

ADMAR MORAES DE SOUZA

O CORAÇÃO NO HIPERTIREOIDISMO

Estudo clínico, eletro e ecocardiográfico antes e após o tratamento.

Tese apresentada na conclusão do Curso
de Pós-Graduação em Cardiologia,
nível de Mestrado, da Universidade
Federal do Paraná.

CURITIBA

1 9 8 4

ORIENTADOR

Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha

Aos meus pais, minha gratidão.

À Helena, esposa querida,
pela compreensão e
inestimáveis incentivos recebidos.

Às minhas filhas, Renata e Fernanda,
motivo de permanente estímulo,
pelos momentos que lhes faltei.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Leinig Pereira da Cunha, mestre e amigo, pelo valioso auxílio na feitura desta tese e pela inestimável ajuda à minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. Gastão Pereira da Cunha, Coordenador do Mestrado em Cardiologia da Universidade Federal do Paraná, pelos incentivos e ensinamentos recebidos.

Ao Prof. Dr. Edgard D'Avila Niclewicz, Responsável pela Especialidade de Endocrinologia e Metabologia, pela orientação e cuidadosa avaliação deste trabalho.

Ao Dr. Hans Graf e Dra. Rosana Bento Radominski, pela anuência ao estudo de seus pacientes.

Ao Prof. Dr. Henrique Koehler, pela cuidadosa análise estatística procedida.

Ao Prof. Dr. Flávio Suplicy de Lacerda Júnior, pelo auxílio na interpretação dos eletrocardiogramas.

Ao Prof. Dr. Lêdo de La Fayette Martins Maciel, Chefe do Serviço de Medicina Nuclear, pela concessão do Laboratório.

Ao Dr. Luiz Carlos Woellner, Dra. Vivian Mara Côrtes Camargo, Dr. Renato José Ramos, Srta. Lea Regina Welter e Sra. Clotilde Sara Acosta de Steffano, pela feitura dos exames laboratoriais.

Aos Profs. Dr. Ricardo Pasquini e Dr. Paulo Franco de Oliveira, Chefes do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, no período de execução deste trabalho, pelo valioso apoio concedido.

Ao Prof. Dr. Paulo Roberto Cruz Marquetti, pela execução dos diapositivos para apresentação deste trabalho.

À Dra. Elisa Hacbarth, pelo esmero na realização dos gráficos.

À Srta. Suzana Guimarães Castilho, Chefe da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde, pela revisão das referências bibliográficas, bem assim pelo empenho em obter, junto com suas colaboradoras, as publicações consultadas.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida e pelo auxílio material à execução desta pesquisa.

À Sra. Alice Gaspari Castelan, pelo excelente trabalho de datilografia.

Í N D I C E

INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODO	6
RESULTADOS	
Grupo I: Pacientes hipertireóides pré-tratamento	15
Grupo II-A: Pacientes com melhora pós-tratamento	18
Grupo II-B: Pacientes sem melhora após tratamento	28
Tabela I	30
DISCUSSÃO	
Avaliação clínica	35
Eletrocardiograma	39
Ecocardiograma	42
CONCLUSÕES	51
RESUMO	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59

INTRODUÇÃO

A tireotoxicose pode ser definida como uma condição clínica devida a concentrações excessivas de hormônios tireoideanos circulantes e teciduais, em consequência de doenças de várias etiologias. Quando este excesso de hormônios tireoideanos se deve à hiperfunção da tireóide, denomina-se hipertireoidismo. Contudo, situações existem, como nas tireoidites, em que os hormônios tireoideanos podem estar aumentados na circulação, sem que haja hiperfunção da tireóide¹. Dentro do hipertireoidismo as entidades mais comuns são o bôcio difuso tóxico (Doença de Graves-Basedow), o bôcio uninodular tóxico e o bôcio multinodular tóxico².

A primeira descrição de hipertireoidismo foi provavelmente feita por Coindet, que em 1821 descreveu um paciente com esse quadro, após administração de iodo. Pouco tempo mais tarde, Parry (1825) relatou o quadro clínico clássico atualmente conhecido por Doença de Graves, o qual foi descrito pelo próprio Graves apenas em 1835, seguido por Von Basedow em 1840².

As manifestações cardiovasculares como um dos componentes primários da tireotoxicose foram referidas em 1825 por Parry. Dentre estas manifestações evidenciam-se as palpitações, taquicardia, dispnéia, hipertensão sistólica, hiperatividade do precórdio, bulhas hiperfonéticas, presença de terceira bulha e sopros funcionais³.

Têm sido bem documentadas as manifestações metabólicas e hemodinâmicas da tireotoxicose. No homem, o débito cardíaco, a frequência cardíaca, e a pressão sanguínea sistêmica estão elevadas, enquanto se acham reduzidas a resistência vascular periférica e a diferença arteriovenosa de oxigênio. Estes achados têm sido atribuídos, em parte, a alterações na circulação periférica; entretanto, podem decorrer, também, do efeito cronotrópico e inotrópico positivo do hormônio tireoideano sobre o coração⁴.

A simples presença das manifestações cardiovasculares descritas anteriormente não estabelece, porém, o diagnóstico de cardiopatia ti-

reotóxica. Esta entidade caracteriza-se pelo quadro de tireotoxicose associada à fibrilação atrial, cardiomegalia ou insuficiência cardíaca. Na grande maioria das vezes, a disfunção endócrina coexiste com outros tipos de cardiopatia, e atua basicamente como fator precipitante ou agravante dos distúrbios circulatórios³.

Ainda hoje é discutido se a tireotoxicose constitui, por si só, um fator causal de doença cardíaca. Shapiro e col.⁵, relataram três casos de insuficiência cardíaca congestiva em tireotoxicose neonatal e mais recentemente, Forfar⁶ sugeriu que o hipertireoidismo cursasse com uma cardiomiopatia reversível. Com estas evidências, atualmente, Braunwald e Willians⁷ sugerem que a tireotoxicose pode ser fator causal de insuficiência cardíaca.

Estudos anatômicos do miocárdio poderiam proporcionar algum discernimento dentro dos mecanismos fisiopatológicos básicos do desempenho cardíaco na tireotoxicose. Saphir⁸ revisou os achados anatomopatológicos descritos em pacientes falecidos com hiperfunção da tireóide, durante o período de 1899 a 1942, e concluiu que "... não ocorrem mudanças consistentes no tecido miocárdico de pacientes que morreram com hipertireoidismo". Por outro lado, vários autores⁹⁻¹¹ relataram casos descritos como cardiopatia tireotóxica, com evidência de comprometimento miocárdico. Foram referidas pequenas áreas de necrose da fibra muscular, fibrose intersticial, infiltração leucocitária polimorfonuclear perivascular, degeneração gordurosa, lesões de miocardite serosa com degeneração fibroblástica, tumefação e dissociação das fibras miocárdicas⁹⁻¹¹. Estas observações, contudo, não foram constantes e também não são características da tireotoxicose. Laranja¹² acredita que a insuficiência cardíaca determinada pelo hipertireoidismo não pode ser explicada por lesões anatômicas do miocárdio e deve ser atribuída a fadiga muscular, provavelmente determinada pelo trabalho excessivo, representado pela taquicardia de longa duração. Schlesinger e Benchimol⁹, lembram que a ausência de lesões morfológicas características no coração dos hipertireóideos não permite a-

fastar definitivamente o comprometimento cardíaco, uma vez que alterações metabólicas das fibras podem afetar a integridade funcional do miocárdio. Reconhecem, porém, que a forma pura de cardiopatia tireotóxica é excepcional e que a grande maioria dos pacientes hipertireóideos com insuficiência cardíaca apresentam evidências de cardiopatias associadas de outra natureza.

Em relação à ultra-estrutura, Smitherman e col.¹³ haviam demonstrado notáveis mudanças no miocárdio de coelhos tireotóxicos, incluindo desorganização no arranjo dos filamentos de actina e miosina, e dilatação do retículo sarcoplasmático. Tais achados seriam responsáveis pela diminuição da contratilidade dos músculos papilares destes corações, sugerindo que as alterações ocorridas podiam ser representadas por manifestações tóxicas do hormônio da espécie suscetível. Por outro lado, mais recentemente, têm havido evidências¹⁴⁻¹⁸ de que uma das mais importantes ações do hormônio tireoideano no coração é regular a composição da isoenzima miosina ventricular. Em coelhos tratados com hormônio exógeno, uma isoenzima miosina com alta atividade ATPase, a qual é normalmente apenas um componente menor, tornou-se a forma predominante de isoenzima¹⁴⁻¹⁸. Já que a velocidade de contração nos músculos cardíacos e esqueléticos está intimamente relacionada à atividade ATPase da miosina¹⁹, estas alterações poderiam produzir um aumento na contratilidade do miocárdio.

Através de métodos complementares, vários autores têm estudado as alterações do aparelho cardiovascular na tireotoxicose. Wong e col.²⁰ estudando eletrocardiograma de pacientes tireotóxicos, notaram alteração na amplitude dos complexos QRS, atribuídas ao estado funcional da tireóide. O desempenho cardíaco na tireotoxicose foi avaliado pela fonocardiografia, através dos intervalos de tempo sistólico; vários autores^{21,22} concluíram que a contratilidade estava aumentada.

Com o advento da Ecocardiografia, por ser este um método simples e não invasivo, tornou-se possível um estudo comparativo bastante

preciso da estrutura cardíaca e da função ventricular esquerda, em indivíduos com tireotoxicose pré e pós-tratamento. Alguns autores^{23,24}, já avaliaram a função ventricular esquerda em hipertireóideos utilizando este método e concluíram que o tamanho do ventrículo esquerdo era normal mas a contratilidade apresentava-se aumentada, porém, estes estudos foram feitos em um número reduzido de pacientes.

No presente estudo, objetivamos fazer uma análise prospectiva da influência do hipertireoidismo e seu tratamento no aparelho cardiovascular, através de minuciosa avaliação clínica, radiológica e eletrocardiográfica, e, em particular, as variações da função ventricular esquerda analisadas pelo ecocardiograma de modo M.

MATERIAL E MÉTODO

Num período de dois anos, compreendido entre janeiro de 1981 e dezembro de 1982, foram selecionados 57 pacientes consecutivos com diagnóstico clínico e laboratorial de hipertireoidismo, sendo 55 com bôcio difuso tóxico, 1 com bôcio uninodular tóxico e 1 com bôcio multinodular tóxico. Foram estudados prospectivamente através de exame clínico, ecocardiografia de modo M, eletrocardiografia e exames laboratoriais, na admissão e após 6 meses de tratamento; antes do tratamento foram realizados testes ergométricos e radiografias de tórax. Todos os estudos foram feitos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Os critérios para a inclusão foram: 1) diagnóstico clínico-laboratorial de hipertireoidismo: palpitações, taquicardia, hiperatividade do precórdio, tremor de extremidades, pele quente, emagrecimento, nervosismo, agitação, ritmo intestinal aumentado, polifagia, com níveis de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4) e captação da tireóide aumentados; 2) autorização prévia do paciente; 3) limite máximo de idade: 50 anos; 4) ausência de cardiopatia valvar, congênita, hipertensiva, isquêmica, ou qualquer outra patologia associada; 5) ausência de gravidez; 6) ausência de tratamento prévio recente. A idade média foi de 29,8 anos, com extremos de 17 e 46 anos, compreendendo 52 mulheres e 5 homens. Dos 57 indivíduos, 37 (65%) tornaram-se eutireóideos, 13 (23%) permaneceram hipertireóideos no segundo controle e 7 (12%) tiveram apenas o primeiro controle, perdendo-se o seu seguimento.

Os pacientes receberam tratamentos diversos, incluindo propiltiuracil, metimazol, iodo radioativo, correção cirúrgica e beta-bloqueadores. Aqueles que receberam beta-bloqueadores tiveram suspensão do mesmo 3 dias antes do exame controle, tempo descrito como suficiente para eliminação dos efeitos desta droga²⁵.

A análise foi feita dividindo os pacientes em 3 grupos distintos:

Grupo I: Análise de todos os estudos pré-tratamento, na vigência do hiper-

tireoidismo (n=57 pacientes).

Grupo II-A: Análise comparativa pré e pós-tratamento dos 37 pacientes que tornaram-se eutireóideos. Foram considerados eutireóideos os pacientes que apresentaram níveis de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4) e hormônio estimulante da tireóide (TSH) normais para o método utilizado, assim como o desaparecimento da clínica de hipertireoidismo.

Grupo II-B: Análise comparativa pré e pós-tratamento dos 13 pacientes que permaneceram hipertireóideos.

AValiação CLÍNICA:

No exame clínico foi dada maior ênfase aos seguintes dados: a) Início dos sintomas atuais e início da doença; b) pressão arterial, pulso e frequência cardíaca após 5 minutos de repouso absoluto em decúbito dorsal; c) peso; d) exame da tireóide; e) exame do precórdio.

ECOCARDIOGRAFIA:

Os estudos por ecocardiografia de modo M foram realizados pré-tratamento e após 6 meses da instituição da terapêutica (figura 1.). Os ecocardiogramas foram obtidos com um Ecocardiógrafo Ekoline 21A (SKI), usando um transdutor de 2,25 MHz, e foram registrados em papel fotossensível com uma velocidade de 25 e 100 mm/s. Os estudos foram feitos com o paciente em decúbito semi-lateral esquerdo. As medidas ecocardiográficas foram feitas seguindo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia²⁶:

Valva Mitral: Avaliada a amplitude D-E onde D foi o ponto de separação dos folhetos e E o ponto de excursão máxima do folheto anterior.

Aorta: Foi medida incluindo os ecos da parede anterior e excluindo os da parede posterior da raiz aórtica, em incidência que permitisse a visualização das cúspides da valva aórtica. A medida era feita ao nível do início do complexo QRS do eletrocardiograma (ECG) obtido simultaneamente.

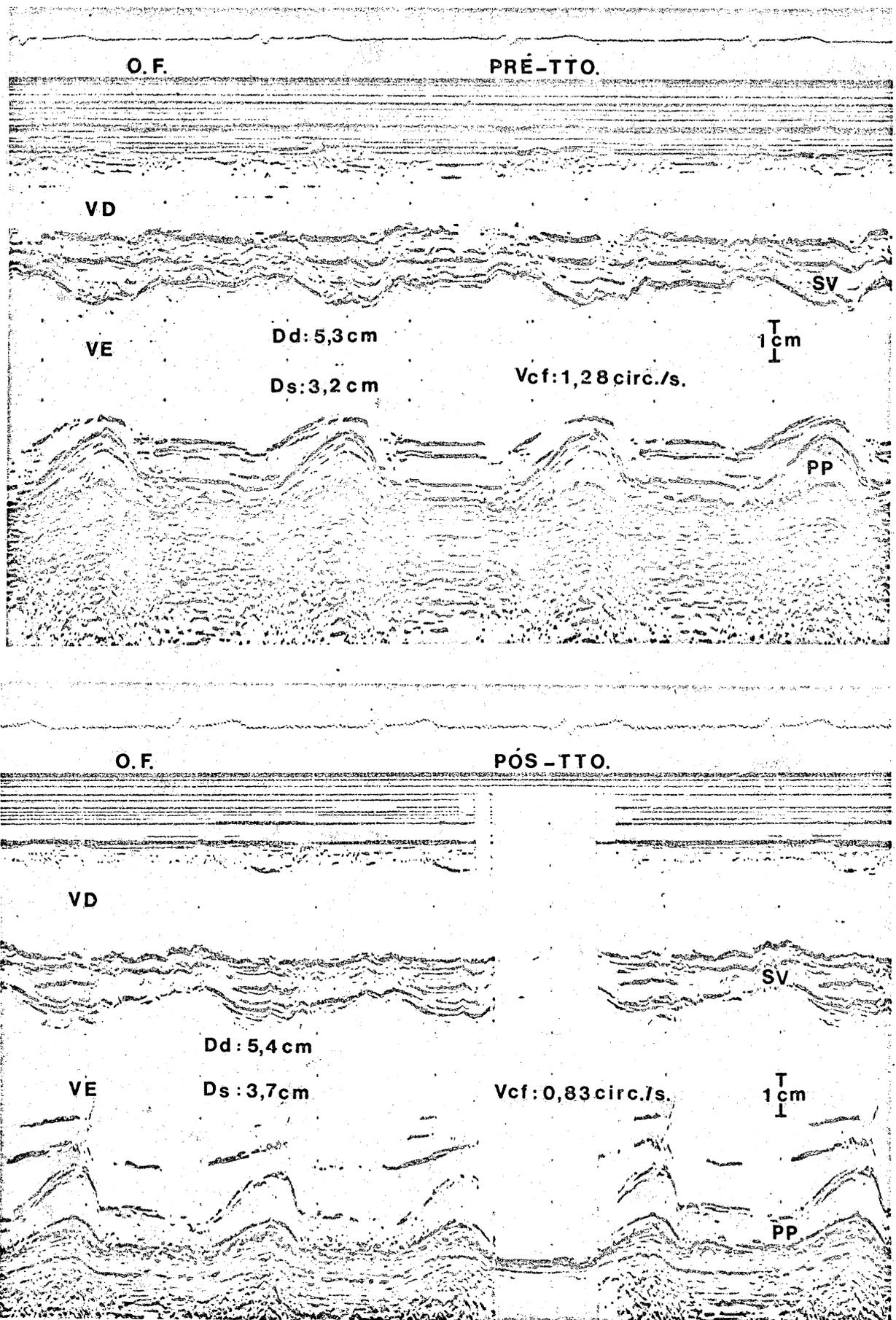


FIGURA 1 - Ecocardiogramas de paciente hipertireóideo, sexo masculino, 27 anos, pré e pós-tratamento (PRÉ-TTO. e PÓS-TTO., respectivamente). Mostra-se o ventrículo esquerdo (VE) com as dimensões diastólicas (Dd) semelhantes, porém, com aumento na dimensão sistólica (Ds) e diminuição da velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras (Vcf) após a terapêutica. VD = ventrículo direito; SV = septo ventricular; PP = parede posterior.

A abertura das cúspides aórticas foi medida no início da sístole.

Átrio Esquerdo: A dimensão do átrio esquerdo foi medida no fim da sístole ventricular, incluindo a espessura da parede posterior da aorta.

Cavidade Ventricular Direita: Medida do lado direito do septo ventricular ao endocárdio da parede anterior do ventrículo direito, em um plano que passava pelo ventrículo esquerdo, ao nível das cordas tendíneas. As medidas foram feitas no início do complexo QRS do ECG.

Septo Ventricular e Parede Posterior do Ventrículo Esquerdo: As medidas de excursão e espessura diastólica foram realizadas no início do complexo QRS, com boa visualização da superfície endocárdica destas paredes. A espessura sistólica foi identificada como espessura máxima.

Dimensão Diastólica do Ventrículo Esquerdo: Foi medida a cavidade ao nível das cordas tendíneas da valva mitral, sendo a diástole final estimada pelo início do complexo QRS, do endocárdio do septo ventricular ao endocárdio da parede posterior.

Dimensão Sistólica do Ventrículo Esquerdo: Foi medida no pico do movimento posterior do septo ventricular até o endocárdio da parede posterior.

Tempo de Ejeção: O tempo de ejeção ventricular esquerda foi definido como o tempo medido do pico do complexo QRS à excursão máxima da parede posterior do ventrículo esquerdo, diminuindo-se 50 msec. pelo período de pré-ejeção²⁷.

Estas medidas foram efetuadas em 3 ciclos cardíacos consecutivos, com exceção de duas pacientes que tinham fibrilação atrial e ritmo de átrio esquerdo, nas quais foram medidos 5 ciclos cardíacos consecutivos, e em seguida obtida média aritmética correspondente.

Com estas medidas, os seguintes parâmetros foram estudados:

1) Espessamento Sistólico Percentual do Septo Ventricular: % Δ SV. Foi calculado pela fórmula:

$$\% \Delta SV = [(SVs - SVd) / SVd] \times 100$$
, onde SVs e SVd são, respectivamente as espessuras sistólica e diastólica do septo ventricular.

2) Espessamento Sistólico Percentual da Parede Posterior: $\% \Delta PP$. Este parâmetro foi calculado de acordo com a seguinte fórmula:

$\% \Delta PP = [(PPs - PPd) / PPd] \times 100$, onde PPs e PPd são respectivamente, espessura sistólica e diastólica da parede posterior do ventrículo esquerdo.

3) Encurtamento Percentual do Ventrículo Esquerdo: $\% \Delta D$. Foi obtido de acordo com a fórmula:

$\% \Delta D = [(VEd - VEs) / VEd] \times 100$, onde VEd e VEs são, respectivamente, dimensões diastólica e sistólica do ventrículo esquerdo.

4) Volumes do Ventrículo Esquerdo²⁸:

a) Volume Diastólico (V.D.) = VEd^3

b) Volume Sistólico (V.S.) = VEs^3

c) Volume de Ejeção = V.D. - V.S.

5) Índice de Ejeção = Volume de Ejeção / Superfície Corporal.

6) Fração de Ejeção = (V.D. - V.S.) / V.D.

7) Débito Cardíaco = Volume de Ejeção x Frequência Cardíaca.

8) Velocidade Média de Encurtamento Circunferencial das Fibras (Vcf) = $(VEd - VEs) / (VEd \times \text{Tempo de Ejeção})$.

9) Velocidade da Parede Posterior:

a) Velocidade Média = Excursão da Parede Posterior / Tempo de Ejeção.

b) Velocidade normalizada =

Excursão da Parede Posterior / $(VEd \times \text{Tempo de Ejeção})$.

10) Massa do Ventrículo Esquerdo:

a) Massa V.E. = $[(VEd + SVd + PPd)^3 - VEd^3] \times 1,05$, (Feigenbaum)²⁹.

b) Massa V.E. = $1,04 \times [(VEd + SVd + PPd)^3 - VEd^3] - 13,6g$, (Devereux).

Nesta fórmula de Devereux, excluíram-se os ecos endocárdicos septal direito e esquerdo na medida da espessura do septo e excluíram-se os ecos endocárdicos da parede posterior para medir a espessura da parede posterior. Os ecos endocárdicos septal esquerdo e endocárdico da parede posterior foram incluídos na medida da dimensão diastólica do ventrículo es-

querdo³⁰.

ELETROCARDIOGRAMA:

Foi obtido eletrocardiograma convencional em todos os pacientes pré e pós-tratamento. Foram examinados a frequência cardíaca, ritmo e os seguintes índices para avaliar a sobrecarga ventricular esquerda:

a) Índice de Sokolow-Lyon³¹ (amplitude das ondas S em V₁ + R em V₅ ou V₆).

Num mesmo paciente, quando a maior R pré-tratamento era em V₅, no eletrocardiograma subsequente também foi medida em V₅. Foram considerados portadores de sobrecarga ventricular esquerda aqueles que apresentavam índice de Sokolow-Lyon maior que 35 mm. b) Índice do somatório da maior onda R com a maior onda S nas derivações precordiais³², seguindo sempre as mesmas derivações no ECG subsequente. Para este índice somatório maior que 45 mm foi considerado indicativo de sobrecarga ventricular esquerda.

CICLOERGOMETRIA:

Foram executados testes cicloergométricos em 43 pacientes, pré-tratamento, a fim de se avaliar o comportamento do ECG no esforço e a capacidade funcional no hipertireoidismo, assim como para detecção de eventual cardiopatia coronária associada. Não foi possível realizar o teste cicloergométrico em todos os pacientes em decorrência de problemas de ordem técnica no equipamento utilizado (Cicloergômetro Elema-Schölander A-B). O teste era intermitente, com etapas de 3 minutos e progressão de carga de 30 em 30 watts. As derivações utilizadas foram V₅, aVF e D₃.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX:

Realizou-se radiografia de tórax pré-tratamento em incidências pôstero-anterior e perfil esquerdo com esôfago contrastado, com o objetivo de avaliação das câmaras cardíacas. O índice cãrdio-torãcico foi determinado rotineiramente³³.

EXAMES LABORATORIAIS:

Foram realizados pré-tratamento as dosagens de triiodotironina (T_3), tiroxina (T_4), colesterol, triglicérides e glicose no sangue; hemograma, cintilografia e captação da tireóide. No segundo controle foram dosados T_3 , T_4 e TSH. O TSH foi realizado para avaliarmos se o paciente havia se tornado hipotireóideo. As dosagens de T_3 e T_4 , foram realizadas por radioimunoensaio (SPAC T_3 RIA Test Kit e SPAC T_4 RIA Test Kit, Mallinckrodt Immunoassay Systems), assim como as determinações de TSH (RIA - mat TSH, Bik-Mallinckrodt). Para estes métodos, os valores normais de T_3 variam de 65 a 220 ng/dl, T_4 de 3,8 a 12,2 ug/dl e TSH até 6,5 uIU/ml.

ANÁLISE ESTATÍSTICA:

As análises estatísticas foram feitas usando o teste T de Student para dados pareados. Para as variáveis de interesse no estudo foi determinado o coeficiente de correlação de Pearson³⁴. As análises foram feitas utilizando o pacote estatístico S.P.S.S. (STATISTICAL PACKAGE FOR THE SOCIAL SCIENCES)³⁵ em computador DEC-10 SYSTEM da Universidade Federal do Paraná.

RESULTADOS

GRUPO I : PACIENTES HIPERTIREÓIDEOS PRÉ-TRATAMENTO

Este grupo foi composto pelos 57 pacientes avaliados no presente estudo. A frequência cardíaca após cinco minutos de repouso era $104,40 \pm 15,75$ (média \pm desvio padrão) batimentos por minuto (bpm), a pressão arterial sistólica, $136,84 \pm 16,81$ mmHg e a diastólica $73,40 \pm 9,79$ mmHg. A média do tempo de início da doença foi referido como 2,38 anos com um tempo mínimo de 1 mês e máximo de 12 anos. O peso médio correspondia a $53,51 \pm 7,10$ Kg. Quinze pacientes (26%) apresentaram sopro sistólico na tireóide. No precórdio, 27 pacientes (47%) apresentaram sopro sistólico tipo ejeção de pequena intensidade, localizado no 2º e 3º espaços intercostais esquerdos, na região para-esternal, sem irradiação.

ECOCARDIOGRAMA:

Função Cardíaca Global: As medidas das dimensões internas do ventrículo esquerdo foram normais, tendo como média na diástole $4,61 \pm 0,50$ cm e na sístole $2,88 \pm 0,43$ cm. O encurtamento percentual do ventrículo esquerdo (% Δ D) correspondia a $37,54 \pm 5,53\%$. A média do volume ventricular esquerdo alcançava $101,84 \pm 30,95$ ml na diástole e $25,59 \pm 10,89$ ml na sístole, com um volume de ejeção de $76,25 \pm 23,47$ ml. O índice de ejeção média $51,30 \pm 17,34$ ml/m² e a fração de ejeção $75,20 \pm 6,80\%$. O débito cardíaco era $7,86 \pm 2,52$ litros/min.. A velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras alcançava $1,43 \pm 0,34$ circunferências/seg..

Função Cardíaca Regional: A espessura do septo ventricular era $0,83 \pm 0,15$ cm na diástole, com um espessamento sistólico percentual de $47,93 \pm 19,70\%$. A espessura da parede posterior média $0,77 \pm 0,12$ cm na diástole,

com um espessamento sistólico percentual de $76,50 \pm 28,20\%$. A velocidade média da parede posterior correspondia a $4,05 \pm 1,13$ cm/seg. e a velocidade normalizada, $0,88 \pm 0,26$ seg.⁻¹.

Massa do Ventrículo Esquerdo: A massa do ventrículo esquerdo calculada pela fórmula do Feigenbaum era $151,12 \pm 34,25$ gramas e de Devereux de $112,85 \pm 31,01$ gramas.

Tempo de Ejeção: O tempo de ejeção médio calculado foi de $0,27 \pm 0,04$ seg...

ELETROCARDIOGRAMA:

Registrou-se no ECG ritmo sinusal, com exceção de 3 pacientes; dois mostraram ritmo de fibrilação atrial, sendo um de ocorrência paroxística e um apresentava ritmo de átrio esquerdo. A frequência cardíaca média era $104,40 \pm 15,75$ bpm, sendo que 28 (49%) apresentaram taquicardia sinusal (frequência cardíaca acima de 100 bpm).

Dos 57 pacientes, sete (12%) apresentaram no ECG sobrecarga ventricular esquerda. O Índice de Sokolow-Lyon estava maior que 35 mm em seis pacientes, com uma média geral de $23,99 \pm 9,20$ mm. A média do Índice do somatório da maior onda R com maior S nas derivações precordiais era $31,04 \pm 9,84$ mm. Para este índice, seis pacientes apresentaram-no maior que 45 mm sugerindo, assim, sobrecarga ventricular esquerda. Então, cinco pacientes tiveram este diagnóstico pelos dois índices, e dois pacientes apresentavam sobrecarga ventricular esquerda no ECG por apenas um dos índices.

CICLOERGOMETRIA:

O teste cicloergométrico pôde ser realizado em 43 pacientes, que apresentaram resposta cronotrópica acentuada, atingindo a frequência cardíaca máxima com cargas baixas. Não houve alterações do segmento ST, onda T e nem ocorrência de dor precordial ou arritmias durante o teste. Vinte e dois pacientes (51%) foram incluídos na classe funcional II, 12 pacientes (28%) na classe funcional III e 9 (21%) na classe I. A frequência cardíaca média após a primeira carga (30 watts) foi de 145,20 bpm.

RADIOGRAFIA DE TÓRAX:

Nas radiografias de tórax em incidências pósterio-anterior e perfil esquerdo com esôfago contrastado, a área cardíaca e a circulação pulmonar estavam normais em todos os pacientes.

EXAMES LABORATORIAIS:

As dosagens de triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) estavam aumentadas, sendo que a média de triiodotironina era $395,89 \pm 114,85$ ng/dl e tiroxina de $22,30 \pm 7,84$ ug/dl.

A cintilografia de tireóide mostrou distribuição homogênea do traçador radioativo em 55 pacientes, nódulo único em um e multinodular em outro paciente. A captação de tireóide em 2 e 24 horas estava aumentada em todos os pacientes.

O hemograma e as dosagens de colesterol, triglicerídeos e glicose no sangue estavam dentro dos limites da normalidade.

GRUPO II-A: PACIENTES COM MELHORA PÓS-TRATAMENTO

Entre os 37 pacientes que se tornaram eutireóideos após o tratamento, havia 32 mulheres e 5 homens, com idade variando de 17 a 46 anos, com média de 31,5 anos. A frequência cardíaca em repouso no estado hipertireóideo alcançava $102,29 \pm 15,14$ bpm e no estado eutireóideo $77,78 \pm 9,49$ bpm ($p < 0,001$). A pressão arterial sistólica média, antes do tratamento, $137,56 \pm 16,89$ mmHg e após a terapêutica $128,10 \pm 15,78$ mmHg ($p < 0,001$); a diastólica, $73,62 \pm 8,74$ mmHg pré-tratamento e $79,08 \pm 7,96$ mmHg pós-tratamento ($p < 0,01$), enquanto que a pressão de pulso era $63,94 \pm 18,57$ mmHg antes da terapêutica e $49,02 \pm 13,39$ mmHg após terapêutica ($p < 0,001$) (Fig. 2). A média do tempo de início da doença foi referido como 2,00 anos com um tempo mínimo de 1 mês e máximo de 10 anos. O peso correspondia a $54,35 \pm 7,20$ Kg pré-tratamento e $58,13 \pm 8,52$ Kg pós-tratamento ($p < 0,001$).

Oito pacientes (21%) apresentavam sopro sistólico na tireóide antes do tratamento; apesar da melhora clínica e laboratorial, este achado desapareceu apenas em 3 pacientes (37%) após os seis meses de observação. No precórdio, 19 pacientes (51%) apresentavam, antes do tratamento, sopro sistólico de pequena intensidade localizado no 2º e 3º espaços intercostais esquerdos, região para-esternal, sem irradiação. Destes, houve desaparecimento do sopro em 9 pacientes (42%) quando se tornaram eutireóideos, após seis meses de tratamento.

FUNÇÃO TIREOIDEANA:

Todos os pacientes tinham valores normais de triiodotironina e tiroxina após o tratamento. A média das dosagens de triiodotironina (T_3) era $369,97 \pm 108,00$ ng/dl pré-tratamento e $159,59 \pm 40,81$ ng/dl pós-tra-

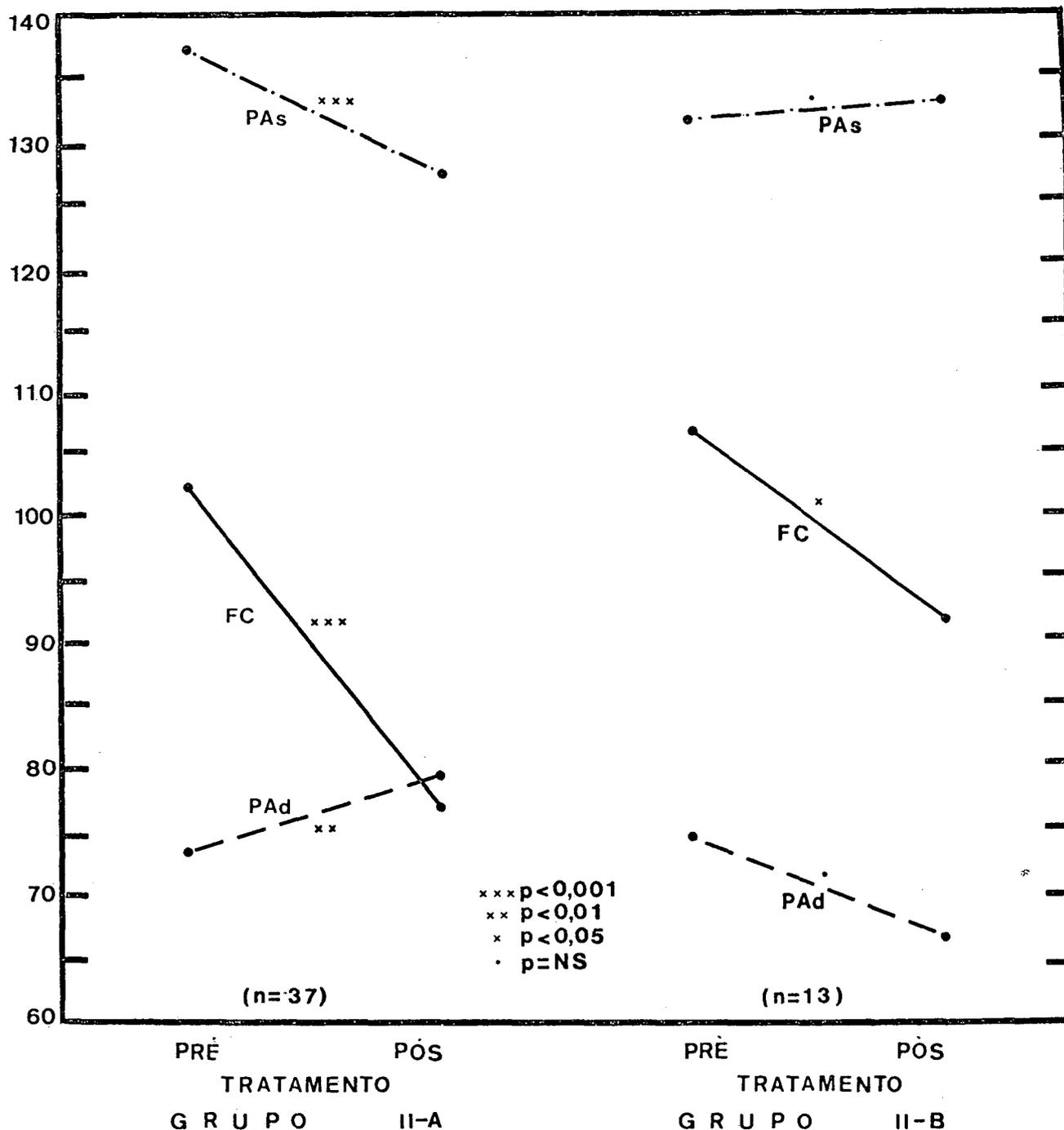


FIGURA 2 - Efeito do tratamento do hipertireoidismo na pressão arterial sistólica (PAs) e diastólica (PAd), e na frequência cardíaca (FC). Os valores representados, são as médias obtidas nos pacientes dos grupos II-A (melhora pós-tratamento) e II-B (sem melhora após tratamento). A variação da pressão arterial é expressa em mmHg e a frequência cardíaca em batimentos por minuto. NS = diferença não significativa; n = número de pacientes.

tamento ($p < 0,001$). A tiroxina (T_4) tinha como média antes do tratamento $19,93 \pm 6,67$ ug/dl e após a terapêutica $7,83 \pm 3,01$ ug/dl ($p < 0,001$).

ECOCARDIOGRAMA:

Função Cardíaca Global: A dimensão interna do ventrículo esquerdo na diástole, antes do tratamento, correspondia a $4,62 \pm 0,51$ cm, sendo $4,70 \pm 0,51$ cm após a terapêutica ($p = NS$). Esta dimensão na sístole alcançava $2,90 \pm 0,45$ cm no estado hipertireóideo e aumentou significativamente após a terapêutica (Figura 1), passando a $3,04 \pm 0,48$ cm ($p < 0,05$) (Fig. 3). O encurtamento percentual do ventrículo esquerdo ($\% \Delta D$) média, antes da terapêutica, $37,18 \pm 5,97\%$ e após o tratamento $35,35 \pm 5,56\%$ ($p = NS$). A média do volume diastólico do ventrículo esquerdo era $102,21 \pm 31,96$ ml pré-tratamento e $108,09 \pm 37,17$ ml pós-tratamento ($p = NS$) e do volume sistólico, no estado hipertireóideo $26,21 \pm 11,87$ ml e no segundo controle $30,34 \pm 15,27$ ml ($p < 0,05$). O volume de ejeção era $76,00 \pm 23,97$ ml pré-terapêutica e $77,75 \pm 24,47$ ml após o tratamento ($p = NS$). O índice de ejeção era $51,14 \pm 18,26$ ml/m² antes do tratamento e $49,03 \pm 15,05$ ml/m² no segundo controle ($p = NS$). A fração de ejeção pré-tratamento era $74,71 \pm 7,50\%$ e, após o tratamento $72,68 \pm 6,70\%$ ($p = NS$). O débito cardíaco no estado hipertireóideo era $7,75 \pm 2,83$ litros/min. e quando o paciente tornou-se eutireóideo, $6,00 \pm 1,83$ litros/min. ($p < 0,001$) (Fig. 4). A velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras do ventrículo esquerdo, antes do tratamento, atingia $1,38 \pm 0,32$ circunferências/seg. e quando no estado eutireóideo, $1,06 \pm 0,26$ circunferências/seg. ($p < 0,001$) (Fig.5). Este índice não teve correlação significativa com os níveis de triiodotironina: $p=NS$, com o coeficiente de correlação (r) de $0,15$ antes do tratamento e $0,04$ após a terapêutica.

Função Cardíaca Regional: A espessura diastólica do septo ventricular média

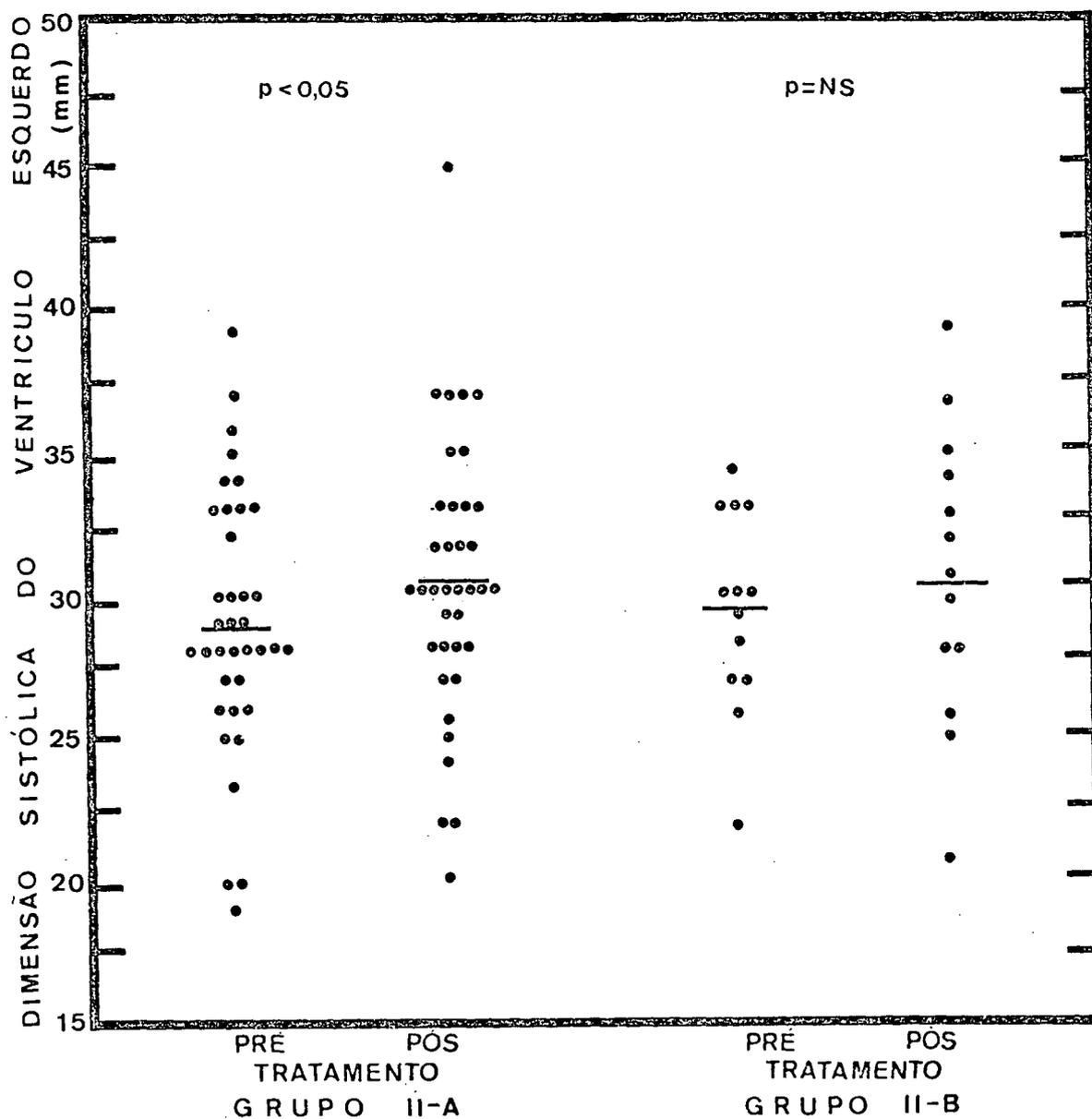


FIGURA 3 - Dimensões do ventrículo esquerdo ao final da sístole, nos ecocardiogramas pré e pós-tratamento dos grupos II-A (melhora pós-tratamento) e II-B (sem melhora após tratamento). Notar que houve aumento significativo da dimensão sistólica após a terapêutica no grupo II-A.

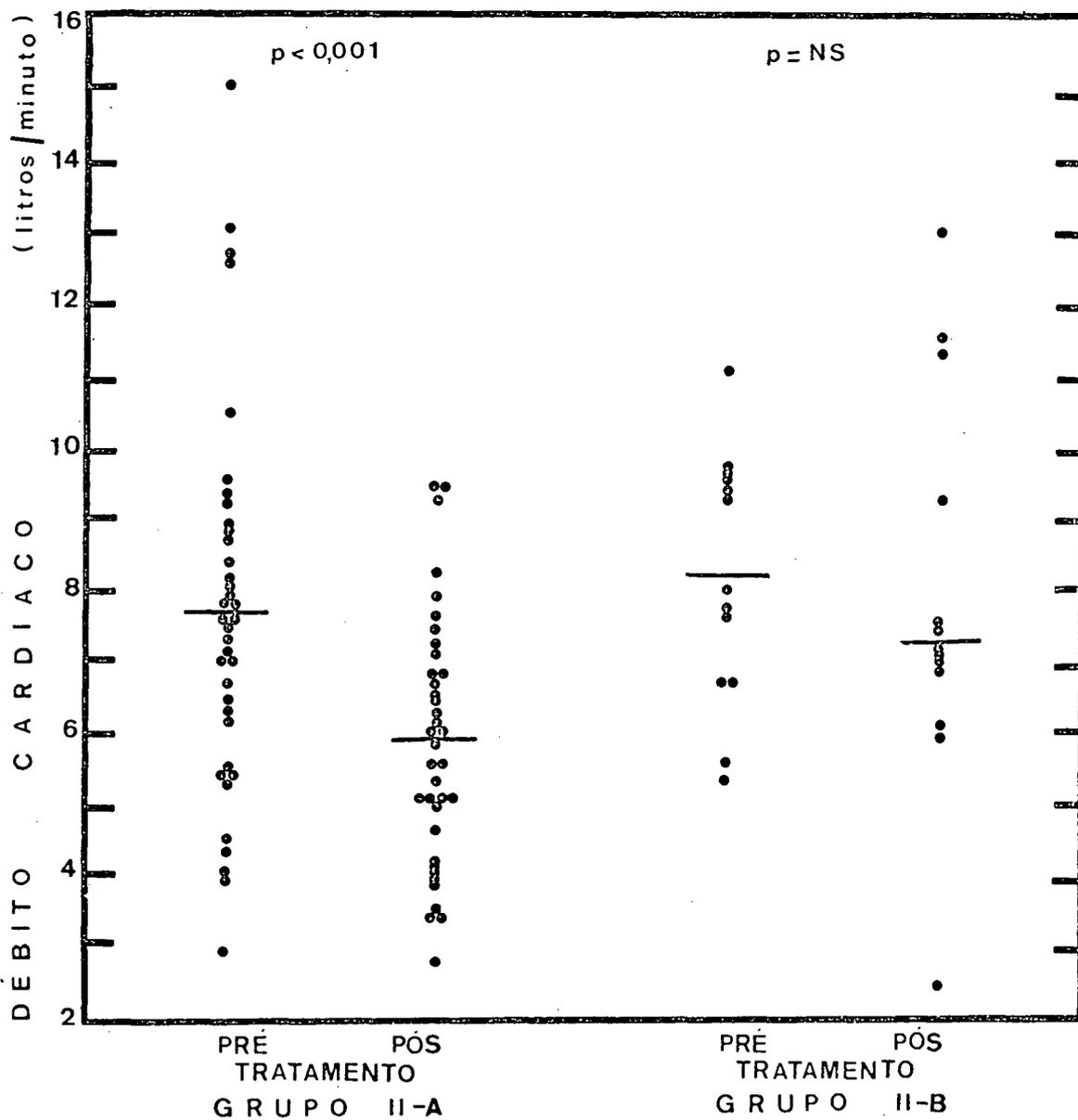


FIGURA 4 - Efeito do tratamento do hipertireoidismo no débito cardíaco. Houve diminuição quando os pacientes normalizaram a função tireoideana (grupo II-A), enquanto que no grupo II-B (sem melhora após tratamento) a diferença não foi significativa ($p = NS$).

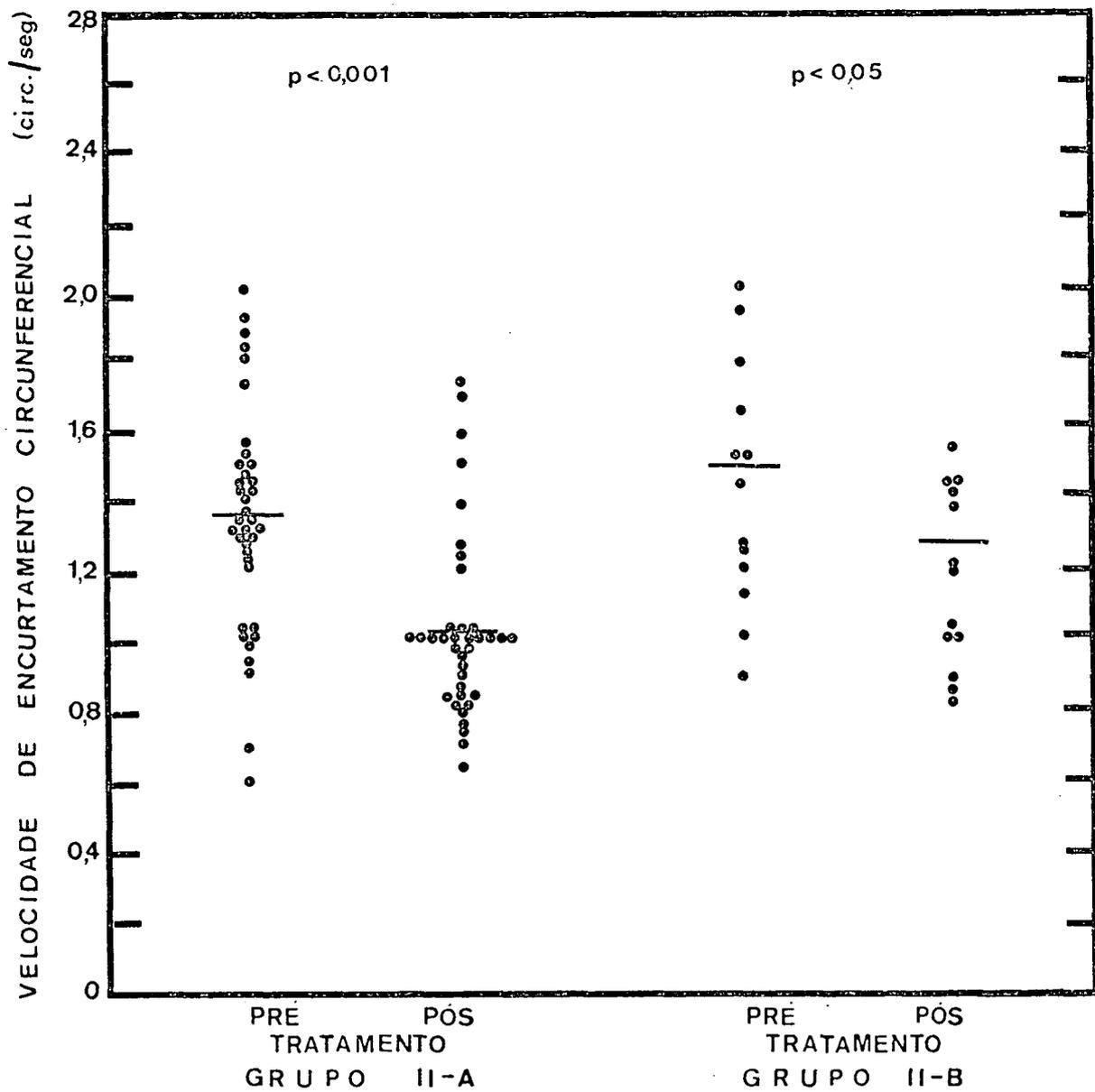


FIGURA 5 - Efeito da terapêutica do hipertireoidismo na velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras (Vcf). Notar a diminuição mais pronunciada no grupo II-A (melhora pós-tratamento) do que no grupo II-B (sem melhora após tratamento).

0,83 \pm 0,15 cm antes da terapêutica e após o tratamento 0,84 \pm 0,16 cm (p = NS), com um espessamento sistólico percentual de 44,91 \pm 18,84% pré-tratamento e 42,05 \pm 21,08% pós-tratamento (p = NS). A espessura diastólica da parede posterior no estado hipertireóideo alcançava 0,78 \pm 0,13 cm e no segundo controle 0,75 \pm 0,14 cm (p = NS), com um espessamento sistólico percentual antes do tratamento de 77,62 \pm 31,88% e após a terapêutica de 74,59 \pm 24,43% (p = NS). A velocidade média da parede posterior correspondia 3,97 \pm 1,03 cm/seg. no estado hipertireóideo e 3,00 \pm 0,72 cm/seg. no estado eutireóideo (p < 0,001) (Fig.6) e a velocidade normalizada de 0,86 \pm 0,22 seg.⁻¹ pré-tratamento e 0,64 \pm 0,16 seg.⁻¹ pós-tratamento (p < 0,001) (Fig.7).

Massa do Ventrículo Esquerdo: A massa do ventrículo esquerdo calculada pela fórmula de Feigenbaum atingia 153,96 \pm 37,46 gramas antes do tratamento e 155,42 \pm 40,61 gramas após o tratamento (p = NS), e pela fórmula de Devereux correspondia a 116,60 \pm 33,87 gramas pré-tratamento e 115,49 \pm 36,12 gramas após tratamento. Foi estudada a correlação da massa ventricular esquerda, pré e pós-tratamento, com a pressão arterial sistólica na ocasião do exame e com o tempo estimado de início da doença, não se notando valores significativos em nenhuma correlação: p = NS e coeficiente de correlação (r) variando de 0,07 a 0,31 para as diversas variáveis.

Tempo de Ejeção: O tempo de ejeção médio calculado alcançava 0,27 \pm 0,04 seg. antes do tratamento e 0,34 \pm 0,04 seg. após a terapêutica (p < 0,001) (Fig. 8).

ELETROCARDIOGRAMA:

Entre estes 37 pacientes estavam os dois que apresentavam fibrilação atrial quando com tireotoxicose, tendo ambos retornado ao ritmo

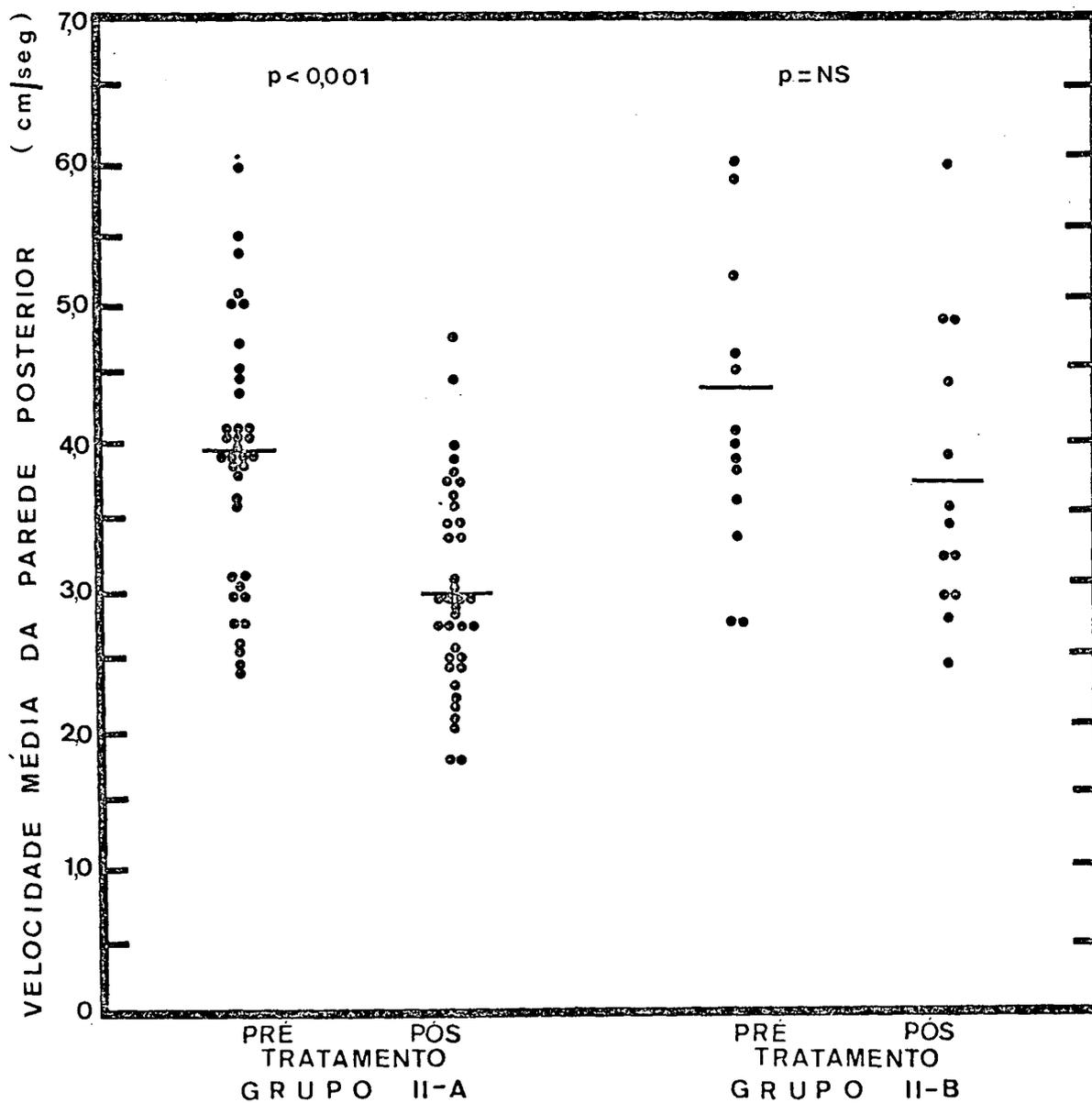


FIGURA 6 - Efeito do tratamento do hipertireoidismo na velocidade média da parede posterior do ventrículo esquerdo. Houve diminuição apenas nos pacientes com normalização da função tireoideana (grupo II-A). Grupo II-B = sem melhora após tratamento.

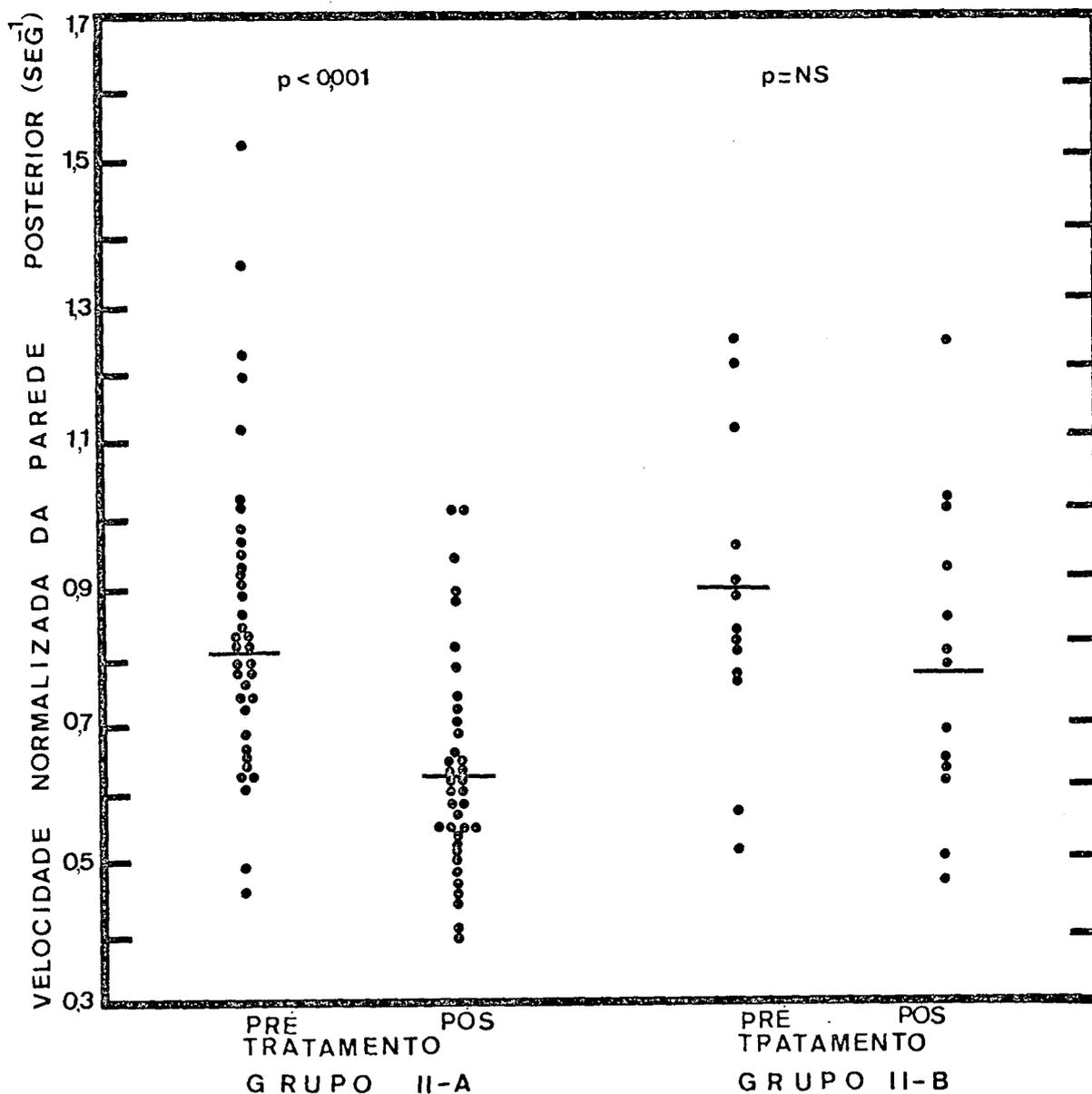


FIGURA 7 - Efeito do tratamento do hipertireoidismo na velocidade normalizada da parede posterior do ventrículo esquerdo. Houve diminuição significativa quando os pacientes tornaram-se eutireóides (grupo II-A), não ocorrendo variação no grupo sem melhora após tratamento (II-B).

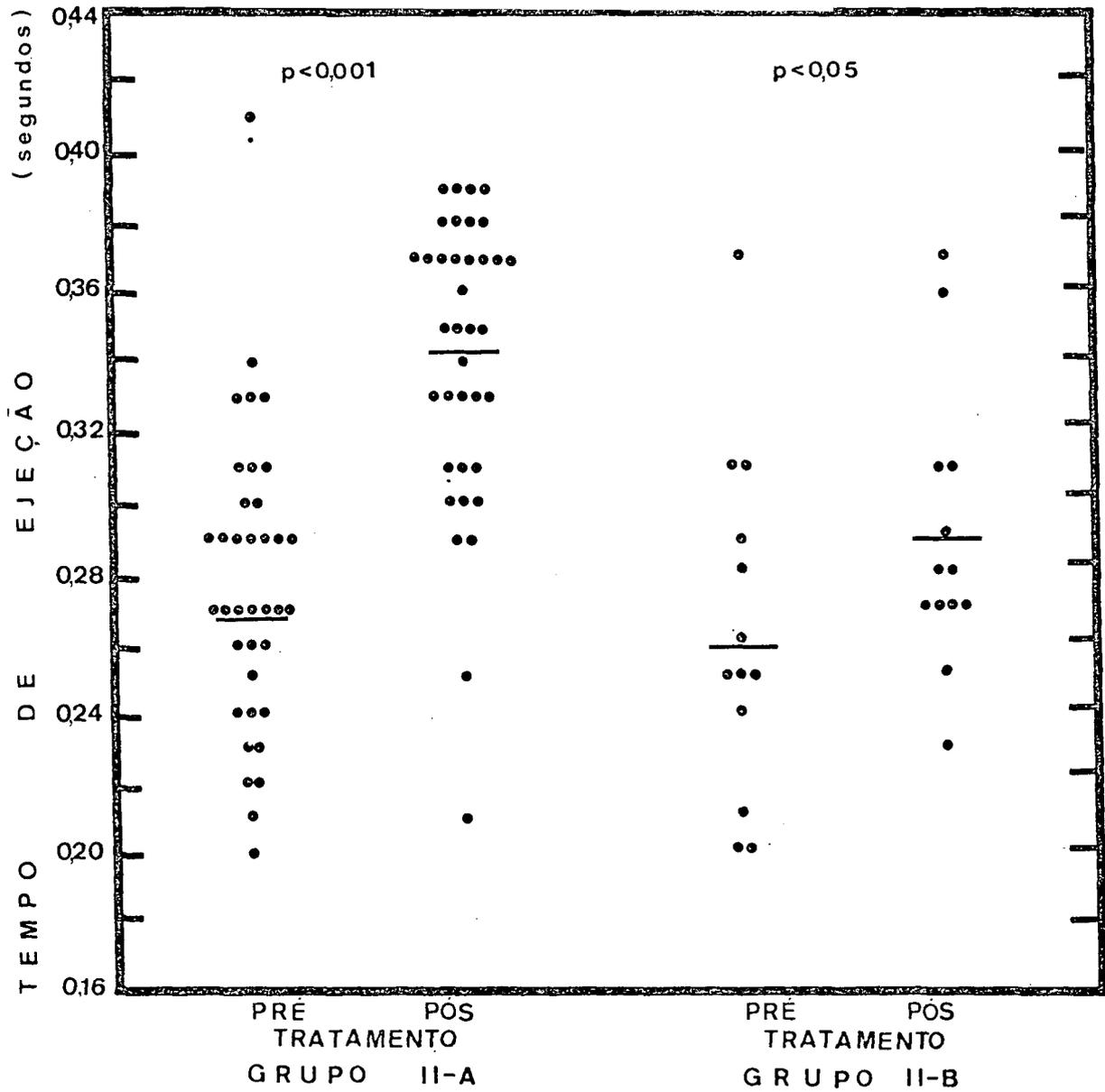


FIGURA 8 - Variação do tempo de ejeção com o tratamento do hipertireoidismo, mostrando acentuado aumento quando os pacientes normalizaram a função tireoideana (grupo II-A). Ocorreu mudança menos marcada naqueles sem melhora após o tratamento (grupo II-B).

sinusal quando se tornaram eutireóideos.

O índice de Sokolow-Lyon era $23,67 \pm 10,55$ mm pré-tratamento e $17,16 \pm 6,89$ mm no segundo controle ($p < 0,001$). O índice do somatório da maior onda R com maior S nas derivações precordiais antes do tratamento correspondia a $30,86 \pm 10,86$ mm e após a terapêutica $22,50 \pm 7,92$ mm ($p < 0,001$) (Fig.9).

Dos 7 pacientes que apresentaram índice de Sokolow-Lyon maior que 35 mm ou índice do somatório da maior R com maior S maior que 45 mm no pré-tratamento, apenas um não normalizou estes índices após o tratamento.

Estudou-se a correlação da amplitude dos complexos QRS, pré e pós-tratamento, com a massa ventricular esquerda e pressão arterial sistólica no momento do exame, tendo se encontrado valores significativos, notadamente com o índice do somatório da maior R com maior S. (Tabela I).

Estes índices não tiveram correlações significativas, antes e após terapêutica, com os níveis de triiodotironina e peso corporal: $p = NS$ e coeficiente de correlação (r) variando de $-0,06$ a $0,26$ para as diversas variáveis.

GRUPO II-B; PACIENTES SEM MELHORA APÓS TRATAMENTO

Este grupo foi constituído pelos 13 pacientes que continuaram hipertireóideos após o tratamento. Todos eram do sexo feminino, com idade variando de 17 a 38 anos, média de 26,40 anos. A frequência cardíaca após cinco minutos de repouso antes do tratamento alcançava $107,00 \pm 16,64$ bpm e após a terapêutica de $92,33 \pm 29,33$ bpm ($p < 0,05$). A pressão arterial sistólica media $132,30 \pm 13,63$ mmHg pré-tratamento e $133,07 \pm 14,36$ mmHg pós-tratamento ($p = NS$), enquanto a diastólica era $74,61 \pm$

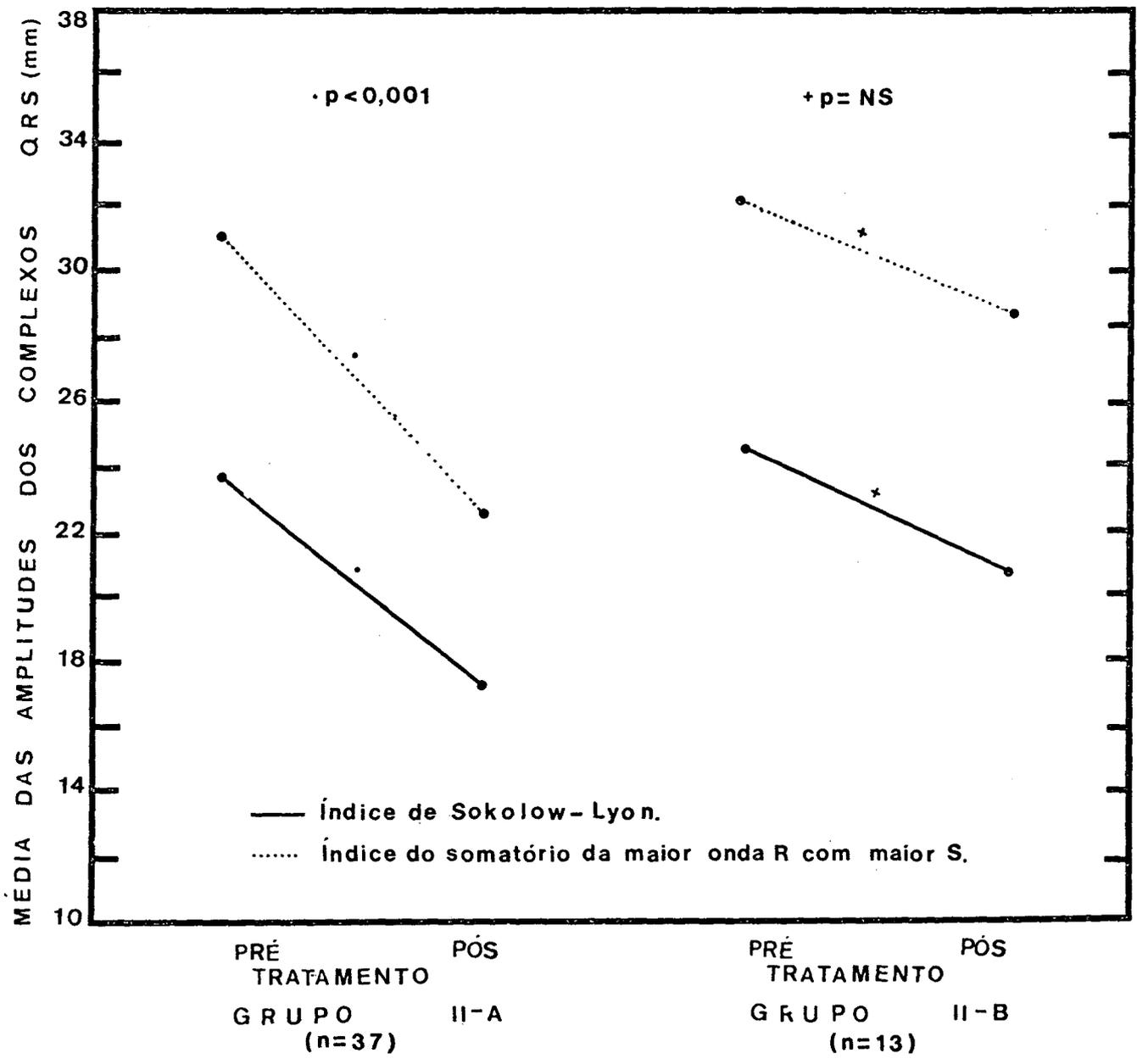


FIGURA 9 - Efeito do tratamento do hipertireoidismo na amplitude dos complexos QRS do ECG. Os valores representados são as médias obtidas pelo índice de Sokolow-Lyon e pelo índice do somatório da maior onda R com maior S nas derivações precordiais. Notar que os dois índices tiveram nítida diminuição no grupo II-A (melhora pós-tratamento), enquanto que no grupo II-B (sem melhora após tratamento) a diferença não foi significativa (NS).

TABELA I

Correlações da amplitude dos complexos QRS nas derivações precordiais do ECG com a pressão arterial sistólica e com a massa do ventrículo esquerdo, estimada pelas fórmulas de Feigenbaum²⁹ e Devereux³⁰, nos 37 pacientes do grupo II-A (melhora pós-tratamento).

		PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA	MASSA DO VENTRÍCULO FEIGENBAUM	ESQUERDO DEVEREUX
ÍNDICE DO SOMATÓRIO DA MAIOR ONDA R COM MAIOR S NAS DERI- VAÇÕES PRECORDIAIS DO ECG	PRÉ-	r = 0,44	r = 0,36	r = 0,40
	TRATAMENTO	p < 0,01	p < 0,05	p < 0,05
	PÓS-	r = 0,43	r = 0,65	r = 0,67
	TRATAMENTO	p < 0,01	p < 0,001	p < 0,01
ÍNDICE DE SOKOLOW-LYON	PRÉ-	r = 0,37	r = 0,16	r = 0,17
	TRATAMENTO	p < 0,05	p = NS	p = NS
	PÓS-	r = 0,32	r = 0,48	r = 0,50
	TRATAMENTO	p = NS	p < 0,01	p < 0,01

r = coeficiente de correlação; NS = não significativo.

9,67 mmHg antes da terapêutica e $72,30 \pm 9,26$ mmHg após a terapêutica ($p = NS$). A pressão de pulso antes do tratamento atingia $57,69 \pm 17,39$ mmHg e no segundo controle $60,76 \pm 14,41$ mmHg ($p = NS$) (Fig. 2). A média do tempo estimado de início da doença foi de 2,85 anos com um tempo mínimo de 3 meses e máximo de 11 anos. O peso médio correspondia a $54,63 \pm 6,72$ Kg antes do tratamento e $55,96 \pm 7,70$ Kg após a terapêutica ($p < 0,05$).

Cinco pacientes (38%) apresentavam sopro sistólico na tireóide na avaliação inicial, tendo persistido em todos no segundo controle. No precórdio, 5 pacientes (38%) apresentaram, antes do tratamento, um sopro sistólico de pequena intensidade localizada no 2º e 3º espaços intercostais esquerdos, na região para-esternal, sem irradiação, não ocorrendo em nenhum deles mudança substancial após a terapêutica.

FUNÇÃO TIREOIDEANA:

Todos os pacientes persistiram com níveis de triiodotironina (T_3) e tiroxina (T_4) elevados no segundo controle. A média das dosagens de triiodotironina atingia $420,53 \pm 112,45$ ng/dl pré-tratamento e $409,23 \pm 92,50$ ng/dl no pós-tratamento ($p = NS$). A tiroxina diminuiu com a terapêutica, tendo como média pré-tratamento $25,35 \pm 8,17$ ug/dl e após, $17,47 \pm 5,30$ ug/dl ($p < 0,05$), permanecendo todavia com níveis superiores aos normais.

ECOCARDIOGRAMA:

Função Cardíaca Global: A dimensão interna do ventrículo esquerdo na diástole, antes do tratamento, alcançava $4,69 \pm 0,44$ cm e após o tratamento $4,78 \pm 0,64$ cm ($p = NS$); na sístole passou de $2,93 \pm 0,34$ cm antes da terapêutica para $3,06 \pm 0,50$ cm no segundo controle ($p = NS$) (Fig. 3). O

encurtamento percentual do ventrículo esquerdo ($\% \Delta D$) pré-tratamento era $37,23 \pm 3,87\%$ e pós-tratamento $35,61 \pm 5,07\%$ ($p = NS$). A média do volume diastólico do ventrículo esquerdo correspondia a $105,83 \pm 29,54$ ml antes do tratamento e $114,70 \pm 38,70$ ml no segundo controle ($p = NS$) e do volume sistólico, $26,31 \pm 8,56$ ml pré-tratamento e $31,07 \pm 14,42$ ml pós-tratamento ($p = NS$). O volume de ejeção antes da terapêutica atingia $79,52 \pm 23,42$ ml e no segundo controle $83,62 \pm 26,69$ ml ($p = NS$). O índice de ejeção era $52,28 \pm 16,44$ ml/m² antes do tratamento e $53,92 \pm 16,74$ ml/m² após a terapêutica ($p = NS$). A fração de ejeção correspondia a $75,22 \pm 4,90\%$ pré-tratamento e $73,22 \pm 5,90\%$ pós-tratamento ($p = NS$). O débito cardíaco antes da terapêutica alcançava $8,27 \pm 1,73$ litros/min. e após o tratamento $7,47 \pm 3,40$ litros/min. ($p = NS$) (Fig. 4). A velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras media $1,47 \pm 0,34$ circunferências/seg. pré-tratamento e $1,27 \pm 0,31$ circunferências/seg. pós-tratamento ($p < 0,05$) (Fig. 5).

Função Cardíaca Regional: A espessura diastólica do septo ventricular atingia $0,83 \pm 0,16$ cm antes do tratamento e $0,82 \pm 0,15$ cm após a terapêutica ($p = NS$), com um espessamento sistólico percentual de $47,84 \pm 22,55\%$ pré-tratamento e $43,61 \pm 22,21\%$ no segundo controle ($p = NS$). A espessura diastólica da parede posterior antes do tratamento media $0,75 \pm 0,12$ cm e após a terapêutica $0,76 \pm 0,16$ cm ($p = NS$), com um espessamento sistólico percentual de $73,92 \pm 23,75\%$ antes da terapêutica e $76,15 \pm 29,69\%$ no segundo controle ($p = NS$). A velocidade média da parede posterior correspondia a $4,24 \pm 1,23$ cm/seg. antes do tratamento e $3,72 \pm 1,03$ cm/seg. após a terapêutica ($p = NS$) (Fig. 6); a velocidade normalizada passou de $0,90 \pm 0,26$ seg.⁻¹ pré-tratamento para $0,79 \pm 0,24$ seg.⁻¹ após o tratamento ($p = NS$) (Fig. 7).

Massa do Ventrículo Esquerdo: A massa do ventrículo esquerdo calculada

pela fórmula de Feigenbaum era $151,62 \pm 23,65$ gramas antes do tratamento e $159,79 \pm 45,78$ gramas após a terapêutica ($p = NS$), e pela fórmula de Devereux correspondia a $108,82 \pm 23,23$ gramas pré-tratamento e $118,27 \pm 41,19$ gramas no pós-tratamento ($p = NS$). Foi estudada a correlação da massa ventricular esquerda, pré e pós-tratamento, com a pressão arterial sistólica na ocasião do exame e com o tempo estimado do início da doença, não se notando valores significativos em nenhuma correlação: $p = NS$ e coeficiente de correlação (r) variando de $-0,38$ a $0,21$ para as diversas variáveis.

Tempo de Ejeção: O tempo de ejeção médio calculado correspondia a $0,26 \pm 0,04$ seg. pré-tratamento e $0,29 \pm 0,04$ seg. após a terapêutica ($p < 0,05$) (Fig. 8).

ELETROCARDIOGRAMA:

O índice de Sokolow-Lyon era $24,34 \pm 6,86$ mm antes do tratamento e $21,15 \pm 5,91$ mm no segundo controle ($p = NS$).

O índice do somatório da amplitude da maior onda R com a maior onda S nas derivações precordiais alcançou $31,92 \pm 9,41$ mm pré-tratamento e $28,88 \pm 8,43$ mm no pós-tratamento ($p = NS$) (Fig. 9).

Estes índices não tiveram correlação significativa, pré e pós-tratamento, com a massa do ventrículo esquerdo, pressão arterial sistólica, níveis de triiodotironina e peso corporal: $p = NS$, com coeficiente de correlação variando de $-0,39$ a $0,44$ para as diversas variáveis.

DISCUSSÃO

AVALIAÇÃO CLÍNICA:

Na caracterização clínica do hipertireoidismo, classicamente é enfatizada a taquicardia como um dos seus achados cardinais. É uma taquicardia sinusal, que se relaciona a uma diminuição na duração da repolarização e a um menor período refratário efetivo dos tecidos excitáveis do átrio, especialmente do nó sino-atrial³⁶⁻³⁸. Quando este fenômeno é exacerbado e a excitabilidade atrial torna-se suficientemente grande, pode ocorrer fibrilação atrial. Adicionalmente, estando a condutividade no nó átrio-ventricular também alterada, pacientes hipertireóides com coexistentes arritmias supra ventriculares podem apresentar uma resposta ventricular rápida³⁹. No presente estudo, dos 57 pacientes hipertireóides, apenas 28 (49%) apresentaram taquicardia sinusal. Nos 37 pacientes que se tornaram eutireóides, houve uma redução significativa na frequência cardíaca ($p < 0,001$), o que ocorreu com menor significância ($p < 0,05$) entre os 13 pacientes que permaneceram hipertireóides no período pós-tratamento. Aqueles pacientes que não tinham taquicardia sinusal, apresentavam, todavia, uma frequência cardíaca na vigência do hipertireoidismo com cifras superiores às observadas após a compensação do quadro. Em concordância com nosso achado, Schlesinger e col.³, relataram a ocorrência de taquicardia sinusal acima de 100 bpm em 40% dos casos de hipertireoidismo, sendo mais frequente nos indivíduos mais jovens, nos quais a frequência cardíaca tendia a acompanhar a severidade da disfunção glandular. Esta influência da idade na frequência cardíaca foi também observada em nossa população, visto que nove pacientes com mais de 40 anos apresentavam frequência cardíaca média de 96,66 bpm, enquanto que os demais tinham frequência cardíaca média de 105,85 bpm. Saliente-se, então, que o achado de frequência cardíaca normal não deve afastar uma suspeita clínica de hipertireoidismo.

A diminuição da duração da repolarização e do período refratário efetivo dos tecidos excitáveis do coração na tireotoxicose, podem ser

secundários a um efluxo espontâneo de potássio do compartimento intracelular para o extracelular. Um aumento no efluxo de potássio pode estimular a atividade da ATPase Sódio-Potássio da membrana plasmática com conseqüente incremento no consumo de oxigênio. Supunha-se que as catecolaminas tinham um papel importante na taquicardia e nas demais manifestações cardiovasculares da tireotoxicose, porém nenhum aumento tem sido encontrado nas concentrações miocárdicas de adrenalina e noradrenalina⁴⁰ ou na excreção urinária de catecolaminas e seus metabólitos^{41,42}. Pensou-se também, que o músculo cardíaco no hipertireoidismo tivesse uma sensibilidade maior às catecolaminas⁴³, porém, Coulombe e col.⁴⁴ demonstraram que na tireotoxicose, a sensibilidade do músculo cardíaco às catecolaminas era semelhante ao normal. Apesar destas evidências, Wiener e col.⁴⁵ concluíram, estudando sete pacientes hipertireóides, que o bloqueador beta-adrenérgico (propranolol) atenua o efeito cronotrópico e inotrópico positivos do hormônio tireoideano, dando suporte ao conceito de que o efeito cardíaco do hormônio tireoideano é mediado pelo menos em parte pelo sistema nervoso simpático. Por outro lado, Grossman e col.⁴⁶ ao analisarem dez pacientes hipertireóides, usando sotalol, um agente beta-bloqueador livre de propriedades depressivas intrínsecas do miocárdio, observaram que enquanto a taquicardia, o tempo circulatório diminuído e a ampla pressão do pulso são aparentemente mediados pela ação beta-adrenérgica, a função ventricular esquerda parece ser independente desta influência e provavelmente representa um efeito primário da tiroxina no coração. Mais recentemente, Goldman e col.⁴⁷ observaram que, em animais conscientes, a dose de propranolol requerida para bloquear a frequência cardíaca estimulada pelo isoproterenol, foi duas vezes maior em animais hipertireóides do que nos eutireóides. Portanto, parece que os efeitos do hipertireoidismo no coração são secundários à combinação complexa dos efeitos diretos do hormônio tireoideano e das catecolaminas.

A pressão arterial sistólica diminuiu significativamente

($p < 0,001$) naqueles 37 pacientes que se tornaram eutireóideos e a pressão diastólica aumentou ($p < 0,01$), fazendo com que a pressão de pulso que era ampla no estado hipertireóideo, sofresse uma redução significativa ($p < 0,001$) com a normalização da função tireoideana. Possivelmente estas mudanças na pressão se devam à normalização da resistência arterial periférica diminuída e do estado hiperdinâmico encontrado no hipertireoidismo. Tem sido relatada uma redução média na resistência total de cerca de 22-56% em pacientes tireotóxicos^{4,48-50}, e redução similar tem sido encontrada em animais tratados experimentalmente com hormônio tireoideano⁵¹⁻⁵³.

Um sopro sistólico de ejeção é frequentemente audível na base do coração. É atribuído a hiperfluxo nas valvas semilunares, sendo mais encontrada quando este fluxo está aumentado 70 a 80% acima do normal⁵⁴. Por vezes a ele se refere por seu epônimo, sopro de Lerman-Means. Raramente também um sopro diastólico de hiperfluxo pode ser percebido, possivelmente de origem mitral, visto não apresentar acentuação inspiratória. Ocasionalmente pode ser percebida uma 3ª bulha ou um galope atrial⁵⁴. Ueda e col.⁵⁵ estudando o fonocardiograma em 42 casos de hipertireoidismo encontraram um sopro sistólico de ejeção em todos os pacientes, sendo a área pulmonar o local de máxima intensidade. No presente estudo, utilizando ausculta cardíaca, sem registro fonocardiográfico, encontramos um sopro sistólico tipo ejeção de pequena intensidade, localizado no 2º e 3º espaços intercostais esquerdos, na região para-esternal, sem irradiação, em 27 pacientes (47%). Não foram percebidos sopros diastólicos, nem 3ª ou 4ª bulhas nesta avaliação. A ausência de alterações estruturais nos ecocardiogramas destes pacientes reforça a hipótese de serem estes sopros sistólicos relacionados ao débito cardíaco aumentado e à resistência arterial periférica diminuída encontrada na tireotoxicose.

Entre os 37 pacientes que se tornaram eutireóideos, havia 19 (51%) com sopro sistólico precordial antes do tratamento, tendo desapare-

cido em 9 pacientes (42%) quando se tornaram eutireóideos, após seis meses de tratamento. Cinco pacientes que permaneceram hipertireóideos no segundo controle, não apresentaram alterações no sopro precordial. Portanto, o desaparecimento do sopro sistólico precordial dos pacientes com tireotoxicose, pode servir como um elemento auxiliar para avaliação clínica da função tireoideana.

No hipertireoidismo, um sopro sistólico ou contínuo pode ser ouvido sobre a tireóide, particularmente nos pacientes com bôcio difuso tóxico, sobre o polo superior de cada lobo. Este sinal pode frequentemente estar ausente e não é patognômico, porém, quando presente é altamente sugestivo de tireotoxicose. A ocorrência deste sopro é atribuída a um aumento na vascularização, acotovelamento e tortuosidades arteriais, e a formação de microaneurismas arteriovenosos intraglandulares⁵⁶. No presente estudo, entre os 55 pacientes com bôcio difuso tóxico, encontramos 15 (27%) que apresentavam sopro sistólico na tireóide. Oito destes pacientes normalizaram a função tireoideana e apesar da melhora clínica e laboratorial, este achado desapareceu em 3 pacientes (37%). O sopro não variou nos 7 pacientes que permaneceram hipertireóideos no segundo controle. Da mesma forma como no sopro sistólico precordial, o desaparecimento do sopro sistólico na tireóide também pode servir como um elemento clínico auxiliar de acompanhamento da função tireoideana. A persistência desse achado, todavia, não implica em má resposta terapêutica.

Os 37 pacientes que se tornaram eutireóideos apresentaram um significativo aumento de peso corporal após o tratamento, achado comumente observado e que se deve à normalização do metabolismo celular que acompanha a normalização da função tireoideana⁵⁶.

ELETROCARDIOGRAMA:

Schlesinger e col.³, relatam que 75% dos casos de fibrilação atrial no hipertireoidismo ocorrem acima dos 45 anos de idade, o que lhes sugeriria a influência da cardiopatia isquêmica na sua gênese. Em pacientes jovens com hipertireoidismo grave ela é relativamente rara. Em nosso estudo, apenas dois pacientes apresentaram fibrilação atrial e um apresentou ritmo de átrio esquerdo, os quais retornaram espontaneamente a ritmo sinusal no estado eutireóideo. Talvez, a baixa incidência de arritmias nesta população de pacientes se deva à idade média ser de 29,8 anos e ter-se limitado a idade máxima em 50 anos. Vários estudos^{57,58} em pacientes idosos com tireotoxicose revelam que uma das manifestações cardiovasculares mais comum é a fibrilação atrial. Nesta faixa etária os demais sintomas de tireotoxicose são frequentemente menos pronunciados e às vezes totalmente ausentes⁵⁷.

Nakazawa e col.⁵⁹ fizeram um estudo retrospectivo em 163 pacientes com tireotoxicose e fibrilação atrial, com um seguimento médio de 34 meses. Somente com o controle da função tireoideana, 101 pacientes reverteram espontaneamente para ritmo sinusal e 62 persistiram com fibrilação atrial. Naqueles com reversão espontânea, o tempo de maior duração da fibrilação atrial antes da normalização tireoideana era de treze meses. Nos que apresentavam fibrilação persistente, o menor tempo de duração da fibrilação atrial antes do estado eutireóideo era oito meses. Quase três quartos dos pacientes com reversão espontânea, fizeram-na durante as três primeiras semanas após o controle da função tireoideana. Nenhuma reversão espontânea ocorreu se a fibrilação atrial estivesse presente após quatro meses da normalização tireoideana. Este estudo sugere que a reversão espontânea da fibrilação atrial a ritmo sinusal é altamente improvável se a duração da fibrilação persistiu por mais de treze meses antes do estado eutireóideo ou se esteve presente por mais de quatro meses após a normali-

zação da função tireoideana.

Outro aspecto que se sobressai na avaliação eletrocardiográfica de pacientes com hipertireoidismo é a variação da amplitude dos complexos QRS que pode ocorrer no curso desta doença. Em um estudo feito por Wong e col.²⁰, analisando o eletrocardiograma de 67 pacientes hipertireóides, foi achado um padrão de sobrecarga ventricular esquerda em 14 pacientes (21%), utilizando o Índice de Sokolow-Lyon. Seus achados concordaram com os previamente relatados por Sandler⁶⁰ e Zgliczynski⁶¹, que indicaram 28 e 25% respectivamente. Ainda Wong e col.²⁰, ao analisarem 16 pacientes com eletrocardiograma antes e após o tratamento, notaram diminuição da voltagem dos complexos QRS em 15 pacientes; 5 deles que tinham índice de Sokolow-Lyon maior que 35 mm no estado hipertireóideo; tiveram-no normalizado quando se tornaram eutireóides.

Em nosso estudo, dos 57 pacientes com tireotoxicose, 7 (12%) apresentaram padrão eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular esquerda. Notamos, também, significativa ($p < 0,001$) diminuição na voltagem dos complexos QRS após o tratamento bem sucedido do hipertireoidismo, o que todavia não aconteceu entre os pacientes que se mantiveram hipertireóides após a terapêutica. O mecanismo pelo qual a voltagem está aumentada na tireotoxicose permanece incerto. A perda de peso associada com parede torácica adelgada e hipertensão arterial sistólica causando hipertrofia ventricular esquerda são fatores que poderiam contribuir para a mudança na voltagem dos complexos QRS, porém, não foi encontrada em estudo anterior²⁰ associação entre a alteração da voltagem e as variações no peso ou na pressão arterial sistólica. As variações hemodinâmicas na tireotoxicose, como o aumento do débito cardíaco, a maior tensão miocárdica desenvolvida e as mudanças da contratilidade miocárdica, têm também sido invocadas como causa de hipertrofia ventricular esquerda com consequente alteração da amplitude dos complexos QRS. Porém, a terapia com beta-bloqueador nestes pacientes diminui as alterações hemodinâmicas como

o tempo circulatório rápido, a ampla pressão de pulso e a taquicardia, e não causa mesmo assim diminuição na voltagem eletrocardiográfica⁶². Nenhum dos pacientes em nosso estudo com padrão de sobrecarga ventricular esquerda no eletrocardiograma apresentou hipertrofia ou dilatação do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, assim como área cardíaca aumentada na radiografia de tórax. Em nossa análise, a amplitude dos complexos QRS mostrou correlação com a massa de ventrículo esquerdo e com a pressão arterial sistólica. Todavia, a massa do ventrículo esquerdo não variou significativamente com o tratamento o que a torna pouco provável como determinante da mudança eletrocardiográfica. Também, a variação isolada da pressão arterial sistólica, sem causar hipertrofia ventricular esquerda detectável pelo ecocardiograma, é difícil de ser entendida como responsável por esta alteração eletrocardiográfica. O peso dos pacientes e a severidade da disfunção tireoideana, expressa pelos níveis de triiodotironina (T_3), também não tiveram correlação com a amplitude dos complexos QRS.

Em relação aos testes de esforço em pacientes com hipertireoidismo, não encontramos na literatura estudos dirigidos especificamente para apreciar o comportamento destes pacientes durante o exercício. Todavia, Ellestad⁶³ inclui entre as contraindicações para este exame, os hipertireóides agudamente enfermos. Também Colbourn e Chung⁶⁴ salientam que os portadores de cardiopatia coronária associada a hipertireoidismo apresentam angina e depressão isquêmica do segmento ST mais precocemente no exercício.

No presente estudo contraindicamos apenas um teste cicloergométrico devido à severidade da disfunção glandular, tendo este paciente a frequência cardíaca em repouso de 150 bpm. O exame foi realizado em 43 casos, não tendo sido executado nos restantes por motivo técnico. Os pacientes demonstraram uma capacidade funcional reduzida, atingindo precocemente a frequência cardíaca máxima programada; não ocorreram altera-

ções isquêmicas, arritmias, dor precordial ou outras complicações durante o teste.

Quanto à isquemia miocárdica, sabe-se que ela pode ocorrer em pacientes com tireotoxicose e artérias coronárias normais⁶⁵⁻⁶⁸. Pensa-se que esta isquemia seja devida a mudanças metabólicas e, em alguns casos, relacionada também a espasmo coronário, podendo inclusive ocorrer arritmia ventricular, infarto do miocárdio e morte súbita. É possível que, associando-se a estes fatores, o aumento na demanda de oxigênio decorrente do hipertireoidismo exacerbe a isquemia miocárdica secundária ao espasmo coronário. Resnekov e Folicov⁶⁹ descreveram pacientes com hipertireoidismo e angina pectoris com produção aumentada de lactato e artérias coronárias normais pela coronariografia. Relataram que a hipóxia miocárdica poderia ser produzida pelo consumo de oxigênio aumentado associado a uma dificuldade na liberação, transporte e utilização do oxigênio pela célula miocárdica. Assim, deve ser a tireotoxicose lembrada como causa de testes ergométricos falso-positivos para doença coronária, não tendo todavia ocorrido tal situação em nenhum dos nossos pacientes.

ECOCARDIOGRAMA:

A ecocardiografia, por fornecer valiosas informações a respeito das estruturas cardíacas de maneira não-invasiva, tem ocupado um lugar de destaque no armamentário da investigação cardiológica. Têm-se estabelecido boas correlações entre a ecocardiografia e a angiografia para as diversas medidas do ventrículo esquerdo, incluindo dimensões e volumes sistólicos e diastólicos, volume de ejeção, fração de ejeção, débito cardíaco e velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras⁷⁰⁻⁷². Em estudos acumulados por vários anos, o coeficiente de correlação entre o volume ventricular pela ecocardiografia e angiografia tem variado de

0,97 a 0,52, em geral com valores próximos a 0,85⁷³. No estudo feito por Devereux e col.³¹ analisando a massa do ventrículo esquerdo post-mortem em 34 indivíduos, e comparando com a massa obtida pela ecocardiografia, foi encontrado um coeficiente de correlação 0,96. A reprodutividade das medidas ecocardiográficas já está bem estabelecida⁷³. A ecocardiografia nos fornece, então, importantes e confiáveis informações a respeito da estrutura anatômica e do desempenho cardíaco, principalmente quando o controle é o próprio paciente.

Recentemente, alguns autores^{23,24,74}, estudaram as alterações da função e massa do ventrículo esquerdo, por ecocardiograma de modo M, em pacientes portadores de tireotoxicose. Embora o número de pacientes avaliados nestes trabalhos fosse pequeno, evidenciou-se que a contratilidade miocárdica estava aumentada e que a massa do ventrículo esquerdo diminuiu significativamente após a terapêutica.

Em nosso estudo, as espessuras do septo ventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo, as dimensões internas e os volumes das cavidades, e os índices de função ventricular — encurtamento percentual, volume de ejeção, índice de ejeção e fração de ejeção — estavam dentro dos limites normais, mesmo durante estado hipertireóideo. Nos 37 pacientes que após a terapêutica tiveram a função tireoideana normalizada, não houve alteração significativa na dimensão diastólica do ventrículo esquerdo. A dimensão sistólica (Figura 1), no entanto, estava significativamente maior ($p < 0,05$) após o tratamento, assim como o volume sistólico. Por sua vez, os índices de função ventricular esquerda que envolviam apenas estas variáveis, ou seja, o encurtamento percentual e a fração de ejeção, mostraram-se diminuídos mas não de formas significativas com a normalização da função tireoideana. Por outro lado, houve diminuição significativa ($p < 0,001$) do débito cardíaco quando os pacientes tornaram-se eutireóideos, assim como a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras e as velocidades média e normalizada da parede

posterior do ventrículo esquerdo. Portanto, os índices sistólicos isolados para avaliar a contratilidade miocárdica, tais como, o encurtamento percentual e a fração de ejeção, mostraram uma diminuição não significativa com o tratamento, apesar das dimensões e volumes sistólicos estarem maiores no estado eutireóideo. Enquanto isso, os índices que acrescentavam outras variáveis, como a frequência cardíaca (débito cardíaco) ou o tempo de ejeção (velocidade média de encurtamento circunferencial e velocidades média e normalizada da parede posterior), apresentaram variações que passaram a ser significativas, denotando a tendência de diminuição da contratilidade miocárdica com o decréscimo da função tireoideana.

A influência do hipertireoidismo nos índices de função cardíaca pode se dever à ação direta dos hormônios tireoideanos, aumentando a contratilidade miocárdica através da predominância da isoenzima miosina de alta atividade ATPásica^{4,14-19,75}, ou pela diminuição da resistência arterial periférica encontrada nos pacientes com tireotoxicose^{4,48-50}. Vários autores^{4,14-19,75} evidenciaram que as isoenzimas miosinas são influenciadas pelos hormônios tireoideanos. Ficou, assim demonstrado que a miosina ventricular de ratos poderia ser separada no pirofosfato gel em três isoenzimas — V_1 , V_2 e V_3 — em ordem decrescente de mobilidade eletroforética e atividade ATPásica. Acredita-se que estas isoenzimas diferem em suas cadeias estruturais pesadas, mas não no tamanho molecular ou estequiometria de suas cadeias leves. As cadeias pesadas são constituídas de cadeias polipeptídicas não idênticas denominadas de cadeia — A e cadeia — B. Cada molécula de isoenzima V_1 contém duas cadeias pesadas A (A,A), V_3 é composta de duas cadeias pesadas B (B,B) e V_2 contém uma cadeia pesada de cada tipo (A,B). Mais recentemente, as proporções relativas destas formas de isoenzimas foram consideradas como uma função do estado da tireóide; o hormônio tireoideano estimularia a síntese das cadeias pesadas A. Uma predominância da forma V_3 (B,B) está associada com níveis normais ou diminuídos dos hormônios tireoideanos nos coelhos

e outras espécies, enquanto nos ratos uma predominância da forma V_1 (A,A) está associada a níveis normais ou aumentados dos hormônios tireoideanos.

Além da hipótese do hormônio tireoideano estimular a síntese das cadeias pesadas A, não tem sido excluída completamente a possibilidade de que o excesso de hormônio possa favorecer a síntese de uma outra isoenzima miosina similar, que tenha a mesma mobilidade de V_1 , porém ligeiramente diferente na estrutura primária⁴.

Um modelo da estrutura da cadeia pesada da isoenzima miosina cardíaca que pode ser aplicado ao homem e outras espécies animais é designado como (B,B) para ambos os estados eutireoídeos e hipotireoídeos. Um aumento nos níveis dos hormônios tireoideanos estimularia a síntese das cadeias pesadas A causando aumento das formas predominantes de isoenzimas miosinas do tipo (A,A) e (A,B), ou seja, aquelas que têm alta atividade ATPásica, aumentando assim a contratilidade e a velocidade de encurtamento das fibras miocárdicas.

Theilen e Wilson⁷⁶ deduziram que se o aumento no débito cardíaco é secundário à vasodilatação periférica, conseqüentemente uma droga puramente vasoconstritora deveria causar uma diminuição proporcional no débito cardíaco de pacientes tireotóxicos. Para isto, usaram fenilefrina, uma droga relativamente pura agonista alfa-adrenérgica, para separar os mecanismos central e periférico. Os resultados confirmaram sua hipótese, mostrando que um aumento na pressão arterial média de cerca de 32 a 52 mmHg causou mudanças significativas no débito cardíaco de pacientes eutireoídeos, enquanto um aumento equivalente na pressão em pacientes tireotóxicos produziu uma diminuição no débito cardíaco de cerca de 34%. Entretanto, Morkin e col.⁴ questionaram as conclusões de Theilen e Wilson, indicando que o trabalho em questão não considerou os possíveis efeitos do aumento da resistência vascular sistêmica no desempenho do ventrículo esquerdo na tireotoxicose. O incremento na resistência periférica produzida pela infusão de fenilefrina foi quase três ve-

zes maior nos pacientes tireotóxicos do que nos normais. Este aumento na resistência periférica pode ter elevado a pós-carga do ventrículo esquerdo suficientemente para deprimir o débito cardíaco.

Além da circulação periférica, fatores cardíacos têm sido responsabilizados pela manutenção do estado de alto débito. Estes incluem a dilatação ventricular, levando a um maior débito cardíaco pelos mecanismos de Frank-Starling e um aumento na contratilidade miocárdica⁷⁷. Existem, contudo, fortes evidências atuais de que o mecanismo de Frank-Starling não seja o responsável pela manutenção do estado de alto débito⁷⁴. Inclusive, no presente estudo, não houve alteração significativa na dimensão diastólica do ventrículo esquerdo entre os estados hipertireóideo e eutireóideo. Assim, entende-se que o fator cardíaco principal responsável pelo maior débito cardíaco seja o aumento na contratilidade miocárdica.

Lewis e col.²³ analisando ecocardiograficamente 11 pacientes com tireotoxicose, observaram que o tamanho do ventrículo esquerdo era normal e sua contratilidade aumentada: o encurtamento percentual do ventrículo esquerdo, a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras e a velocidade média da parede posterior do ventrículo esquerdo estavam aumentados.

Em um estudo semelhante, Cohen e col.²⁴, estudando nove pacientes, concluíram que o hormônio tireoideano definitivamente aumentava a função ventricular esquerda, e que tanto o excesso como sua deficiência causavam mudanças reversíveis na contratilidade miocárdica. Além disso, sugeriram que as medidas ecocardiográficas da velocidade média do encurtamento circunferencial das fibras permitiam uma rápida estimativa do estado químico dos pacientes tireotóxicos antes e após tratamento. Eles encontraram um coeficiente de correlação entre os níveis de triiodotironina e a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras de 0,77. No nosso estudo, a velocidade média de encurtamento circunferencial

das fibras não teve correlação significativa com os níveis de triiodotironina ($r = 0,15$).

Adicionalmente, Friedman e col.⁷⁸, avaliaram a função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo em 13 pacientes com tireotoxicose, por ecocardiografia de modo M com análise computadorizada, e observaram que o ventrículo esquerdo nos pacientes hipertireóides apresentava um estado inotrópico aumentado, assim como um aumento na velocidade diastólica de relaxamento.

Por outro lado, Shafer e col.⁷⁹, sugerem que a reserva cardíaca está diminuída no paciente com hipertireoidismo, mesmo durante o repouso, após avaliar através de radioisótopos 8 pacientes e compará-los com 11 indivíduos normais. Iskandrian e col.⁸⁰, analisando o ventriculograma com radioisótopo em 10 pacientes com tireotoxicose e comparando-os com um grupo de 12 pacientes normais, concluíram que o desempenho cardíaco estava normal no repouso em pacientes com tireotoxicose, mas durante o exercício observava-se uma reserva ventricular esquerda diminuída em alguns pacientes.

A contratilidade miocárdica e a frequência cardíaca normalmente aumentam com exercício, mas um recente estudo feito por Forfar e col.⁶ sugere que no hipertireoidismo o desempenho contrátil do coração diminui durante o exercício, apesar do aumento na frequência cardíaca. Estes autores concluíram que a contratilidade diminuída durante o exercício no hipertireoidismo resulta de uma forma de cardiomiopatia, talvez devida ao efeito direto e em excesso do hormônio tireoideano. Por outro lado, Goldman e Morkin⁸¹ deram outra explicação para o fato da fração de ejeção não se ter elevado durante o exercício: o hipertireoidismo leva a um aumento na pressão sistólica ventricular e nas dimensões do ventrículo esquerdo, mas não na espessura da parede ventricular. Como resultado, o pico da tensão sistólica, um sensível indicador da pós-carga ventricular esquerda, estaria acentuadamente aumentado nestes pacientes mesmo em

repouso. O exercício levaria a um aumento adicional na pressão sistólica. Desde que a fração de ejeção e outros índices da fase de ejeção são inversamente relacionados à pós-carga, a diminuição na fração de ejeção que foi observada com o exercício pode significar que este ventrículo estivesse operando no limite próximo à sua capacidade funcional. Então, a queda na fração de ejeção durante o exercício na tireotoxicose poderia representar uma resposta fisiológica à tensão hemodinâmica anormal e não necessariamente sugerir a presença de uma cardiomiopatia.

Entre os 13 pacientes que permaneceram hipertireóides no período pós-tratamento, não houve alteração significativa nas medidas ecocardiográficas, à exceção da velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras, que apresentou uma diminuição menos pronunciada mas significativa ($p < 0,05$), possivelmente relacionada à diminuição do tempo de ejeção no segundo controle ($p < 0,05$).

Um outro aspecto a ser citado é que alguns autores têm relatado uma frequência maior de prolapso da valva mitral⁸² e da cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva⁸³ no hipertireoidismo. Em nosso estudo, porém, no qual foi analisado um maior número de pacientes do que naqueles trabalhos, não encontramos nenhuma daquelas condições patológicas.

Outro aspecto importante da participação cardiovascular no hipertireoidismo é a possibilidade do desenvolvimento de hipertrofia cardíaca nestes pacientes. A maioria dos estudos considera que a hipertrofia do coração observada em pacientes com tireotoxicose seja um fenômeno secundário, só constatado em pacientes com severo e prolongado hipertireoidismo⁸⁴. Entretanto, atualmente, há evidências experimentais de que o excesso de hormônio tireoideano pode acarretar, por si só, hipertrofia cardíaca em algumas espécies⁸⁵⁻⁸⁸.

Assim, em estudo laboratorial com ratos, tem sido detectada hipertrofia ventricular mesmo em bases de ultra-estrutura celular. Limas e col.⁸⁹ relataram que o aumento na transcrição do DNA, que é observado

após administração de tiroxina, parece não depender da indução da RNA polimerase e sim de um aumento geral na síntese do RNA mensageiro e seus precursores. Towle e col.⁹⁰ demonstraram um aumento de 60% no total de RNA mensageiro por miligrama de DNA em ratos eutireóides quando comparado com o RNA mensageiro contido nos ratos hipotireóides. Em decorrência do aumento da síntese do RNA após administração de tiroxina, ocorre um aumento geral na síntese proteica, com conseqüente hipertrofia. Esta hipertrofia regride completamente com a retirada do hormônio⁸⁵. Além da síntese proteica aumentada, a hipertrofia cardíaca em ratos tireotóxicos poderia ser relacionada a uma diminuição da degradação proteica⁸⁵. Sanford e col.⁸⁵, com avaliação diária do metabolismo proteico em ratos que recebiam hormônio tireoideano, observaram que após três dias de administração do hormônio, o crescimento cardíaco estava aumentado ao máximo, e nessa ocasião a síntese proteica apresentava-se aumentada em 22%. Após uma semana, a síntese declinava, estando 8% maior do que o normal e duas semanas após havia retornado à condição inicial. A degradação proteica, por sua vez, apresentava-se diminuída (12%) após três dias, e também normalizava ao fim de duas semanas.

Em um recente estudo, Nixon e col.⁷⁴, analisando ecocardiograficamente a massa ventricular esquerda em pacientes tratados da tireotoxicose, observaram uma diminuição significativa ($p < 0,001$) da mesma quando o paciente tornou-se eutireóideo. Entretanto, relatam que variações consideráveis entre pacientes foram observadas após terapia efetiva, com alguns pacientes mostrando pouca ou nenhuma mudança na massa. Não lhes foi possível correlacionar estas mudanças com os dados clínicos, laboratoriais, e com a resposta terapêutica. Concluíram que esta variabilidade fosse devida à diferente duração no estado de doença pré-tratamento, a qual não havia sido possível documentar.

Apesar destes achados, a hipertrofia ventricular nunca foi detectada em estudos de necrópsia de pacientes que morreram com tireotoxi-

cose, com exceção daqueles que tinham doença cardíaca associada⁸⁶.

Em nosso estudo, as espessuras do septo ventricular e da parede posterior do ventrículo esquerdo, assim como a massa ventricular esquerda estavam normais. Portanto, ao contrário das observações feitas por Nixon e col.⁷⁴, a massa do ventrículo esquerdo não teve correlação significativa entre os estados hipertireóideo e eutireóideo, assim como não notamos correlação da mesma com o tempo estimado de início da doença. Esta discordância de achados pode se dever ao fato de que no trabalho de Nixon e col.⁷⁴, o controle dos pacientes foi feito após 12 meses de terapêutica, enquanto no nosso estudo este controle foi feito em 6 meses.

De qualquer forma, não concordando com os dados de Nixon e col.⁷⁴, apesar das evidências experimentais em animais de que hormônio tireoideano induziria a hipertrofia cardíaca, nossos resultados são corroborados pelas observações necrôpsicas⁸⁶ e pela maioria das observações clínicas, inclusive pelo estudo ecocardiográfico de Lewis²³, que indicam não haver hipertrofia significativa em casos de hipertireoidismo isolado.

CONCLUSÕES

1. A taquicardia sinusal foi encontrada em 49% dos pacientes com tireotoxicose, portanto, sua ausência não deve excluir o diagnóstico clínico de hipertireoidismo. Outras arritmias, como a fibrilação atrial, são pouco frequentes em pacientes jovens com tireotoxicose.

2. Sopros sistólico de ejeção pode ser ouvido na base do coração em pacientes com tireotoxicose e sopros sistólico pode ser identificado sobre a glândula tireoide no bôcio difuso tóxico. O desaparecimento destes sopros, com o tratamento, pode servir como um elemento auxiliar na avaliação clínica da função tireoideana. A persistência dos mesmos, todavia, não implica em má resposta terapêutica.

3. A amplitude dos complexos QRS no ECG de pacientes com hipertireoidismo está aumentada, podendo aparecer padrão eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular esquerda sem, no entanto, apresentar hipertrofia de ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma ou área cardíaca aumentada na radiografia de tórax. Portanto, o hipertireoidismo pode ser causa de diagnóstico eletrocardiográfico falso-positivo de sobrecarga ventricular esquerda.

4. Pacientes tireotóxicos quando submetidos ao teste de esforço, demonstram uma capacidade funcional reduzida, atingindo precocemente a frequência cardíaca máxima programada. O teste cicloergométrico está contra-indicado apenas naqueles pacientes com severa disfunção glandular e que apresentam frequência cardíaca muito elevada no repouso.

5. O débito cardíaco, a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras e as velocidades média e normalizada da parede posterior do ventrículo esquerdo diminuem com a normalização da função tireoideana, indicando que a contratilidade miocárdica está aumentada no paciente com hipertireoidismo.

6. A massa do ventrículo esquerdo não apresenta alterações nos pacientes com hipertireoidismo isolado.

7. Não encontramos nenhum caso de insuficiência cardíaca no grupo de pacientes estudados, devendo ser esta condição bastante rara em pacientes hipertireóideos jovens.

RESUMO

Cinquenta e sete indivíduos com diagnóstico clínico e laboratorial de hipertireoidismo (55 com bôcio difuso tóxico, 1 com bôcio uninodular tóxico e 1 com bôcio multinodular tóxico), foram estudados com o objetivo de se realizar uma análise prospectiva da influência do hipertireoidismo e seu tratamento no aparelho cardiovascular, através de minuciosa avaliação clínica, radiológica e eletrocardiográfica, e, em particular, as variações da função ventricular esquerda, analisadas pelo ecocardiograma do modo M.

Os critérios para a inclusão foram: 1) diagnóstico clínico e laboratorial do hipertireoidismo; 2) autorização prévia do paciente; 3) limite máximo de idade: 50 anos; 4) ausência de cardiopatia valvar, congênita, hipertensiva, isquêmica, ou qualquer outra patologia associada; 5) ausência de gravidez; 6) ausência de tratamento prévio recente. A idade média foi de 29,8 anos, com extremos de 17 e 46 anos, compreendendo 52 mulheres e 5 homens. Dos 57 indivíduos, 37 (65%) tornaram-se eutiroides no segundo controle (após seis meses de tratamento), 13 (23%) permaneceram hipertireóides no segundo controle e 7 (12%) tiveram apenas o primeiro controle, perdendo-se o seu seguimento.

Os pacientes receberam tratamentos diversos, incluindo propiltiuracil, metimazol, iodo radioativo, beta-bloqueadores e intervenção cirúrgica. Aqueles que receberam beta-bloqueadores tiveram suspensão do mesmo três dias antes do exame de controle.

A análise foi feita dividindo os pacientes em três grupos distintos:

Grupo I: Análise de todos os estudos pré-tratamento, na vigência do hipertireoidismo (n = 57 pacientes).

Grupo II-A: Análise comparativa pré e pós-tratamento dos 37 pacientes que se tornaram eutiroides. Havia 32 mulheres e 5 homens, com idade variando de 17 a 46 anos, com média etária de 31,5 anos.

Grupo II-B: Análise comparativa pré e pós-tratamento dos 13 pacientes que

permaneceram hipertireóides. Todos eram do sexo feminino, com idade variando de 17 a 38 anos, média de 26,4 anos.

Na avaliação clínica, no grupo I, apenas 28 (49%) apresentaram taquicardia sinusal (frequência cardíaca maior que 100 bpm). Após o tratamento, no grupo II-A houve uma redução significativa na frequência cardíaca ($p < 0,001$), o que ocorreu com menor significância ($p < 0,05$) no grupo II-B.

A pressão arterial estava dentro dos limites normais no estado hipertireóide. Com a normalização da função tireoideana, no grupo II-A, houve diminuição significativa ($p < 0,001$), da pressão arterial sistólica e a pressão diastólica aumentou ($p < 0,01$), fazendo com que a pressão de pulso que era ampla no estado hipertireóide, sofresse uma redução significativa ($p < 0,001$). O mesmo não ocorreu com os pacientes do grupo II-B, no qual estas variáveis não apresentaram modificações significativas antes e após a terapêutica instituída.

Foi encontrado um sopro sistólico de ejeção de pequena intensidade, localizado no 2º e 3º espaço intercostais esquerdos, na região para-esternal, sem irradiação, em 27 pacientes (47%) hipertireóides. Entre os 37 pacientes do grupo II-A, 19 (51%) apresentaram sopro sistólico precordial antes do tratamento, tendo desaparecido em 9 pacientes (42%) quando se tornaram eutireóides. Cinco pacientes do grupo II-B, que tinham sopro similar, não apresentaram alterações após o tratamento.

No grupo I havia 55 pacientes com bôcio difuso tóxico, dos quais 15 (27%) apresentavam sopro sistólico na tireóide. No grupo II-A, 8 pacientes apresentavam este sopro e o mesmo desapareceu em 3 com a normalização da função tireoideana. Enquanto isso, no grupo II-B entre os 7 pacientes portadores deste sopro, nenhum apresentou variação do sopro na tireóide com a terapêutica. Portanto, o desaparecimento do sopro sistólico na tireóide, ou no precórdio pode servir como um elemento clínico auxiliar de acompanhamento da função tireoideana. A persistência desses

achados, todavia, não implica em má resposta terapêutica.

Quanto ao peso corporal, houve um aumento significativo ($p < 0,001$) entre os pacientes do grupo II-A, com a normalização da função tireoideana, o que ocorreu com menor significância ($p < 0,05$) entre os pacientes do grupo II-B.

No eletrocardiograma, além da taquicardia sinusal observada em 28 casos, apenas 2 pacientes apresentaram fibrilação atrial e 1 apresentou ritmo de átrio esquerdo, os quais retornaram espontaneamente a ritmo sinusal no estado eutireoideo. Dos 57 pacientes com tireotoxicose, 7 (12%) apresentaram padrão eletrocardiográfico de sobrecarga ventricular esquerda e nenhum destes pacientes apresentou hipertrofia ou dilatação do ventrículo esquerdo pelo ecocardiograma, assim como, área cardíaca aumentada na radiografia de tórax. No grupo II-A, notamos significativa ($p < 0,001$) diminuição na voltagem dos complexos QRS após o tratamento, o que todavia não aconteceu entre os pacientes do grupo II-B.

O teste cicloergométrico foi realizado em 43 pacientes (75%) pré-tratamento. Demonstrou uma capacidade funcional reduzida, atingindo precocemente a frequência cardíaca máxima programada e não apresentou alterações do segmento ST ou ondas T.

No ecocardiograma, as espessuras do septo ventricular e parede posterior do ventrículo esquerdo, as dimensões internas e os volumes das cavidades, e os índices de função ventricular — encurtamento percentual, volume de ejeção, índice de ejeção e fração de ejeção — estavam dentro dos limites normais mesmo durante o estado hipertireoideo. No grupo II-A, não houve alteração significativa na dimensão diastólica do ventrículo esquerdo. A dimensão sistólica, no entanto, estava significativamente maior ($p < 0,05$) após o tratamento, assim como o volume sistólico. Os índices de função ventricular esquerda que envolviam apenas estas variáveis, ou seja, o encurtamento percentual e a fração de ejeção, mostraram-se diminuídos mas não de forma significativa com a normaliza-

ção da função tireoideana. Por outro lado, houve diminuição significativa ($p < 0,001$) do débito cardíaco quando os pacientes tornaram-se eutiroides, assim como a velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras e as velocidades média e normalizada da parede posterior do ventrículo esquerdo. Portanto, os índices sistólicos isolados para avaliar a contratilidade miocárdica, tais como, o encurtamento percentual e fração de ejeção, mostraram uma diminuição não significativa com o tratamento, apesar das dimensões e volumes sistólicos estarem maiores no estado eutireóideo. Enquanto isso, os índices que acrescentavam outras variáveis como a frequência cardíaca (débito cardíaco) ou o tempo de ejeção (velocidade média de encurtamento circunferencial e velocidades média e normalizada da parede posterior), apresentaram variações que passaram a ser significativas, denotando a tendência de diminuição da contratilidade miocárdica com o decréscimo da função tireoideana. Neste grupo não houve alteração significativa na massa do ventrículo esquerdo.

Finalmente, no grupo II-B, não houve alteração significativa nas medidas ecocardiográficas, à exceção da velocidade média de encurtamento circunferencial das fibras, que apresentou uma diminuição menos pronunciada mas significativa ($p < 0,05$), possivelmente relacionada à diminuição do tempo de ejeção no segundo controle ($p < 0,05$).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. INGBAR, S.H. & WOEBER, K.A. Diseases of the thyroid. In: PETERSDORF, R.G.; ADAMS, R.D.; BRAUNWALD, E.; ISSELBACHER, K.J.; MARTIN, J.B.; WILSON, T.D. Harrison's principles of internal medicine. 10. ed. New York, Mc Graw Hill, 1983. p.614-34.
02. VOLPÉ, R. Thyrotoxicosis. Clin. Endocrinol. Metab., 7:1-2,1978. Prefácio.
03. SCHLESINGER, P.; ALBANESI Fº, F.M.; BENCHIMOL, C.B.; BENCHIMOL, A.B. O coração nas disfunções tireoidianas. In: ENCICLOPÉDIA Médica Brasileira. Cardiologia. Rio de Janeiro, Livro Médico Ed., 1979/81. p. 1-21.
04. MORKIN, E.; FLINK, I.L.; GOLDMAN, S. Biochemical and physiologic effects of thyroid hormone on cardiac performance. Prog. Cardiovasc. Dis., 25:435-64,1983.
05. SHAPIRO, S.; STEIER, M.; DIMICH, I. Congestive heart failure in neonatal thyrotoxicosis. A curable causa of heart failure in the newborn. Clin. Pediatr., 14:1155-56,1975.
06. FORFAR, J.C.; MUIR, A.L.; SAWERS, S.A.; TOFT, A.D. Abnormal left ventricular function in hyperthyroidism. Evidence for a possible reversible cardiomyopathy. N. Engl. J. Med., 307:1165-70,1982.
07. BRAUNWALD, E. & WILLIAMS, G.H. Endocrine and nutritional disorders and heart disease. In: BRAUNWALD, E. Heart disease; a textbook of cardiovascular medicine. 2.ed. Philadelphia, W.B. Saunders , 1984. V. 2 p.1722-47.
08. SAPHIR, O. Myocarditis. A general review, with an analysis of two hundred and forty cases. Arch. Pathol., 33:88-137,1942.
09. SCHLESINGER, P. & BENCHIMOL, A.B. Tireotoxicose como fator etiológico único de cardiopatias. Med. Cir. Farm., 230:225-46,1955.
10. TORRES, U.L. Inflamação serosa do miocárdio no hipertireoidismo. Arq. Bras. Cardiol., 1:85-9,1948.

11. LIKOFF, W.B. & LEVINE, S.A. Thyrotoxicoses as the sole cause of heart failure. Am. J. Med. Sci., 206:425-34,1943.
12. LARANJA, F.S. Coração tireotóxico. Arq. Clin., 1:323-8,1945.
13. SMITHERMAN, T.C.; JOHNSON, R.S.; TAUBERT, K.; DECKER, R.S.; WILDENTHAL, K.; SHAPIRO, W.; BUTSCH, R.; RICHARDS, E.G. Acute thyrotoxicosis in the rabbit: changes in cardiac myosin, contractility, and ultrastructure. Biochem. Med., 21:277-98,1979.
14. YAZAKI, Y. & RABEN, M.S. Effect of the thyroid state on the enzymatic characteristics of cardiac myosin. Circ. Res., 36:208-15,1975.
15. FLINK, I.L. & MORKIN, E. Evidence for a new cardiac myosin species in thyrotoxic rabbit. Febs. Lett., 81:391-4,1977.
16. FLINK, I.L.; RADER, J.H.; MORKIN, E. Thyroid hormone stimulates synthesis of a cardiac myosin isozyme. Comparison of the two-dimensional electrophoretic patterns of the cyanogen bromide peptides of cardiac myosin heavy chains from euthyroid and thyrotoxic rabbits. J. Biol. Chem., 254:3105-10,1979.
17. MARTIN, A.F.; PAGANI, E.D.; SOLARD, R.J. Thyroxine-induced redistribution of isoenzymes of rabbit ventricular myosin. Circ. Res., 50:117-24,1982.
18. BANERJEE, S.K. Comparative studies of atrial and ventricular myosin from normal, thyrotoxic, and thyroidectomized rabbits. Circ. Res., 52:131-6,1983.
19. WIKMAN-COFFELT, J.; PARMELEY, W.W.; MASON, D.T. Relation of myosin isozymes to the heart as a pump. Am. Heart J., 103:934-53,1982.
20. WONG, T.C.Y.; BARZILAI, D.C.; SMITH, R.E.; McCONAHEY, W.M. Electrocardiographic voltage changes during hyperthyroidism. Mayo Clin. Proc., 54:763-8,1979.
21. LIEN, E. & AANDERUD, S. Systolic time intervals in the evolution of thyroid dysfunction. Acta Med. Scand., 211:265-8,1982.

22. BURCKHARDT, D.; SATUB, J.J.; KRAENZLIN, M.; RAEDER, E.; ENGEL, U.; CLOPPENBURS, P. The systolic time intervals in thyroid dysfunction. Am. Heart J., 95:187-96,1978.
23. LEWIS, B.S.; EHRENFELD, E.N.; LEWIS, N.; GOTSMAN, M.S. Echocardiographic LV function in thyrotoxicosis. Am. Heart J., 97:460-8,1979.
24. COHEN, M.V.; SCHULMAN, I.C.; SPENILLO, A.; SURKS, M.I. Effects of thyroid hormone on left ventricular function in patients treated for thyrotoxicosis. Am. J. Cardiol., 48:33-9,1981.
25. CONOLLY, M.E.; KERSTING, F.; DOLLERY, C.T. The clinical pharmacology of beta-adrenoceptor-blocking drugs. Prog. Cardiovasc. Dis., 19: 203-34,1976.
26. SAHN, D.J.; De MARIA, A.; KISSLO, J.; WEYMAN, A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation, 58:1072-82,1978.
27. COOPER, R.H.; O'ROURKE, R.A.; KARLINER, J.S.; PETERSON, K.L.; LEOPOLD, G.R. Comparison of ultrasound and cineangiographic measurements of the mean rate of circumferential fiber shortening in man. Circulation, 46:914-23,1972.
28. FORTUIN, N.J.; PAWSEY, C.G.K. The evaluation of left ventricular function by echocardiography. Am. J. Med., 63:1-9,1977.
29. FEIGENBAUM, H. Left ventricle. In: _____. Echocardiography. 2.ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1976. p.297-340.
30. DEVEREUX, R.B. & REICHEK, N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Circulation, 55:615-18,1977.
31. SOKOLOW, M. & LYON, T.P. The ventricular complex in left ventricular hypertrophy as obtained by unipolar precordial and limb leads. Am. Heart J., 37:161,1949.
32. CHOU, T-C. Left ventricular hypertrophy In: _____. Electrocardiography in clinical practice. New York, Grune & Stratton, 1979. p.46-65.

33. GLOVER, L.; BAXLEY, W.A.; DODGE, H.T. A quantitative evaluation of heart size measurements from chest roentgenograms. Circulation, 45:1289-96,1973.
34. STEEL, R.G.D. & TORRIE, J.H. Principles and procedures of Statistics. New York, Mc Grawtill, 1960. 481p.
35. NIE, N.H.; HULL, C.H.; GENKINS, J.G.; STEINBRENNER, K.; BENT, D.H. Statistical package for the social sciences. 2.ed. New York, Mc Graw Hill, 1975. 675p.
36. FREEDBERG, A.S.; PAPP, J.Gy.; VAUGHAN WILLIAMS, E.M. The effect of altered thyroid state on atrial intracellular potentials. J. Physiol., Cambridge, 207:357-69,1970.
37. ARNSDORF, M.F. & CHILDERS, R.W. Atrial electrophysiology in experimental hyperthyroidism in rabbits. Circ. Res., 26:575-81,1970.
38. JOHNSON, P.N.; FREEDBERG, A.S.; MARSHALL, J.M. Action of thyroid hormone on the transmembrane potentials from sinoatrial node cells and atrial muscle cells in isolated atria of rabbits. Cardiology, 58:273-89,1973.
39. KLEIN, I. & LEVEY, G.S. New perspectives on thyroid hormone, catecholamines, and the heart. Am. J. Med., 76:167-72,1984.
40. KURLAND, G.S.; HAMMOND, R.P.; FREEDBERG, A.S. Relation of thyroid state to myocardial catecholamine concentration. Am. J. Physiol., 205:1270-74,1963.
41. LEVINE, R.J.; OATES, J.A.; VENDSALU, A.; SJOERDSMA, A. Studies on the metabolism of aromatic amines in relation to altered thyroid function in man. J. Clin. Endocrinol., 22:1242-50,1962.
42. WISWELL, J.G.; HURWITZ, G.E.; CORONHO, V.; BING, O.H.L.; CHILD, D.L. Urinary catecholamines and their metabolites in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol., 23:1102-06,1963.
43. LEVEY, G.S. Catecholamine sensitivity, thyroid hormone and the heart. Am. J. Med., 50:413-20,1971.

44. COULOMBE, P.; DUSSALT, J.H.; WALKER, P. Catecholamine metabolism in thyroid disease. II. Norepinephrine secretion rate in hyperthyroidism and hypothyroidism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44:1185-89,1977.
45. WIENER, L.; STOUT, B.D.; COX, W. Influence of beta sympathetic blockade (propranolol) on the hemodynamics of hyperthyroidism. Am. J. Med., 46:227-33,1969.
46. GROSSMAN, W.; ROBIN, N.I.; JOHNSON, L.W.; BROOKS, H.L.; SELENKOW, H.A.; DEXTER, L. The enhanced myocardial contractility of thyrotoxicosis. Role of the beta adrenergic receptor. Am. Intern. Med., 74:869-74, 1971.
47. GOLDMAN, S.; OLAJOS, M.; PTENIASZEK, H. Beta-adrenergic blockade with propranolol in conscious euthyroid and thyrotoxic calves: dosage requirements and effects on heart rate and left ventricular performance. J. Pharmacol. Exp. Ther., 219:394-99;1981.
48. ROWE, G.G.; HUSTON, J.H.; WEINSTEIN, A.B.; TUCHMAN, H.; BROWN, J.F.; CRUMPTON, C.W.; PETERSON, A.; WELCH, B.; FOSSHAGE, P. The hemodynamics of thyrotoxicosis in man with special reference to coronary blood flow and myocardial oxygen metabolism. J. Clin. Invest., 35:272-76, 1956.
49. HUMERFELT, S.; MULLER, O.; STORSTEIN, O. The circulation in hyperthyroidism: A cardiac catheterization study before and after treatment. Am. Heart J., 56:87-94,1958.
50. GRAETTINGER, J.S.; MUENSTER, J.J.; SELVERSTONE, L.A.; CAMPBELL, J.A. A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with hyperthyroidism with and without congestive heart failure. J. Clin. Invest., 38:1316-27,1959.
51. STRAUER, B.E. & SCHERPE, A. Experimental hyperthyroidism I hemodynamics and contractility in situ. Basic. Res. Cardiol., 70:115-29,1975.
52. TAYLOR, R.R.; COVELL, J.W.; ROSS Jr., J.; LEWIS, R.; MCGILL, R. Influence of the thyroid state on left ventricular tension-velocity relations in the intact, sedated dog. J. Clin. Invest., 48:775-84,1969.

53. GOLDMAN, S.; OLAJOS, M.; FRIEDMAN, H.; ROESKE, W.R.; MORKIN, E.
Left ventricular performance in conscious thyrotoxic calves. Am. J. Physiol., 242:H113-H21, 1981.
54. de GROOT, W.J. & LÉONARD, J.J. Hyperthyroidism as a high cardiac output state. Am. Heart J., 79:265-75,1970.
55. UEDA, H.; UOZUMI, Z.; WATANABE, H.; KOBAYASHI, T.; KAWAI, N.; MATUURA, T.; IWASE, T. Phonocardiographic study of hyperthyroidism. Jpn.Heart J., 4:509-23,1963.
56. WERNER, S.C. Physical examination. In: WERNER, S.C. & INGBAR, S.H. The thyroid. 3.ed. New York, Harper & Row, 1971 p.335-42.
57. PORTNOI, V.A. Thyrotoxicosis and atrial fibrillation. JAMA , 245: 2298,1981. Carta.
58. DAVIS, P.J. & DAVIS, F.B. Hyperthyroidism in patients over the age of 60 years. Clinical features in 85 patients. Medicine, 53:161-81,1973.
59. NAKAZAWA, H.K.; SAKURAI, K.; HAMADA, N.; MOMOTANI, N.; ITO, K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrotoxic state. Am. J. Med., 72:903-06,1982.
60. SANDLER, G. The effect of thyrotoxicosis on the electrocardiogram. Br. Heart J., 21:111-16,1959.
61. ZGLICZYNSKI, S. The significance of electrocardiographic changes in hyperthyroidism. Pol. Med. J., 5:7-12,1966.
62. TEOH, P.C.; CHEAH, J.S.; CHIA, B.L. Effect of adrenergic blockade and specific antithyroid therapy on electrocardiographic changes in hyperthyroidism. Am. J. Med. Sc., 268:157-62,1974.
63. ELLESTAD, M.H. Contraindications to testing and safety precautions. In: _____. Stress testing principles and practice. Philadelphia, F.A. Davis, 1975 p.15-23.

64. COLBOURN, A.W. & CHUNG, E.K. Effect of drugs and metabolic abnormalities on the exercise ECG test. In: CHUNG, E.K. Exercise electrocardiography - practical approach. Baltimore, Williams & Wilkins, 1979. p.73-82.
65. WEI, J.Y.; GENECIN, A.; GREENE, H.L.; ACHUFF, S.C. Coronary spasm with ventricular fibrillation during thyrotoxicosis: response to attaining euthyroid state. Am. J. Cardiol., 43:335-39,1979.
66. CHEAH, J.S.; LEE, G.S.; CHEW, L.S. Myocardial infarction in thyrotoxicosis. Med. J. Aust., 13:393-95,1971.
67. PROSKEY, A.J.; SAKSENA, F.; TOWNE, W.D. Myocardial infarction associated with thyrotoxicosis. Chest, 72:109-11,1977.
68. SYMMES, J.C.; LENKEI, S.C.M.; BERMAN, N.D. Myocardial infarction, hyperthyroidism and normal coronary arteries: report of two cases. Can. Med. Assoc. J., 117:489-91,1977.
69. RESNEKOV, L. & FALICOV, R.E. Thyrotoxicosis and lactate-producing angina pectoris with normal coronary arteries. Br. Heart J., 39:1051-57,1977.
70. McDONALD, I.G.; FEIGENBAUM, H.; CHANG, S. Analysis of left ventricular wall motion by reflected ultrasound. Application to assessment of myocardial function. Circulation, 46:14-25,1972.
71. QUINONES, M.A.; GAASCH, W.H.; ALEXANDER, J.K. Echocardiographic assessment of left ventricular function. With special reference to normalized velocities. Circulation, 50:42-51,1974.
72. POMBO, J.F.; TROY, B.L.; RUSSELL Jr., R.O. Left ventricular volumes and ejection fraction by ecocardiography. Circulation, 43:480-90,1971.
73. POPP, R.L. M mode ecocardiographic assessment of left ventricular function. Am. J. Cardiol., 49:1312-18,1982.
74. NIXON, J.V.; ANDERSON, R.J.; COHEN, M.L. Alterations in left ventricular mass and performance in patients treated effectively for thyrotoxicosis. A comparative echocardiography study. Am. J. Med., 67:268-75,1979.

75. HOH, J.F.Y.; McGRATH, P.A.; HALE, P.T. Electrophoretic analysis of multiple forms of rat cardiac myosin: effects of hypophysectomy and thyroid replacement. J. Mol. Cell. Cardiol., 10:1053-76,1978.
76. THEILEN, E.O. & WILSON, W.R. Hemodynamic effects of peripheral vasoconstriction in normal and thyrotoxic subjects. J. Appl. Physiol., 22:207-10,1967.
77. FREEDBERG, A.J. & HAMOLSKY, M.W. Effects of thyroid hormones on certain nonendocrine organ systems. Am. Physiol. Soc., 3:435-68, 1974.
78. FRIEDMAN, M.J.; OKADA, R.D.; EWY, G.A.; HELLMAN, D.J. Left ventricular systolic and diastolic function in hyperthyroidism. Am. Heart J., 104:1303-08,1982.
79. SHAFER, R.B. & BIANCO, J.A. Assessment of cardiac reserve in patients with hyperthyroidism. Chest, 78:269-73,1980.
80. ISKANDRIAN, A.S.; ROSE, L.; HAKKI, A.; SEGAL, B.L.; KANE, S.A. Cardiac performance in thyrotoxicosis: analysis of 10 untreated patients. Am. J. Cardiol., 51:349-52,1983.
81. GOLDMAN, S. & MORKIN, E. Cardiomyopathy in hyperthyroidism. N. Engl. J. Med., 31:780,1983. Carta.
82. CHANNICK, B.J.; ADLIN, E.V.; MARKS, A.D.; DENENBERG, B.S.; McDONOUGH, M.T.; CHAKKO, C.S.; SPANN, J.F. Hyperthyroidism and mitral-valve prolapse. N. Engl. J. Med., 27:497-506,1981.
83. BELL, R.; BARBER, P.V.; BRAY, C.L.; BETON, D.C. Incidence of thyroid disease in cases of hypertrophic cardiomyopathy. Br. Heart J., 40:1306-09,1978.
84. COHEN, J. Role of endocrine factors in the pathogenesis of cardiac hypertrophy. Circ. Res., 34 (suppl 11): 11-49-11-57,1974.

85. SANFORD, C.F.; GRIFFIN, E.E.; WILDENTHAL, K. Synthesis and degradation of myocardial protein during the development and regression of thyroxine-induced cardiac hypertrophy in rats. Circ. Res., 43:688-94, 1978.
86. FRIEDBERG, C.K. & SOHVAL, A.R. The occurrence and the pathogenesis of cardiac hypertrophy in Graves' disease. Am. Heart J., 13:599-618, 1937.
87. BEZNAK, M.; KORECKY, B.; THOMAS, G. Regression of cardiac hypertrophies of various origin. Can.J. Physiol. Pharmacol., 47:579-86, 1969.
88. TALAFIH, K.; BRIDEN, K.L.; WEISS, H.R. Thyroxine-induced hypertrophy of the rabbit heart. Effect on regional oxygen extraction, flow, and oxygen consumption. Circ. Res., 52:272-79, 1983.
89. LIMAS, C.J. Enhanced myocardial RNA synthesis in hyperthyroid rats: role of endogenous RNA polymerases. Am. J. Physiol., 236:H-451-H-456, 1979.
90. TOWLE, H.C.; DILLMANN, W.H.; OPPENHEIMER, J.C. Messenger RNA content and complexity of euthyroid and hypothyroid rat liver. J. Biol. Chem., 254:2250-57, 1979.