

# Hipertireoidismo associado a bloqueio atrioventricular total (BAVT) e lesão hepatocelular

## *Hyperthyroidism associated with atrioventricular block and hepatocellular injury*

Esthefânia Garcia de Almeida <sup>1\*</sup>; Maria de Fátima Borges<sup>2</sup>

### RESUMO

O hipertireoidismo é uma doença associada a importante morbidade, atribuível tanto à patologia em si quanto ao seu tratamento. Essa entidade pode cursar com arritmias cardíacas (geralmente taquiarritmias) e lesão em diferentes órgãos. Em setembro de 2015 foi atendida no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro, paciente apresentando manifestações raras de hipertireoidismo, como bloqueio atrioventricular total e alteração de transaminases hepáticas (marcadores de lesão hepatocelular). O objetivo deste artigo é alertar os profissionais de saúde quanto a essa forma de apresentação do hipertireoidismo, que também poderia ser causada por medicamentos em uso.

**Palavras-chave:** Hipertireoidismo; Arritmias Cardíacas; Hepatite; Bloqueio Atrioventricular.

### ABSTRACT

Hyperthyroidism is a disease with significant morbidity. And the alterations may come from both illness and drug treatment previously prescribed. Such disease can cause cardiac arrhythmias (most commonly tachyarrhythmias) and many organs injuries. In September of 2015, a patient was brought to the Hospital of the Triângulo Mineiro Federal University, showing rare features of hyperthyroidism such as atrioventricular block and hepatocellular injury. The aim of this paper is to alert health professionals about the possible occurrence of such features, that could also have been caused by the drugs prescribed.

**Keywords:** Hyperthyroidism; Arrhythmias; Cardiac; Hepatitis; Atrioventricular Block.

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Médica. Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Médico. Médico Residente em Endocrinologia e Metabologia na Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UBERABA - Minas Gerais - Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UFTM, Médica. Doutora em Endocrinologia e Metabologia. Professora Titular do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Triângulo Mineiro - UBERABA - Minas Gerais - Brasil.

### Instituição:

Universidade Federal do Triângulo Mineiro – UFTM, Departamento de Clínica Médica

### \* Autor Correspondente:

Esthefânia Garcia de Almeida  
E-mail: esthefaniaga@gmail.com

Recebido em: 25/07/2018.

Aprovado em: 01/01/2020.

## INTRODUÇÃO

A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo e responde por 60 a 80% dos casos.<sup>1</sup> Ela decorre da síntese de autoanticorpos contra o receptor de tireotrofina (TRAB). Esse anticorpo se liga ao receptor de tireotrofina (TSH), promovendo o crescimento e aumento da vascularização da tireoide, com o aumento da síntese e liberação de hormônios.<sup>1</sup>

Seu diagnóstico é predominantemente clínico. Portanto, uma vez que o paciente apresente hipertireoidismo primário, bócio e exoftalmia (que confirma a natureza auto-imune da condição), não é necessária a dosagem dos anticorpos.<sup>2</sup>

Dentre as complicações constam arritmias e hepatite, em decorrência da ação de hormônios tireoidianos em tecidos periféricos.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

Os agentes antitireoidianos como Metimazol e Propiltiuracil, agem inibindo a síntese de hormônios pela tireoide mediante a interferência na organificação do iodo e no acoplamento das iodotirosinas.<sup>7</sup> São muito efetivos para o controle do hipertireoidismo durante o uso, mas a doença pode remitir em 40% dos casos após a interrupção. Além disso, estão associados a efeitos colaterais graves, como vasculites, hepatite e agranulocitose.<sup>1, 2</sup>

Ainda, cabe salientar que o Propranolol, beta-bloqueador usado em especial no início do tratamento, para manejo dos sintomas de ativação adrenérgica como a taquicardia, pode descompensar quadros de bradiarritmia pré-existentis.<sup>1</sup>

Face ao exposto, apresentamos neste artigo um caso raro de hipertireoidismo mal controlado que evoluiu com bloqueio ventricular total (BAVT) e hepatite, bem como uma possível abordagem terapêutica em benefício de pacientes com diagnósticos similares.

## RELATO DO CASO

O presente relato foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Triângulo Mineiro sob parecer de número 2.723.735 e conta com a permissão da paciente para revisão do seu prontuário médico e publicação dos dados em revista científica firmada no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Trata-se de RLS, sexo feminino, 20 anos, solteira, estudante, natural de Jaguaré (ES), procedente de Sacramento (MG), com diagnóstico de hipertireoidismo. Em 31/07/2015, com um quadro de palidez cutâneo mucosa, náuseas e tontura, a paciente evoluiu com síncope sendo levada ao Pronto Socorro de Sacramento, onde, no eletrocardiograma, foi constatada a presença de BAVT. Prontamente foram aplicadas Atropina e Dobutamina. Na sequência, a paciente foi transferida para o Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Triângulo Mineiro.

Durante a admissão no referido hospital, mostrou-se confusa, com agitação psicomotora e hemodinamicamente instável, o que levou à opção por implante de marcapasso transvenoso provisório. Em seguida, evoluiu com rebaixamento do nível de consciência e dessaturação do oxigênio. Foi submetida à intubação orotraqueal e encaminhada para a UTI coronariana, onde, após 24 horas, retornou ao ritmo sinusal, resultando na retirada do marcapasso e da droga vasoativa.

Quanto a antecedentes mórbidos, seus acompanhantes informaram diagnóstico de hipertireoidismo desde janeiro/2015 e uso irregular de Tapazol 40mg/dia e

Propranolol, já que, quando não tomava a medicação em um dia, ingeria dose dobrada no dia seguinte.

Ao exame físico, RLS encontrava-se em mau estado geral, hipocorada (+2/+4), acianótica, anictérica, febril (37,8°C), desidratada (+1/+4), com hipoperfusão periférica e exoftalmia bilateral. Ainda, sedada e entubada, apresentava pupilas midriáticas bilateralmente e pouco fotorreagentes. Peso: 62 Kg, Altura: 1.68 m. IMC: 21,96 Kg/m<sup>2</sup>.

A tireoide estava aumentada difusamente, com consistência fibroelástica e presença de sopro cervical anterior. Ausculta pulmonar e avaliação abdominal encontravam-se normais. O aparelho cardiovascular apresentava ritmo cardíaco irregular, bulhas normofonéticas e sem sopros. Frequência cardíaca=25bpm, pressão arterial: 100 x 50 mmHg. Não foi observado mixedema ou empastamento de panturrilhas.

Exames laboratoriais realizados quando da admissão: Transaminase Glutâmico-Oxalacética (TGO): 1430,9 mg/dl, Transaminase Glutâmico-Pirúvica (TGP): 935,9 mg/dl, Ureia: 25,6mg/dl, Creatinina 0,4mg/dl, Lactato 2,72 mmol/L, Hormônio Tireoestimulante (TSH): 0,005mUI/L (valor de referência 0,27 a 4,2 mUI/L), Tiroxina (T4) livre: 5,10ng/dl (0,93 a 1,7 ng/dL), Anti-Tireoperoxidase (Anti-TPO): 210,2 UI/mL (Valor de referência: <35), Anti-Tireoglobulina: 22,28 UI/mL (Valor de referência < 116), Proteína C Reativa (PCR): 4,2 mg/dL, Tempo de tromboplastina total ativada: 33", Tempo de Atividade de Protrombina: 43%, Hemoglobina: 10,9 g/dl, Hematócrito 32,7%, Leucócitos: 11000/mm<sup>3</sup> sem desvio à esquerda, Plaquetas: 167000/mm<sup>3</sup>. Em 03/08/19, foram solicitadas Fosfatase Alcalina: 211,60 (Valor de referência 32 a 104) e Gama GT 52,10 (Valor de referência <40), que não foram consideradas significativas frente à alteração das transaminases hepáticas. Sorologias: negativas, urocultura: com crescimento bacteriano.

Tais exames caracterizaram alteração de função tireoidiana, anti-tireoperoxidase e transaminases hepáticas elevadas, aumento de lactato e PCR e crescimento bacteriano, o que sugeriu sepse.

Paciente foi transferida para a UTI coronariana, sedada e em ventilação mecânica, em uso de Ampicilina e Sulbactam e Hidrocortisona 100mg de 8 em 8 horas. Optado por suspensão e não introdução de quaisquer drogas anti-tireoideanas em virtude da hepatite vigente e potencial hepatotóxico da medicação (embora a hepatite de padrão colestático seja mais tipicamente associada ao Tapazol, poderia se apresentar também com lesão hepatocelular, conforme descrito na discussão do caso).

Em 05/08/2015, paciente apresentou fibrilação atrial aguda. Foram administrados 300 mg de Amiodarona endovenosa em bolus + Amiodarona em bomba de infusão contínua para manutenção. Dada piora progressiva de TSH e T4 livre (Tabela 1), foram iniciados Propranolol 20 mg de 8 em 8 horas e Tapazol 30 mg por dia, na tentativa de melhorar a função tireoidiana para, então, realizar a suspensão de Amiodarona, conduta preconizada para tireotoxicose induzida por Amiodarona.

Em 08/08/2015 paciente apresentou Edema Agudo de Pulmão, sendo proposta hipótese de taquicardiomiopatia e descompensação tireoideana secundária a Amiodarona, em piora progressiva, como evidenciado em T4L de 06/08/2015, após sua introdução. Houve melhora em 10/08/2015, após suspensão da droga, conduta tomada como medida de urgência, após discussão do caso com equipe da UTI (vide Tabela 1). O ecocardiograma trazia uma fração de

**Tabela 1.** Evolução das transaminases hepáticas e da função tireoidiana durante a internação.

	01/08/2015	02/08/2015	03/08/2015	04/08/2015	06/08/2015	10/08/2015	16/08/2015
TGO	1430,9	2611,9	859,3	95,10	31	38,5	10,4
TGP	935,9	1484	1437,1	608	268	85,3	22,5
TSH	0,005	0,005					
T4 LIVRE	5,1	4,99	3,95	2,81	4,61	2,56	1,12

ejeção de 59%, com insuficiência mitral discreta, aumento discreto de ventrículo esquerdo. Função renal normal. O controle da frequência cardíaca foi mantido por meio de betabloqueador.

Nesse momento, foi realizado ajuste de Tapazol para 40mg por dia, Propranolol 40mg a cada 8 horas e Hidrocortisona 50 mg de 12 em 12 horas. Após bradicardia considerável, foi suspenso o betabloqueador e reduzida a dose de Tapazol para 20mg por dia.

No 14º dia após intubação orotraqueal, foi recomendada realização de traqueostomia. Porém, diante de toda a história clínica (edema agudo de pulmão associado ao uso de Amiodarona e consequente aumento do T4L, na sua introdução em 05/08/2015, conforme apresentando em Tabela 1), foi optado por evitar radioiodoterapia e indicada tireoidectomia total como tratamento definitivo do hipertireoidismo e traqueostomia no mesmo tempo cirúrgico. O tratamento clínico com antitireoidianos foi desconsiderado devido à má adesão prévia ao mesmo.

Paciente evoluiu com hipoparatiroidismo pós-cirúrgico (Tabela 2), momento em que foi iniciada suplementação com 2 gramas de cálcio elementar por meio de carbonato de cálcio divididos em 4 doses diárias e Calcitriol 0,5 mcg por dia, bem como reposição de hormônio tireoideano na dose de 100 microgramas e redução progressiva da dose de corticoide, até sua suspensão. Foi efetuado o desmame da ventilação mecânica e a paciente, transferida da UTI para a enfermaria.

Concluídos os cuidados clínicos, RLS recebeu alta hospitalar em 04/09/2015 com encaminhamento ambulatorial em uso de: Levotiroxina 100 mcg uma vez ao dia, em jejum, Calcitriol 0,25 mcg a cada 12 horas e Carbonato de cálcio 1000mg a cada 6 horas. O anátomo-patológico evidenciou, à microscopia, em produto de tireoidectomia total, bócio difuso hiperplásico.

## DISCUSSÃO

Diante de uma paciente com história de hipertireoidismo não controlado, secundário a doença de Graves, em vistas de clínica e presença de auto-anticorpos, em tratamento conservador e admitida com BAVT e lesão hepatocelular, além de infecção de foco urinário, devemos analisar etiologias prováveis para todo o quadro apresentado.<sup>2</sup>

Quanto à possível etiologia do BAVT, devido uso irregular do betabloqueador, embora documentado que tal classe possa causar bradiarritmias, geralmente estas estão relacionadas à intensificação de quadros pré-existentes. Portanto, o manejo desta medicação deve ser cauteloso quando o paciente é portador de bloqueio atrioventricular de 1º grau.<sup>1, 3</sup> Independente de ser um quadro raro, a tireotoxicose pode levar a um bloqueio avançado do nó atrioventricular (AV), a partir de várias causas possíveis, como: processo inflamatório auto-imune intersticial no nó AV (em especial em casos de doença de Graves), efeito direto do hormônio sobre suas células ou hipervagotonia decorrente do hipertireoidismo.<sup>5</sup>

Sobre a etiologia da hepatite não colestática em portador de tireotoxicose, sabemos que pode ser multifatorial.<sup>6,7</sup> Dessa forma, a paciente apresentava três situações que poderiam desencadear essa condição. O Metimazol é um derivado imidazólico da tioureia, cuja meia vida é de 6h e apresenta eliminação renal. Segundo a maioria dos registros, seu uso pode levar a um quadro de hepatotoxicidade de padrão colestático.<sup>8,9,10</sup> Cabe salientar, que estudos recentes afirmam que esse medicamento pode causar também hepatite por lesão hepatocelular, que se daria em especial devido a formação de metabólitos reativos e toxicidade imunomediada.<sup>10</sup> Lembrando que a lesão hepática causada por tais fármacos é dose dependente e geralmente se dá nos primeiros três meses de uso.<sup>1,8,10</sup> Outra possível etiologia para o quadro hepático seria o próprio hipertireoidismo. Segundo estudo transversal japonês, 76,7% dos pacientes com Graves avaliados apresentaram alteração de transaminases.<sup>6</sup> Outro estudo, Iraniano, observou alteração nos níveis da TGP em pacientes com a doença (52,1 +/- 6,97) em comparação com o grupo controle (25,6 +/- 3,9).<sup>7</sup> A fisiopatologia da hepatite em pacientes com hipertireoidismo poderia ser causada por isquemia após vasodilatação periférica ou ação direta hormonal sobre os hepatócitos.<sup>6,7</sup>

Resaltamos que na literatura há relato de hepatite auto-imune em até 10% dos casos de pacientes com Graves.<sup>6,7</sup> Nesses casos, o quadro normalmente cursa sem icterícia e normaliza após instituído tratamento.

Por fim, podemos considerar o quadro associado de infecção urinária como uma terceira etiologia, visto que, um dos sinais da sepse é a disfunção hepática caracterizada por alteração de coagulograma.<sup>11</sup> Frente ao quadro infeccioso

**Tabela 2.** Evolução de PTH, cálcio total e tiroxina livre após tireoidectomia total.

	17/08/15	24H após cirurgia	24/08/15	27/08/2015
Cálcio	9,312	6,94	8,71	8,9
Paratormônio	18,83	3,13	6,64	11,31
T4 Livre	1,39	1,27	1,09	1,46

do trato urinário, foi iniciada a antibioticoterapia conforme manejo adequado de sepse.<sup>11</sup>

Ressaltamos que em decorrência da má adesão ao tratamento do hipertireoidismo com Tapazol e Propranolol pela paciente, foi indicada a tireoidectomia, de acordo com indicação relativa.<sup>2</sup>

## CONCLUSÃO

Embora numa primeira análise a condição dessa paciente sugerisse o efeito adverso das medicações em uso como causa, durante o tratamento foi comprovada a possibilidade do quadro clínico estar associado à tireotoxicose. Reiteramos que, no decorrer da internação foi reintroduzido o Metimazol sem efeitos adversos, e, após o tratamento definitivo com tireoidectomia, paciente não apresentou novas intercorrências e segue em acompanhamento ambulatorial.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dora, JM, Scheffel, RS, Maia, AL. Doença de Graves. In: Bandeira F, Graf H, Griz L, Faria M, Lazaretti-Castro M, Mancini, M. Endocrinologia e Diabetes. 3ed. Rio de Janeiro. Medbook ed., 1096p, 2015.
- Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Arch Endocrinol Metab. 2013 Apr;57(3):205-32. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-27302013000300006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302013000300006)>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Sideris S, Benetos G, Gatzoulis K, Tousoulis D, Kallikazaros I. Atrioventricular conduction disturbances in hyperthyroidism. Hosp Chron 2014;9(4):275-79. Disponível em: <<https://library.calstate.edu/sanfrancisco/ebSCO/record?id=a9h-98792796>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Bhuyan AK, Sarma D, Saikia UK, Choudhury BK. Grave's Disease with severe hepatic dysfunction: a diagnostic and therapeutic challenge. Case Rep Med. 2014 Sep; 2014:1-5. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4181898/>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Bannay RA, Husain A, Khalaf S. Complete Heart Block in Thyrotoxicosis, Is It a Manifestation of Thyroid Storm? A Case Report and Review of the Literature. Case Rep Endocrinol. 2012 Jul; article ID 318398, 3 pages. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/journals/crie/2012/318398/cta/>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Kubota S, Amino N, Matsumoto Y, Ikeda N, Morita S, Kudo T, et al. Serial Changes in Liver Function Tests in Patients with Thyrotoxicosis Induced by Graves' Disease and Painless Thyroiditis. Thyroid. 2008 Mar;18(3):283-7. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18001177>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Madani SH, Far ZR, Jalilian N, Zare ME, Zadeh FS. Evaluate the liver function in hyperthyroidism patients. J Paramed Sci. 2014;5(2):75-8. Disponível em: <<http://journals.sbm.ac.ir/jps/article/viewFile/5921/5105>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Wang MT, Lee WJ, Huang TY, Chu CL, Hsieh CH. Antithyroid drug-related hepatotoxicity in hyperthyroidism patients: a population-based cohort study. Br J Clin Pharmacol. 2014 Sep;78(3):619-29. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25279406>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Mikhail NE. Methimazole-induced cholestatic jaundice. South Med J 2004 Feb; 97(2):178-82. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14982270>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Woeber KA. Methimazole-induced hepatotoxicity. Endocr Pract 2002 May-Jun;8(3):222-4. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12467281>>. Acesso em: 31 jul. 2018.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. Crit Care Med 2013 Feb;41(2):580-637. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23353941>>. Acesso em: 31 jul. 2018.