitadas as conhecidas limitações, para uma triagem inicial. A um maior custo pode-se complementar com a dosagem de T3 e T4 totais ou na fração livre. A dosagem isolada de T3 ou T4, sem a simultânea apreciação do TSH, deixará de revelar casos de hiper ou hipotireoidismo sub clínicos, não sendo assim apropriada. Se o TSH está alterado, um T4 livre ou, quando o TSH é baixo, um T3 livre deve ser dosado, ou dosar simultaneamente T3 livre, T4 livre e TSH para os casos de alta probabilidade não deixarem dúvidas.

Para os cardiologistas de um modo geral, a correta utilização desses dados é suficiente para avaliar o estado funcional da tireóide de seus pacientes.

Nos casos de documentada disfunção tireoidiana, a medida de autoanticorpos peroxidase antitireoidianos (anti-TPO, anteriormente conhecidos como anticorpos antimicrosossomais tireoidianos) auxiliam no diagnóstico causal. Dosagens de outros anticorpos devem ficar a cargo

do endocrinologista em centros de tratamento especializado.

Em resumo, um TSH, T3 livre e T4 livre normais excluem disfunção tireoidiana. A exceção vem nos casos de pacientes em uso de T4 exógeno que podem em alguns casos ter suas doses ajustadas ou esquemas combinados (T3 mais T4) mesmo com esses valores laboratoriais nas faixas normais. Mas essa situação é controversa e fora de nossa área de atuação.

## O hipertireoidismo

A tireotoxicose é o distúrbio caracterizado pelo excesso de hormônios que, quando causado pela produção elevada de hormônios pela tireóide, denomina-se hipertireoidismo. São causas de excesso de produção de hormônios tireoidianos: bócio difuso tóxico (Doença de Basedow-Graves); bócio nodular tóxico (Doença de Plummer); tireoidite de Hashimoto (fase inicial); tireoidite subaguda (hipertireoidismo transitório); adenoma hipofisário secretor de TSH (hormônio estimulante da tireóide); carcinoma folicular da tireóide e uso exógeno de hormônio tireoidiano (tireotoxicose iatrogênica).

A etiologia mais comum é a Doença de Basedow-Graves<sup>18, 19</sup> que se caracteriza pela presença de bócio difuso, hipertireoidismo, oftalmopatia e dermopatia infiltrativa. Acomete, principalmente, pacientes do sexo feminino, entre a 3ª e 5ª décadas de vida podendo afetar, entretanto, indivíduos de ambos os sexos e de qualquer faixa etária.

O quadro clínico caracteriza-se<sup>19</sup> por nervosismo, irritabilidade, insônia, tremor de extremidades, cansaço, fraqueza muscular (sobretudo de musculatura proximal), palpitações, sudorese, intolerância ao calor, queda de cabelos, fraqueza das unhas, pele quente e úmida, aumento do apetite, perda ponderal e aceleração do trânsito intestinal. Nas mulheres são comuns as queixas ginecológicas com oligomenorréia, e até mesmo amenorréia. A libido pode estar diminuída tanto na mulher como no homem.

As manifestações oftalmológicas são características: hiperemia conjuntival, edema conjuntival (quemose), alteração da mobilidade ocular, afetando predominantemente a musculatura ocular extrínseca, retração palpebral, olhar fixo e brilhante ("olhar espantado") e "lid lag" (retardo no movimento de descida da pálpebra superior permitindo ver-se a esclerótica acima da íris). A

queixa mais freqüente é ardência ocular e, nos casos mais graves, pode evoluir para amaurose (cegueira).

## A Cardiopatia Tireotóxica

Do ponto de vista clínico, a cardiopatia tireotóxica pode ser resultante de:

- a a própria tireotoxicose, por si;
- b descompensação induzida pela tireotoxicose de cardiopatia preexistente
- c aumento da incidência de anormalidades cardíacas específicas num paciente (Taquiarritmia, tromboembolismo, distúrbio de condução, prolapso de válvula mitral).

A sintomatologia cardiológica mais comumente referida pelos pacientes é de palpitação, cansaço progressivo aos esforços e, ocasionalmente, precordialgia. Ao exame físico observa-se taquicardia, com freqüências cardíacas maiores do que 90 batimentos por minuto, que se mantém elevada mesmo durante o sono e há aumento exagerado dessa freqüência durante o exercício. 20 Bulhas hiperfonéticas, pulsos periféricos amplos, hipertensão arterial predominantemente sistólica, sendo típica a pressão arterial de 160x80 mmHg.

As alterações hemodinâmicas observadas na tireotoxicose caracterizam-se pelo alto débito cardíaco. Este pode até 300% maior a de uma pessoa normal, conseqüente a combinação de efeitos como a elevação do volume circulante, da redução da resistência vascular sistêmica, do aumento da contratilidade do ventrículo esquerdo e da fração de ejeção, e do aumento da freqüência cardíaca. Ocorre, particularmente, um incremento da função sistólica, a par de ocorrer também na função diastólica, achado decorrente das mudanças na expressão das proteínas de contratilidade e reguladoras do cálcio, como já descrito anteriormente.<sup>21, 22</sup>

O exame cardiovascular revela manifestações decorrentes do estado hiperdinâmico. O precórdio é hiperdinâmico, uma primeira bulha hiperfonética e uma acentuação do componente pulmonar da segunda bulha. Algumas vezes detecta-se uma terceira bulha e raramente é possível auscultar um clique de ejeção sistólica. Há também a descrição eventual de sopro mesossistólico para esternal esquerdo e o chamado atrito de Means-Lerman, ruído sistólico percebido no segundo espaço intercostal esquerdo durante a expiração que seria resultado do atrito da pleura normal com o pericárdio hiperdinâmico.



Figura 3

Mulher de 23 anos com Doença de Graves e Tireotoxicose queixando-se de palpitação. Parou Propiltiouracil (PTU) dois meses antes. Iniciado Atenolol em 27/04 com melhora dos sintomas e reiniciado o PTU em dose plena em 28/04. Notar completa dissociação AV por BAV total nos dois primeiros, com melhora progressiva após Beta bloqueador e PTU e normalização do PR no último traçado. Alta em 07/05 totalmente assintomática para tratamento ambulatorial. (UC – HSE)

O ecocardiograma pode ser útil, demonstrando: aumento discreto da espessura da parede do ventrículo esquerdo, fração de ejeção normal ou aumentada. No doppler verifica-se o aumento da velocidade através da válvula aórtica, assim como a análise do fluxo através da válvula mitral revela o aumento do relaxamento isovolumétrico e do enchimento ventricular esquerdo. Esses achados não se alteram quando se administra uma substância beta bloqueadora, apesar da queda da frequência cardíaca, confirmando a ação direta do hormônio tireoidiano sobre o músculo cardíaco.<sup>22</sup>

Na tireotoxicose é comum o achado de distúrbios eletrocardiográficos<sup>23</sup> como taquicardia sinusal (mais de 50% dos pacientes), fibrilação atrial (mais de 10% dos pacientes), sendo uma causa importante de insuficiência cardíaca congestiva e de complicações de natureza tromboembólica. A fibrilação atrial associa-se a uma incomum resposta ventricular rápida (cerca de 180 bpm), o que é devido ao encurtamento do tempo de condução A-V e do período refratário, levando a um aumento do número de impulsos atriais através do sistema de condução para os ventrículos. Outras alterações eletrocardiográficas que podem ser observadas no hipertireoidismo são a elevação inespecífica do segmento ST e encurtamento do intervalo QT. Pode haver distúrbio de condução intra atrial caracterizada pela presença de onda p alargada e

com entalhe, descrito em 15% dos casos e aumento do intervalo PR, na ausência de tratamento com digital em 5% dos casos. Algumas vezes pode evoluir para bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, sendo desconhecida a causa dessa manifestação paradoxal. (Figura 3)

Distúrbios de condução intra ventricular também são descritos sendo presentes em 15% dos pacientes sob a forma de bloqueio completo de ramo direito. Essas alterações parecem ser secundárias a processo inflamatório e é relativamente comum sua reversão espontânea.<sup>24</sup>

O ecocardiograma pode ser útil, demonstrando aumento discreto da espessura da parede do ventrículo esquerdo e fração de ejeção normal ou aumentada. No doppler verifica-se o aumento da velocidade através da válvula aórtica, assim como a análise do fluxo através da válvula mitral revela o aumento do relaxamento isovolumétrico e do enchimento ventricular esquerdo. Esses achados não se alteram quando se administra uma substância beta bloqueadora, apesar da queda da frequência cardíaca, confirmando a ação direta do hormônio tireoidiano sobre o músculo cardíaco.<sup>4, 22</sup>

### Fibrilação Atrial

Embora a taquicardia sinusal seja mais comum, é a fibrilação atrial a manifestação arritmica de maior importância no contexto das tireopatias. Sua incidência varia conforme a idade de 5 a 15% sendo mais presente nas faixas de idade maiores, onde a presença de outros fatores facilita o desencadeamento da arritmia. A avaliação da função tireoidiana esta presente no protocolo de investigação da causa de quadros de fibrilação atrial paroxística. Isso no entanto não encontra validade na literatura, sendo que em um grande estudo a associação de fibrilação atrial paroxística e hipertireoidismo esteve presente em menos que 1% dos casos.<sup>25</sup> Por outro lado, um estudo mostra a presença de alguma alteração laboratorial nas provas hormonais tireoidianas em cerca de 13% dos pacientes com fibrilação atrial de causa inexplicada.<sup>26</sup>

Outro dilema é quanto a decisão do uso de anticoagulação nos pacientes hipertireoides em fibrilação atrial. Apesar de haver consenso em outras condições, nesse caso permanece a controvérsia. Em um estudo retrospectivo com 610 pacientes com hipertireoidismo a idade e não a presença de fibrilação atrial foi o principal fator de risco para embolização.<sup>27</sup> Na análise de 11.354 casos de hipertireoidismo, 288 tiveram fibrilação atrial,

dos quais 6 tiveram embolização sistêmica. Cinco destes seis tinham mais de 50 anos e sua fibrilação atrial tinha mais de 6 meses, sendo que 4 tinham insuficiência cardíaca congestiva (Nakazawa HK - comunicação pessoal).<sup>28</sup> Dessa maneira a tendência é aplicar-se o critério de não anticoagular os pacientes de baixo risco (jovens, com fibrilação atrial recente e sem cardiopatia) e aplicar o protocolo de anticoagulação naqueles de alto risco. Deve-se ressaltar, que na tireotoxicose, o metabolismo da vitamina K está aumentado, o que, por conseguinte, indica o emprego de agentes cumarínicos em doses mais baixas.

O controle terapêutico do hipertireoidismo resulta na resolução espontânea da fibrilação atrial. Isso ocorreu em 62% de 163 pacientes após 8 a 10 semanas de retorno aos níveis normais de hormônio tireoidiano. Nos mais idosos há nítida queda desses valores, principalmente naqueles com cardiopatias associadas ou com tempo de arritmia prolongado.<sup>29-32</sup>

Pode haver sinais de insuficiência cardíaca congestiva de alto débito, não havendo sinais clínico-radiológicos de congestão pulmonar. Trata-se, a bem da verdade, de uma forma de insuficiência cardíaca congestiva refratária ao emprego de digitálicos e diuréticos. Os sintomas costumam ser mais severos na população mais idosa, sendo comum a fibrilação atrial nesses indivíduos, com presença de dispnéia mesmo em repouso e desconforto precordial, possivelmente relacionado ao maior consumo de oxigênio decorrente da elevação acentuada do metabolismo.

As alterações cardiotireotóxicas costumam apresentar excelente resposta terapêutica ao emprego dos betabloqueadores adrenérgicos, muitas vezes com altas doses. Na impossibilidade de seu uso por contraindicações incontornáveis, utiliza-se alternativamente drogas bloqueadoras de canais de cálcio, como por exemplo o verapamil ou o diltiazem. É interessante registrar que pacientes tireotóxicos em uso de digitálico são mais propensos a desenvolverem intoxicação digitálica, devendo os médicos assistentes estarem atentos a isso.

O diagnóstico de hipertireoidismo sub-clínico (tem T3 e T4 normais com TSH baixo) tem despertado interesse crescente na literatura médica. Trata-se de condição não incomum e pouco diagnosticada, reconhecida como capaz de triplicar a possibilidade de desenvolver em 10 anos um quadro de fibrilação atrial. A chegada das novas técnicas de dosagem ultra sensível do TSH permite estimar o grau de hipertireoidismo mas ainda há confusão a respeito

dos valores a serem considerados. A American Association of Clinical Endocrinologists e o American College of Physicians propuseram que se considere o valor de TSH menor que 0,1 mU/L como critério para o diagnóstico de hipertireoidismo sub-clínico. A decisão de e como tratar ainda é polêmica. (Lancet). Além da evidência laboratorial deve-se levar em conta fatores clínicos (hipertensão sistólica, pressão de pulso ampla, angina recente, fibrilação atrial, piora de classe funcional anginosa). A alternativa do uso de beta bloqueadores ao invés de radioiodo ou droga antireoidiana encontra força por sua maior facilidade de uso, reversibilidade e pela evidência de proteger relativamente aqueles cuja disfunção é decorrente do uso terapêutico de T4, especialmente quando do intuito supressivo nos casos de câncer de tireóide.<sup>33</sup>

### **Insuficiência Cardíaca**

Sintomas próprios da insuficiência cardíaca como cansaço, dispnéia são parte integrante do elenco de queixas dos portadores de hipertireoidismo.

Como já vimos, a tireotoxicose provoca um aumento da contratilidade e do débito cardíaco e neste contexto a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva soa paradoxal. Seria mesmo verdadeira a ocorrência da chamada Cardiomiopatia Tireotóxica?<sup>11</sup>

O próprio termo "insuficiência cardíaca de alto débito" seria inapropriado pois há manutenção de alto débito cardíaco em repouso e durante o exercício.

A presença de resposta sub normal ao exercício poderia ser decorrente do estado funcional básico já estar com alto duplo produto, não havendo muito de reserva a recrutar. Da mesma maneira uma resistência vascular baixa não teria muito como baixar mais com o exercício, fato esperado em condições normais. apesar de sua ocorrência, mesmo em indivíduos sem cardiopatia subjacente, ter sido muito bem documentada. A incidência de insuficiência cardíaca congestiva é maior na faixa etária mais avançada e, sobretudo, quando houver cardiopatia prévia.<sup>29, 34, 35</sup>

A dispnéia, queixa relativamente comum na tireotoxicose, pode ser devida não a anormalidades cardiovasculares mas à fraqueza da musculatura esquelética proximal induzida pelo excesso de hormônios tireoidianos, o que acaba por dificultar os movimentos respiratórios nesses pacientes e que é revertida pelo uso de agentes betabloqueadores adrenérgicos.

Alguns pacientes apresentam após longo acometimento tóxico sinais verdadeiros de falência ventricular esquerda, incluindo galope diastólico e congestão pulmonar. Estes tem em sua maioria frequência cardíaca muito elevada por taquicardia sinusal persistente ou mais comumente, fibrilação atrial com alta resposta ventricular. Questiona-se se não estamos diante da já bem conhecida condição chamada "taquimiocardiopatia".<sup>29, 36</sup>

O hipertireoidismo sem dúvida, acelera o aparecimento de sinais de descompensação ventricular em pacientes de faixa etária maior e com doença cardíaca adjacente. As modificações hiperdinâmicas promovidas pela tireotoxicose exigem uma "saúde cardiovascular" que muitos não tem. Reconhecer precocemente e promover medidas que reduzam esse estresse é essencial. As complicações cardiovasculares são a principal causa de morte dos pacientes com mais de 50 anos em tratamento para hipertireoidismo.<sup>37</sup>

Controlar a frequência cardíaca nessa população deve ser objetivo primordial. Mais uma vez os bloqueadores beta adrenérgicos são nossa principal arma. Independente da dose, sempre acima das habituais, deve-se corrigir a frequência a valores próximos dos normais para a faixa etária.<sup>38, 39</sup> O propranolol melhora a frequência cardíaca, os tremores, o cansaço, a fraqueza muscular, a intolerância ao calor e a hiperreflexia. Tal estratégia atinge somente o fator frequência cardíaca, já que como se viu anteriormente, a contratilidade permanece estimulada pela ação direta do hormônio tireoidiano. Assim somente contra-indicações respiratórias restringem o uso dos beta bloqueadores na tireotoxicose. A insuficiência cardíaca não é contra-indicação.<sup>29</sup> Medidas definitivas terapêuticas, como o uso de drogas anti tireoidianas ou iodo 131 poderão ser elaborados em um cenário de equilíbrio clínico promovido pelo uso correto dos beta bloqueadores.<sup>40</sup>

Há uma prevalência aumentada de prolapso de válvula mitral em pacientes portadores de Doença de Graves (41% versus 18% na população- controle), o que, no entanto, não se observa com outras causas de hipertireoidismo. Os mecanismos fisiopatogenéticos que levam ao aumento da incidência entre essas duas condições ainda não foram reconhecidos. Têm sido postuladas causas genéticas, fatores auto-ímenes e aumento da estimulação adrenérgica cardíaca.<sup>41, 43</sup>

## O hipotireoidismo

O hipotireoidismo, que se caracteriza por uma insuficiente produção de hormônios tireoidianos, com maior incidência entre os 30 e 60 anos, acometendo principalmente as mulheres, numa relação de 6:1 e a causa mais comum é a tireoidite auto-imune crônica (Tireoidite de Hashimoto). O hipotireoidismo pode ser classificado, na dependência da localização anatômica de sua causa em primário (causas tireoidiana), secundário (causas hipofisárias) e terciário (causas hipotalâmicas), sendo que os dois últimos são mais raros de serem encontrados.

Estima-se que a incidência de hipotireoidismo chegue a 2% da população geral tendo como regra manifestações clínicas de caráter insidioso, sendo mais ricas quanto mais grave seja o déficit hormonal e o tempo de evolução da doença. São comuns: intolerância ao frio, fraqueza muscular, pele seca e fria, déficit de memória, alterações da personalidade, respiração curta, bradicardia, constipação, edema não compressível (mixedema), rouquidão, dismenorréia, e algumas vezes, insuficiência cardíaca. Os reflexos tendinosos profundos estão lentificados sendo característico o retardo do reflexo aquileu, que se torna bifásico.

## O coração Mixedematoso

O primeiro médico a fazer uma descrição do coração mixedematoso foi Zondek em 1918,<sup>50</sup> descrevendo uma situação de aumento da área cardíaca acompanhada de bradicardia e diminuição da força de contratilidade da fibra cardíaca.<sup>36</sup>

Do ponto de vista histológico, o que se pode observar é a presença de edema miofibrilar com perda das estrias e um leve grau de fibrose intersticial e acúmulo intersticial de mucopolossacarídeos. À microscopia eletrônica observa-se ruptura das mitocôndrias e a presença de inclusões lipídicas. As membranas basais capilares estão espessadas, um tipo de alteração histológica semelhante à observada em pacientes diabéticos.

As alterações hemodinâmicas no hipotireoidismo são opostas àquelas encontradas no hipertireoidismo e caracterizam-se pela redução de cerca de 30% do débito cardíaco, o que se atribui a uma diminuição do efetivo volume circulante e a um aumento da resistência vascular periférica. A extração de oxigênio arterio-venosa é normal, apesar da diminuição do débito cardíaco, o que indica ser essa uma situação adaptativa adequada

à redução do metabolismo e do consumo de oxigênio corpóreo total. Essa redução do consumo total de oxigênio acarreta uma diminuição da produção de eritropoietina, o que levará conseqüentemente a uma menor massa de hemácias e, por conseguinte, a uma diminuição correspondente do volume circulante.

A circulação periférica no hipotireoidismo demonstra elevação da resistência vascular periférica que pode sofrer até 50% de aumento<sup>44,45</sup> e aumento do tempo circulatório devido à redução da velocidade do fluxo sanguíneo, levando a uma redistribuição desse fluxo, com diminuição da perfusão para os tecidos cutâneo-mucosos (pele fria, ressecada), preservando-se o fluxo sanguíneo para o cérebro e os rins.

Há uma elevação dos níveis sanguíneos de norepinefrina, o que parece ser devido a uma liberação aumentada pelo sistema nervoso simpático. Há também uma diminuição do número de receptores beta cardíacos. A redução da sensibilidade adrenérgica explicaria a bradicardia do hipotireoidismo, apesar da elevação dos níveis séricos de catecolaminas.

Um acentuado grau de hipotireoidismo tem que estar presente por, no mínimo, vários meses antes que a sintomatologia cardíaca se manifeste. Inicialmente, o paciente pode se queixar de fadiga, adinamia, perda da memória, sonolência excessiva, intolerância ao frio e bradipsiquismo. Os reflexos tendinosos profundos estão lentificados sendo característico o retardo do reflexo aquileu, que se torna bifásico. As primeiras manifestações cardíacas costumam ser dispnéia aos esforços, cansaço fácil e diminuição da tolerância ao exercício físico. A frequência cardíaca costuma variar entre 70 e 80 batimentos por minuto. Sem tratamento a sintomatologia cardíaca vai se tornando mais proeminente na apresentação clínica com o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva, podendo surgir derrame pleural e pericárdico.

Deve-se ressaltar que os casos de hipotireoidismo decorrentes do tratamento cirúrgico da tireóide ou pelo emprego de radioiodo dificilmente evoluirão com esse padrão de falência hormonal, já que habitualmente nessas condições os pacientes acham-se sob acompanhamento médico e as dosagens periódicas do T4 livre e do TSH plasmático permitem que o seu diagnóstico seja feito precocemente impedindo, desta forma, o desenvolvimento de complicações.

As anormalidades cardíacas são devidas ao estado hemodinâmico de redução de débito cardíaco com diminuição do volume circulante e aumento do tempo circulatório. É excepcional a ocorrência de insuficiência cardíaca congestiva a menos que haja cardiopatia subjacente. A insuficiência cardíaca congestiva, conquanto rara, é atribuída ao prolongamento do relaxamento diastólico, à diminuição da velocidade de contração durante a sístole e ao inotropismo negativo. Além disso, a resistência vascular periférica acha-se muito aumentada e essa elevação da pós-carga pode reduzir ainda mais o débito cardíaco, contribuindo, desta forma, para aumentar o tempo circulatório, elevando a incidência de hipertensão. A resposta hemodinâmica ao exercício físico é normal no hipotireoidismo. Na insuficiência cardíaca congestiva a pressão na artéria pulmonar está aumentada enquanto que no hipotireoidismo é normal indicando, portanto, não haver congestão pulmonar. Essas alterações hemodinâmicas secundárias ao hipotireoidismo são facilmente revertidas pela terapêutica de reposição hormonal.

De importância é salientar aspectos que diferenciam a insuficiência cardíaca congestiva e a cardiopatia mixedematosa. Na disfunção tireoideana temos:

- 1 resposta ao exercício físico normal;
- 2 resposta ao uso do hormônio tireoideano mas não aos diuréticos e digitálicos;
- 3 ausência de congestão pulmonar (não há hipertensão veno capilar);
- 4 presença de conteúdo protéico elevado no líquido pleural e pericárdico e
- 5 redução dos níveis séricos de T4 livre e elevação do TSH plasmático nos casos de hipotireoidismo primário.

Bradicardia sinusal, aumento do intervalo QT e achatamento ou inversão da onda T, associados a baixa voltagem difusa de todos os complexos são as alterações eletrocardiográficas que podem ser observadas em pacientes hipotireoideos. Algumas dessas alterações são decorrentes da presença de derrame pericárdico enquanto que outras são dependentes de distúrbio primário do miocárdio. As arritmias ventriculares são comuns frente as modificações de duração do potencial de ação e do intervalo QT, o que em raros casos pode dar origem a taquicardia ventricular multifocal tipo torsade de pointes. 46 Estas modificações devem-se em parte pela ação regulatória dos canais iônicos celulares dependentes do T3. 47

O ecocardiograma bidimensional demonstra facilmente a presença de derrame pericárdico que também pode mostrar hipertrofia septal, podendo mimetizar a estenose sub-aórtica hipertrófica idiopática, e a terapia de reposição com a L-tiroxina sódica reverte a hipertrofia do septo.

O derrame pericárdico é um dos achados mais freqüentes no hipotireoidismo de longa duração, podendo a sua incidência ser estimada em 30 a 40% de todos os pacientes hipotireoideos. O líquido pericárdico caracteristicamente apresenta elevado teor de proteínas, o que possivelmente é devido ao aumento da permeabilidade capilar que se acha associada ao hipotireoidismo. O seu desenvolvimento é muito insidioso, o que justifica a praticamente inexistência de distúrbios hemodinâmicos por ele provocados. Pulso paradoxal e tamponamento cardíaco são de ocorrência extremamente rara devido à lenta distensão do pericárdio não acarretando elevação da pressão pericárdica. O derrame pericárdico regride após instituição da terapêutica de reposição hormonal num período de tempo variável entre 2 e 12 meses.

A fisiopatogenia da hipertensão arterial associada ao hipotireoidismo não foi totalmente elucidada. É interessante notar que os níveis séricos da renina e aldosterona encontram-se diminuídos nesses pacientes e, assim, a hipertensão secundária ao hipotireoidismo é hiporreninêmica. Têm-se também que há uma redução do volume plasmático e, por conseguinte, o principal fator contribuinte para o desenvolvimento da hipertensão arterial diastólica, que ocorre em 10 a 25% dos pacientes, deva ser um aumento da resistência vascular periférica.<sup>45</sup>

O hipotireoidismo costuma evoluir com aumento dos níveis séricos do colesterol e triglicerídeos. A hipertrigliceridemia associa-se a indução a produção hepática de partículas de LDL-colesterol do tipo pequenas e densas, reconhecidas por sua característica de maior ação aterogênica. Observa-se também uma menor mobilização de ácidos graxos livres. Todos são fatores que fazem do portador de hipotireoidismo um grande candidato ao desenvolvimento da doença aterosclerótica coronariana. Realmente esta é duas vezes mais freqüente na população hipotireoideia que na população geral.<sup>48</sup> Curiosamente, a incidência de angina pectoris e do infarto agudo de miocárdio não se encontra aumentada nesses pacientes, o que parece ser devido à menor demanda de oxigênio exigida pelo miocárdio desses pacientes, o que lhes permite suportar melhor a redução do fluxo sanguíneo coronariano.<sup>49</sup>

Pacientes portadores de insuficiência coronariana e hipotireoidismo deverão ser devidamente estratificados sob a ótica da hemodinâmica invasiva sendo postergado o tratamento de reposição hormonal para um outro momento e, se não houver indicação cirúrgica para o paciente, a presença de doença aterosclerótica coronariana não é motivo impeditivo ao uso da L-tiroxina sódica. Recomenda-se, no entanto, iniciar-se o tratamento com doses menores, em geral,<sup>6, 25</sup> microgramas diários que, preferencialmente, devem ser administrados pela manhã, em jejum e essa dose deverá ser aumentada com intervalos de tempo maiores, de 15 a 21 dias, de modo a restaurarmos progressivamente a normalidade, sem alterações abruptas que possam induzir a um maior consumo de oxigênio. O risco de agravamento de angina ou mesmo de infarto agudo do miocárdio é ínfimo se essa programação terapêutica for empregada e, muitas vezes, poderá ser observada com a melhoria do quadro de hipotireoidismo, uma melhoria também da sintomatologia cardiovascular, o que deve ser atribuído a um maior fluxo coronariano pela desinfiltração mixedematosa das paredes arteriais. Mais importante deve ser o reequilíbrio do consumo de oxigênio com o retorno da ação tireoidiana com queda da resistência vascular periférica.<sup>44</sup> A dose de L-tiroxina deve ser aumentada até o momento em que os níveis de tiroxina (T4) livre encontrem-se dentro da faixa de normalidade e os níveis plasmáticos do hormônio estimulante da tireóide (TSH) estejam abaixo de 10.

### **Cardiopatias influenciando na função tireoidiana**

Várias condições patológicas interferem no metabolismo dos hormônios tireoidianos. Vários trabalhos relatam modificações nas taxas dos hormônios. Após um infarto agudo do miocárdio não complicado as concentrações séricas de T3 sofrem queda de cerca de 20%, com a fração livre atingindo queda de 40% na primeira semana pós o infarto.

Sabe-se da freqüente associação insuficiência cardíaca-hipotireoidismo, havendo mesmo uma relação direta entre a classe funcional e o grau de déficit hormonal. O quanto esse déficit contribui com a piora da função cardíaca nos pacientes com insuficiência cardíaca não se conhece inteiramente. Há estudos em que pacientes com insuficiência cardíaca avançada ao receberem doses de T3 tiveram melhora do débito cardíaco, e queda da resistência vascular periférica, sem o surgimento de isquemia,

arritmia ou outros efeitos deletérios. São no entanto estudos pequenos, promissores mas que não conseguem consagrar o uso rotineiro de T3 no manuseio da insuficiência cardíaca.

Doenças não primariamente ligadas a tireóide podem ao reduzir os níveis séricos de T3, interferir na função cardíaca, pelo mesmo mecanismo presente no hipotireoidismo. Experimentos laboratoriais levando a queda da concentração de T3 demonstraram repercussões semelhantes ao hipotireoidismo experimental, com alteração na resposta contráctil e na expressão dos genes responsivos a T3. Essas foram revertidas com a reposição de T3.<sup>51, 53</sup>

Muitos estudos tem mostrado resultados encorajadores para um maior uso terapêutico de hormônios tireoidianos. Em pós operatório de cirurgia cardíaca com circulação extra corpórea ha transitória queda de T3 total e livre.<sup>8, 54</sup> Estudos pequenos, alguns randomizados, adotando o uso profilático de T3 no pré e pós operatório imediato em pacientes de alto risco, com dose de até 110 µg mostram melhor perfil nos dados hemodinâmicos (débito cardíaco e resistência vascular) além de menor incidência de fibrilação atrial (24 versus 46% no grupo placebo). Nesse estudo não houve impacto na mortalidade. Outro estudo com 213 pacientes não mostrou qualquer diferença na evolução desse mesmo tipo de paciente comparando placebo, T3 ou dopamina. Em todos os ensaios não houve o aparecimento de complicações relacionadas ao uso do T3.<sup>54, 59</sup>

Entusiasmo maior, em face de recentes estudos publicados, é a utilização do T3 em pós operatório de cardiopatias congênitas complexas em crianças. Sabe-se que a queda nos níveis séricos de T3 em crianças submetidas a cirurgias com derivação cardiopulmonar pode atingir mais de 60% e permanecer baixo por toda primeira semana. A reposição de T3 em dois recentes estudos randomizados mostrou-se segura e determinou melhora da performance hemodinâmica dessas crianças.<sup>60</sup>

### **Amiodarona e tireóide**

Tratando-se de um artigo sobre as alterações cardíacas induzidas pelos hormônios tireoidianos, não poderíamos deixar de comentar as alterações tireoidianas induzidas pelo uso de amiodarona, potente droga anti-arrítmica, de uso corriqueiro em nosso meio, e que possui em cada uma de suas moléculas dois átomos de iodo. Além disso, a droga apresenta uma grande similaridade estrutural ao

homônio tireoidiano, o que permite a sua interação com o receptor celular de T3. Segundo estudos realizados com expressivo número de pacientes fazendo uso regular de amiodarona, verificou-se que 5 a 25% apresentavam hipotireoidismo<sup>61</sup> enquanto que 2 a 10% apresentavam hipertireoidismo<sup>62, 63</sup>, o que é atribuído ao conteúdo de iodo da droga. As ações farmacológicas da amiodarona incluem: inibição da monodesiodinização do anel externo do T4, particularmente diminuindo, desse modo, a conversão periférica do T4 em T3. Em indivíduos normais recebendo amiodarona pode-se observar um aumento de T4 sérico e do T3 reverso associados a uma redução dos níveis plasmáticos de T3. Em pacientes com função tireoidiana normal que são tratados com amiodarona há uma queda de 20 a 25% da concentração sérica de T3 que permanece baixa. O TSH e o T4 aumentam, as vezes até acima do normal, e depois caem lentamente.<sup>61</sup> Essas alterações dificultam o diagnóstico preciso da disfunção como hipotireoidismo ou hipertireoidismo.

A maioria dos pacientes que evoluem para hipotireoidismo tem alguma doença tireoidiana pré existente.

Como já vimos, é múltiplo e significativo o conjunto de ações do hormônio tireoidiano sobre a célula miocárdica o que leva a alguns a sugerir ser através de sua interação com o metabolismo hormonal que a amiodarona exerce seu efeito anti arrítmico. Entretanto, contrariando tal teoria esta a demonstração da falta de ação anti arrítmica em drogas que da mesma maneira interferem na conversão extra tireoidiana de T4-T3, como é o caso do ácido iopanóico. Outra evidencia seria o fato da ação eletrofisiológica da amiodarona ocorrer independente de modificações dos níveis séricos dos hormônios tireoidianos.<sup>5, 62</sup>

O uso da amiodarona pode levar a hipertireoidismo. Deve-se suspeitar sempre que houver uma piora do quadro de arritmia, apesar do uso da droga, sendo a confirmação do diagnóstico feita pela dosagem do T4 e T3 que deverão dar valores acima de 20 microgramas e 200 microgramas, respectivamente. São descritas duas formas distintas de hipertireoidismo induzido por amiodarona: tipo 1 e tipo 2. O primeiro decorre da sobrecarga de iodo presente na molécula de amiodarona e é típico de regiões com dieta pobre em iodo e poratores assim de bócio nodular. Já o tipo 2 resultaria de quadro inflamatório provavelmente mediado pela citocina Interleucina 6, que levaria a liberação do T3 e T4 armazenados na glândula.<sup>63</sup> Os pacientes

que desenvolvem o tipo 1, graças a sua capacidade de captação de iodo normal ou aumentada podem ser tratados com radioiodo ou com anti tireoidiano (Propiltiouracil). Os com tipo 2, por seu caráter inflamatório respondem basicamente a corticoideterapia.<sup>63</sup> Em ambas as situações os agentes beta bloqueadores tem importância no controle dos efeitos periféricos do quadro.

Todos os pacientes em uso de amiodarona devem ter seu níveis de TSH séricos dosados a cada dois meses no primeiro ano de tratamento e depois a cada seis meses. Diante de alterações induzidas na função tireoidiana devemos analisar inicialmente a possibilidade de troca do agente antiarritmico, o que pelo seu conhecido valor em pacientes de alto risco, muitas vezes não é aconselhável. Em face de sua natureza lipofílica, a amiodarona produz estoques de iodo no tecido adiposo que podem levar até nove meses para serem totalmente eliminados do organismo.

A dronedarona, um derivado benzofuram como a amiodarona, difere desta por não conter iodo em sua molécula. Estudos comparativos em animais mostram que os efeitos eletrofisiológicos da dronedarona são até mais potentes, sendo seu uso terapêutico futura de grande potencial.<sup>64</sup>

O desenvolvimento de hipotireoidismo em pacientes em que há nítido benefício do uso de amiodarona não implica na suspensão da droga. Trata-se da mesma maneira que os de outras etiologias, repondo-se Tiroxina em doses progressivas até a normalização dos valores hormonais, sem que isso interfira na atividade antiarritmica da amiodarona.

## Conclusões

Como vimos, a disfunção tireoidiana independente de hiper ou hipoatividade, compromete o sistema cardiovascular, o que, além de causar sérios prejuízos à qualidade de vida do paciente, muitas vezes pode acarretar complicações que levem-no ao óbito.

Nos últimos anos muito se tem aprendido sobre a poderosa ação tireoidiana. O desenvolvimento de técnicas mais sensíveis abre a possibilidade da identificação de quadros até então subestimados mas com já reconhecida importância em diversas condições.

É mister, portanto, o reconhecimento precoce dessas disfunções e que seja essa uma atribuição do médico assistente independentemente de sua especialização, já que em nosso meio é comum a auto-referência que pode conduzir o paciente ao consultório de cardiologista, dermatologista, ginecologista etc.

Pensamos no que conhecemos; sabemos o que vemos e aprendemos ao longo de nossas vidas profissionais.

## Referências bibliográficas

- 1 Zondeck H - Das Myxodemherz - Munch Med Wochenschr 1918; 65:1180
- 2 Graves RJ. Newly observed affection of the thyroid gland in females. Lond Med Surg J 1835; 7:517.
- 3 Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. Am J Med 1990;88:631-637.
- 4 Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action in the heart. Am J Med 1990; 88:626-630.
- 5 Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. Circulation 1993; 87:1435-41.
- 6 Klemperer J, Ojamaa K, Klein I. Thyroid hormone therapy in cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis 1996; 38:329-36.
- 7 Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 596-604.
- 8 Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. N Engl J Med 1995;333:1522-1527. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. Life Sci 1982; 30:585-586.
- 9 Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. Life Sci 1982;30:585-586. Everts ME, Verhoeven FA, Bezstarosti K, et al. Uptake of thyroid hormones in neonatal rat cardiac myocytes. Endocrinology 1996; 137:4235-4242.
10. Tsai , M. J. , and O'Maley, B. W. : Molecular Mecanismos of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. Ann Rev. Biochem. 63: 451, 1994.
11. Forfar JC, Muir AL, Sawers SA, Toft AD. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism: evidence for possible reversible cardiomyopathy. N Engl J Med 1982; 307:1165-1170.
12. Walker JD, Crawford FA, Kato S, Spinale FG. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 108:672-679.

13. Davis RJ, Davis FB. Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: Suppl:S16-S23.
14. Buccino, R. A., Spann, J. F., Pool, P. E., and Braunwald, E.: Influence of thyroid state of the intrinsic contractile properties and the energy stores of the myocardium. *J. Clin. Invest.* 46: 1669, 1967.
15. Anderson R. G. G., Nilsson O. R., and Kun J. F.: Beta adrenoreceptor adenonina 3'-5' monophosphate system in human leukocytes before and after treatment of hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol Metabol.* 56: 42, 1993.
16. Stiles G. L., Stadel J. M., DeLean A., and Lefkowitz R. J.: Hypothyroidism modulates beta-adrenergic receptor adenylate cyclase interactions in rat reticulocytes. *J. Clin. Invest.* 68: 1450, 1981.
17. Dayan, C. M. Interpretation of thyroid function tests. *The Lancet* 2001; 357: 619-24.
18. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:51-62.
19. McKenna, T. J. Graves' disease. *The Lancet* 2001; 357: 1793-96.
20. Cacciatori V, Bellavere F, Pezzarossa A, et al. Power spectral analysis of heart rate in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2828-2835.
21. Kiss E, Jakab G, Kraniias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994; 75:245-251.
22. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141:2139-2144.
23. Hoffman I, Lowrey RD - The Electrocardiogram in Thyrotoxicosis - *Am. J. Cardiol.* 1960; 8:893
24. Olshausen, K., Bischoll, S., Kahaly, G., et al. Cardiac arrhythmias and heart rate in hyperthyroidism. *Am. J. Cardiol.* 63: 930, 1989.
25. Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? *Arch Intern Med* 1996; 156:2221-2224.
26. Forfar JC, Miller HC, Toft AD. Occult thyrotoxicosis: a reversible cause of "idiopathic" atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1979; 44:9-12.
- 27- Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988; 19:15-18.
28. Klein, I, Ojamaa, K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *NEJM* 2001, Vol 344, 07: 501-09.
29. Klein I, Ojamaa K. Thyrotoxicosis and the heart. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:51-62.
30. Nordyke RA, Gilbert FI Jr, Harada ASM. Graves' disease: influence of age on clinical findings. *Arch Intern Med* 1988; 148:626-631.
31. Sandler G, Wilson GM. The nature and prognosis of heart disease in thyrotoxicosis: a review of 150 patients treated with I<sup>131</sup>I. *QJM* 1959; 28:347-369.
32. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. *Am J Med* 1982; 72:903-906.
33. Toft A. D. Subclinical hyperthyroidism. *NEJM* 2001, Vol 345, 07: 512-16.
34. Mintz G, Pizzarello R, Klein I. Enhanced left ventricular diastolic function in hyperthyroidism: noninvasive assessment and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:146-150.
35. Graettinger JS, Muenster JJ, Selverstone IA, Campbell JA. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. *J Clin Invest* 1959; 38:1316-1327.
36. Magner J, Clark W, Allenby P. Congestive heart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis. *West J Med* 1988;110:759-760.
37. Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard MC, Betteridge J, Boyle P. Mortality after the treatment of hyperthyroidism with radioactive iodine. *N Engl J Med* 1998; 338:712-718.
38. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long-term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1028-1033.
39. Levey GS, Klein I. Catecholamine-thyroid hormone interactions and the cardiovascular manifestations of hyperthyroidism. *Am J Med* 1990; 88:642-646.
40. Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994; 121: 281-288.
41. Channick BJ, Adlin EV, Marks AD et al. - Hyperthyroidism and Mitral-Valve Prolapse - *N.Engl. J. Med.* 1981; 305:497.
42. Devereaux RB, Kramer-Fox R, Kligfield P - Mitral Valve Prolapse: causes, clinical manifestations and management - *Ann. Intern Med* - 1989; 111:305.
43. Noah M. S., Sulimani R. A., Famuyiwa F. O., et al.: Prolapse of Mitral Valve i Hyperthyroid Patients in Saudi Arabia. *Int. J. Cardiol.* 19: 217, 1988.
44. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996; 6:505-512.
45. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 777-82.
46. Fredlund BO, Olsson SB. Long QT interval and ventricular tachycardia of "torsade de pointe" type in hypothyroidism. *Acta Med Scand* 1983; 213:231-235.
47. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kvl.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999; 140:3170-3176.

48. Steinberg A. D. , : Myxedema and coronary artery disease - a comparative autopsy study. *Ann. Inter. Med.* 68: 338, 1968.
49. Berman DA - Cardiovascular Complications of Myxedema - *Lancet* 1960; 1:30.
50. Zondeck H - Das Myxodemherz - *Munch Med Wochenschr* 1918; 65:1180.
51. Hamilton MA, Stevenson LW, Luu M, Walden JA. Altered hormone metabolism in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:91-95.
52. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone treatment of congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81:490-491.
53. Hamilton MA, Stevenson LW, Fonarow GC, et al. Safety and hemodynamic effects of intravenous triiodothyronine in advanced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 81:443-447.
54. Holland FW II, Brown PS Jr, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome." *Ann Thorac Surg* 1991; 52:46-50.
55. 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; 87:509-515.
56. Cimochowski GE, Harostock MD, Foldes PJ. Minimal operative mortality in patients undergoing coronary artery bypass with significant left ventricular dysfunction by maximization of metabolic and mechanical support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:655-666.
57. Klemperer JD, Klein IL, Ojamaa K, et al. Triiodothyronine therapy lowers the incidence of atrial fibrillation after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1323-1329.
58. Mullis-Janson SL, Argenziano M, Corwin S, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:1128-1134.
59. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 1996; 275:687-692.
60. Chowdhury D, Parnell V, Ojamaa K, Boxer R, Cooper R, Klein I. Usefulness of triiodothyronine (T3) treatment after surgery for complex congenital heart disease in infants and children. *Am J Cardiol* 1999; 84:1107-1109.
61. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
62. Wiersinga WM. Amiodarone and the thyroid: In: Weetmen AP, Grossman A, eds. *Pharmacotherapeutics of the thyroid gland*. Vol. 128 of *Handbook of experimental pharmacology*. Berlin, Germany: Springer-Verlag, 1997: 225-87.
63. Bartalena L, Brogioni S, Grasso L, Bogazzi F, Burelli A, Martino E. Treatment of amiodarone-induced thyrotoxicosis, a difficult challenge: results of a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2930-2933.
64. Sun W, Jonnalagedda S.M.S., Singh B.N.: Electrophysiological effects of Dronedarone (SR33589), a noniodinated benzofuran derivative, in the rabbit heart. *Circulation* 1999; 100: 2276.