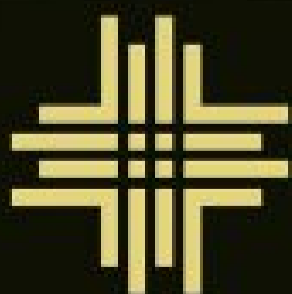


WZ

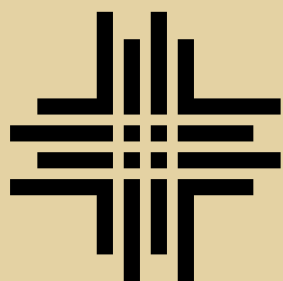


MEDGRUPO - CICLO 1:

MEDCURSO
2019

VOLUME 1

DOENÇAS DA TIROIDE



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 1

ENDOCRINOLOGIA

2019

Cap. 1 - A Tireoide (Anátomo-Histologia e Fisiologia)

Anatomia e Histologia

Fisiologia

- 1- Produção dos Hormônios Tireoidianos
- 2- Regulação da Fisiologia Tireoidiana
- 3- Ciclo do Iodo e Autorregulação Tireoidiana
- 4- Transporte e Metabolismo dos H. Tireoidianos
- 5- Mecanismo de Ação dos H. Tireoidianos

Métodos de Dosagem Hormonal

- 1- Dosagem Sérica de T3 e T4
- 2- Dosagem Sérica do TSH
- 3- Exames Utilizados na Prática

Métodos de Imagem para Avaliação das Tireoidopatias

Cap. 2 - Hipertireoidismo – Doença de Graves e Outros

Doença de Graves

- Introdução, Patogênese e Patologia
- Manifestações Clínicas
- Alterações Laboratoriais
- Tratamento

Doença de Graves na Gestante

Hipertireoidismo na Infância

Crise Tireotóxica (Tempestade Tireoidiana)

Introdução

- Patogênese e Manifestações Clínicas
- Tratamento

Outras Causas de Hipertireoidismo ou Tireotoxicose

- Bócio Multinodular Tóxico
- Doença de Plummer (Adenoma Tóxico)
- Hipertireoidismo Secundário
- Causas Diversas
- Tireotoxicose sem Hipertireoidismo

Cap. 3 - Hipotireoidismo e Bócio Atóxico

Hipotireoidismo

- Introdução e Etiologia
- Sinais e Sintomas
- Laboratório Inespecífico
- Diagnóstico Laboratorial
- Tratamento

Síndrome do Eutireóideo Doente

Efeito da Amiodarona

Coma Mixedematoso

Bócios Atóxicos

Cap. 4 - Tireoidites

Introdução

Tireoidite de Hashimoto (TH)

Tireoidite Subaguda Linfocítica

Tireoidite de Quervain

Outras Tireoidites

- 1- Tireoidite Pós-Parto
- 2- Tireoidite Infecciosa
- 3- Tireoidite Actínica
- 4- Tireoidite Medicamentosa
- 5- Tireoidite Fibrosante de Riedel

Cap. 5 - Câncer de Tireoide

Introdução e Etiologia

Carcinomas Bem Diferenciados

Carcinoma Medular da Tireoide (CMT)

Carcinoma Indiferenciado ou Anaplásico

Linfoma

Conduta nos Nódulos Tireoidianos

Introdução

Diagnóstico

- 1- Anamnese
- 2- Sintomas Locais e Exame Físico
- 3- Avaliação Não Invasiva
- 4- Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos

Comentários

Valores de Exames Laboratoriais em Clínica Médica

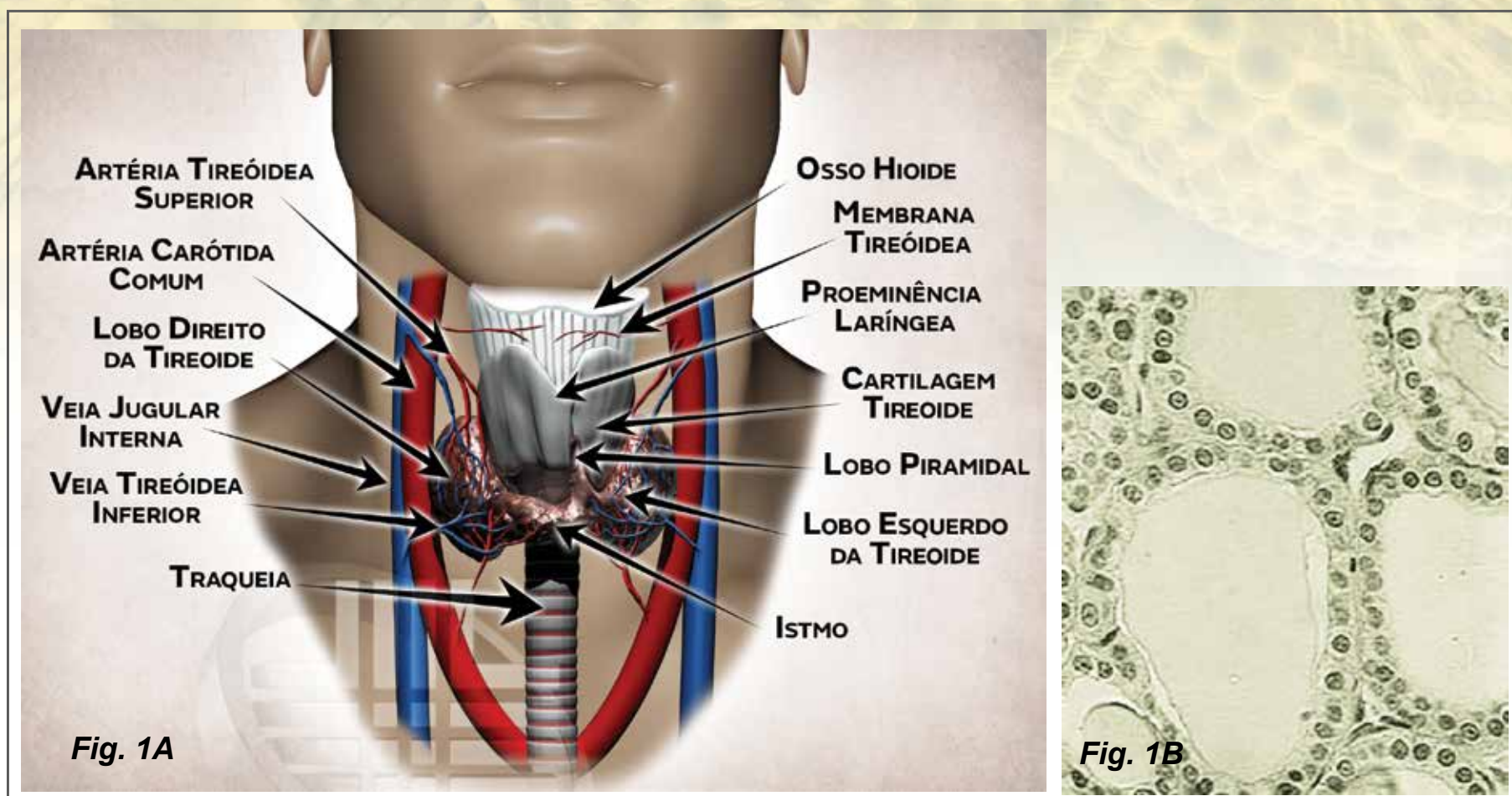


Cap. 1

A TIROIDE
(ANÁTOMO-HISTOLOGIA E FISILOGIA)

A TIREOIDE

(ANATOMO-HISTOLOGIA E FISIOLOGIA)



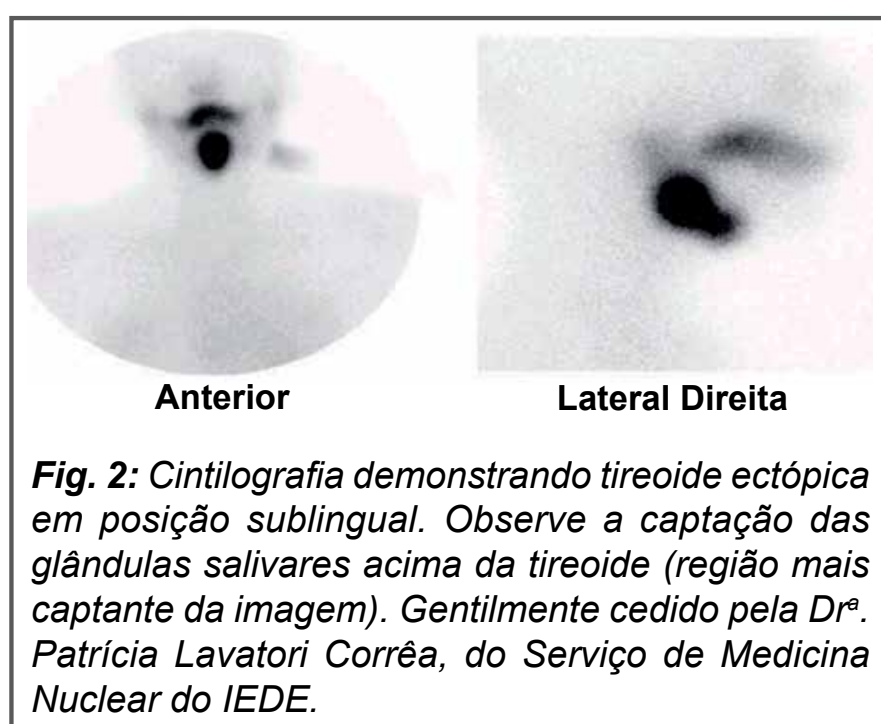
ANATOMIA E HISTOLOGIA

A tireoide é a maior glândula endócrina do corpo humano, sendo responsável pela produção dos hormônios tireoidianos (T3 e T4), envolvidos com diversos componentes da homeostase (função cerebral, cardiovascular, intestinal, metabolismo celular, produção de calor etc.). O nome “tireoide” é em razão do seu formato semelhante a um escudo (do grego: *thyreos* = escudo, *eidos* = forma). Na embriologia, a sua origem está no assoalho da faringe primitiva, migrando a partir do *forame cego*, no assoalho da língua, formando em seu trajeto o *ducto tireoglosso*, e por fim atingindo a sua posição permanente: a região cervical. Como você observa na **FIGURA 1A**, a tireoide situa-se a meio caminho entre o ápice da cartilagem tireoide (“pomo-de-adão”) e a fúrcula esternal, apresentando uma relação anatômica posterior importante com a traqueia, que é praticamente “abraçada” pela glândula. Por trás da traqueia, correm os nervos laríngeos recorrentes e encontra-se o esôfago – estas estruturas também têm relação anatômica posterior com a tireoide.

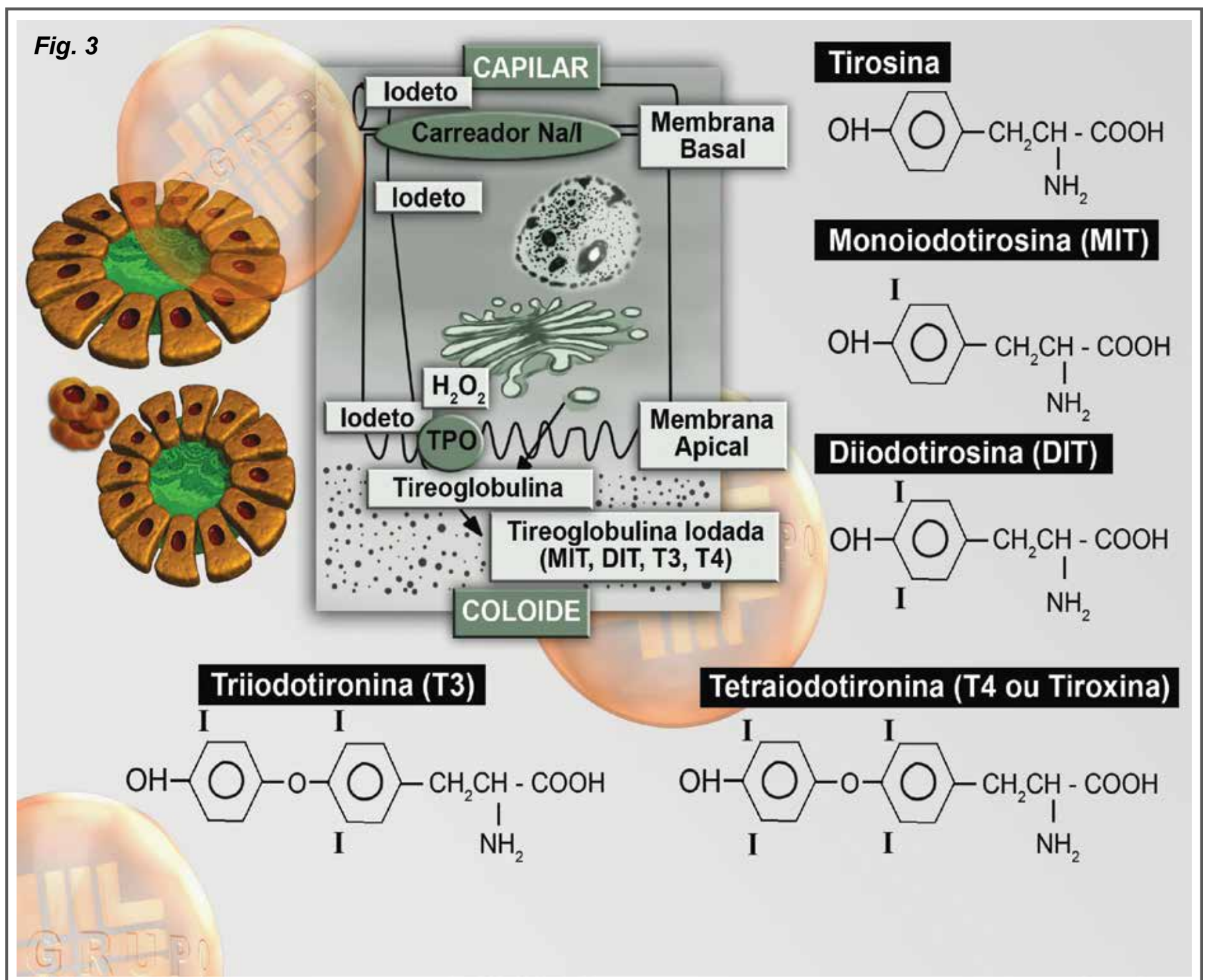
A tireoide é formada geralmente por dois lobos em forma de pera (piriformes), direito e esquerdo, ligados por um istmo (**FIGURA 1A**). Pode haver assimetria entre os lobos, geralmente o direito sendo um pouco maior que o esquerdo. O peso da glândula varia entre **10-20 g**, com cada lobo medindo aproximadamente 4 cm de comprimento, 2 cm de largura e 1,5-2,0 cm de profundidade. Isso é importante, pois muitos preferem descrever aumentos da glândula (ex.: doença de Graves) na forma de peso por ser mais informativo (ex.: glândula aumentada, com aproximadamente 60 g) em vez de glândula aumentada 3x. A porção posterior dos

lobos piriformes contém as pequenas glândulas paratireoides (duas de cada lado), produtoras do Paratormônio (PTH) – assunto da próxima apostila. Um terceiro lobo – o *lobo piramidal* – pode ser eventualmente encontrado fixado ao istmo, apresentando uma forma alongada, como um remanescente da extremidade caudal do ducto tireoglosso. Em raros pacientes, um cisto pode ser encontrado entre a base da língua e a cartilagem tireoide (*cisto tireoglosso*), representando um remanescente embriológico do ducto tireoglosso.

Em alguns casos ainda, podemos encontrar uma *tireoide sublingual* (**FIGURA 2**), decorrente de falhas na migração desta glândula, que tem sua origem na base da língua (forame cego) e migra para se posicionar junto à traqueia. Na maioria dos casos de tireoide sublingual, a função da glândula está preservada, constituindo-se de apenas um achado anatômico. Sua forma difere daquela que estamos habituados, sendo representada normalmente por uma nodulação na região cervical anterior alta.



Em casos de dúvida sobre a origem tireoidiana de nódulos cervicais, principalmente aqueles



localizados na linha média, podemos solicitar uma cintilografia da tireoide usando o iodo radioativo como radiotraçador (você aprenderá mais detalhes deste exame mais adiante). Em caso de origem tireoidiana, o radiotraçador será captado e o exame será positivo para tecido tireoidiano.

A tireoide tem um suprimento sanguíneo rico, proveniente da *artéria tireóidea superior* (ramo da carótida externa) e da *artéria tireóidea inferior* (ramo do tronco tireocervical da artéria subclávia). Ainda há uma pequena artéria tireóidea caudal, ramo da artéria inominada. A drenagem venosa se faz pelas veias tireóideas superior, lateral e inferior, conduzindo o sangue para as veias jugulares internas ou troncos braquiocefálicos.

Histologicamente, a glândula é formada por uma infinidade de folículos esféricos (**FIGURA 1B**), formados por um epitélio de células cubóides especializadas em produzir os hormônios tireoidianos (células foliculares tireóideas). No interior de cada folículo há um material denominado “coloide”. Os folículos estão embebidos no estroma glandular, que contém a microvasculatura e as células intersticiais, entre elas as células parafoliculares (células medulares C), secretoras de um outro hormônio – a *calcitonina*, que, tal como o PTH, está envolvida no metabolismo do cálcio e do fósforo.

FISIOLOGIA

As células que compõem os folículos tireoidianos (células foliculares) são especializadas em sintetizar, armazenar e secretar os hormônios tireoidianos. Estes últimos são derivados do aminoácido tirosina e contêm 60-65% do oli-

goelemento iodo em sua composição. Vamos começar descrevendo como é feita a síntese desses hormônios e, em seguida, o seu armazenamento e liberação na corrente sanguínea. Para entender a fisiologia tireoidiana, é fundamental a compreensão do “ciclo do iodo” e do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, no qual participam os hormônios TRH (hormônio liberador de tireotrofina) e TSH (tireotrofina).

1- Produção dos Hormônios Tireoidianos

As células do epitélio folicular possuem dois polos e, portanto, duas membranas (**FIGURA 3**): a *membrana apical* (voltada para o lúmen folicular ou “coloide”) e a *membrana basal* (voltada para o interstício e capilares). As reações bioquímicas de síntese hormonal ocorrem em torno da membrana apical, onde se encontra a enzima determinante de todo este processo: a **peroxidase tireóidea (TPO)**, ou tireoperoxidase, localizada em suas microvilosidades.

Existem dois hormônios tireoidianos: o **T4** (tetraiodotironina ou tiroxina) e o **T3** (triiodotironina). Eles são formados pela iodação de resíduos de tirosina de uma glicoproteína chamada **tireoglobulina**. Esta macromolécula de 5.496 aminoácidos (sendo 140 deles, a tirosina) é sintetizada na própria célula tireoide, sendo em seguida secretada e armazenada no lúmen folicular (“coloide”). O iodo, sob a forma do íon iodeto, é captado pela célula tireoide através do **carreador Na/I** da membrana basal (membrana plasmática da face externa da célula). Este transporte ativo é capaz de garantir uma concentração de iodeto livre 30-40 vezes maior que a do plasma. A enzima peroxidase tireóidea atua catalisando três importantes reações:

1- Oxidação do iodo: combinando o iodeto com o peróxido de oxigênio (H_2O_2).

2- Iodação dos resíduos de tirosina da tireoglobulina, formando as Iodotirosinas (**FIGURA 3**):

MIT = monoiodotirosina;

DIT = diiodotirosina.

3- Acoplamento das iodotirosinas, formando os hormônios tireoidianos (iodotironinas):

T3 (triiodotironina) = MIT + DIT;

T4 (tetraiodotironina ou tiroxina) = DIT + DIT.

Como você pode perceber, os hormônios tireoidianos (T3 e T4) são armazenados na tireoglobulina iodada, que se acumula no lúmen dos folículos (“coloide”). Estes hormônios são liberados através da proteólise da tireoglobulina. Veja o que acontece: pequenas porções de coloide são, a cada momento, engolfadas pela membrana apical da célula (pinocitose), formando vesículas que logo se fundem com lisossomas (ricos em proteases ácidas). No interior dos lisossomas, a tireoglobulina é hidrolisada, liberando MIT, DIT, T3 e T4, além de fragmentos peptídicos e aminoácidos. Nesse momento, o T3 e o T4 são liberados para a corrente sanguínea, passando pela membrana basal através de um carreador hormonal específico (não conhecido). Enquanto isso, o MIT e o DIT liberados no citoplasma sofrem ação de uma enzima **desiodase tipo 1**, devolvendo o iodeto para a célula (um mecanismo de conservação do iodo).

A tireoide produz e libera muito mais T4 do que T3, numa proporção de **20:1**. No entanto, o T3 é o maior responsável pela atividade fisiológica nos tecidos periféricos. Na verdade, o T4 penetra nas células dos órgãos-alvo e logo é convertido em T3 por intermédio da desiodase tipo 1 (maioria dos tecidos) ou tipo 2 (cérebro, hipófise, tecido adiposo marrom), ao retirar um átomo de iodo do anel externo do T4. Podemos considerar o T4 como um pró-hormônio e o T3 como o hormônio ativo. Você verá mais detalhes sobre as desiodases mais à frente...

Como sabemos, o iodo é fundamental para a biossíntese dos hormônios tireoidianos. O organismo dispõe de mecanismos de poupar iodo, sendo os principais: a reabsorção tubular renal de iodo, a captação tireóidea e organificação, a reciclagem intratireóidea e extratireóidea do iodo (através da ação das desalogenases, enzimas que retiram o iodo de moléculas sem ação biológica, como MIT e DIT, permitindo que o iodo seja reciclado).

A organificação do iodo depende de uma proteína chamada *pendrina*, presente na membrana apical das células tireoidianas. Esta proteína forma um poro de passagem do iodo para o interior do coloide. A *síndrome de Pendred* é uma doença genética em que há deficiência de pendrina, cursando com hipotireoidismo primário por deficiência parcial de organificação na tireoide e surdez neurosensorial.

SAIBA MAIS...

O teste do perclorato pode ser usado para se demonstrar a deficiência de síntese dos hormônios tireoidianos, como ocorre na doença de Pendred, na tireoidite de Hashimoto e nos indivíduos em uso de tioureias, por exemplo. Baseia-se na capacidade do perclorato ($KClO_4$) de inibir a bomba de iodeto na célula folicular, pela competição com o iodo e, com isso, reduzir o gradiente intracelular de iodo da célula tireoidiana. No caso de um teste positivo, teremos a saída de mais de 10% do total de radioiodo administrado nas primeiras duas horas após a administração do perclorato. Isso demonstra que tanto o transporte de iodo pela bomba de iodeto quanto o transporte pela pendrina são necessários para a síntese dos hormônios tireoidianos.

2- Regulação da Fisiologia Tireoidiana (Eixo Hipotálamo-Hipofisário)

A produção de hormônios tireoidianos é regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, como boa parte de todo o sistema endócrino humano.

Os neurônios hipotalâmicos (núcleos supraóptico e supraventricular) sintetizam e liberam um peptídeo de três aminoácidos denominado **TRH** (hormônio liberador de tireotrofina). Esta substância é liberada na circulação porta hipofisária, que irriga as células da adeno-hipófise, entre elas os tireotrofos – células que produzem e secretam o hormônio TSH (tireotrofina). Ao se ligar em seu receptor na membrana do tireotrofo, o TRH estimula a liberação e síntese do TSH, por um mecanismo proteínaG/fosfolipaseC/fosfatidilinositol-dependente.

O **TSH** (tireotrofina) é uma glicoproteína de 204 aminoácidos, composta por duas subunidades: *alfa* e *beta*. A subunidade alfa é comum aos outros hormônios glicoproteicos (LH, FSH e hCG), enquanto a beta é a responsável pelo efeito hormonal específico. O TSH é liberado na circulação sistêmica de forma pulsátil (aproximadamente a cada duas horas), respeitando um ciclo circadiano com níveis séricos máximos no início da madrugada (entre 0h e 4h). Tal pico não se relaciona ao sono (como no caso do GH). O “gerador de pulso” é o próprio hipotálamo, (TRH é liberado de forma pulsátil pelos neurônios hipotalâmicos). Os níveis séricos médios do TSH oscilam na faixa entre **0,5-5 mU/L**. O TSH se liga a seu receptor de membrana (TSH-R) na célula folicular, estimulando o sistema proteínaG/adenilciclase/AMPC. Veja quais são os principais efeitos do TSH na célula folicular tireóidea:

– Efeito trófico: promove a hipertrofia das células foliculares, que se tornam mais cilíndricas e volumosas, bem como um aumento da vascularização da glândula.

- Estímulo à síntese de hormônio tireoidiano: aumenta a produção da enzima peroxidase (TPO), bem como a tireoglobulina e o carreador Na/I.
- Estímulo à liberação de hormônio tireoidiano: aumenta a reabsorção do coloide contendo a tireoglobulina iodada, bem como a atividade lisossômica, e conseqüentemente maior será a taxa de hormônio liberado e secretado.

Algumas substâncias podem suprimir a secreção do TSH e são mostradas na **Tabela 1** a seguir.

Tab. 1

Agentes endógenos e exógenos que podem suprimir a secreção do TSH
Hormônios tireoidianos e análogos
Dopamina e agonistas dopaminérgicos
Somatostatina e análogos
Dobutamina
Glicocorticoides (de forma aguda e em doses elevadas)
Interleucina-1beta, IL-6
TNF-alfa
Bexaroteno (agonista do receptor retinoide X)
Fenitoína

Como funciona o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide?

Ele funciona baseado numa alça de retroalimentação negativa (*feedback* negativo) – **FIGURA 4**. Observe como isso acontece... A glândula tireoide secreta os hormônios T3 e T4. O T4 penetra nos neurônios hipotalâmicos e nos tireotrofos, convertendo-se em T3, por ação da 5'-desiodase tipo 2. O T3 tem a capacidade de inibir a liberação hipotalâmica de TRH e a secreção hipofisária de TSH – retroalimentação negativa. Com isso, os hormônios tireoidianos regulam a sua própria produção: se esta diminui por algum motivo, a produção aumentada de TRH e TSH estimula a secreção de T3 e T4; se, por outro lado, a produção hormonal tireoidiana aumenta, a liberação reduzida de TRH e TSH reduz a secreção de T3 e T4.

A compreensão desse eixo de retroalimentação é fundamental para avaliar o significado da dosagem hormonal no diagnóstico das doenças da tireoide. Assim, classificamos os distúrbios tireoidianos em *primários* (de origem na própria glândula tireoide), *secundários* (de origem hipofisária) ou *terciários* (de origem hipotalâmica). A dosagem do TSH diferencia com precisão o distúrbio primário do secundário/terciário. Nos distúrbios primários, o TSH sempre varia de forma inversa aos níveis plasmáticos de hormônios tireoidianos, devido ao *feedback* negativo.

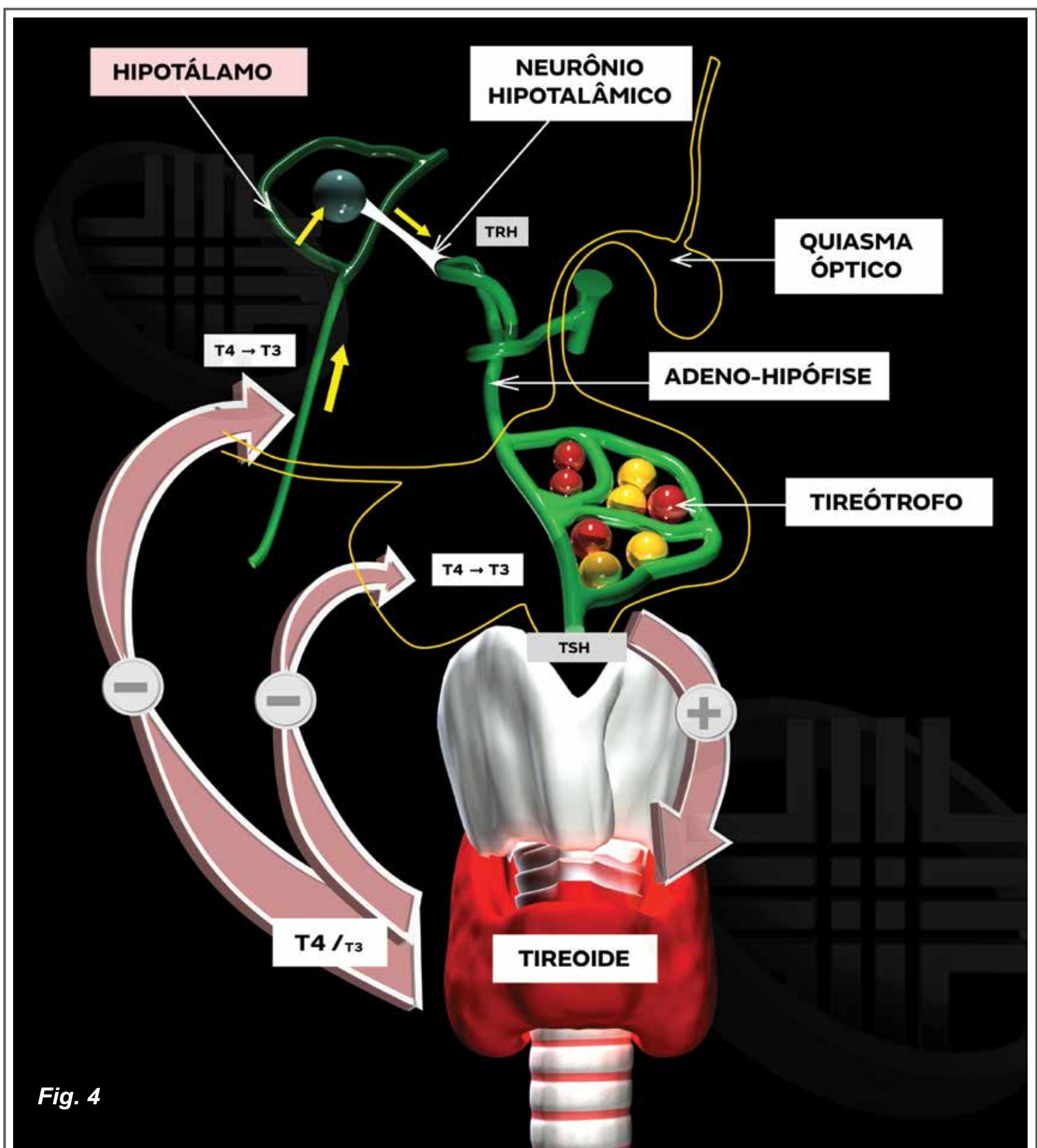


Fig. 4

Tab. 2		T4 livre		
		Normal	Baixo	Alto
TSH	Normal	Normal	Hipotireoidismo central com TSH anômalo	Resistência aos hormônios tireoidianos Anticorpos (auto/heterófilos) Medicações Outros interferentes
	Baixo	Dose supressiva L-T4 Tratamento inicial hiper Hiper subclínico Medicações	Tireotoxicose T3 Hipo central Uso de T3/tiratricol Doenças não tireoidianas	Hipertireoidismo Hiper iatrogênico/factício
	Alto	Uso irregular L-T4 Autoanticorpos Anticorpos heterófilos Hipo subclínico	Hipotireoidismo primário Hipotireodismo central com TSH anômalo	Resistência aos hormônios tireoidianos Anticorpos (auto/heterófilos) Medicações Outros interferentes Tumor produtor TSH

A **Tabela 2** será comentada no decorrer desta apostila.

3- Ciclo do Iodo e Autorregulação Tireoidiana

O iodo (na forma de iodeto) é proveniente dos alimentos e da água. Como este oligoelemento é totalmente absorvido pelo trato gastrointestinal, é a quantidade ingerida que determina o quanto o organismo assimila diariamente. Durante milênios, o iodo foi lixiviado do solo e levado para os oceanos, de forma que, em regiões montanhosas e insulares, o suprimento de iodo pode ser muito limitado, enquanto que é abundante nas regiões litorâneas. A ingestão recomendada de iodo pela OMS é de **150 µg/dia**. Se for menor do que 50 µg/dia, a tireoide será incapaz de manter uma secreção hormonal adequada, levando ao hipotireoidismo e ao bócio (hipertrofia da tireoide) – uma síndrome que atinge atualmente cerca de 2 milhões de pessoas em todo o mundo. Até o ano de 1956, o bócio associado ao hipotireoidismo era endêmico em diversas regiões do interior do Brasil.

A partir desse ano, tornou-se obrigatório por lei o acréscimo de iodo no sal de cozinha, uma medida extremamente barata (não encarece em quase nada a produção do sal industrializado) e que ao mesmo tempo conseguiu praticamente erradicar esse problema de nosso país.

Dos 500 µg/dia de iodeto normalmente absorvidos pelo trato gastrointestinal, cerca de 115 µg/dia são captados pela tireoide, sendo uma parte armazenada na tireoglobulina do “colóide” e outra parte liberada nos hormônios tireoidianos (cerca de 75 µg/dia). O iodeto é captado pela célula folicular através do carreador Na/I presente na membrana basal. Em seguida, este iodeto, por ação da TPO, é oxidado e incorporado aos resíduos de tirosina da tireoglobulina

(*organificação do iodo*), sob a forma de MIT, DIT, T3 ou T4. A tireoide é o maior reservatório de iodo do organismo, contendo aproximadamente 8.000 µg deste oligoelemento.

Como vimos anteriormente, boa parte do iodo incorporado à tireoglobulina retorna ao citoplasma após desiodação das moléculas de MIT e DIT durante a hidrólise da tireoglobulina (reciclagem intratireoidiana do iodo). Um segundo reservatório (bem menos expressivo que o primeiro) é representado pelos hormônios tireoidianos circulantes, contendo cerca de 600 µg de iodo corporal. Por fim, a eliminação do iodo é feita principalmente pela urina (485 µg/dia) e em menor escala pelas fezes (15 µg/dia).

Autorregulação tireoidiana pelo iodo: a tireoide mantém relativamente constante a sua produção hormonal, apesar de variações no consumo de iodo na dieta, contanto que a ingestão seja superior, como vimos, a 50 µg/dia. O mecanismo desta autorregulação é explicado pelo efeito do iodo sobre o seu próprio metabolismo na célula folicular tireoidiana. Em estados de depleção de iodo, a sua captação pelo carreador Na/I é estimulada, bem como a síntese preferencial de T3 em relação ao T4 (a proporção T4/T3 passa a ser inferior a 20:1).

Por outro lado, nos estados de excesso de iodo, a sua organificação é inibida, um fenômeno denominado **efeito Wolff-Chaikoff**. Este pode ser tão pronunciado a ponto de causar uma queda real na produção hormonal. Entretanto, em indivíduos normais, há um mecanismo fisiológico de escape a este efeito, evitando que a ingestão excessiva de iodo provoque hipotireoidismo. É importante ressaltar que, em pacientes com doença tireoidiana autoimune (doença de Graves, tireoidites), o efeito Wolff-Chaikoff é bem mais pronunciado, pois o mecanismo de escape encontra-se abolido (por razões desconhecidas).

4- Transporte e Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos

4.1- Transporte dos Hormônios Tireoidianos

Uma vez liberados pela tireoide, tanto o T3 quanto o T4 são carreados por proteínas plasmáticas. Podemos afirmar que quase todo o hormônio tireoidiano circulante (cerca de 99,96% do T4 e 99,6% do T3) encontra-se na forma ligada a proteínas, distribuídos da seguinte forma: 70% ligados à **TBG** (globulina ligadora de tiroxina), 10% ligados à **TBPA** (pré-albumina ligadora de tiroxina, ou transtirretina) e 15% à **albumina**. A concentração plasmática total de T3 e T4 reflete muito mais a fração ligada do que a fração livre. Veja os valores normais:

T4 total = 5-12 µg/dl	T4 livre = 0,9-2 ng/dl
T3 total = 70-190 ng/dl	T3 livre = 0,2-0,52 ng/dl

Obs. 1: 1 ng = 1 milésimo de 1 µg.

Observe que, embora os níveis séricos de T4 total sejam bem maiores que os de T3 total, o T3 livre tem uma concentração mais próxima à do T4 livre, pois a fração livre deste último é menor (0,04% versus 0,4%).

Apesar de corresponder a uma pequena fração do total, é a forma livre que possui importância fisiológica e são os seus níveis séricos regulados pelo eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, mantidos dentro da normalidade durante o estado de eutireoidismo. Nos distúrbios da função tireoidiana (hiper ou hipotireoidismo) a fração livre hormonal se altera, influenciando diretamente sobre a fração ligada e, portanto, sobre a concentração plasmática total. Por exemplo, se o T4 livre aumenta no hipertireoidismo, há mais T4 para se ligar às proteínas TBG, TBPA e albumina, aumentando assim a fração ligada e, conseqüentemente, a concentração total do hormônio.

Mesmo no estado eutireóideo, condições que afetam os níveis plasmáticos das proteínas carreadoras podem alterar significativamente os níveis do T4 e T3 totais.

Não podia ser diferente, já que quase todo o hormônio plasmático está ligado a estas proteínas. Por exemplo, níveis elevados de TBG aumentam a concentração plasmática das formas ligadas (TBG-T4 e TBG-T3) e reduzem inicialmente a concentração das formas livres (T4 e T3). Porém, o eixo hipotálamo-hipófise-tireoide se encarrega de manter a concentração das formas livres no valor normal, após o equilíbrio. O resultado, portanto, será um pronunciado aumento do T4 total e T3 total, sem alterar o T4 livre e o T3 livre. Por outro lado, níveis reduzidos de TBG têm o efeito inverso (levam à redução do T4 total e T3 total, sem alterar a concentração de hormônios livres).

O mesmo raciocínio vale para as outras duas proteínas (TBPA e albumina), só que em menor escala, pois estas últimas carregam apenas um pequeno percentual desses hormônios. Analisemos agora as principais condições da prática médica responsáveis pela variação dos níveis plasmáticos da principal proteína transportadora – a TBG (**Tabela 3**).

Não apenas as variações nos níveis plasmáticos das proteínas transportadoras afetam a concentração total dos hormônios no plasma, mas também a afinidade do hormônio por essas proteínas. Por exemplo, um distúrbio denominado **hipertiroxinemia disalbuminêmica familiar** (autossômico dominante) cursa com um aumento patológico da afinidade do T4 pela albumina. Isso resulta em uma formação de maior quantidade de T4-albumina no plasma, fazendo aumentar a concentração total de T4. O T4 livre permanece normal (eutireoidismo), pois continua sendo regulado pelo eixo hipotálamo-hipofisário. Algumas drogas deslocam o T3 e o T4 da TBG, provocando uma queda dos níveis de T3-TBG e de T4-TBG, tendo como resultado a redução da concentração total de T3 e T4. Os principais exemplos são os salicilatos, a fenitoína, a fenilbutazona e o diazepam. A heparina, ao estimular a lipase lipoproteica, libera ácidos graxos livres na circulação que, por sua vez, deslocam os hormônios da TBG.

Tab. 3

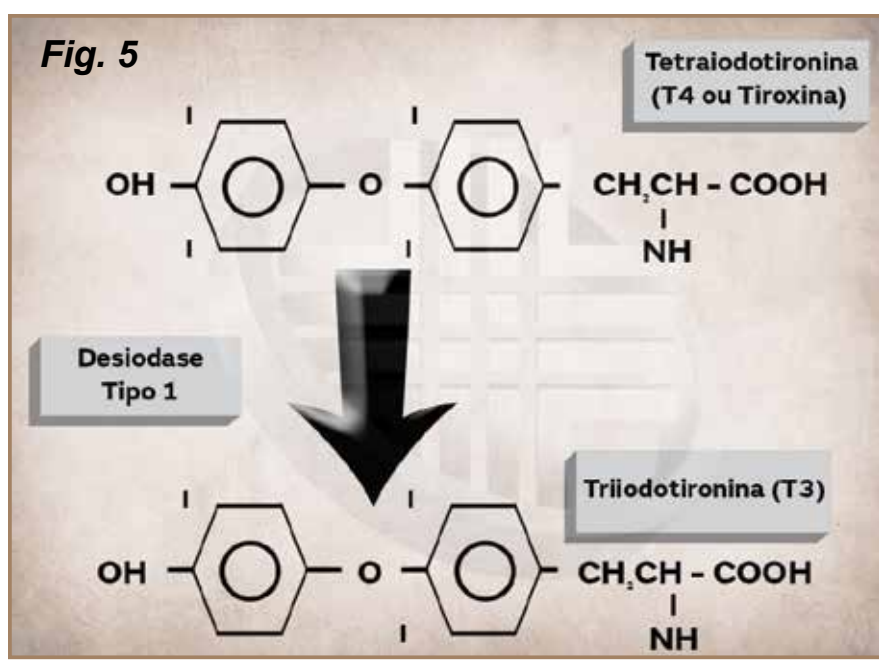
Aumento da TBG (↑T4 total, T4 livre N)	Redução da TBG (↓T4 total, T4 livre N)
Estados hiperestrogênicos: - Gravidez; - Estrogenioterapia; - Cirrose hepática. Hepatite infecciosa aguda. Porfíria intermitente aguda. Uso de heroína, metadona. Uso de clofibrato. Congênita (rara).	Estados hiperandrogênicos: - Androgenioterapia. Corticoide em doses farmacológicas. Desnutrição proteica. Doença grave. Síndrome nefrótica. Insuficiência hepática. L-asparaginase (quimioterápico). Deficiência congênita (ligada ao X).

4.2- Metabolismo dos Hormônios Tireoidianos

A tireoide produz 20 vezes mais T4 do que T3 (o que equivale dizer que o T4 corresponde a

95% do hormônio produzido; e o T3, aos 5% restantes). Entretanto, os tecidos periféricos, especialmente o **fígado** e o **rim**, convertem T4 em T3, por ação de uma enzima chamada **de-**

desiodase tipo 1. A enzima retira o iodo do anel externo na posição 5' (5' desiodação) do T4, originando o T3 (**FIGURA 5**):



Tab. 4

Drogas que reduzem a ligação dos hormônios à TBG
(↓T4 total, T4 livre N)

- Salicilatos.
- Fenitoína.
- Fenilbutazona.
- Diazepam.
- Heparina (pelo aumento dos ácidos graxos livres).

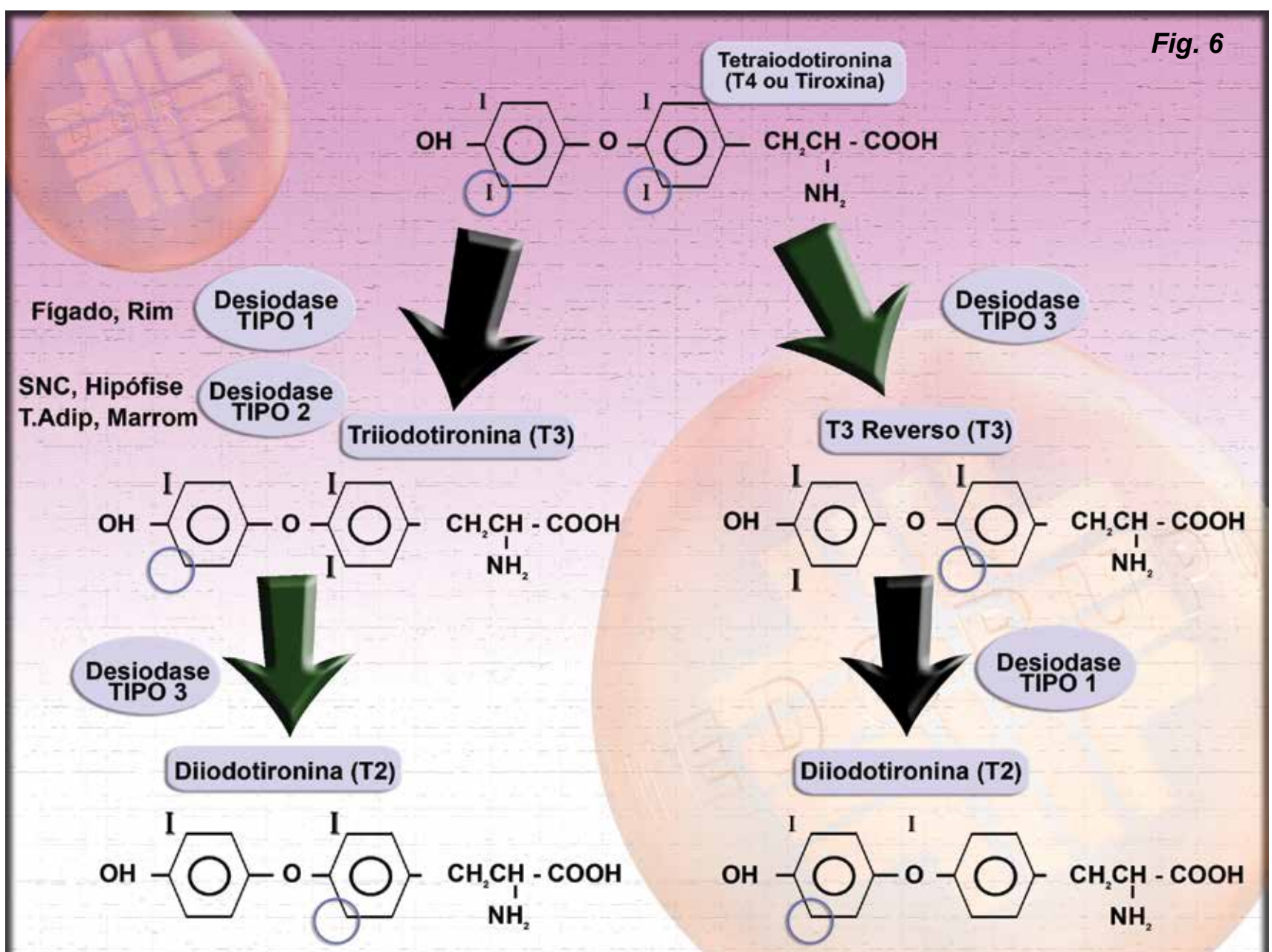
A maior parte do T3 circulante (cerca de 80%) não vem da tireoide, mas sim da conversão periférica do T4 pela desiodase tipo 1. A inibição desta enzima, como ocorre no hipotireoidismo, em qualquer doença grave e pelo uso de algumas drogas (propiltiouracil, corticoide, propranolol, amiodarona, ácido iopanoico, ipodato) causa uma queda imediata nos níveis plasmáticos de T3 livre. No hipertireoidismo, esta enzima é estimulada, explicando os altos níveis de T3 nesta síndrome (em relação aos níveis de T4). Lembre-se de que o T3 é o principal responsável pelo efeito fisiológico dos hormônios tireoidianos, por ter uma potência de ação superior à do T4. Uma outra desiodase, denominada **desio-**

dase tipo 2, está presente no sistema nervoso central, hipófise e tecido adiposo marrom, sendo responsável pela conversão de T4 e T3 (também através de 5' desiodação) apenas para o fornecimento de T3 nestes tecidos.

Nem todo o T4 é convertido em T3... Na verdade, cerca de 35% são convertidos em T3. *O que acontece com o restante?* Boa parte deste restante (cerca de 45% do T4 produzido) é convertida numa outra iodotironina – o **T3 reverso (rT3)**, por uma nova enzima – a **desiodase tipo 3.** A diferença para o T3 é de qual anel foi retirado o iodo (**FIGURA 6**). Neste caso, o iodo retirado está na posição 5 (5 desiodação). O T3 reverso é um composto inativo, contudo um fato interessante é que o T3 reverso é degradado pela desiodase tipo 1 (a mesma enzima que converte T4 e T3). Agora analise com calma o metabolismo dos hormônios tireoidianos pelos três diferentes tipos de desiodase...

Observações Importantes sobre as Desiodases:

1. *As condições e drogas que inibem a **desiodase tipo 1** reduzem os níveis plasmáticos de T3 e aumentam sobremaneira os níveis plasmáticos de rT3 (Tabela 5). No hipotireoidismo, esta enzima está inibida, reduzindo ainda mais os níveis de T3. No hipertireoidismo, a enzima é ativada, elevando expressivamente o T3 sérico.*
2. *Ao contrário da tipo 1, a **desiodase tipo 2** é estimulada no hipotireoidismo e inibida no hipertireoidismo, no intuito de manter os níveis intracelulares de T3 especialmente no sistema nervoso central.*
3. *A **desiodase tipo 3** é a principal enzima inativadora do T3 – o hormônio tireoidiano de importância fisiológica. Esta enzima está presente em grande quantidade na placenta, protegendo o feto contra os hormônios tireoidianos maternos. Hemangiomas gigantes se associam com uma grande quantidade de desiodase do tipo 3.*



QUADRO DE CONCEITOS I

O Iodo levando ao hipotireoidismo: pelo efeito Wolff-Chaikoff pronunciado, os pacientes com tireoidite autoimune latente (anticorpo anti-TPO positivo) podem desenvolver hipotireoidismo quando submetidos a uma ingestão excessiva de iodo na dieta ou após administração de algumas drogas contendo iodo (amiodarona, contrastes iodados).

O Iodo levando ao hipertireoidismo: em regiões com baixa ingestão de iodo, alguns pacientes com doença de Graves (jovens), bócio multinodular ou nódulo tireoideano autônomo (idosos) só irão se tornar hipertireóides quando o iodo for administrado em suplementos ou através de drogas contendo iodo (amiodarona, contrastes iodados). Este é o chamado fenômeno Jod-Basedow.

QUADRO DE CONCEITOS II

A desiodação do anel externo do T4 (5' desiodação pelas desiodases tipo 1 e 2) forma o T3 (ativo).

A desiodação do anel interno do T4 (5' desiodação pela desiodase tipo 3) leva à formação do rT3 (inativo).

As desiodases, os órgãos em que são expressas e sua função:

Desiodase	Órgão	Função
Desiodase tipo 1	Tireoide, fígado, rim e tecidos periféricos	Converte T4 em T3
Desiodase tipo 2	Cérebro, hipófise e tecido adiposo marrom	Converte T4 em T3
Desiodase tipo 3	Pele, placenta, feto	Converte T4 em rT3

Tab. 5

Condições que Inibem a Desiodase Tipo 1 (↓ T3, ↑ rT3)

- Doença grave ("síndrome do eutireóideo doente")
- Hipotireoidismo.
- Uso das drogas:
 - Propiltiouracil; - Corticoide;
 - Propranolol; - Amiodarona;
 - Ácido iopanoico; - Ipodato.

5- Mecanismo de Ação dos Hormônios Tireoideanos

Os hormônios tireoideanos possuem um mecanismo de ação semelhante aos hormônios esteroides (glicocorticoides, mineralocorticoides, estrogênios, progestagênios e androgênios) e às vitaminas D (calciferol) e A (retinol). Tanto o T4 quanto o T3 penetram no citoplasma das células-alvo (por difusão passiva ou por carreadores específicos na

membrana plasmática). Acredita-se que o T4 seja apenas um pró-hormônio, sendo então convertido em T3 – o hormônio ativo. O T3 penetra no núcleo da célula, onde encontra o seu receptor específico TR e se liga a ele. A afinidade do T3 pelo TR é cerca de quinze vezes maior que a do T4. O complexo T3-TR se liga a uma porção do DNA nuclear, nomeada *elemento de resposta ao hormônio tireoideano (TRE)*, promovendo um aumento ou diminuição da atividade da RNA polimerase sobre um ou mais genes responsivos. A interferência sobre a transcrição desses genes acaba por regular a síntese de algumas proteínas que, em última análise, serão as responsáveis pelo efeito hormonal na célula. A **FIGURA 7** representa muito bem o mecanismo de ação hormonal.

Os efeitos fisiológicos dos hormônios tireoideanos serão revistos neste momento...

5.1- Desenvolvimento Fetal

A partir da 11ª semana de gestação, o sistema hipotálamo-hipófise-tireoide do feto começa a funcionar, responsabilizando-se pela produção de hormônios tireoideanos. Estes são fundamentais para o crescimento, desenvolvimento cerebral e maturação óssea. O hipotireoidismo fetal e congênito leva à síndrome do cretinismo (retardo mental e nanismo).

5.2- Metabolismo

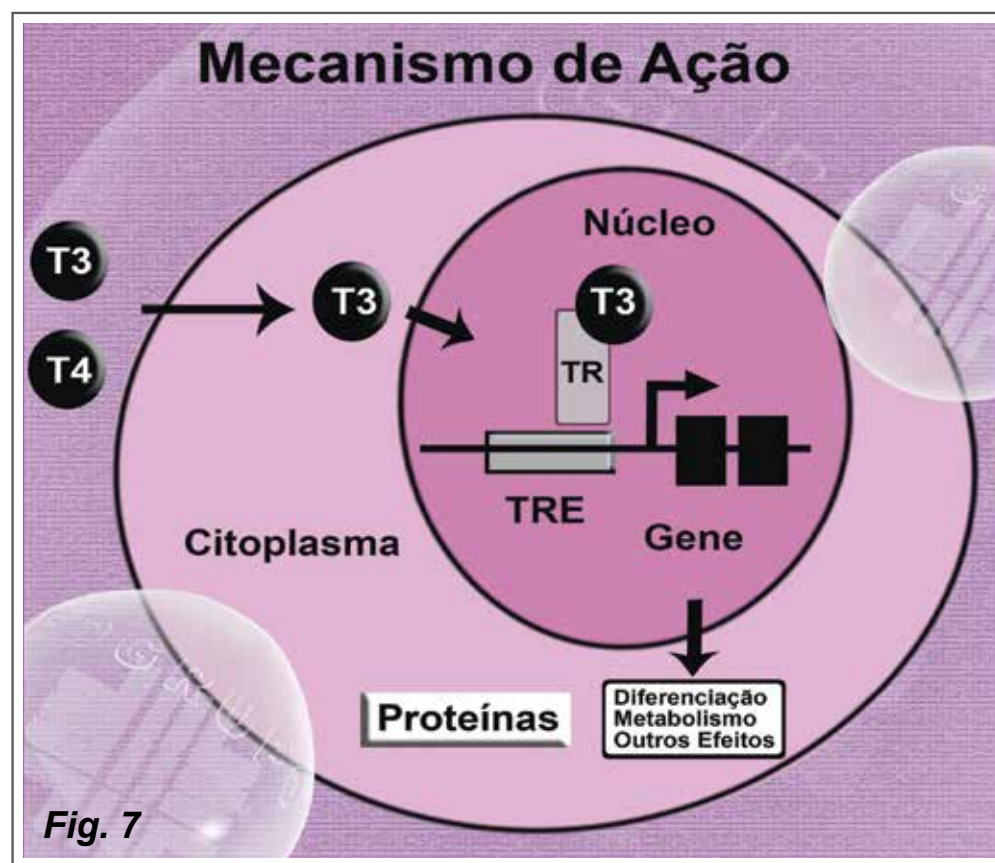
O hormônio tireoideano aumenta o **consumo de oxigênio** e a **produção de calor** em todos os tecidos, menos o cérebro, o baço e os testículos. Este efeito deve-se ao estímulo da Na-K-ATPase da membrana plasmática.

5.3- Sistema Cardiovascular

O hormônio tireoideano aumenta a transcrição da cadeia pesada de miosina do tipo alfa, melhorando a contratilidade miocárdica, além de contribuir para a transcrição da Ca-ATPase, enzima responsável pelo relaxamento miocárdico diastólico ativo. Contudo, talvez o efeito cardiovascular mais importante seja o aumento dos receptores beta-adrenérgicos no coração. O resultado final é um efeito inotrópico e cronotrópico positivos, promovendo maior débito sistólico e frequência cardíaca.

5.4- Outros Efeitos

Os hormônios tireoideanos contribuem para a função cerebral, incluindo a rapidez de raciocínio e a capacidade de concentração. Mantêm a atividade neuromuscular, estimulando os reflexos tendinosos e a capacidade de contração muscular (receptores beta-adrenérgicos na musculatura esquelética). Mantêm normais os estímulos hipóxico e hipercápnico no centro respiratório bulbar. Estimulam indiretamente (através do maior consumo periférico de oxigênio) a produção de eritropoietina pela medula óssea, em conjunto com um efeito hemodiluidor e de maior *turnover* de hemácias.



SAIBA MAIS... Resistência aos Hormônios Tireoidianos

Constitui um conjunto de distúrbios incomuns caracterizados por resposta reduzida dos tecidos-alvo ao hormônio tireoideiano. Ocorre também resistência do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide à ação destes hormônios. Com isso, ocorre secreção inapropriada de TSH visando estabelecer um novo equilíbrio entre os níveis elevados de hormônios tireoidianos e TSH, que não se encontra suprimido (uma das poucas situações clínicas que encontramos TSH e T4L elevados). Outras situações que podem cursar com aumento concomitante de TSH e T4L são tumor hipofisário produtor de TSH (tireotropinoma, TSH-oma), medicações, distúrbios psiquiátricos agudos, presença de autoanticorpos e anticorpos heterófilos, período neonatal e doenças não tireóideas.

A maioria dos casos é transmitida de forma autossômica dominante, apresentando clínica variável, dependendo se a resistência é generalizada ou somente hipofisária.

- Resistência generalizada ao hormônio tireoideiano – o paciente se mostra clinicamente eutireóideo. Os níveis elevados de hormônios tireoidianos parecem compensar, de alguma forma, a resistência tecidual.
- Resistência hipofisária ao hormônio tireoideiano – adultos podem apresentar clínica de tireotoxicose, com perda de peso, tremores, palpitações, insônia e intolerância ao calor. Crianças podem se apresentar com dificuldade de desenvolvimento físico e comportamento hipercinético.

Os receptores dos hormônios tireoidianos (TR) podem ser do tipo alfa ou beta, com expressão diferente nos vários tecidos. Mutações no receptor beta parecem estar mais relacionadas à resistência aos hormônios tireoidianos, afetando igualmente ambos os sexos. As mutações afetam o domínio de ligação do T3 ao receptor, reduzindo a afinidade de ligação ao hormônio. Os indivíduos geralmente são heterozigotos para o gene mutante, sendo que este último exerce um efeito dominante negativo, ou seja, é capaz de inibir a ação do gene normal. Até o momento, não se demonstraram mutações no receptor alfa do hormônio tireoideiano.

O tratamento é necessário em alguns casos, como nos pacientes que apresentam hiperco-

lesterolemia ou *deficit* estatural em crianças. Nestes casos, devemos administrar doses suprafisiológicas de levotiroxina para superar o grau elevado de resistência em alguns tecidos. No caso de resistência hipofisária, a clínica de hipertireoidismo poderia ser controlada com o uso de drogas antitireoidianas convencionais (ex.: propiltiouracil e metimazol). No entanto, seu uso poderia causar elevação adicional dos níveis de TSH, o que poderia favorecer um aumento glandular e induzir, pelo menos na teoria, ao surgimento de neoplasia hipofisária autônoma secretora de TSH, embora não haja relatos na literatura.

Dessa forma, utilizam-se agentes inibidores da secreção hipofisária de TSH como o TRIAC (ácido iodotiroacético), utilizado para adultos e crianças. A dose utilizada é de 1,4 a 2,8 mg até duas vezes ao dia. Outra opção terapêutica é a dextrotiroxina (DT4). Se ainda assim não houver resposta terapêutica, pode-se administrar bromocriptina (um agonista dopaminérgico) ou o octreotídeo (um análogo da somatostatina).

Pode haver variação espontânea dos sintomas tireotóxicos na RHT, sendo indicada a suspensão periódica do tratamento para reavaliação do estado clínico do paciente. Em alguns casos de insuficiência cardíaca, poderia estar indicada a ablação da tireoide com iodo radioativo, mas existe o inconveniente de poder piorar o eutireoidismo compensado em outros tecidos. O uso de betabloqueadores pode ser suficiente para controlar os sintomas de tireotoxicose.

Principais aspectos clínicos encontrados na resistência aos hormônios tireoidianos

- Níveis séricos elevados de hormônios tireoidianos
- TSH normal com bioatividade aumentada
- Bócio
- Retardo do crescimento e baixa estatura
- IMC baixo na infância
- Osteopenia
- Perda da audição
- Infecções repetidas de vias aéreas superiores
- Hiperatividade e *deficit* de atenção, QI baixo
- Taquicardia, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca

No trato gastrointestinal, aumenta a motilidade da musculatura lisa. Por aumentarem a reabsorção óssea, o catabolismo proteico, a glicogenólise, a lipólise e a gliconeogênese, os hormônios tireoidianos são considerados catabólicos, tal como os glicocorticoides.

Estes hormônios também estimulam a degradação do colesterol por aumentarem os receptores de LDL nos hepatócitos. Há ainda importantes efeitos sobre a função ovariana na mulher.

MÉTODOS E DOSAGEM HORMONAL

1- Dosagem Sérica de T3 e T4

A concentração sérica total do T4 e do T3 geralmente é mensurada por radioimunoensaio, apresentando os seguintes valores normais:

T4 total = 5-12 µg/dl;
T3 total = 70-190 ng/dl.

Como vimos anteriormente, o T4 total e o T3 total dependem não só da função tireoidiana, mas também dos níveis plasmáticos das proteínas transportadoras desses hormônios (especialmente a TBG), bem como da afinidade de ligação destas proteínas a esses hormônios. Consequentemente, a determinação do T3 total e, principalmente, do T4 total pode não refletir de forma confiável a função tireoidiana em condições de variação do TBG, TBPA e albumina ou em circunstâncias que afetam a capacidade de ligação dessas proteínas aos hormônios – situações relativamente comuns na prática médica (ver **Tabelas 3 e 4**).

Você observou que drogas como os salicilatos, a fenitoína, a fenilbutazona, o diazepam e a heparina podem deslocar o T4 da TBG, reduzindo os níveis de T4 total (ver **Tabela 5**).

A função tireoidiana é medida, na verdade, pela fração livre dos hormônios no soro – o T4 livre e o T3 livre. Apesar de corresponder a uma pequena parcela do *pool* circulante (0,04% do T4 total e 0,4% do T3 total, respectivamente), é a forma livre do hormônio que penetra nas células-alvo e executa a função tireoidiana. É também esta a forma regulada pelo eixo hipotálamo-hipofisário. A fração livre não varia com os níveis de proteína transportadora nem com a afinidade de ligação proteica do hormônio.

Atualmente, existem vários métodos de dosagem direta do T4 livre e, em menor escala, do T3 livre. Os mais utilizados são a quimioluminescência, o radioimunoensaio e o ensaio imunoenzimático. Veja os valores de referência:

T4 livre = 0,9-2 ng/dl;
T3 livre = 0,2-0,52 ng/dl.

O T4 livre pode estar falsamente elevado com o uso de fenitoína e de propiltiouracil. Vale ressaltar que o T4 livre pode estar normal em 5% dos casos no hipertireoidismo franco, uma vez que a conversão periférica do T4 em T3

está exacerbada nesta condição, pelo estímulo da desidrase tipo 1 tecidual. Nesses casos, apenas o T3 sérico estará elevado (tireotóxico-se pelo T3) – daí a importância de se solicitar o T3 na avaliação inicial de um paciente com suspeita de hipertireoidismo.

Na prática, pode-se dosar o T3 total, já que o T3 não sofre tanta variação como o T4 com os níveis de proteínas transportadoras. No hipotireoidismo, o aumento do TSH aumenta mais a produção de T3 do que de T4 – portanto o T3 não é um bom hormônio para ser dosado nesta situação: pode estar normal em alguns pacientes hipotireóides que apresentam um T4 livre nitidamente reduzido.

2- Dosagem Sérica do TSH

Ao investigar a função tireoidiana, não basta sabermos como se encontram os níveis de T4 e T3 no plasma. Como vimos anteriormente, a dosagem do TSH sérico é fundamental, não só para o diagnóstico da disfunção tireoidiana, mas também para confirmar se o distúrbio é *primário* (originado na glândula tireoide) ou *secundário/terciário* (originado na hipófise ou hipotálamo) – ver **Tabela 2**.

Vale aqui ressaltar que o TSH sérico **é o exame mais sensível** para o diagnóstico tanto do hipertireoidismo primário como do hipotireoidismo primário!! No hipertireoidismo primário (ex.: doença de Graves, doença de Plummer, bócio multinodular), um aumento dos hormônios tireoidianos provoca uma redução da produção de TSH pela hipófise (*feedback* negativo); com menos TSH, o estímulo à tireoide fica reduzido, o que pode trazer o T4 livre e o T3 livre de volta ao normal. Ou seja, no início do quadro (hipertireoidismo subclínico) o T4 livre está na faixa normal, mas à custa de uma produção hipofisária suprimida de TSH (TSH sérico baixo). No hipotireoidismo primário (ex.: tireoidite de Hashimoto), a queda inicial dos hormônios tireoidianos no soro permite um aumento da produção de TSH, que, na fase precoce (hipotireoidismo subclínico), pode manter o T4 livre ainda na faixa normal.

Os métodos de radioimunoensaio iniciais para o TSH sérico só eram capazes de detectar uma concentração maior ou igual a 1 µU/ml. Portanto, apesar de serem adequados para a avaliação do hipotireoidismo, com níveis elevados de TSH, não eram suficientes para detectar a supressão do TSH, do hipertireoidismo, quando o TSH encontra-se inferior a 0,5 µU/ml. Por esse motivo, utilizava-se bastante o “teste de estimulação com TRH”: media-se o TSH antes e depois da infusão venosa de uma dose padrão de TRH – o não aumento do TSH pós-injeção confirmava o hipertireoidismo primário. Atualmente, o teste do TRH tornou-se obsoleto com o advento de métodos ultrasensíveis para detectar o TSH sérico, agora com um limiar de detecção de 0,1 µU/ml. Os valores normais do TSH sérico são:

TSH sérico = 0,5-5 $\mu\text{U/ml}$.

Hipertireoidismo primário: TSH baixo: < 0,5 mU/L.

Hipotireoidismo primário: TSH elevado: > 5,0 mU/L.

Os valores podem variar, dependendo do laboratório.

Atualmente existe uma discussão de qual deveria ser o valor superior da normalidade para o TSH. A maioria dos laboratórios adota valores de 4,5-5,0 mUI/l. No entanto, um trabalho publicado pela *National Academy of Clinical Biochemistry* argumenta que o limite superior da normalidade para indivíduos eutireóideos deveria ser reduzido para 2,5 mUI/l, pois 95% dos voluntários eutireóideos tiveram valores de TSH entre 0,4-2,5 mUI/l. O assunto permanece sob discussão. Em grávidas normais, o TSH situa-se entre 0,03 e 2,3 um/L no primeiro trimestre, não atingindo mais de 3,5 um/L no segundo e terceiro trimestre.

A **FIGURA 8** representa o teste de dosagem do TSH. É conhecido como “ensaio de sanduíche” porque se utilizam dois anticorpos direcionados às regiões distintas da molécula de TSH, conseguindo-se, com isso, maior especificidade do exame. Um anticorpo se liga à subunidade alfa, e o anticorpo que possui a molécula geradora de sinal se liga à subunidade beta, que é específica do TSH. Um dos anticorpos fixa a molécula de TSH ao tubo de ensaio enquanto a outra é marcada com um gerador de sinal (que pode ser, por exemplo, uma enzima – neste caso, ao se adicionar o substrato da enzima, ocorrerá produção de uma substância que possui um sinal – ex.: mudança de cor do meio – que será lido pelo aparelho que interpreta o teste). Este é o princípio dos testes imunométricos, entre os quais se destaca o de quimioluminescência. Antigamente se utilizavam somente testes de radioensaio, que possuem a desvantagem de apresentarem reação cruzada com outras moléculas que possuem a mesma subunidade alfa do TSH (hCG, LH e FSH), além de necessitar de mais tempo para sua realização.

A meia-vida do TSH está em torno de 30min. É uma proteína que passa por glicosilação pós-traducional.

Aqui vamos falar sobre uma curiosidade acerca do TSH, que pode estar presente com outros hormônios. Podemos encontrar, em alguns pacientes, valores elevados de TSH, mas com valores baixos de T4L, simulando o hipotireoidismo primário. No entanto, podemos estar diante de um TSH biologicamente inativo, também conhecido como “macro TSH” (que não desempenha sua função de maneira adequada), mas imunologicamente ativo (reconhecido pelos testes de dosagem do TSH). Assim, o que teremos é um hipotireoidismo central, e não primário.

De acordo com a sensibilidade funcional hormonal, podemos dividir os testes de mensuração do TSH em “gerações”. Assim temos:



Fig. 8

Primeira geração – permite somente o diagnóstico do hipotireoidismo, pois o limiar de detecção é de 1 mUI/l, identificando, portanto, só valores elevados de TSH, como os encontrados no hipotireoidismo. Não consegue diferenciar entre TSH normal e TSH baixo.

Segunda geração – já permite distinguir entre hipotireoidismo e hipertireoidismo, pois detecta valores de até 0,1 mUI/l de TSH. No entanto, não diferencia entre TSH baixo e TSH suprimido (TSH < 0,1 mUI/l). Isso é importante, pois, em muitas situações clínicas, objetiva-se um TSH suprimido, como nos casos de câncer da tireoide, nos quais se fornece levotiroxina exógena para suprimir o TSH (uma vez que sabemos que o TSH desempenha, entre outras funções, um papel trófico na tireoide).

Terceira geração – permite distinguir entre TSH normal e TSH suprimido, com limiar de detecção de 0,01 mUI/l.

Quarta geração – identifica valores de TSH \leq 0,004 mU/l. Na prática clínica, não possuem grande utilidade, pois os testes de terceira geração já permitem o diagnóstico de TSH suprimido.

3- Exames Utilizados na Prática

Na suspeita de HIPERTIREOIDISMO, deve-se solicitar:

T4 livre, T3 total e TSH

Lembre-se de que o TSH pode ser o único exame alterado (suprimido) nas fases iniciais e que alguns pacientes apresentam um T4 livre normal com um T3 total elevado (tireotoxicose por T3).

Na suspeita de HIPOTIREOIDISMO, deve-se solicitar:

T4 livre, TSH

Lembre-se de que o TSH pode ser o único exame alterado (aumentado) nas fases iniciais e que o T3 não é necessário, pois pode encontrar-se normal, mesmo quando o T4 livre já está baixo.

MÉTODOS DE IMAGEM PARA AVALIAÇÃO DAS TIREOIDOPATIAS

1- Ultrassonografia

A ultrassonografia da alta resolução é o exame mais sensível para avaliação da tireoide, paratireoides e linfonodos cervicais. O exame apresenta sensibilidade de aproximadamente 95% para a detecção de nódulos. Nos equipamentos mais utilizados em nosso meio é possível detectar nódulos da ordem de 2 a 5 mm, que com frequência são encontrados em circunstâncias acidentais. O exame permite a descrição dos aspectos dos nódulos e, juntamente com o recurso do Doppler (que avalia a vascularização dos nódulos), auxiliam na identificação dos nódulos de maior risco de malignidade. Além disto, este exame permite calcular o volume glandular e guiar punções de lesões de difícil acesso. Você verá mais detalhes e indicações deste exame nos demais capítulos.

2- Medicina Nuclear

A medicina nuclear é utilizada tanto no diagnóstico (cintilografia e captação) quanto no tratamento (radioablação) das doenças da tireoide. Antes da disseminação da ultrassonografia, a cintilografia era o exame mais utilizado para avaliação morfológica da glândula. A avaliação cintilográfica da glândula tireoide compreende,

na verdade, duas etapas (ou exames) que geralmente são realizadas em conjunto: a cintilografia em si, que é a IMAGEM; e a captação, que é medida em porcentagem e avalia a função da glândula. A captação também é chamada de RAIU (do inglês: *Radioiodine Uptake*).

A cintilografia é realizada na gamacâmara, um equipamento que capta a radioatividade vinda da glândula tireoide, transformando-a em imagem. A captação pode ser calculada pela gamacâmara ou por aparelhos específicos (captadores), habitualmente 24 horas após a administração do iodo. A captação de duas horas deve ser solicitada na suspeita clínica de hipertireoidismo.

3- Outros Exames de Imagem

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética, praticamente não oferecem nenhuma vantagem na avaliação inicial de um nódulo tireoidiano. Estes exames não são capazes de diferenciar entre lesões malignas e benignas da tireoide; entretanto, podem ser úteis na determinação da extensão subesternal de um bócio (**FIGURA 9**).

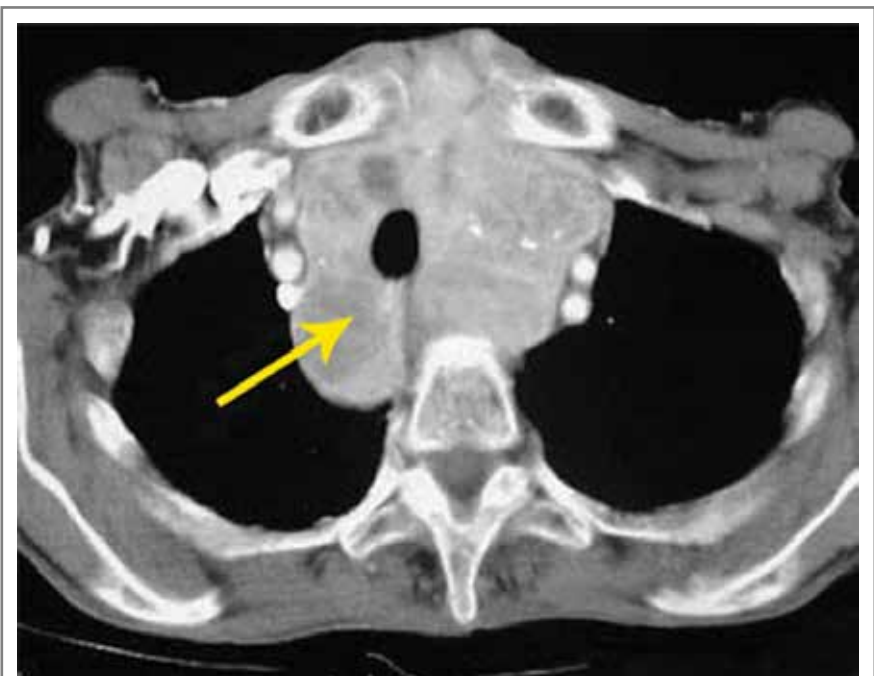


Fig. 9: Bócio mergulhante da tireoide. Observe o bócio (seta) envolvendo a traquéia em uma posição intratorácica.

SAIBA MAIS...


Vamos falar um pouco sobre medicina nuclear na avaliação da tireoide... Como sabemos, a tireoide tem a capacidade de captar e concentrar grande parte do iodo presente no organismo. Isso se deve à presença de transportadores específicos da célula tireoidiana, uma vez que os hormônios tireoidianos possuem iodo em suas moléculas. Usando-se desta propriedade da tireoide de captar o iodo é que são realizados os exames cintilográficos da tireoide. O iodo radioativo existe sob duas formas distintas: o I^{131} e o I^{123} . Mas qual a diferença entre eles? Bem, a primeira diferença é a meia-vida (8,1 dias para o iodo 131 e 0,55 dia para o iodo 123). A segunda se refere ao tipo de radiação que é emitida: enquanto o I^{131} emite radiações gama de alta energia e radiações beta, o I^{123} emite apenas radiações gama de baixa energia. Mas qual a importância disso? Há duas importâncias práticas. A primeira é que, devido à maior emissão de radiação, em especial a radiação beta (que interage mais com a matéria em relação à radiação gama), somente o I^{131} é utilizado para fins terapêuticos (o que chamamos de dose terapêutica – seja no hipertireoidismo da doen-

ça de Graves ou nos casos de câncer da tireoide, nos quais os objetivos são destruir os remanescentes pós-cirúrgicos da glândula e/ou as metástases). A segunda importância prática refere-se à qualidade da imagem obtida pela gamacâmara (aparelho usado para captar a radiação emitida pelo radiotraçador e, com isso, formar a imagem da região estudada). A imagem obtida quando se usa o isótopo do I^{131} é de qualidade muito inferior àquela obtida com o I^{123} . Isso é explicado pela maior emissão de energia no primeiro caso, causando prejuízos na aquisição da imagem. A menor meia-vida do segundo também é uma vantagem quando estamos falando de exames, pois o objetivo sempre é que o paciente e o ambiente fiquem o menor tempo possível expostos à radiação. Em termos numéricos, a radiação à qual é exposta a tireoide está em torno de 1% quando usamos o I^{123} em relação ao I^{131} partindo da mesma quantidade de material radioativo. A cintilografia da tireoide ainda pode ser realizada usando-se o ^{99m}Tc como radiotraçador; entretanto, como o tecnécio não é organificado pela tireoide, ele não é utilizado na captação.

A utilização de iodo radioativo tanto para fins terapêuticos quanto diagnósticos está contraindicada durante a gestação e amamentação. Sempre que um paciente for realizar qualquer estudo diagnóstico ou procedimento terapêutico com radioiodo, deve ser recomendada uma dieta pobre em iodo (evitando verduras verdes, peixes, frutos do mar

etc.) e não utilização de produtos que contenham iodo em sua fórmula (xaropes, antissépticos). Medicamentos que contenham iodo ou interfiram na captação do iodo pela glândula devem ser suspensos. Contrastes iodados e especificamente a amiodarona podem prejudicar o exame/tratamento por alguns meses.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
 2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
-
- 



Cap. 2

**HIPERTIREOIDISMO
DOENÇA DE GRAVES E OUTROS**

HIPERTIREOIDISMO

DOENÇA DE GRAVES E OUTROS

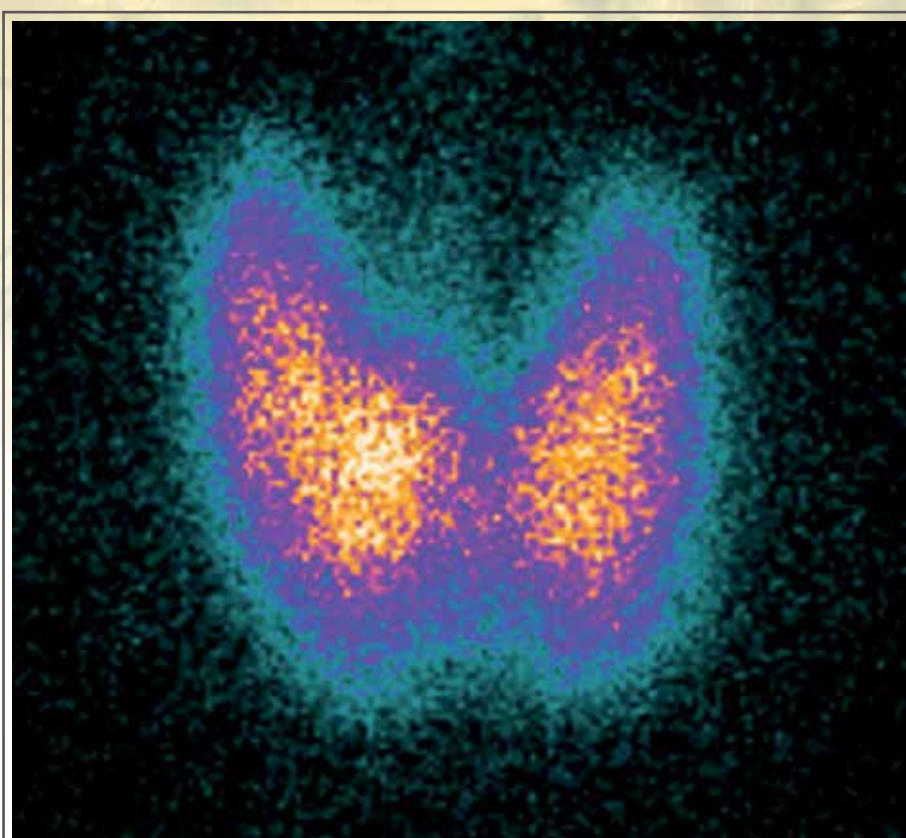


Fig. 1: Cintilografia da tireoide com ^{99m}Tc demonstrando hipercaptação difusa do radio traçador, característica da doença de Graves. Gentilmente cedido pela Dr^a. Patrícia Lavatori Corrêa, do Serviço de Medicina Nuclear do IEDE.

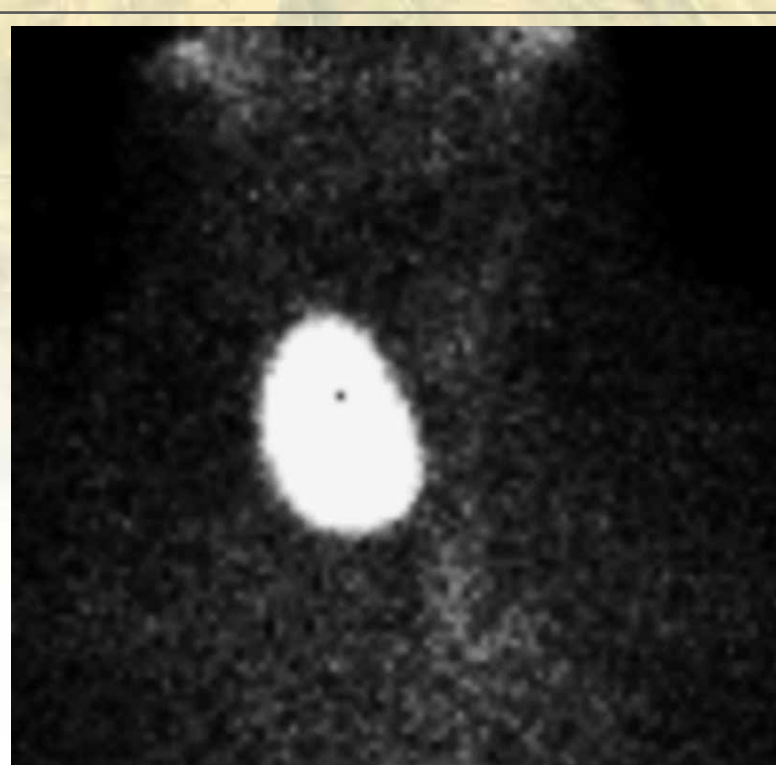


Fig. 2: Doença de Plummer. Nódulo hipercaptante do radio traçador ^{131}I no lobo direito da tireoide. Observe como o restante da glândula encontra-se “apagada” devido à supressão do TSH pela produção autônoma de hormônios tireoidianos pelo nódulo quente. Gentilmente cedido pela Dr^a. Patrícia Lavatori Corrêa, do Serviço de Medicina Nuclear do IEDE.

No capítulo passado revimos a fundo os conceitos sobre a fisiologia tireoidiana e a dosagem hormonal. Utilizamos a todo momento as palavras hipertireoidismo (primário e secundário) e hipotireoidismo (primário, secundário e terciário). O termo hipertireoidismo primário é usado quando a fonte do problema (do excesso hormonal) está na glândula tireoide e não na hipófise ou hipotálamo. Contudo, nem todo estado de excesso de hormônio tireoidiano é um *hipertireoidismo*... Este último refere-se à hiperfunção da glândula tireoide, devendo ser diferenciado do termo (mais genérico) *tireotoxicose*.

Tireotoxicose é qualquer estado clínico resultante do excesso de hormônios da tireoide nos tecidos. Embora na maior parte das vezes seja causada por hiperfunção tireoidiana (hipertireoidismo), encontramos síndromes de tireotoxicose associadas à função normal ou diminuída da tireoide, como ocorre na tireotoxicose factícia (causada pelo uso abusivo de hormônio tireoidiano exógeno), nas tireoidites (em que a lesão tecidual libera os hormônios tireoidianos previamente estocados) e na produção ectópica de hormônios da tireoide.

Hipertireoidismo é definido como hiperfunção da glândula tireoide, ou seja, um aumento na produção e liberação de hormônios tireoidianos (levotiroxina e triiodotironina). O hipertireoidismo leva à tireotoxicose.

A doença de Graves é a principal causa de hipertireoidismo em nosso meio, sendo responsável por **60-90%** de todos os estados de tireotoxicose na prática médica.

Como veremos adiante, trata-se de uma desordem imunológica que tem como característica

um estímulo, por meio de anticorpos antirreceptor de TSH, à glândula tireoide (conhecidos como TRAb). A **Tabela 1** resume as principais causas de tireotoxicose.

Tab. 1: Classificação das principais causas de tireotoxicose.

Hipertireoidismo Primário

- Doença de Graves.
- Bócio multinodular tóxico.
- Adenoma tóxico (doença de Plummer).
- Metástases funcionantes do carcinoma da tireoide.
- Mutação do receptor do TSH.
- Struma ovarii*.
- Drogas: excesso de iodo (fenômeno de Jod-Basedow).

Tireotoxicose sem Hipertireoidismo

- Tireoidite subaguda.
- Tireoidite silenciosa.
- Outras causas de destruição da glândula (amiodarona, infarto de um adenoma, radiação).
- Ingestão de excesso de hormônio tireoidiano (tireotoxicose factícia) ou tecido tireoidiano.

Hipertireoidismo Secundário

- Adenoma hipofisário secretor de TSH.
- Síndromes de resistência ao hormônio tireoidiano.
- Tumores secretores de gonadotrofina coriônica (mola hidatiforme; coriocarcinoma).
- Tireotoxicose gestacional.

Os sinais e sintomas da tireotoxicose serão descritos no quadro clínico da doença de Graves, sua causa mais comum.

DOENÇA DE GRAVES

INTRODUÇÃO

A doença de Graves (ou de Basedow-Graves, ou Bócio Difuso Tóxico – BDT) é uma desordem autoimune, de etiologia ainda desconhecida, que apresenta como características uma síntese e secreção excessivas de hormônios da tireoide e achados clínicos muito típicos, que consistem em *bócio difuso*, *oftalmopatia*, *dermopatia* (mixedema pré-tibial) e *acropatia*. Curiosamente, esses achados clínicos extratireoidianos seguem um curso muitas vezes independente da doença de base.

A doença de Graves é mais comum em mulheres, cerca de 9 vezes, e a prevalência geral na população é de 0,5%, sendo de **2%** no sexo feminino. O pico de incidência deste distúrbio situa-se entre **20-50 anos**, entretanto indivíduos de qualquer faixa etária (idosos, crianças) podem ser afetados. A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo espontâneo em pacientes abaixo dos 40 anos.

PATOGÊNESE

O mais importante a ser memorizado é a característica autoimune que a doença de Graves apresenta. Sabemos que, nesses pacientes, os linfócitos B sintetizam anticorpos “contra” receptores de TSH localizados na superfície da membrana da célula folicular da tireoide. Estes anticorpos são capazes de produzir um aumento no volume e função da glândula, justificando assim o hipertireoidismo encontrado. Denominamos esta imunoglobulina de **imunoglobulina estimuladora da tireoide** ou **anticorpo antirreceptor de TSH estimulante (TRAb** – sigla em inglês), sendo este último termo mais comumente empregado em nosso meio. O receptor do TSH é uma proteína ligada à proteína G da membrana plasmática, ativando a adenilato ciclase para produção de AMP cíclico como segundo mensageiro, além de também usar a via do fosfatidilinositol na transdução do sinal. No caso de anticorpos estimuladores, eles se ligam ao receptor e desempenham as funções do TSH, como hipertrofia glandular, aumento da vascularização da glândula e aumento da produção e secreção dos hormônios tireoidianos.

Curiosamente, as imunoglobulinas que reconhecem receptores de TSH não necessariamente levam à hiperfunção da glândula. Alguns desses anticorpos provocam apenas aumento (bócio), sem hiperfunção, e outros levam a uma real atrofia do tecido tireoidiano. Estes últimos são os chamados anticorpos bloqueadores do TSH (TRAb-bloq). Essas variedades geralmente não são encontradas com frequência na doença de Graves, estando presentes, por exemplo, na tireoidite de Hashimoto, uma desordem mais comumente associada a hipotireoidismo.

A participação exata dos anticorpos anti-TSH na gênese das manifestações não tireoidianas da

doença de Graves ainda não se encontra muito clara. Na oftalmopatia, que está presente em 20-40% dos casos, as células musculares lisas e, principalmente, os fibroblastos, exibem com certa frequência em sua superfície de membrana antígenos algumas vezes muito semelhantes ao receptor de TSH. Isso produz uma reação cruzada desses anticorpos, determinando um “ataque” autoimune no tecido retro-ocular e perio-ocular, com liberação de citocinas pró-inflamatórias e fibrosantes. Existem outros autoanticorpos tireoidianos na doença de Graves. O **anticorpo anti-TPO** (tireoperoxidase, antigamente chamado de antimicrosomal) está presente em 80% dos casos. Este anticorpo é uma espécie de um marcador universal da doença tireoidiana autoimune, estando presente em 95% dos casos de tireoidite de Hashimoto. Existem ainda os anticorpos antitireoglobulina (anti-Tg), mais importantes no acompanhamento do câncer de tireoide, como veremos adiante.

Existe uma tendência atual em se chamar a tireoidite de Hashimoto de tireoidite autoimune, pois estaria em um contexto mais amplo, uma vez que sabemos que a *doença autoimune da tireoide* pode alternar fases de hipertireoidismo com fases de hipotireoidismo, na dependência de qual tipo de anticorpo (estimuladores ou bloqueadores, respectivamente) está sendo predominantemente produzido. Existem ainda os anticorpos neutros, que não interferem na função do receptor do TSH. A maioria desses autoanticorpos é formada dentro da própria tireoide pelos linfócitos B que formam o infiltrado inflamatório na glândula. No entanto, esta produção de anticorpos não é exclusiva da tireoide, como sugerido ao se observar que alguns indivíduos tireoidectomizados ou que passaram por ablação radioativa da glândula não apresentaram queda da secreção desses anticorpos. A presença do TRAb é de 90-100% dos casos de doença de Graves não tratada. Seus títulos tendem a cair com o tratamento da doença e, quando persistem, podem indicar recorrência da doença. Após o tratamento, pode haver predominância dos anticorpos bloqueadores, causando hipotireoidismo.

Existe, na doença de Graves, uma predisposição familiar importante, com cerca de 15% dos pacientes apresentando um parente com a mesma desordem. Outro dado interessante é a presença de autoanticorpos tireoidianos (não só o TRAb) em metade dos parentes de indivíduos com a doença.

Há um aumento da incidência desta desordem em indivíduos submetidos a uma dieta rica em iodo (principalmente em áreas carentes) e uma predisposição do aparecimento deste distúrbio na gravidez, quando a tolerância imunológica é baixa. É importante termos em mente a associação de doença de Graves com outras desordens autoimunes endócrinas, como o *diabetes mellitus* tipo I e a doença de Addison, e não endócrinas, como a miastenia *gravis*, hepatite crônica ativa, anemia perniciosa, artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e vitiligo.

PATOLOGIA

A glândula tireoidiana encontra-se simetricamente aumentada, devido à hipertrofia e hiperplasia das células foliculares. À macroscopia, a tireoide apresenta-se macia e lisa, com a cápsula intacta e com peso aumentado, podendo chegar a 80 gramas (normal até cerca de 20 gramas). Do ponto de vista histológico, existe uma superpopulação de células foliculares, que fazem protrusão em forma de papila para o lúmen do folículo. Encontramos um aumento significativo de tecido linfóide no estroma interfolicular, com algumas áreas apresentando agregados de linfócitos B autorreativos.

Nos pacientes com oftalmopatia, os tecidos da órbita encontram-se edemaciados devido à presença de mucopolissacarídeos hidrofílicos e, somado a esta alteração, encontramos fibrose e infiltração linfocitária. A musculatura extraocular também apresenta edema, infiltração com células redondas, deposição de mucopolissacarídeos e fibrose. A tireotoxicose grave pode levar a alterações degenerativas na fibra muscular esquelética, hipertrofia cardíaca, necrose hepática focal com infiltração de linfócitos (principalmente necrose centrolobular, fazendo diagnóstico diferencial com a necrose hepática induzida pelo álcool e com a necrose hepática que pode ocorrer na insuficiência cardíaca congestiva), diminuição da densidade mineral óssea e queda de cabelos. A principal e mais característica manifestação dermatológica, o mixedema pré-tibial, apresenta deposição de mucopolissacarídeos e infiltração linfocitária em suas lesões.

Fatores de risco para o desenvolvimento da doença de Graves:

- Susceptibilidade genética – parece haver associação com certos subtipos de HLA, com o gene CTLA-4 e com a tirosina fosfatase dos linfócitos;
- Infecção – ainda permanece incerta se uma infecção poderia desencadear a doença de Graves, por meio de um mecanismo de mimetismo molecular (no qual ocorre produção de anticorpos contra um patógeno, que reagem com regiões semelhantes de moléculas do indivíduo);
- Estresse – a doença de Graves geralmente surge ou se torna evidente após episódios agudos de estresse. Alguns dados sugerem que o estresse induz um estado de imunodepressão por mecanismos inespecíficos, talvez mediados pela ação do cortisol. Seguindo este período de imunodepressão, existe aparentemente um estado de compensação imunológica, que poderia desencadear a doença de Graves;
- Gênero – a doença de Graves apresenta uma relação que varia de 7-10 mulheres:1 homem, que se torna mais prevalente após a puberdade, o que pode sugerir a participação dos esteroides sexuais no processo. Além disso, a presença de dois cromossomos X nas mulheres e seu processo de inativação também podem desempenhar um papel relevante na doença. No entanto, quando a doença acomete o sexo masculino, tende a

ocorrer em idade mais avançada, e com maior gravidade e maior tendência de associação com a oftalmopatia;

- Gravidez – a presença de doença de Graves grave durante a gravidez é incomum, pois está associada à redução da fertilidade. Para aquelas mulheres que engravidaram, existe o risco aumentado de aborto espontâneo e complicações da gravidez, indicando um efeito tóxico direto do hormônio tireoidiano sobre o feto. A doença de Graves, como as demais doenças autoimunes em geral, tende a apresentar melhora, uma vez que sabemos que a gravidez é um período de “imunodepressão fisiológica”. Pode haver piora da doença após o parto, sendo uma apresentação bastante comum da doença;
- Iodo e medicamentos – o iodo e medicações que contenham esse elemento em sua fórmula podem precipitar a doença de Graves ou a sua recorrência em indivíduos susceptíveis. O iodo pode lesar as células tireoidianas que liberam antígenos, servindo de estímulo para a formação de anticorpos. Também favorece a formação de hormônio tireoidiano em populações com carência de iodo;
- Radiação – não existe evidência de que a exposição à radiação seja um fator de risco para a doença de Graves, embora haja relato de casos em que a doença surgiu após tratamento com radioiodo para o bócio multinodular.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1- Da Tireotoxicose em Geral...

As manifestações da tireotoxicose decorrem da estimulação do metabolismo dos tecidos pelo excesso de hormônios tireoidianos.

O quadro clínico mais comum é a associação de vários sinais e sintomas, alguns clássicos e outros inespecíficos. O paciente (geralmente uma mulher jovem ou de meia-idade) relata uma história (geralmente de longa data) de insônia, cansaço extremo, agitação psicomotora, incapacidade de concentração, nervosismo, dificuldade em controlar emoções, agressividade com membros da família ou colegas de profissão, sudorese excessiva, intolerância ao calor, hiperdefecação (aumento do número de evacuações diárias) e amenorreia ou oligomenorreia.

A **perda ponderal** geralmente é mais comum, a despeito da polifagia encontrada, entretanto a ingesta calórica pode exceder o gasto metabólico, e o paciente na realidade passa a engordar.

No exame físico, percebe-se uma **pele quente e úmida**; as extremidades superiores, quando estendidas, evidenciam um **tremor fino e sustentado**, os cabelos caem ao simples passar de um pente.

Os achados oftalmológicos, como retração palpebral, olhar fixo e brilhante e o piscar frequente, representam uma exacerbação simpática e encontram-se presentes na tireotoxicose inde-

pendente da causa. É importante termos em mente que estas alterações não definem a oftalmopatia de Graves, que descreveremos adiante.

As manifestações cardiovasculares incluem hipertensão sistólica, pressão de pulso alargada (maior diferença entre PA sistólica e diastólica – PA divergente) e **taquicardia sinusal**. Esta hipertensão com PA divergente pode ser explicada pelo aumento dos receptores beta-adrenérgicos: no coração eles determinam efeito cronotrópico e inotrópico positivo (aumentando a PA sistólica) e na periferia, a ação predominante nos receptores beta-2, que fazem vasodilatação, determinado uma redução da resistência vascular periférica (diminuindo a PA diastólica). À ausculta, encontramos uma B₁ hiperfonética, um sopro sistólico inocente e eventualmente uma terceira bulha “fisiológica”. A **Fibrilação Atrial** (FA) pode surgir a qualquer momento, levando em alguns casos a uma descompensação aguda da função miocárdica. Alguns pacientes evoluem para uma cardiomiopatia dilatada (cardiomiopatia da tireotoxicose). Quem já tem doença coronariana pode descompensar, apresentando *angina pectoris*, pois a tireotoxicose aumenta o consumo miocárdico de oxigênio. Isso também deve ser lembrado quando iniciarmos a reposição de levotiroxina em um paciente coronariopata, devendo-se iniciar com doses mais baixas e aumentar gradativamente, para não descompensar o quadro de isquemia miocárdica. Em alguns casos, pode ser necessário algum procedimento de desobstrução coronariana prévia antes de repor a levotiroxina.

O quadro clínico compõe-se ainda de atrofia e fraqueza muscular (miopatia) e desmineralização óssea (osteopatia), algumas vezes acompanhada de hipercalcemia (em 20% dos casos), hipercalciúria (mais comum) e elevação da fosfatase alcalina. Disfunção hepática com hepatomegalia e icterícia podem ocorrer nos casos de tireotoxicose grave. Esplenomegalia é observada em até 10% dos pacientes.

O que é o hipertireoidismo apatético?

Este termo define a tireotoxicose em alguns idosos. Nessa faixa etária, as manifestações adrenérgicas (agitação, nervosismo etc.) não se encontram presentes, dando lugar a alterações cardiovasculares (surgimento de uma FA e/ou insuficiência cardíaca refratárias ao tratamento) e a sintomas como astenia, fraqueza muscular intensa e depressão grave. Em alguns casos, o diagnóstico de tireotoxicose torna-se extremamente difícil. Um exemplo comum consiste em um idoso (com poucas manifestações do excesso de hormônio tireoidiano) que dá entrada no pronto-socorro com FA de início abrupto, apresentando em sua avaliação ecocardiograma sem aumento atrial. Nestes casos, a dosagem do TSH e do T4L é fundamental.

2- Da Doença de Graves Especificamente...

O **bócio** (**FIGURA 3**), caracteristicamente difuso e simétrico à palpação, está presente em

97% dos casos (podendo estar ausente em até 20% dos idosos). É por isso que o outro nome da doença é bócio difuso tóxico. Observamos, em alguns pacientes, sopro e frêmito sobre a glândula, ocorrendo este fenômeno devido a um aumento da vascularização local. Este achado é característico da doença. Até prova em contrário, qualquer paciente com bócio difuso e hipertireoidismo tem doença de Graves.



Fig. 3: Bócio difuso em uma paciente com doença de Graves.



Fig. 4: Paciente com retração palpebral “Thyroid Stare” e proptose associada.

A **oftalmopatia infiltrativa** (oftalmopatia de Graves) é observada em cerca de **20-40%** dos casos, podendo ocorrer antes, durante ou após o desenvolvimento do hipertireoidismo e com curso clínico independente do hipertireoidismo. Ela se manifesta por exoftalmia ou proptose bilateral, olhar fixo, retração palpebral levando à exposição da esclera acima da margem superior do limbo, edema periorbitário, edema e hiperemia conjuntival e, eventualmente, oftalmoplegia (**FIGURA 4**). A doença unilateral é vista em **10%** dos casos. No entanto, diante de um paciente com oftalmopatia unilateral, estamos obrigados a solicitar um exame de imagem do crânio para afastar causas locais de acometimento ocular unilateral, como tumores oculares, aneurisma de carótida interna, entre outros. Devemos lembrar mais uma vez que a retração das pálpebras e o olhar assustado ocorrem na tireotoxicose de qualquer etiologia, não sendo exclusivos da doença de Graves. As formas graves, que ocorrem em 5% dos pacientes, se caracterizam por quemose intensa, ulceração, infecção da córnea e lesão do nervo óptico por compressão desta estrutura por músculos edemaciados. Na anamnese e no exame físico, além de perguntarmos sobre os sintomas de lacrimejamento, sensação de areia nos olhos, fotofobia etc., devemos testar a motilidade ocular extrínseca, na pesquisa de parésia dos músculos oculares, que pode se manifestar somente como um *deficit* de conver-

gência ocular. Quando grave, a exoftalmia pode impedir que o paciente feche os olhos durante o sono, o que é conhecido como *lagofalmo*. A perda visual, quando ocorre, pode ser decorrente de ulceração e infecção da córnea devido ao fechamento incompleto das pálpebras ou isquemia do nervo óptico devido à redução do fluxo sanguíneo secundário ao aumento da pressão intraocular. Achados ao exame fundoscópico nos casos mais graves podem revelar congestão venosa e papiledema. Em alguns casos, a oftalmopatia ocorre em indivíduos sem hipertireoidismo, sendo chamada de *oftalmopatia de Graves do eutireoidiano*. O tabagismo é um fator clássico de piora da oftalmopatia. Pacientes tabagistas apresentam doença mais grave e com probabilidade de pior resposta ao tratamento. Outros fatores conhecidos são o hipotireoidismo e o tratamento com radioiodo...

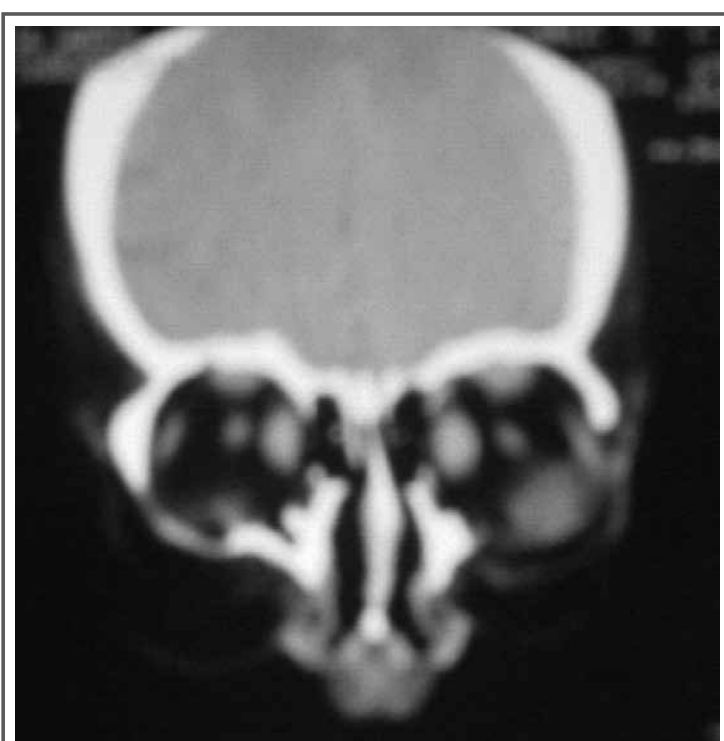


Fig. 5: Oftalmopatia de Graves avaliada pela TC de órbitas. Observar o alargamento dos músculos extraoculares, sem grandes alterações da gordura, o que é mais característico da oftalmopatia tipo 2.

SAIBA MAIS...

Evidências atuais apontam que as células-alvo da oftalmopatia de Graves são os fibroblastos da órbita, que apresentam função desregulada por mecanismos autoimunes. Quando comparado a fibroblastos de outras localizações, os fibroblastos da órbita demonstram uma exagerada resposta inflamatória a vários estímulos. O receptor de TSH parece ser o principal antígeno para desencadear a resposta inflamatória. Os anticorpos TRAb estimulariam estes receptores e dariam início à inflamação. Outros antígenos que parecem estar envolvidos na oftalmopatia de Graves, porém com menor importância, são o receptor de IGF-1 e a tireoglobulina.

A inflamação e ativação dos fibroblastos levam à formação de glicosaminoglicanos (GAG), principalmente o ácido hialurônico. O acúmulo de GAG gera uma alteração na pressão osmótica, que por sua vez leva ao acúmulo de líquido e aumento da pressão intraorbitária. Estas alterações explicam a proptose, a alteração da musculatura ocular e a diminuição da drenagem venosa (que gera edema); a inflamação justifica o achado de quemose (edema da conjuntiva). Histologicamente é observado edema da musculatura extraocular, perda de estriação das fibras musculares e fragmentação, além de infiltração de linfócitos; especialmente os linfócitos T.

A oftalmopatia de Graves pode ser dividida em dois tipos: o primeiro tipo afeta principalmente mulheres jovens, causando graus variados de proptose simétrica, com limitação mínima

da motilidade ocular ou sem limitação, ausência de sinais inflamatórios e exames de imagem (TC ou RNM) revelando aumento da gordura orbitária com alargamento mínimo ou ausente dos músculos orbitários. O segundo tipo causa uma miopatia restritiva, com diplopia e proptose assimétrica, afeta mais mulheres do que homens, sendo que os exames de imagem revelam alargamento dos músculos extraoculares sem alteração da gordura orbitária.

A gravidade da oftalmopatia de Graves é estimada por uma escala:

Grau 0: sem sinais ou sintomas;

Grau 1: somente sinais, sem sintomas (sinais: retração palpebral superior, olhar fixo, *lid lag* – atraso do movimento da pálpebra superior quando o paciente olha para baixo, o que leva à maior exposição da esclera – e proptose até 22 mm);

Grau 2: edema periorbitário (sinais e sintomas);

Grau 3: proptose ou exoftalmia (> 22 mm no exoftalmômetro de Hertel);

Grau 4: envolvimento dos músculos extraoculares (diplopia);

Grau 5: lesão de córnea;

Grau 6: perda da acuidade visual (comprometimento do nervo óptico).

Existem escores de graduação da atividade da oftalmopatia baseados nos sinais e sintomas do paciente, podendo ser úteis no acompanhamento dos mesmos.

Escore de Atividade Clínica (modificado de Mourits e cols.)

Dor retrobulbar espontânea

Dor ao movimentar os olhos

Eritema palpebral

Eritema conjuntival

Quemose

Edema de carúncula

Edema palpebral

Oftalmopatia em atividade: escore > 3.

Os exames de imagem que podem auxiliar no diagnóstico da oftalmopatia de Graves são: (1) Ultrassonografia de órbita: método útil, de baixo custo, porém operador-dependente, que pode demonstrar espessamento dos músculos extraoculares; (2) TC de órbitas: importante no diagnóstico diferencial de outras causas de proptose, além de permitir avaliação de espessamento dos músculos, do volume da gordura orbitária e se há compressão do nervo óptico. A TC libera sobre o cristalino uma importante dose de radiação, que se repetida constitui fator de risco para desenvolvimento de catarata; (3) RNM: além das informações fornecidas pela TC, permite diferenciar as fases ativa/inativa da doença; e (4) Cintilografia com ¹¹¹In-Octreotide (Octreoscan), ^{99m}Tc-DTPA e com ^{99m}Tc-Depreotide (**FIGURA 6**). O Octreoscan também é capaz de diferenciar entre oftalmopatia ativa e inativa.

A **dermopatia** é encontrada em menos de 5% dos pacientes, geralmente em associação com oftalmopatia moderada a grave e acropaquia (baqueteamento digital). A lesão é descrita como mixedema pré-tibial. Esta consiste em um espessamento da pele, principalmente sobre a região pré-tibial, devido ao acúmulo de glicosaminoglicanos. Raramente pode se desenvolver na face, cotovelos e dorso das mãos. O mixedema pré-tibial apresenta-se em placas, e seu aspecto é de uma “casca de laranja”, porém

com coloração violácea. Em alguns casos a dermatopatia acomete toda a parte inferior, da perna, podendo estender-se para os pés. O porquê da predileção pela região pré-tibial ainda é incerto, mas pode estar relacionado a traumas em áreas expostas. No comprometimento extenso pode lembrar a filariose.

A **acropatia**, representada por baqueteamento digital, é observada em menos de 1% dos pacientes com doença de Graves e possui íntima relação com a dermatopatia (pode ser observada em 20% dos pacientes com dermatopatia). Esta associação é tão importante que devemos sempre pesquisar outras causas de baqueteamento na ausência de dermatopatia e oftalmopatia concomitantes. Outra alteração que pode ser encontrada em pacientes com Graves são as *unhas de Plummer*, que consistem no descolamento da porção distal da unha do leito ungueal.

ALTERAÇÕES LABORATORIAIS

1- Função Tireoidiana

Encontramos, de forma clássica, um TSH suprimido ou menor do que 0,1 mUI/L (normal: 0,5-5,0 mUI/L), associado à elevação do T_3 (normal: 70-190 ng/dl), T_4 (normal: 5-12 μ g/ml), T_4 livre (normal: 0,9 a 2,0 ng/dl) e T_3 livre (normal: 0,2-0,52 ng/dl). Nas fases iniciais podemos encontrar apenas um TSH suprimido, o que define o **hipertireoidismo subclínico**.

O diagnóstico de hipertireoidismo requer a demonstração de um TSH suprimido com T_4 livre aumentado. Em casos nos quais a dosagem do T_4 livre não confirmar a suspeita clínica, devemos solicitar a dosagem do T_3 total ou do T_3 livre, que se encontram elevados em todos os casos de hipertireoidismo (lembrar que a desidase tipo 1 encontra-se estimulada nos quadros de hipertireoidismo). Eventualmente (em 5% dos casos) a doença de Graves pode manifestar-se apenas com elevação do T_3 , caracterizando a **T_3 -toxicose** (TSH suprimido, T_4 normal e T_3 elevado). Estes pacientes

geralmente possuem um estímulo importante sobre o receptor de TSH, que resulta em uma maior produção de triiodotironina pela glândula, além do fato de a desidase tipo 1 encontrar-se estimulada no hipertireoidismo, aumentando a conversão periférica de T_4 em T_3 . A T_3 -toxicose é mais comumente observada nas fases iniciais da doença de Graves e em recidivas após tratamento. Assim, diante de um paciente com TSH suprimido e T_4 L normal, sempre devemos solicitar a dosagem do T_3 . Por outro lado, em casos de pacientes que possuam outras doenças graves concomitantes, pode haver prejuízo na conversão periférica de T_4 em T_3 , levando a valores normais de T_3 L, mas não de T_4 L, que se encontram elevados (T_4 tireotóxico).

Torna-se muitas vezes difícil o diagnóstico de hipertireoidismo em doenças sistêmicas, como hepatopatias crônicas, estados infecciosos arrastados etc. Nessas situações (síndrome do eutireoidiano doente – ver capítulo 3), ocorre normalmente uma diminuição da conversão periférica de T_4 em T_3 com a tiroxina eventualmente baixa (nas doenças mais graves) e, em alguns casos, até o próprio TSH encontra-se diminuído. Muitas vezes a dosagem do T_3 reverso elevado (a mesma enzima que degrada o T_3 reverso atua na conversão periférica de T_4 em T_3) nos auxilia a identificar esta condição. Nesses pacientes, é melhor solicitarmos a pesquisa de TRAb para o diagnóstico de doença de Graves. Eventualmente, a doença de Graves pode se manifestar com nódulos, impondo-se o diagnóstico diferencial com o bócio multinodular tóxico (ver adiante). Nesses casos, a dosagem do TRAb também pode ser de grande ajuda, mostrando-se positivo nos casos de doença de Graves.

Achados laboratoriais no hipertireoidismo e no seu tratamento.

Clínica	T_3 L	T_4 L	TSH
Hipertireoidismo subclínico	Normal	Normal	Baixo
Hipertireoidismo clínico	Alto	Alto	Baixo
Início do tratamento	Normal	Normal	Baixo
Tratamento compensado	Normal	Normal	Normal

2- Alterações Hematológicas e Bioquímicas

Alguns achados laboratoriais interessantes consistem em leucopenia (comum), hipercalcúria e hipercalcemia (ocasionais) e hiperbilirrubinemia (casos mais graves), além de aumento das transaminases, FA e GGT, demonstrando comprometimento hepático. Uma leve anemia normocrômica normocítica pode ocorrer, pois apesar de haver aumento da massa de células vermelhas, também há um aumento do volume plasmático; em raros casos

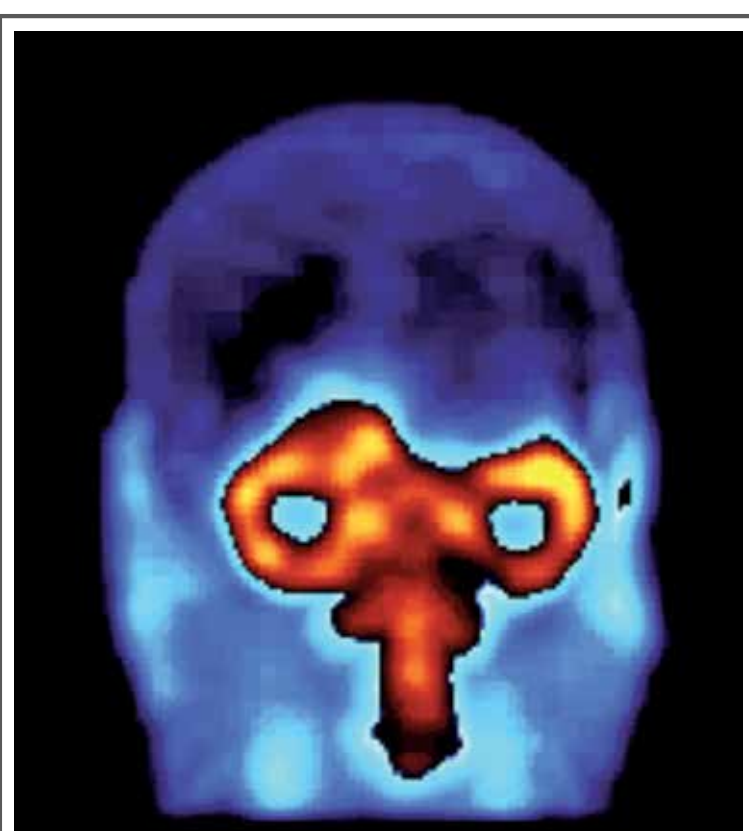


Fig. 6: Cintilografia de órbitas com $^{99m}\text{Tc-DTPA}$. A hiper-captação periorbitária demonstra o comprometimento pela oftalmopatia de Graves. Gentilmente cedido pela Dr^a. Patrícia Lavatori Corrêa, do Serviço de Medicina Nuclear do IEDE.

a anemia é hipo/micro. Sempre devemos solicitar o hepatograma em pacientes portadores de hipertireoidismo antes de iniciarmos o tratamento com as drogas antitireoidianas, uma vez que essas medicações possuem potencial hepatotóxico. Se não dosarmos antes do início do tratamento, pode ficar difícil diferenciar entre manifestação natural da doença e reação medicamentosa. O mesmo vale para o hemograma, em relação à leucopenia...

Vimos que a tireotoxicose pode promover aumento do *turnover* ósseo (osteopatia por desmineralização), o que se acompanha de hipercalcemia em 20% dos casos. No entanto, mais raramente pode ocorrer hipocalcemia grave (com tetania)... A explicação é a seguinte: a tireotoxicose estimula a excreção renal de magnésio. Se o paciente chegar a desenvolver hipomagnesemia, a queda do magnésio sérico pode induzir um quadro de *hipoparatiroidismo* (maiores detalhes no Vol. 2 de *Endocrinologia*).

3- Anticorpos Antitireoidianos

O **anticorpo anti-TPO** (tireoperoxidase) está em títulos elevados em **80%** dos casos. Tal anticorpo é apenas um marcador de doença tireoidiana autoimune e, na verdade, é mais típico da tireoidite de Hashimoto. O anticorpo característico da doença de Graves é o **antirreceptor do TSH (TRAb)**. A pesquisa dessa imunoglobulina não é necessária na maioria dos casos, uma vez que o diagnóstico de doença de Graves baseia-se em achados clínicos acompanhados de dosagem hormonal. No entanto, existem algumas situações clínicas em que a pesquisa do TRAb torna-se necessária. Vamos descrevê-las abaixo:

- No diagnóstico da doença de Graves em indivíduos eutireóides;
- No diagnóstico de casos de hipertireoidismo apatético;
- Para avaliar risco de recidiva após tratamento com antitireoidianos;
- No diagnóstico de doença de Graves em alguns pacientes com poucas manifestações clínicas e que apresentem doença sistêmica;
- No diagnóstico do paciente eutireoideo com exoftalmia, principalmente se unilateral;
- Em gestantes eutireoidianas com passado de doença de Graves submetidas a radioiodo ou tireoidectomia ou com doença de Graves presente, para avaliar a predileção de tireotoxicose neonatal (decorrente da passagem transplacentária de TRAb); níveis maternos elevados do anticorpo durante o primeiro trimestre da gestação indicam um risco aumentado de hipertireoidismo fetal, enquanto níveis aumentados no terceiro trimestre associam-se ao risco de hipotireoidismo neonatal;
- No diagnóstico diferencial da tireotoxicose gestacional.

Obs.: a deficiência de iodo pode interromper o hipertireoidismo mesmo na presença do TRAb.

4- Captação do Iodo Radioativo nas 24 Horas (*Radioiodine Uptake – RAIU*)

Este método tem como base a captação do iodo radioativo e outros isótopos pelas células foliculares. Os isótopos mais empregados são: ^{131}I e o ^{123}I .

O princípio do exame consiste em identificar uma captação excessiva destas substâncias por um tecido tireoideo hiperfuncionante. Em regiões com dieta rica em iodo (EUA, Brasil), o normal da captação situa-se entre 5 a 20% da dose empregada nas 24 horas, enquanto em condições associadas ao hipertireoidismo, como a doença de Graves, esses valores se elevam, e muito. No entanto, devemos sempre solicitar a captação de 2h, pois, devido à possibilidade de ocorrer uma rápida lavagem (ou *wash out*) do radiotraçador em razão do metabolismo acelerado da glândula, pode não haver hipercaptação na imagem de 24h, mas somente na imagem obtida 2h após a ingestão do radioiodo.

A indicação principal da RAIU na doença de Graves tem como objetivo a diferenciação desta condição com a tireotoxicose das **tireoidites subagudas**, que apresentam uma captação de iodo radioativo baixa a desprezível.

No caso da diferenciação entre *Hashitoxicose* (estado de exacerbação da tireoidite de Hashimoto, que cursa com tireotoxicose por destruição da glândula, mas não com hipertireoidismo) e doença de Graves, a RAIU também pode ser útil.

A captação elevada e difusa que ocorre em indivíduos com Graves praticamente sela o diagnóstico em casos duvidosos!!

É bom lembrarmos que este exame está contraindicado na gravidez.

5- Nódulo Tireoideo na Doença de Graves

Eventualmente podemos encontrar no exame clínico de um paciente com doença de Graves um nódulo. Vem a primeira pergunta: *ele está associado a esta desordem?* A resposta é não. Nestes casos, devemos nos comportar diante de um quadro de nódulo solitário de tireoide a esclarecer; sendo assim, duas doenças encontram-se presentes. Um nódulo que na cintigrafia não evidencia captação, isto é, um nódulo frio, merece uma punção aspirativa com agulha fina para o diagnóstico (até 20% deles são malignos). Este procedimento é simples e possui uma elevada acurácia diagnóstica. Além disso, acredita-se que uma neoplasia maligna de tireoide em um paciente com doença de Graves tenha um comportamento mais agressivo, devido a estímulo do TRAb para o crescimento de metástases, justificando mais do que nunca a punção. De forma inversa, se o nódulo se mostrar “quente” à cintigrafia, não está indicada a punção, pois a chance de ser um câncer está em torno de 1% dos

casos, não se justificando a punção. Além disso, a punção de nódulos quentes sempre encerra um elevado risco de sangramento, devido à sua hipervascularização.

6- Diagnóstico Diferencial

Tireoide – raramente o bócio difuso da doença de Graves pode ser confundido com outras condições em que a tireotoxicose esteja presente. Na tireoidite subaguda, principalmente na variante indolor, a assimetria da glândula, a dor e sinais sistêmicos de inflamação acompanham o diagnóstico. Quando a doença de Graves está na fase inativa, o bócio deve ser diferenciado da tireoidite de Hashimoto e do bócio simples atóxico. Os títulos de anticorpos podem ser mais altos na tireoidite de Hashimoto, mas isso não é útil em casos individuais. Na ausência de tireotoxicose, torna-se difícil diferenciar o bócio difuso da doença de Graves do bócio simples atóxico.

Oftalmopatia – quando acompanhada de tireotoxicose prévia ou atual e for bilateral, a orbitopatia da doença de Graves não necessita de diagnóstico diferencial. Nos demais casos, alguns diagnósticos diferenciais se impõem, como a exoftalmia da obesidade mórbida. Em caso de exoftalmia unilateral, devemos excluir o diagnóstico de causas locais, como neoplasias oculares, fistula carotídeo-cavernosa, trombose do seio cavernoso, doenças infiltrativas acometendo a órbita e pseudotumor de órbita. A presença de exoftalmia leve bilateral geralmente sem sinais infiltrativos pode ser encontrada em algumas famílias e em pacientes com síndrome de Cushing, cirrose, uremia, DPOC e síndrome da veia cava superior.

A presença de oftalmoplegia como única manifestação da oftalmopatia de Graves necessita que se afastem alguns diagnósticos como *diabetes mellitus* e patologias que afetem o tronco cerebral e seus nervos cranianos.

A demonstração de aumento dos músculos extrínsecos da órbita por um método de imagem (USG, TC ou RNM), assim como a presença de TRAb e TSH suprimido, sugere o diagnóstico de doença de Graves.

TRATAMENTO

A doença de Graves possui um curso prolongado de exacerbações e alentecimentos espontâneos da autoimunidade, o que requer um seguimento prolongado dos pacientes. Cerca de 10 a 20% possuem remissão espontânea da doença (não é recomendado esperar que ela ocorra) e metade dos pacientes torna-se hipotireóideo após 20 a 30 anos de doença, provavelmente por uma destruição imunológica da glândula...

A terapia para a tireotoxicose tem como objetivo uma diminuição na formação e secreção do hormônio tireoidiano. Para isso, três estratégias terapêuticas podem ser utilizadas:

- (1) **Drogas antitireoidianas até a remissão;**
- (2) **Radioablação com iodo radioativo (^{131}I);**
- (3) **Cirurgia (tireoidectomia subtotal).**

Na Europa, América do Sul e Japão o tratamento clínico com drogas antitireoidianas é a primeira opção, enquanto que a ablação por iodo radioativo tem sido a primeira escolha nos Estados Unidos. As diferenças na abordagem inicial vêm demonstrar que nenhum tratamento isolado tem se mostrado 100% benéfico e que muitas vezes mais de uma terapia é empregada para obter-se a remissão da doença.

1- Betabloqueadores

O *propranolol* (20-40 mg a cada 6 a 8 horas) e o *atenolol* (50-200 mg/dia) podem ser utilizados. Os betabloqueadores são úteis nas fases iniciais do tratamento com as drogas antitireoidianas devido ao seu rápido efeito sobre as manifestações adrenérgicas da tireotoxicose. Além disso, o propranolol inibe a conversão periférica de T4 em T3. Devemos lembrar que doses menores são ineficazes, uma vez que a droga é rapidamente metabolizada pelo fígado em estados de excesso de hormônio tireoidiano. Pacientes com contraindicação absoluta aos betabloqueadores devem receber o antagonista do canal de cálcio diltiazem, para alentecer a frequência cardíaca.

2- Antitireoidianos (Tionamidas)

As tionamidas são representadas em nosso meio pelo propiltiouracil (PTU), o metimazol (MMI) e o carbimazol. O metimazol possui duas vantagens sobre o PTU: pode ser utilizado em dose única e tem custo mensal até 70% mais barato. Ocorre aumento da relação T_3/T_4 no plasma como consequência da maior formação de T_3 . Ambos são acumulados na tireoide e podem cruzar a placenta e inibir a tireoide fetal.

Propiltiouracil (Propiltiouracil[®], comp. 100 mg);
Dose de ataque (4-8 semanas): 300-600 mg/dia, em 3 tomadas;
Manutenção: 100-400 mg/dia, em 2 tomadas; possui meia-vida de cerca de 1,5h.

Mecanismo de ação:

- Inibe a peroxidase tireoidiana (TPO) e, portanto, as etapas de oxidação e organificação do iodo;
- Inibe, em doses altas (> 600 mg/dia), a conversão periférica de T4 em T3, o que contribui para a redução de 20 a 30% nos valores de T3;
- Possível efeito imunossupressor reduzindo os níveis de anticorpos. Este efeito parece ocorrer dentro da tireoide, onde o fármaco é acumulado. Sua ação nas células tireoidianas parece reduzir a expressão de antígenos e a liberação de mediadores inflamatórios pelas células foliculares. Pode ainda reduzir a formação de radicais livres de oxigênio.

Metimazol (Tapazol[®], comp. de 5 e 10 mg);
Dose de ataque (4-8 semanas): 40 mg/dia, em 1-2 tomadas;
Manutenção: 5-20 mg/dia, em 1 tomada.
 Possui meia-vida em torno de 6h, e uma única dose pode exercer efeitos antitireoidianos por mais de 24h, o que permite o seu uso em dose única diária nos casos leves a moderados de hipertireoidismo. Foi demonstrado que induz a expressão do ligante do receptor Fas, uma via que promove a apoptose dos linfócitos infiltrantes da tireoide.

Mecanismo de ação:

- Semelhantes ao do PTU, exceto pela não inibição da conversão periférica de T₄ em T₃.

A equivalência aproximada entre as tionamidas é de 100 mg de PTU: 10 mg de metimazol.

Doses maiores das tionamidas podem ser necessárias em casos graves de hipertireoidismo devido à sua rápida degradação dentro da tireoide ou fora dela.

Relatos recentes de insuficiência hepática com o propiltiouracil levaram ao *FDA* recomendar contra o uso rotineiro desta droga! O propiltiouracil passou a ser considerado uma droga de segunda linha, estando apenas indicado como primeira escolha em gestantes no primeiro trimestre (onde o metimazol é contraindicado), em pacientes com crise tireotóxica (devido à capacidade de inibição da conversão periférica do T₄ em T₃) e nos pacientes que apresentaram efeitos colaterais com o metimazol (que não a agranulocitose) e apresentam contraindicação ao tratamento cirúrgico ou com radioiodo.

QUADRO DE CONCEITOS I

O metimazol é a droga antitireoidiana de escolha no tratamento do hipertireoidismo.

O propiltiouracil só deve ser a primeira escolha nas seguintes situações: gestantes no primeiro trimestre, crise tireotóxica e nos pacientes com contraindicação ao metimazol e outros métodos terapêuticos.

2.1- Seguimento dos Pacientes

Os efeitos do MMI e PTU tornam-se mais significativos após cerca de 10 a 15 dias de tratamento, uma vez que estas drogas não agem sobre o hormônio já produzido e estocado na glândula. Este período pode ser abreviado quando se usa o PTU em doses maiores que 600 mg/dia, pela inibição da conversão periférica de T₄ em T₃, só devendo ser usadas quando se precisa de um efeito mais rápido. Após cerca de seis semanas de tratamento, novos exames devem ser solicitados, e a dose da medicação aumentada, caso o paciente persista com hipertireoidismo. É importante se ter em mente que o TSH demora meses (em torno de 3 meses, mas pode demorar até 1 ano) para normalizar, pois os tireotrofos da hipófise encontram-se atrofiados e leva um certo tempo para recuperarem a sua função.

Portanto, a monitorização da função tireoidiana é feita pelo T4 livre, cujo alvo é o do eutireoidismo (T4 livre entre 0,9-2 ng/dl). Não adianta pedir TSH no acompanhamento do hipertireoidismo, pois ele estará suprimido, inicialmente.

Após conseguirmos atingir o eutireoidismo, a dose da droga deve ser reduzida pela metade em cerca de 4 a 8 semanas e, depois, para um terço da dose inicial. Para o PTU este valor situa-se em 100 a 400 mg ao dia e para o MMI em 5 a 20 mg/dia. A partir de então, a avaliação deve ser feita a cada três meses.

O tamanho da tireoide se reduz em cerca de um terço ou metade dos pacientes. No restante dos pacientes, a tireoide pode permanecer do mesmo tamanho ou até aumentar, como resultado de uma dose insuficiente da tionamida ou como consequência da elevação do TSH, em casos de evolução para o hipotireoidismo (dose excessiva de medicação). A permanência de uma tireoide grande em um paciente com doença de Graves tratada deve levantar a suspeita de neoplasias.

Em casos de dose excessiva da tionamida (sintomas de hipotireoidismo), pode-se tentar reduzir a dose e solicitar novos exames. No entanto, em alguns casos, isso pode ser difícil e o paciente apresentar oscilações entre o hiper e o hipotireoidismo... Dessa forma, nesses casos, optamos por repor levotiroxina associada a uma tionamida, objetivando-se o estado de eutireoidismo. Como o hipotireoidismo pode piorar os sintomas da oftalmopatia (o TSH elevado acaba estimulando os receptores de TSH presentes no tecido retro-ocular), alguns autores optam por repor rotineiramente a levotiroxina, o que chamam de “estratégia de bloqueio e reposição”.

2.2- Duração do Tratamento

Na estratégia de terapia medicamentosa até a remissão, não há um período estabelecido para a duração do uso dos antitireoidianos, com muitos autores recomendando **1-2 anos** de terapia. Mesmo com este esquema, cerca de **50%** dos pacientes remitem. Por volta de 75% das recidivas ocorrem durante os primeiros três meses de suspensão da droga. Cerca de um terço dos pacientes apresenta remissão prolongada da doença. O primeiro sinal de recidiva é o TSH suprimido, mesmo na presença de T₄L normal. Na recidiva podemos tentar mais um curso de terapia com drogas antitireoidianas, entretanto a terapia mais recomendada é a administração de radioiodo. Alguns autores ultimamente têm adotado o tratamento com drogas antitireoidianas por tempo indeterminado, como uma conduta alternativa.

Fatores associados a um aumento da recidiva pós-tratamento:

- Doença que cursa com níveis elevados de T₃;
- Grandes bóciós;
- Faixa etária, sendo a recidiva mais comum em adolescentes e adultos jovens quando comparados ao idoso;

- Sexo masculino;
- Tabagismo;
- Oftalmopatia de Graves;
- Ingestão elevada de iodo;
- TSH suprimido quando da suspensão da droga antitireoidiana;
- Presença de TRAb detectável ao final do tratamento.

Fatores que falam contra a recorrência:

- Mudança de anticorpos estimuladores para bloqueadores;
- Progressão para tireoidite autoimune;
- Deficiência de iodo;
- T₃ toxicose;
- Glândulas pequenas (menores que 2x o normal);
- Redução do tamanho da tireoide durante o tratamento;
- Retorno do TSH ao valor normal durante o tratamento;
- Retorno ao normal dos valores séricos de tireoglobulina;
- Dieta pobre em iodo;
- Normalização do TRAb durante o tratamento.

2.3- Efeitos Colaterais das Tionamidas

Os efeitos colaterais das tionamidas ocorrem com maior frequência nos primeiros seis meses de terapia. Os mais importantes são *rash* cutâneo (5%), prurido, artralgias, doença do soro, alopecia, perda do paladar, sintomas gastrointestinais e sialoadenite. Outros efeitos podem ser observados na **Tabela 2**. Os efeitos adversos mais graves são: hepatite medicamentosa com o PTU (com casos relatados de insuficiência hepática), colestase com o MMI e alterações hematológicas, do tipo leucopenia, trombocitopenia e **agranulocitose** (neutropenia grave, ou seja, < 500/mm³). A agranulocitose desenvolve-se de maneira súbita e acomete cerca de **0,2-0,5%** dos pacientes, sendo a complicação mais temida. A solicitação de leucogramas seriados parece não influenciar no diagnóstico devido à natureza súbita desta condição. Devemos recomendar aos pacientes que suspendam a droga (PTU ou MMI) em caso de febre e/ou surgimento de dor de garganta, uma vez que a amigdalite é uma das primeiras manifestações de agranulocitose (esta conduta é mais efetiva que a realização de hemogramas periódicos). Deve-se suspender a droga se a contagem de leucócitos cair para menos de 1.500 células/mcl. O uso do GM-CSF (*Granulokine*) acelera a recuperação da medula óssea. A internação hospitalar imediata, em caso de agranulocitose confirmada, e o início de antibioticoterapia de amplo espectro, em caso de febre associada, devem ser recomendados. Nestes casos as drogas antitireoidianas devem ser suspensas e não mais reintroduzidas, estando contraindicadas. A conduta para o hipertireoidismo passa a ser a radioablação com iodo... Foi observado que os linfócitos dos pacientes que apresentaram agranulocitose com o PTU apresentaram transformação blástica quando expostos *in vitro* às tionamidas, o que reforça a sua contraindicação nesses casos. A granulocitopenia que ocorre nas primeiras semanas do uso das tionamidas pode ser difícil de interpretar, já que tanto o hipertireoidismo quanto o uso das

tionamidas podem causar essa alteração. Nesses casos, a realização de hemogramas seriados pode ser útil: se houver uma tendência de queda dos granulócitos, as tionamidas devem ser suspensas, ao passo que se permanecerem estáveis ou aumentarem, as drogas podem ser continuadas.

Os efeitos colaterais são mais comuns em indivíduos acima dos 40 anos, naqueles que reiniciam tratamento após uso descontínuo de PTU e em pacientes que fazem uso de mais de 30 mg/dia de MMI. O hipotireoidismo pode ser uma complicação da terapia antitireoidiana. O aumento de volume da glândula durante a terapia e um aumento supranormal do TSH nos fazem pensar nessa condição. Nesses casos uma redução na dosagem do PTU ou MMI é recomendada.

2.4- Inibidores do Transporte de Iodo

Tanto o tiocianato quanto o perclorato inibem o transporte de iodo na tireoide. No entanto, existem desvantagens de seu uso principalmente quanto aos efeitos colaterais, que limitam seu uso apenas em situações especiais.

2.5- Iodo

A administração de iodo em excesso pode conduzir ao bloqueio temporário da produção dos hormônios tireoidianos (efeito Wolff-Chaikoff agudo). No entanto, parece que este efeito não é o responsável principal pelo efeito terapêutico do iodo, mas, sim, a inibição da liberação dos hormônios tireoidianos. No entanto, este efeito se perde rapidamente quando a terapia com iodo é descontinuada. A terapia com iodo tem algumas desvantagens, como aumentar os estoques tireoidianos de iodo, o que retarda a resposta clínica às tionamidas. Além disso, retarda a terapia com radioiodo por algumas semanas ou meses, na medida em que diminui a captação na cintigrafia da tireoide realizada antes da dose terapêutica com radioiodo (a dose terapêutica não pode ser administrada se a captação de iodo radioativo estiver muito baixa, pois não será eficaz). Pode ainda causar piora do hipertireoidismo quando a terapia é suspensa, pois o coloide tireoidiano encontra-se enriquecido com iodo.

Tab. 2: Efeitos colaterais do uso das tionamidas.

Dermatológicos	Rash cutâneo, prurido, alopecia
Reumatológicos	Artralgia, mialgia, síndrome lúpus-like, vasculite ANCA +
Hematológicos	Granulocitopenia, agranulocitose, doença do soro, trombocitopenia, linfonodomegalia
Neurológicos	Neurite
Gastrointestinais	Sialoadenite, perda do paladar, hepatite (PTU), colestase (metimazol)
Psiquiátricos	Psicose tóxica

Quando tem seu uso indicado, como em alguns casos de crise tireotóxica, doença cardiotireoideiana grave, emergências cirúrgicas da tireoide ou mesmo cirurgias eletivas, deve-se administrar o iodo juntamente com tionamidas em altas doses de acordo com a gravidade do quadro. A dose de iodo geralmente necessária para o controle da tireotoxicose é de cerca de 6 mg/dia (presente em um oitavo de gota de solução saturada de iodeto de potássio, ou uma gota de Lugol), quantidade menor que aquela normalmente prescrita pelos médicos (5-10 gotas de Lugol, 3x/dia). Assim, recomenda-se, como dose máxima, o uso de 2-3 gotas de solução saturada de iodeto de potássio 2x/dia.

Reações adversas ao iodo, embora incomuns, incluem *rash*, febre medicamentosa, sialoadenite, conjuntivite, rinite, vasculite e granulocitose eosinofílica leucemoide. No caso da sialoadenite, o uso de suco de limão pode ter benefício, pelo aumento do fluxo salivar.

2.6- Outros Agentes Antitireoidianos

O *carbonato de lítio* inibe a secreção dos hormônios tireoidianos, não interferindo com o acúmulo intraglandular de iodo. É empregado nas doses de 300-450 mg 8/8h, para controle temporário da tireotoxicose em pacientes alérgicos às tionamidas e ao iodo. O efeito terapêutico se perde com o tempo. A dosagem sérica do lítio deve ser monitorizada, objetivando-se uma concentração de 1 mEq/L. Outra utilidade do lítio é sua administração associada à dose terapêutica com radioiodo, pois mantém o radiofármaco mais tempo na tireoide, aumentando sua eficácia terapêutica. Quando usamos o lítio, devemos estar sempre atentos a possíveis efeitos colaterais de seu uso, como diabetes insípido nefrogênico, hipercalcemia, distúrbios psiquiátricos, entre outros.

A *dexametasona* na dose de 8 mg/dia inibe a secreção dos hormônios tireoidianos, podendo também inibir a conversão periférica de T_4 em T_3 (por um mecanismo diferente do PTU, contribuindo para um efeito aditivo), além de ter efeito imunossupressor.

3- Radioablação com Iodo-131

O radioiodo (^{131}I) tem sido considerado pelos americanos como a terapia de escolha em 70% dos casos. No Japão (primeira escolha para 11% dos endocrinologistas) e na Europa (primeira escolha para 22%) este tratamento é menos popular. Outras indicações incluem pacientes idosos com hipertireoidismo moderado e aumento da glândula, pacientes com reações tóxicas às drogas antitireoidianas, quando o uso regular de medicação pelo paciente não é garantido e naqueles indivíduos que recidivam a doença após um longo curso de terapia medicamentosa. A dose preconizada varia de acordo com a gravidade da tireotoxicose, o tamanho do bócio e a captação do iodo-131 em 24h (quanto maior a captação, menor será a dose necessária). A dose média varia entre **5-15 mCi**.

Existe um risco do desenvolvimento de crise tireotóxica após o tratamento, pela lesão actínica da glândula. Dessa forma, aconselha-se, pelo menos nos idosos ou cardiopatas, o tratamento com drogas antitireoidianas por pelo menos um mês antes da aplicação do radiofármaco, seguida de sua suspensão cerca de três a sete dias antes da aplicação, para facilitar a captação do iodo radioativo. O radioiodo pode provocar uma tireoidite dolorosa e levar à liberação abrupta de hormônios na circulação, agravando a tireotoxicose. O tratamento da tireoidite é feito com aspirina ou AINE.

Não se comprovou o aumento do risco de desenvolvimento de neoplasias, nem o risco de mutações genéticas na prole dos indivíduos tratados com radioiodo, como anteriormente se temia. Dessa forma, alguns especialistas, adeptos deste tratamento, baixaram o limite inferior de idade para uso do radioiodo, que inicialmente era de 40 anos, para 10 anos. No entanto, ainda existe uma corrente que defende seu uso apenas em indivíduos adultos e mais velhos pela possibilidade, mesmo que remota, de carcinogênese. O assunto permanece em discussão. O radioiodo está contraindicado durante a gravidez e amamentação. Antes de sua administração deve ser obtido um teste de gravidez para todas as mulheres em idade fértil; uma possível gestação deve ser evitada por pelo menos 6 a 12 meses após o tratamento.

A oftalmopatia pode ser exacerbada durante a terapia com radioiodo. Não há consenso se o procedimento deve ou não ser contraindicado nos pacientes com oftalmopatia grave, apesar de muitos especialistas evitarem o radioiodo nesta situação. Existem protocolos que recomendam o início de *prednisona* (0,2 a 0,5 mg/kg/dia), com redução gradual da dosagem em dois a três meses, para pacientes com oftalmopatia moderada a grave. Uma outra estratégia é postergar o tratamento até a melhora da oftalmopatia; enquanto isto, o hipertireoidismo é tratado com drogas antitireoidianas.

Após cinco dias da aplicação do iodo-131 as medicações antitireoidianas e os betabloqueadores devem ser reiniciados. Estas drogas geralmente são mantidas por alguns meses, uma vez que o hipertireoidismo persiste durante 8 a 12 semanas após a ablação com iodo radioativo. A melhora da tireotoxicose é evidente em cerca de 4 a 5 semanas, e **80%** dos indivíduos são curados com dose única.

O **hipotireoidismo pós-radioablação** é uma consequência quase inevitável da terapia com radioiodo, ocorrendo em 80% dos casos. Ele ocorre em 10-20% dos pacientes no primeiro ano de tratamento e, a partir daí, numa taxa de 5% por ano. Por isso a necessidade de se acompanhar o T_4 livre e o TSH do paciente. Em caso de hipotireoidismo, está indicada a reposição de levotiroxina 50-200 $\mu\text{g}/\text{dia}$, mantendo-se o eutireoidismo. É muito mais seguro para o paciente conviver tomando levotiroxina do que tomando drogas antitireoidianas.

Antes de se aplicar a dose terapêutica de radioiodo, devemos solicitar USG da tireoide para descartar a possibilidade de nódulos que possam abrigar neoplasias. Caso estejam presentes, deve-se avaliar a realização de punção (PAAF) para afastar a possibilidade de câncer. Em alguns casos, pode ser necessária a cirurgia em vez da dose terapêutica. A contraindicação em se administrar dose terapêutica em casos de nódulos não estudados decorre da possibilidade, ao menos teórica, de se promover a desdiferenciação (conferindo maior agressividade) de uma neoplasia bem diferenciada da tireoide, o que confere pior prognóstico.

A dose de radioiodo a ser administrada pode ser calculada pela fórmula abaixo.

$DT = \frac{\text{peso da tireoide em gramas estimado pela USG} \times \mu\text{Ci (dose fixa, em média } 160 \mu\text{Ci/g de tecido)}}{\text{captação de 24h da cintigrafia}}$

O início do efeito da Dose Terapêutica (DT) de radioiodo está em torno de 3-6 semanas e o tempo médio para atingir o eutireoidismo varia de 3-6 meses.

4- Tratamento Cirúrgico

A cirurgia é uma modalidade de tratamento definitivo para a doença de Graves muito pouco indicada (é a primeira escolha de apenas 1% dos especialistas), apesar de possuir suas indicações bem definidas (ver abaixo). Uma grande vantagem do procedimento é a melhora rápida e efetiva da tireotoxicose, sem efeitos colaterais das medicações. A tireoidectomia subtotal ou o procedimento quase total são os mais empregados. Na primeira modalidade, deixa-se cerca de um a dois gramas de tecido tireoidiano de cada lado, com istmectomia (lembrar que a tireoide de um adulto pesa de 12 a 20 gramas). Na tireoidectomia quase total uma lobectomia é realizada com istmectomia, e apenas uma pequena quantidade de tecido glandular do lobo contralateral é deixado. O índice de complicações com a cirurgia não é baixo e inclui uma mortalidade de 1%, paralisia do nervo laríngeo recorrente (1 a 3%), hipotireoidismo permanente (30 a 50%, menos que na radioablação com iodo-131) e hipoparatiroidismo permanente (3 a 5%).

A *hipocalcemia* secundária ao hipoparatiroidismo pós-operatório (que pode ser transitório ou permanente, por remoção inadvertida de uma paratireoide ou impedimento ao fluxo sanguíneo às paratireoides restantes) pode ser grave e cursar com convulsões e tetania, devendo ser prontamente tratada. Devemos sempre monitorizar a calcemia dos pacientes submetidos à tireoidectomia, assim como pesquisar de rotina os sinais de Trousseau e Chvostek, que indicam a presença de hipocalcemia. Dado importante a favor da presença de hipoparatiroidismo é a presença de calcemia baixa e dosagem sérica de fosfato aumentada (lembrar do efeito fosfatúrico do PTH). Esse dado é de grande importância para diferenciar o hipopa-

SAIBA MAIS...

Vamos comentar alguns aspectos práticos pertinentes ao tratamento com radioiodo...

Conforme comentado no primeiro capítulo da apostila, pacientes que serão submetidos ao tratamento com radioiodo devem suspender medicações que contenham iodo ou que interfiram na captação de iodo pela glândula, além de realizar uma dieta pobre em iodo.

O tratamento é realizado em nível ambulatorial. O iodo radioativo é administrado por via oral, em forma de cápsula ou solução. O paciente deve ficar afastado do trabalho e evitar contato íntimo com crianças e gestantes por dois dias.

Quando forem necessárias doses superiores a 30 mCi, que geralmente só são realizadas nos casos de neoplasia (ver capítulo 5), o tratamento exigirá internação em quarto especial (quarto terapêutico) até que os níveis de radiação corpórea atinjam valores recomendados por órgãos internacionais de controle (em geral 48-72h).

ratireoidismo do quadro de “*fome óssea*”, que pode acompanhar o hipertireoidismo descompensado (o aumento do metabolismo causa desmineralização óssea, que tende a ser corrigida depois de retirado o estímulo do hormônio tireoidiano). Nos casos de fome óssea, o cálcio e o fósforo séricos encontram-se baixos, e a fosfatase alcalina óssea pode estar um pouco aumentada (marcador de formação óssea). Inicialmente é impossível prever se o hipoparatiroidismo será transitório (como na maioria dos casos) ou permanente. Geralmente pode ser bem controlado com a reposição oral de cálcio e vitamina D, sendo raramente necessário o uso de cálcio parenteral. Este assunto será mais bem discutido no volume 2 deste módulo.

QUADRO DE CONCEITOS II

Hipoparatiroidismo	Cálcio baixo, fosfato alto.
Fome óssea	Cálcio baixo, fosfato baixo, fosfatase alcalina óssea aumentada.

O *sangramento pós-operatório* pode causar efeito compressivo na traqueia, devendo ser drenado o mais rapidamente possível. Tem-se observado uma tendência pela realização da tireoidectomia total na doença de Graves devido aos casos de recorrência após o procedimento subtotal (cerca de 2%, sendo maior em crianças). Em mãos experientes, não causa maiores complicações que o procedimento subtotal.

Indicações de Cirurgia

- Pacientes que não controlam a doença com tionamidas e que recusam o ¹³¹I.
- Doença com bócio volumoso causando deformidade estética ou comprimindo traqueia e trazendo desconforto.

- Suspeita de neoplasia tireoidiana subjacente (nódulo frio confirmado por punção aspirativa).
- Grávidas com hipertireoidismo grave não controlado por drogas antitireoidianas ou alérgica às drogas antitireoidianas. O procedimento deve ser realizado somente no segundo trimestre.

Preparo Pré-Operatório

- Uso adequado de PTU ou metimazol é mandatório nas seis semanas que antecedem a cirurgia.
- Iodeto de potássio, veiculado pela **solução de Lugol** (3-5 gotas VO 8/8h), deve ser iniciado cerca de 10-15 dias antes da cirurgia. Esta terapia tem como objetivo diminuir a vascularização da glândula e facilitar o ato cirúrgico. A terapia com iodo não deve ser utilizada até que se tenha atingido o controle metabólico do quadro. O uso das tionamidas não deve ser suspenso com o uso do iodo.
- Em casos de cirurgia de urgência, empregamos a dexametasona (0,5 mg a cada seis horas), propranolol (40 mg a cada oito horas) e Ácido Iopanoico – Telepaque® – 500 mg a cada seis horas por um período de cinco dias antes do procedimento.

5- Tratamento da Oftalmopatia

As formas brandas de oftalmopatia necessitam apenas de terapia de suporte com colírio de metilcelulose, pomadas oftálmicas para oclusão noturna dos olhos (em casos de lagoftalmo) e uso de óculos escuros. A cabeceira elevada durante o sono e o emprego de diuréticos para reduzir o edema de estruturas periorbitárias são medidas que trazem bons resultados. Alguns autores ainda recomendam suplementação oral de **selênio** para estes casos.

As **tiazolidinedionas** (pioglitazona, rosiglitazona), utilizadas no tratamento do DM 2, por um mecanismo desconhecido, exacerbam a atividade da oftalmopatia, devendo ser evitadas ou substituídas nesses pacientes!

Nas formas graves da doença ativa, onde temos comprometimento inflamatório grave com compressão do nervo óptico OU quemose OU ulceração da córnea, está indicado o uso dos glicocorticoides. Os glicocorticoides possuem efeito anti-inflamatório, imunomodulador, além de reduzirem a síntese de glicosaminoglicanos. Este tratamento pode ser feito com corticoide VO ou IV em forma de pulsos. Não está estabelecida qual a melhor forma de tratamento, apesar de alguns estudos demonstrarem que a pulsoterapia é superior e mais bem tolerada que o tratamento com corticoide oral.

A **prednisona** na dose de 1 mg/kg/dia (geralmente 60 a 80 mg/dia) costuma ser utilizada e uma melhora clínica ocorre geralmente com 4 semanas de tratamento. Após melhora do quadro a dose de corticoide deve ser reduzida paulatinamente, porém não é incomum que alguns pacientes apresentem reativação do

quadro quando a dose é diminuída ou a medicação é suspensa. Existem vários esquemas propostos de tratamento com **metilprednisolona** IV em pulsos: 500 mg IV por três dias consecutivos por três semanas; 1 g IV por três dias consecutivos com ou sem dose de corticoide oral entre os pulsos etc... O que se tem definido é que a dose total cumulativa de metilprednisolona não deve exceder 6-8 g pelo risco de hepatotoxicidade. O tratamento não deve ser realizado na fase crônica (inativa) da doença.

Pacientes refratários à corticoterapia têm sido tratados com sucesso através do uso de **rituximab** (por injeção retro-ocular, que limita a toxicidade sistêmica da droga).

Como mencionado anteriormente, o hipotireoidismo tem efeito deletério sobre a oftalmopatia, devendo ser tratado sempre que estiver presente. Abandonar o tabagismo é um importante passo no tratamento da oftalmopatia!

A radioterapia externa também é uma opção nos casos de oftalmopatia, podendo ser usada em associação ao uso de corticoides (onde é mais eficaz do que isoladamente). Alguns defendem seu uso no tratamento precoce das formas graves. Promove melhora principalmente do edema periorbital, com alterações mínimas da exoftalmia e da oftalmoparesia. Os efeitos adversos deste tratamento são: catarata, retinopatia e carcinogênese secundária. A presença de retinopatia diabética é uma contraindicação a este tratamento.

A cirurgia de decompressão orbitária pode ser necessária nos casos em que a terapia com corticoides e a radioterapia não conseguiram impedir a progressão da doença, havendo o risco de perda da visão. Geralmente causa diplopia, tornando necessária a cirurgia de correção dos músculos posteriormente. Deve ser adiada para quando a doença estiver menos ativa, sempre que possível. Cirurgia para correção da retração palpebral e diplopia pode ser necessária na fase inativa.

A compressão do nervo óptico, manifesta por papiledema, diminuição da visão para cores e acuidade visual, requer pulsoterapia com corticoide e intervenção cirúrgica.

Não existem estudos comprovando que a ablação da tireoide (através de cirurgia, radioiodoterapia ou ambos) melhore a oftalmopatia.

6- Tratamento da Dermopatia

Por questões estéticas, ou quando há prurido, está recomendado o tratamento das manifestações dermatológicas da doença de Graves. Utiliza-se glicocorticoide de alta potência tópica.

7- Hipertireoidismo Subclínico

De forma análoga ao hipotireoidismo subclínico, o diagnóstico de hipertireoidismo subclí-

nico é confirmado pela presença de níveis suprimidos de TSH com níveis normais de T3 e T4 livres. As causas do hipertireoidismo subclínico são as mesmas do hipertireoidismo. Esta condição apresenta risco de progressão para hipertireoidismo franco, risco de efeitos cardíacos (fibrilação atrial, insuficiência cardíaca etc.) e efeitos esqueléticos (aumento da reabsorção óssea com diminuição da densidade mineral óssea). Não há consenso com relação ao tratamento do hipertireoidismo subclínico... Em pacientes com alto risco para complicações cardíacas ou esqueléticas (como idosos ou mulheres na pós-menopausa que não estejam fazendo reposição hormonal) inicia-se o tratamento se o TSH for $< 0,1$. Nos pacientes com alto risco com TSH entre 0,1-0,5 e pacientes de baixo risco com TSH $< 0,1$ pode-se considerar o tratamento... Nos pacientes com baixo risco e com TSH entre 0,1-0,5 está indicado apenas o acompanhamento.

DOENÇA DE GRAVES NA GESTANTE

O hipertireoidismo durante a gestação não é tão comum quanto o hipotireoidismo, estando presente em aproximadamente em 1-2 casos a cada 1.000 gestações. A causa mais frequente de hipertireoidismo durante a gestação é a doença de Graves; entretanto, deve-se sempre levar em conta a doença molar (mola hidatiforme) no diagnóstico diferencial da tireotoxicose durante a gestação.

Por ser uma IgG, o TRAb tem a capacidade de passar pela placenta, causando hipertireoidismo no feto. No entanto, se for do tipo inibidor, pode causar hipotireoidismo fetal, no lugar do hipertireoidismo. O quadro de hipertireoidismo fetal compreende a presença de bócio, craniossinostose (fechamento prematuro das suturas e fontanelas cranianas), hidropsia fetal e retardo mental, podendo permanecer meses no recém-nascido. Durante a gestação, a droga antitireoidiana deve ser mantida na menor dose possível, para se evitar o hipotireoidismo fetal (lembrar que a tireoide fetal é mais sensível aos agentes antitireoidianos). O PTU é o agente preferido, por ter menor passagem placentária e pelo fato de o metimazol estar associado a raros casos de aplasia cutis fetal. No último trimestre de gestação, a doença de Graves costuma abrandar, e muitas vezes é possível a suspensão do PTU. Em compensação, no puerpério é comum a exacerbação da doença, necessitando dos antitireoidianos para o controle adequado. O aleitamento materno é seguro com doses baixas. O uso de betabloqueadores durante a gestação não é indicado pelo risco de desencadear abortamento e pelo risco de retardo do crescimento fetal.

O hipertireoidismo descompensado durante a gravidez pode cursar com complicações, como crise tireotóxica, aborto, toxemia gravídica, prematuridade, RN baixo peso, ICC materna, descolamento de placenta, malformações congênitas.

Algumas vezes, os anticorpos anti-TSH es-

timulantes (TRAb) podem passar a barreira placentária e causar **tireotoxicose fetal** ou **tireotoxicose neonatal**. O tratamento é feito com PTU dado à própria gestante (tireotoxicose fetal) ou ao recém-nato (tireotoxicose neonatal). O objetivo do tratamento do hipertireoidismo durante a gestação deve ser o de manter o T_4L no limite superior da normalidade ou discretamente elevado. Caso contrário, pode contribuir para a ocorrência de *deficit* cognitivo no feto.

O *hipertireoidismo transitório da gravidez* pode ser observado mais comumente entre a 5^a e 12^a semana de gestação. Deve-se à produção aumentada de hCG pela mãe, levando à estimulação dos receptores de TSH. Geralmente não há bócio associado, e o quadro de hipertireoidismo é leve e autolimitado, devendo-se repetir a função tireoidiana em duas semanas para reavaliação. Geralmente cursa com hiperêmese gravídica.

HIPERTIREOIDISMO NA INFÂNCIA

O hipertireoidismo em crianças tem como principais etiologias: autoimune, a síndrome de McCune-Albright e o adenoma tóxico (mutação no receptor do TSH). Seu quadro clínico cursa com bócio, taquicardia, *deficit* de atenção (o que causa mau desempenho escolar), perda de peso, diarreia, aceleração do crescimento, aceleração da idade óssea, diminuição da mineralização óssea, poliúria, polidipsia e oftalmopatia menos grave que no adulto.

O tratamento geralmente é mais prolongado devido às menores taxas de remissão (principalmente quando o bócio é grande e o IMC é baixo ao diagnóstico). As doses de tionamidas usadas são: PTU 5-10 mg/kg/dia e metimazol 0,5-1 mg/kg/dia. O tratamento definitivo pode ser feito por cirurgia ou dose terapêutica, para qual há relato de segurança após os cinco anos de idade, utilizando-se uma dose maior por grama de tecido para garantir a destruição da glândula e evitar a ocorrência de neoplasias futuras. No entanto, o uso do iodo radioativo em crianças ainda é motivo de muitas discussões, não havendo um consenso. Deve-se realizar acompanhamento com USG após o procedimento. As indicações cirúrgicas na criança são: bócio volumoso (acima de 30-80 g), oftalmopatia grave, presença de nódulo e recusa em receber a DT.

CRISE TIREOTÓXICA (TEMPESTADE TIREOIDIANA)

INTRODUÇÃO

A tempestade tireoidiana é uma exacerbação do estado de hipertireoidismo que põe em risco a vida dos pacientes acometidos; geralmente há evidências de descompensação em um ou mais sistemas orgânicos. A síndrome, quando não reconhecida e tratada, é fatal. Mesmo com

a terapia adequada, encontramos índices de letalidade em torno de 20 a 30%.

Há algumas décadas, a tempestade tireoidiana era diagnosticada com maior frequência em pacientes hipertireóides não preparados de forma correta para cirurgia da glândula. Atualmente, com conhecimento da necessidade de um preparo adequado, a *crise cirúrgica* é um evento raro. Em grande parte dos casos é a *crise clínica* que precipita esta emergência endócrina.

A tempestade tireoidiana é mais frequentemente encontrada em pacientes com doença de Graves, embora qualquer condição associada a hipertireoidismo possa estar relacionada (adenoma tóxico, bócio multinodular tóxico).

Quais são os principais fatores precipitantes? Infecções (a principal), cirurgia (tireoidiana e não tireoidiana), terapia com iodo radioativo, suspensão de drogas antitireoidianas, uso de amiodarona, ingestão de hormônios tireoidianos, insuficiência cardíaca, toxemia da gravidez, hipoglicemia, parto, estresse emocional importante, embolia pulmonar, acidente vascular encefálico, trauma à glândula tireoide, cetoacidose diabética, extração dentária, infarto do miocárdio, entre outros.

PATOGÊNESE

Na tempestade tireoidiana, os níveis hormonais totais não são mais altos quando comparados com a tireotoxicose não complicada.

Então por que as manifestações clínicas são mais graves? Existem duas explicações:

1- Aumento das catecolaminas e seus receptores: os níveis de catecolamina e a sensibilidade dos receptores adrenérgicos estão muito elevados na crise tireotóxica, por conta da condição de estresse desencadeante, bem como o número de receptores catecolaminérgicos no coração, cérebro e outros tecidos. Portanto, mesmo mantendo os mesmos níveis, o efeito hormonal encontra-se bem mais pronunciado. Em certas condições desencadeantes (ex.: trauma à glândula tireoide), o nível hormonal de fato se eleva muito e passa a ser o principal fator causal.

2- Aumento súbito dos níveis de T4 livre: a velocidade em que o *hormônio livre* se eleva tem maior relação com a gravidade do quadro clínico do que o valor absoluto. Veja por que os níveis de T4 livre podem se elevar muito rápido na crise tireotóxica...

- (1) diminuição súbita da proteína de transporte hormonal. Este fenômeno tem sido observado em pós-operatórios;
- (2) formação de inibidores da ligação hormonal à proteína de transporte;
- (3) liberação excessiva de hormônio pela glândula, saturação dos sítios nas proteínas de transporte e maior fração livre disponível.

Se ocorrer durante a cirurgia, pode gerar confu-

são com hipertermia maligna, feocromocitoma e lesões neurológicas. Pode cursar com complicações como trombose venosa cerebral e infarto dos gânglios da base.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os pacientes com frequência têm os mesmos achados da tireotoxicose, porém tão exacerbados que levam à disfunção orgânica cerebral, cardíaca etc.

Confusão, *delirium*, agitação e **psicose franca** podem evoluir para obnubilação, estupor e **coma**. As manifestações neurológicas são as mais importantes para caracterizar a crise tireotóxica. Outros sinais e sintomas clássicos são: **febre elevada** (38-41°C), **insuficiência cardíaca** de alto débito, com PA divergente, taquicardia acentuada, **fibrilação atrial** aguda, **icterícia** (com eventual insuficiência hepática), sudorese intensa, diarreia, náuseas, vômitos são encontrados em combinações variadas. O choque hiperdinâmico (semelhante ao séptico, mas com componente cardiogênico) tem sido descrito. Dor abdominal e abdome agudo, *status epilepticus* e insuficiência renal aguda por rabdomiólise são apresentações raras.

A crise tireotóxica apática geralmente ocorre em idosos, havendo predomínio do quadro cardiovascular, gastrointestinal ou neurológico. O indivíduo apresenta fraqueza extrema, apatia, confusão, febre pouco elevada, taquicardia (exceto se houver bloqueio cardíaco), fibrilação atrial e hiporreflexia.

Herman propôs uma escala de gravidade da crise tireotóxica, mostrada a seguir.

Estágio I - taquicardia superior a 150 bpm, arritmia cardíaca, hipertermia, diarreia, tremor intenso, desidratação, agitação.

Estágio II - estágio I mais distúrbios de consciência (estupor, sonolência, psicose, desorientação no tempo e no espaço).

Estágio III - coma.

TRATAMENTO

O tratamento requer abordagem em unidades de cuidados intensivos, não devendo ser postergado enquanto se aguarda as dosagens hormonais. O reconhecimento e o tratamento da condição precipitante (infecção, por exemplo) são essenciais. Um dos principais objetivos da terapia é inibir a desidrodase tipo 1, bloqueando a conversão periférica do T4 em T3 (lembre-se de que é o T3 o hormônio atuante nas células).

Os objetivos visam diminuir os níveis de hormônio tireoidiano por: diminuição da síntese (tionamidas e lítio), diminuição da liberação dos hormônios tireoidianos (iodo e lítio), diminuição da conversão periférica de T4 em T3 pela desidrodase tipo I (PTU, contraste iodado, propranolol e corticoide), diminuição dos efeitos dos hormônios tireoidianos (redução da atividade sim-

pática). Deve-se ainda buscar a estabilização do paciente e a correção de fatores precipitantes.

As principais drogas empregadas são:

(1) **Propiltiouracil** em doses altas (ataque de 800 mg e 200 a 300 mg a cada 8h) por via oral, por sonda nasogástrica ou até mesmo pelo reto. **Objetivo:** inibir a conversão periférica de T4 em T3 (primeiro efeito), pelo bloqueio da desidase tipo 1, e reduzir a produção hormonal tireoidiana. O metimazol não está indicado, pois não atua como inibidor da desidase tipo 1.

(2) **Iodo** (após 1 hora da dose de PTU) na forma de solução saturada de iodeto de potássio 5 gotas 8/8h, ou solução de Lugol 10 gotas VO 8/8h ou ácido iopanoico (0,5 mg VO a cada 12h). **Objetivo:** O iodo age bloqueando a endocitose da tireoglobulina; e a atividade lisossômica, bloqueando a liberação hormonal tireoidiana. O efeito de Wolff-Chaikoff é a inibição da organização do iodeto pelo próprio iodeto – este efeito também pode contribuir. É importante esperar 1h após a administração do PTU, para que o iodo não piore ainda mais a crise, ao ser utilizado como matéria prima para a produção de hormônio tireoidiano (efeito Jod Basedow).

(3) **Propranolol** intravenoso na dose de 1 mg até a dose de 10 mg; OU via oral 40-60 mg a cada 6h. Altas doses da droga inibem a desidase tipo 1 (conversão periférica de T4 em T3).

(4) **Dexametasona:** 2 mg IV a cada 6h. Os glicocorticoides em altas doses também inibem a desidase tipo 1 (conversão periférica de T4 em T3). Outras razões para prescrevermos estas drogas incluem: a) os pacientes com crise tireotóxica possuem uma produção e degradação acelerada do cortisol endógeno; b) os indivíduos com tempestade tireoidiana possuem níveis de cortisol inapropriadamente normais para o grau de estresse metabólico apresentado; c) pode existir insuficiência suprarrenal associada à doença de Graves (síndrome autoimune do tipo II).

O tratamento da hipertermia não deve ser realizado com aspirina pelo potencial de aumentar os níveis circulantes de T4L (deslocamento das proteínas transportadoras).

Outras drogas disponíveis são o carbonato de lítio na dose de 300 mg VO 6/6h e a colestiramina (que é uma resina de troca e pode aumentar a excreção de hormônios tireoidianos pelas fezes) na dose de 4 g VO 6/6h. A plasmaférese pode ser tentada quando o tratamento convencional não é eficaz.

OUTRAS CAUSAS DE HIPERTIREOIDISMO OU TIREOTOXICOSE

BÓCIO MULTINODULAR TÓXICO

DEFINIÇÃO

Como vimos, bócio é definido pelo aumento

da glândula tireoide. O bócio multinodular é caracterizado pela formação de múltiplos nódulos de tamanhos variados e que são os responsáveis pelo crescimento da glândula. Existem dois tipos: o Bócio Multinodular Atóxico (BMA) e o Bócio Multinodular Tóxico (BMT), este último definido pelos exames laboratoriais mostrando sinais de hipertireoidismo primário. O BMT representa a fase final de evolução do BMA ao longo do tempo, sendo a segunda causa mais frequente de hipertireoidismo.

PATOGÊNESE E PATOLOGIA

A patogênese é desconhecida, assim como no bócio multinodular atóxico. Aparentemente, fatores de crescimento promovem o crescimento folicular em áreas nodulares, sendo que alguns passam a crescer de forma autônoma (independente do TSH). A maioria dos nódulos é policlonal (proveniente da proliferação de células foliculares diversas), mas alguns são monoclonais (origem de apenas uma célula mãe). O histopatológico revela regiões hiper-celulares, regiões císticas, entremeadas à fibrose extensa. O mecanismo de progressão do bócio multinodular atóxico para a forma tóxica pode envolver mutações no gene do receptor de TSH. No entanto, essas mutações parecem contribuir para apenas 60% dos casos. Mutações na proteína G são ainda menos frequentes. A origem da autonomia do restante dos casos permanece desconhecida.

CLÍNICA E LABORATÓRIO

O BMT predomina em **idosos**, sendo uma importante causa de hipertireoidismo nessa faixa etária. É mais comum em mulheres que em homens. Geralmente é uma complicação do bócio multinodular atóxico. A doença de Graves pode se desenvolver em uma glândula multinodular, como comprovado pela dosagem do TRAb estimulador. O BMT quase nunca se acompanha de oftalmopatia... Assim, quando ela está presente, representa a coexistência de doença de Graves, condição conhecida como **síndrome de Marine-Lenhart**. O paciente se apresenta com bócio e sinais de tireotoxicose leve (palpitações, taquicardia, nervosismo, tremor, perda de peso e fibrilação atrial) ou tem apenas um hipertireoidismo subclínico. O bócio pode atingir grandes dimensões, levando a efeitos compressivos, especialmente quando invade o espaço subesternal. Os sintomas cardiovasculares dominam o quadro, talvez pela idade mais avançada dos pacientes. Muitas vezes pode se apresentar na forma de hipertireoidismo apático. Geralmente causa mais sintomas obstrutivos que a doença de Graves, devido à anatomia da glândula e sua extensão retroesternal em alguns casos. A traqueia comprimida ou desviada pode justificar a tosse e o desconforto respiratório de alguns pacientes. A compressão esofágica leva à disfagia; e a dos nervos laríngeos recorrentes, à rouquidão. O laboratório demonstra sempre um TSH suprimido. O T4 livre e o T3 encon-

tram-se elevados em boa parte dos casos, po-rém o T3 está bem mais elevado do que o T4 livre, talvez pela ativação da desidase tipo 1. Portanto, a tireotoxicose por T3 é relativamente comum nesses pacientes. A exposição a iodo ou ao antiarrítmico amiodarona pode agravar ou precipitar os sintomas (fenômeno de Jod-Basedow). Lembre-se de que frequentemente a amiodarona é dada a pacientes com fibrilação atrial – se houver um BMT não reconhecido, o médico pode se surpreender com a piora do quadro arrítmico...

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é feito pela **cintilografia tireoidiana**, que mostrará o clássico padrão de múltiplos nódulos de captação variável, com alguns hipercaptantes (nódulos “quentes”). A captação de 24h com I-131 é variável (normal ou levemente elevada). Pacientes com bócio multinodular devem realizar dosagens anuais do TSH. Se estiver suprimido, devem-se realizar dosagens do T4L e T3L (este último nos casos do T4L estar normal). Pacientes com TSH entre 0,1 e 0,4 mU/L geralmente não apresentam muitos sintomas de hipertireoidismo. Esses pacientes possuem autonomia tireoidiana, mas não são tóxicos.

TRATAMENTO

O tratamento definitivo pode ser feito com: cirurgia (tireoidectomia subtotal bilateral ou alargada com retirada de todos os nódulos), que é indicada principalmente na vigência de sintomas compressivos; e radioablação. Antes do tratamento cirúrgico é necessário um controle clínico do hipertireoidismo com tionamidas e betabloqueadores. Quando se opta pelo tratamento com radioiodo, deve-se levar em conta que a dose necessária é geralmente maior que na doença de Graves. Muitos pacientes não evoluem para hipotireoidismo e em vários casos é necessária uma segunda dose. Apesar de ser mais indicado no tratamento do adenoma tóxico (ver adiante), a injeção percutânea de etanol tem sido realizada em alguns pacientes com BMT.

Pacientes idosos e com doenças cardiovasculares e os pacientes que não desejam realizar cirurgia ou radioablação podem ser tratados continuamente com as tionamidas.

DOENÇA DE PLUMMER (ADENOMA TÓXICO)

DEFINIÇÃO

O adenoma tóxico, também conhecido como doença de Plummer, é um nódulo tireoidiano autônomo hiperfuncionante que produz quantidades suprafisiológicas de hormônios tireoidianos. Cerca de um em cada 10-20 nódulos apresenta-se com hipertireoidismo, sendo esta condição mais frequente em mulheres e em idosos. A clínica de hipertireoidismo geralmen-

te ocorre quando o adenoma atinge mais de 3 cm. O adenoma pode sofrer hemorragia central causando dor e aumento do volume, necrose espontânea e calcificação.

PATOGÊNESE

A patogênese da doença de Plummer (ao contrário do BMT) está bem estabelecida. O mecanismo é uma mutação somática nos receptores de TSH de um grupo de células foliculares da tireoide, tornando-o mais propenso a se acoplar com a proteína G e assim aumentar o estímulo à formação de AMPc no citoplasma. Isso promove a hiperplasia, proliferação e hiperfunção celular.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

O paciente apresenta um nódulo tireoidiano solitário, associado à hipertireoidismo leve a moderado ou subclínico. O TSH está sempre suprimido, e o T4 livre e o T3 podem estar elevados. O diagnóstico deve ser confirmado pela realização de uma **cintilografia tireoidiana**. Este exame irá mostrar um nódulo hipercaptante ou hiperfuncionante (nódulo “quente”) e o restante da glândula com captação bastante reduzida (pela supressão do estímulo do TSH). Os nódulos tóxicos, isto é, autônomos, geralmente têm diâmetro maior do que 3 cm.

A clínica de hipertireoidismo tende a ser mais branda que aquela da doença de Graves, sendo característica a ausência de oftalmopatia e miopatia, embora possa haver sintomas cardiovasculares.

TRATAMENTO

O tratamento do adenoma tóxico pode ser feito por quatro modalidades: (1) administração de radioiodo ¹³¹I; (2) nodulectomia; e (3) injeção percutânea do nódulo com etanol guiada por ultrassonografia; e (4) terapia com laser guiada por ultrassonografia.

Na terapia ablativa com radioiodo, a dose de ¹³¹I empregada é alta, 10 a 29,9 mCi. Cerca de 75% dos pacientes têm seu hipertireoidismo corrigido em três meses após a dose. Em alguns pacientes pode ser necessário o uso de levotiroxina exógena para suprimir o TSH, impedindo que o tecido tireoidiano normal capte o ¹³¹I e possa cursar com hipotireoidismo posteriormente. Pacientes candidatos à terapia com radioiodo são aqueles maiores de 18 anos de idade e com nódulos até 5 cm. Pelo risco de hipotireoidismo, torna-se mandatório o acompanhamento com medidas periódicas do TSH.

HIPERTIREOIDISMO SECUNDÁRIO

DEFINIÇÃO E ETIOLOGIA

O hipertireoidismo secundário é causado, por

definição, por um aumento da produção de TSH por um adenoma hipofisário (geralmente um macroadenoma) hipersecretor ou por uma hipersecreção não neoplásica idiopática de TSH pela hipófise (síndrome da secreção inapropriada de TSH). Trata-se de uma rara causa de hipertireoidismo. Estes adenomas são denominados de tireotropinomas ou TSHomas e representam 1% dos tumores hipofisários.

CLÍNICA E DIAGNÓSTICO

Pelo aumento do TSH, a glândula tireoide cresce (bócio) e torna-se hiperfuncionante (hipertireoidismo). O paciente pode manifestar-se com os sinais e sintomas clássicos da tireotoxicose. Se o adenoma hipofisário for grande, pode comprimir o quiasma óptico, provocando cefaleia e defeitos no campo visual. O laboratório fornece o diagnóstico: um T4 livre elevado, com um **TSH sérico normal ou alto**. A detecção da subunidade alfa do TSH em níveis altos sela o diagnóstico. A detecção do tumor é feita pela TC de sela túrcica ou pela ressonância (melhor exame). A captação tireoidiana também está elevada.

O principal diagnóstico diferencial é com a síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos e, nesta situação, está indicada a realização do Teste do TRH (dosagem do TSH basal e 30 e 60 minutos após injeção de TRH): na síndrome de resistência aos hormônios tireoidianos a resposta ao teste do TRH está preservada; já nos casos de tireotropinoma, não há resposta ao teste do TRH.

TRATAMENTO

O tratamento costuma ser o controle do hipertireoidismo com drogas antitireoidianas, seguido pela remoção do tumor hipofisário através de uma ressecção transesfenoidal. Nos casos de impossibilidade de se ressecar todo o tumor, o octreotide LAR (um análogo da somatostatina de longa duração) pode ser utilizado para suprimir a produção autônoma de TSH, já que vários destes tumores contêm receptores para somatostatina. A radioterapia também pode ser utilizada.

CAUSAS DIVERSAS

A mola hidatiforme, um tumor placentário da gestação, secreta grande quantidade de gonadotrofina coriônica (hCG) que pode agir de forma semelhante ao TSH (são hormônios de constituição química semelhante). O resultado pode ser a estimulação tireoidiana e um leve hipertireoidismo. Raramente, um carcinoma folicular de tireoide por ser hiperfuncionante e levar ao hipertireoidismo.

TIREOTOXICOSE SEM HIPERTIREOIDISMO

O que caracteriza este grupo de patologias é sempre uma captação tireoidiana do I-131 em

24h baixa ou nula, uma vez que a tireoide está hipofuncionante.

Os hormônios são liberados pela destruição glandular ou vêm de uma outra fonte (exógena, ovário), suprimindo o TSH, o que provoca a hipofunção da tireoide.

1- Tireoidites

Existem vários tipos de tireoidite e que serão descritos com detalhes em outro capítulo desta apostila. As tireoidites começam com uma inflamação e destruição glandular, o que pode liberar subitamente os hormônios previamente armazenados na tireoglobulina do coloide folicular. Assim, os pacientes desenvolvem uma tireotoxicose transitória (T4 livre elevado e TSH suprimido), quase sempre sucedida pelo hipotireoidismo, já que a glândula foi lesada. A captação de 24h com I-131 está caracteristicamente reduzida ou nula, pois, na verdade, não há hipertireoidismo (hiperfunção). Os níveis séricos de tireoglobulina estão elevados.

2- Tireotoxicose Factícia (Hormônio Exógeno)

Hormônios tireoidianos (T3 e T4) estão presentes em muitas fórmulas para emagrecer, vendidas sem ou com prescrição médica. Muitas vezes, a pessoa que toma tais fórmulas não sabe que um dos ingredientes é o hormônio tireoidiano e se apresentam subitamente com tireotoxicose, inclusive com arritmias cardíacas do tipo fibrilação atrial aguda. O TSH está sempre suprimido, já o T3 e o T4L variam: se o hormônio administrado for a levotiroxina, teremos níveis elevados de T4L e níveis baixos de T3; já se o hormônio administrado for o T3, encontraremos níveis baixos de T4L e níveis elevados de T3. A ausência de bócio e oftalmopatia, uma captação de 24h com I-131 reduzida ou nula, e uma tireoglobulina sérica baixa (ao contrário das tireoidites) fecham o diagnóstico.

3- Struma Ovarii

Trata-se de um teratoma ovariano que contém tecido tireóideo, que secreta T4 e T3. A captação de 24h do I-131 na tireoide é reduzida ou nula, e o diagnóstico (e o tratamento definitivo) é estabelecido durante a retirada do tumor ovariano.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, Al. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.



Cap. 3

HIPO Tireoidismo e
BÓCIO Atóxico

HIPOTIREOIDISMO E BÓCIO ATÓXICO



Fig. 1: Fácies do hipotireoidismo (*mixedema*):

A pele é espessa, grosseira, seca e um pouco amarela. Os pelos não possuem brilho e caem. Há edema em torno dos olhos.

HIPOTIREOIDISMO

INTRODUÇÃO

O **hipotireoidismo** é uma *síndrome clínica* ocasionada por síntese/secreção insuficiente ou ação inadequada dos hormônios tireoidianos nos tecidos, resultando em lentificação generalizada do metabolismo.

Em suas formas mais graves ocorre deposição de mucopolissacarídeos (glicosaminoglicanas) na derme, gerando um edema (sem cacifo) conhecido como **mixedema**. Para a maioria dos autores, os termos *hipotireoidismo* e *mixedema* são usados livremente como sinônimos...

Podemos classificar o hipotireoidismo em primário (falência tireoidiana), secundário (falência hipofisária – deficiência de TSH) ou terciário (deficiência hipotalâmica de TRH). As formas secundária e terciária costumam ser agrupadas no conceito de “hipotireoidismo central”. Ressalte-se que certas condições ainda podem determinar uma disfunção transitória da glândula, com posterior retorno de sua função, conforme observado em algumas formas de *tireoidite* como a “tireoidite pós-parto” – ver adiante.

O hipotireoidismo PRIMÁRIO representa > **90%** dos casos, sendo bastante comum. Tem prevalência de 2-4% em indivíduos > 65 anos, e algo em torno de 0,5-1% da população geral! O *hipotireoidismo congênito* (quase sempre primário, por “disgenesia” da glândula) é diagnosticado em 1 a cada 2-4 mil recém-natos... Seu *screening* deve ser feito de rotina através do “teste do pezinho” (realizado entre o 3º e 7º dia de vida), e o início precoce de seu tratamento consegue prevenir grande parte das sequelas neurológicas (ex.: retardo mental ou *cretinismo* – ver adiante).

Os principais **fatores de risco** conhecidos para hipotireoidismo são: *idade* (> 65 anos), *sexo feminino* (proporção 8:1 com o sexo masculi-

no), *puerpério*, *história familiar*, *irradiação prévia de cabeça e pescoço*, *doenças autoimunes* (ex.: vitiligo, DM 1, anemia perniciosa), drogas como *amiodarona*, *lítio*, *tionamidas* e *INF-alfa* (entre outras), *síndromes de Down e Turner*, *dieta pobre em iodo* e *infecção crônica pelo HCV*...

ETIOLOGIA

A frequência das diversas causas de hipotireoidismo é variável na literatura, na dependência de fatores genéticos, geográficos e culturais da população em estudo. Veja na **Tabela 1** as principais etiologias e sua classificação.

SAIBA MAIS...

Raras, porém interessantes causas de hipotireoidismo (mais observada em crianças) são os **hemangiomas** e os **fibromas**! O mecanismo é a produção de desiodase tipo 3 pelas células tumorais (convertendo o T4 livre em T3 *reverso*, inativo). Esse tipo de hipotireoidismo não é primário nem “central”, sendo denominado HIPOTIREOIDISMO “DE CONSUMO”.

Vamos tecer agora breves comentários a respeito das principais etiologias (maiores detalhes sobre as doenças mais importantes serão encontrados em outras seções desta apostila)...

A tireoidite de Hashimoto (capítulo 4) é a causa mais comum de hipotireoidismo em áreas com suficiência de iodo (como o Brasil). Trata-se de uma doença autoimune assintomática nos primeiros meses ou anos de sua instalação, mas que lentamente destrói o parênquima glandular. Tal processo resulta, na maioria dos casos, em falência tireoidiana progressiva! Clinicamente, no momento do diagnóstico, o paciente pode estar *eutireoidiano* (2/3), apresentar franco *hipotireoidismo* (1/3) ou, paradoxalmente, expressar sinais e sintomas de leve tireotoxicose (a chamada

Tab. 1: Classificação e principais etiologias de hipotireoidismo.

Primário
<ul style="list-style-type: none"> • Autoimune: <i>tireoidite de Hashimoto</i> (PRINCIPAL EM ÁREAS SUFICIENTES DE IODO). • Nutricional: carência de iodo (PRINCIPAL EM ÁREAS CARENTES DE IODO). • Iatrogênica: radioablação com ^{131}I, tireoidectomia total, irradiação cervical. • Drogas: principalmente as que contêm grande quantidade de iodo em sua formulação (como amiodarona e meio de contraste), mas também lítio, tionamidas (antitireoidianos), IFN-alfa entre outras. • Congênito: <i>disgenesia</i> da glândula (agenesia, hipoplasia, ectopia). • Doenças infiltrativas: amiloidose, sarcoidose, esclerodermia, cistinose, <i>tireoidite de Riedel</i> (deposição de colágeno).
Central
<ul style="list-style-type: none"> • Hipopituitarismo (hipotireoidismo secundário): tumores, cirurgia, irradiação, <i>síndrome de Sheehan</i> (infarto da hipófise no pós-parto), trauma, congênito. • Doenças hipotalâmicas (hipotireoidismo terciário): tumores, trauma, desordens infiltrativas (ex.: sarcoidose, hemocromatose, tuberculose).
Transitório
<ul style="list-style-type: none"> • Tireoidite “silenciosa” (pós-parto). • Tireoidite subaguda.
Resistência ao hormônio tireoidiano

hashitoxicose – observada numa pequena parcela dos casos)! A hashitoxicose NÃO é “hipertireoidismo”... Na verdade, ocorre liberação de hormônio pré-formado quando da destruição dos folículos tireoidianos, sem que haja estímulo funcional sobre a glândula! Vale lembrar que pode haver discreto bócio indolor (pela infiltração inflamatória crônica), mas em geral a tireoide está atrofica... Laboratorialmente, identifica-se o autoanticorpo **anti-TPO** (anti-tireoperoxidase), além de aumento do TSH. O T4 livre pode estar alto, normal ou baixo, em função do estágio da doença...

SAIBA MAIS...

Outras tireoidopatias autoimunes – como a *doença de Graves* (causa clássica de HIPERTireoidismo) – também podem gerar HIPOtireoidismo! Muitos pacientes desenvolvem anti-TPO durante o curso da doença, sofrendo, ao longo dos anos subsequentes, um processo de destruição progressiva da glândula... O contrário também já foi relatado: pacientes com Hashimoto podem vir a desenvolver o TRAb (anticorpo anti-receptor de TSH), invertendo o padrão clínico para um quadro de HIPERTireoidismo!!!

Em áreas suficientes de iodo, depois do Hashimoto, a etiologia mais frequente em adultos passa a ser a **iatrogênica**. A maioria dos doentes submetidos à tireoidectomia total/subtotal necessitará de reposição *ad eternum* de levotiroxina, assim como os indivíduos submetidos à radioablação com ^{131}I . O uso de **drogas** “tireotóxicas” (com destaque para a amiodarona e o lítio) e a **tireoidite pós-parto** são outras causas bastante encontradas na prática! Não raro, estes eventos se superpõem a um quadro de Hashimoto assintomático prévio...

Em áreas com baixo aporte de iodo na dieta (< 100 mcg/dia, geralmente em regiões montanhosas) a causa mais comum de hipotireoidismo é a carência nutricional! Muitos auto-

res afirmam que esta seria a principal etiologia de hipotireoidismo, considerando o mundo como um todo.

Em **crianças**, a etiologia mais comum depende da faixa etária. No *período neonatal* sobressaem as diversas formas de hipotireoidismo congênito (disgenesia glandular, defeitos genéticos na síntese do hormônio). Nos pacientes que se tornam hipotireoideus após esse período, as causas mais prevalentes são a tireoidite de Hashimoto e a carência de iodo na dieta, de acordo com a localização geográfica conforme já explicamos.

O **hipotireoidismo central** (secundário ou terciário) tem como causas mais prevalentes em adultos os tumores hipofisários, sendo igualmente importantes os efeitos colaterais de seu tratamento (cirurgia ou radioterapia). A necrose hipofisária que pode surgir no contexto de hemorragias pós-parto graves (*síndrome de Sheehan*) é outra causa clássica! Em *crianças*, a causa mais frequente é o craniofaringioma, um tipo especial de tumor hipofisário cujo grande marco radiológico é a presença de *calcificações heterogêneas na região da sela turca*. Isso é tão importante que sempre devemos pedir uma radiografia lateral de crânio em crianças com hipotireoidismo central, com o intuito de avaliar a presença dessa alteração...

SAIBA MAIS... Síndrome de Sheehan

Faz parte das alterações fisiológicas do organismo materno a hipertrofia e consequente aumento na vascularização da adeno-hipófise. Se no período periparto surgirem complicações graves, como o choque circulatório de qualquer natureza (ex.: hemorragia volumosa, sepse puerperal) o tecido hipofisário estará mais propenso a sofrer infarto isquêmico, dada a sua demanda perfusional aumentada... Esta é a explicação para a curiosa propensão ao surgimento de infarto hipofisário especificamente neste período (síndrome de Sheehan).

SINAIS E SINTOMAS

As manifestações do hipotireoidismo devem ser entendidas dentro de um *espectro* de gravidade: quanto maior a duração e a intensidade da carência hormonal, mais graves e numerosas serão as alterações! O quadro “clássico”, multissistêmico, é fácil de reconhecer e relativamente específico (isto é, quando vários come-

morativos estão presentes ao mesmo tempo), porém, nos dias de hoje, raramente é encontrado na prática... Em contrapartida, quadros leves e oligossintomáticos são absolutamente inespecíficos, mas representam a maioria dos casos! Estude sem pressa a **Tabela 2**, que enumera e explica as principais manifestações clínicas decorrentes da falta de tiroxina no corpo. A **Tabela 3** completa a visão geral do quadro.

Tab. 2: Principais manifestações clínicas do hipotireoidismo.

Manifestações Gerais	Fadiga; lentificação da voz (que fica rouca) e dos movimentos; intolerância ao frio; ganho de peso (ATENÇÃO: exceto obesidade mórbida!!! O mecanismo é o acúmulo de glicosaminoglicanos e água nos tecidos, por isso o ganho é <u>discreto</u> . O apetite está preservado).
Cutâneas	Pele fria e pálida (redução local do fluxo sanguíneo); atrofia da camada celular da epiderme e hipertrofia da camada córnea (pele seca e quebradiça = hiperqueratose); hipoidrose (pouca produção de calor = pouco suor); problemas nos fâneros (cabelos e unhas secos e quebradiços, <i>madarose</i> = perda do 1/3 lateral das sobrancelhas); discromias (pele amarelada = hiperqueratose; pele escurecida = insuficiência adrenal concomitante); mixedema (casos graves = edema sem cacifo, principalmente periorbital – <i>puffy face</i> –, macroglossia).
Hematológicas	Tendência ao sangramento tipo “plaquetário” (doença de von Willebrand tipo 1 adquirida); anemia “normo-normo” (hipoproliferativa); anemia megaloblástica em pacientes com gastrite atrófica associada (anemia perniciosa); anemia ferropriva em mulheres com menorragia.
Cardiovasculares	Queda do débito cardíaco (baixo metabolismo = baixa demanda de O ₂); bradicardia; hipocontratilidade (redução na síntese de proteínas miocárdicas); derrame pericárdico (raramente leva ao tamponamento, mesmo quando pronunciado. O motivo? instalação lenta...); hipertensão arterial sistêmica (aumento da resistência vascular periférica por deposição de glicosaminoglicanos na parede dos vasos) – ocorre especialmente à custa da diastólica, podendo resultar em PA “convergente”; hipercolesterolemia (menor expressão do receptor de LDL, promovendo menor depuração de colesterol); hiper-homocisteinemia.
Respiratórias	Rinite crônica; hipoventilação por miopatia da musculatura torácica (ex.: dispneia aos esforços); apneia do sono (principalmente se houver macroglossia); derrame pleural.
Renais	Redução da TFG, com discreto aumento da creatinina sérica; hiponatremia (geralmente no hipotireoidismo muito grave, isto é, costuma aparecer apenas no contexto do coma mixedematoso – ver adiante).
Gastrointestinais	Constipação (devido à hipoperistalse) – se o paciente já era constipado antes, o sintoma se agrava; hipogeusia (redução do paladar); ascite (raro). <i>Vale lembrar da frequente associação entre hipotireoidismo e: (1) gastrite atrófica; (2) doença celíaca.</i>
Reprodutivas	Redução da libido; disfunção erétil; ejaculação retardada e oligospermia. Acredita-se que o mecanismo seja a diminuição da testosterona (total e livre), acompanhada por uma AUSÊNCIA de elevação fisiológica do LH em resposta à baixa da testosterona (alterações pituitárias concomitantes). Em mulheres, pode haver tanto oligo/amenorreia quanto hipermenorreia/menorragia. Hiperprolactinemia também é comum (50%) e pode causar galactorreia (15%)...
Neurológicas	<i>Deficit cognitivo (síndrome demencial = pensamento lentificado, redução da capacidade de concentração e memória, depressão); lentificação dos reflexos tendinosos profundos (ex.: aquileu); ataxia cerebelar (alteração da marcha, coordenação motora e fala); síndrome do túnel do carpo (parestesia e dor na distribuição do nervo mediano – compressão pelo acúmulo de glicosaminoglicanos no punho); polineuropatia periférica (predomínio sensitivo e doloroso); coma mixedematoso (raro, desencadeado por fatores precipitantes como trauma e infecções. O quadro é de coma, hipoglicemia, hipotensão com bradicardia, hipotermia, hiponatremia etc.).</i>
Musculoesqueléticas	Artralgia; rigidez articular; mialgia; câibra; aumento de CPK e fraqueza (miopatia); maior incidência de hiperuricemia e gota (menor depuração de ácido úrico).

Antes de prosseguir, um “macete”... Para facilitar o trabalho de memorização, compreenda que duas mudanças básicas ocorrem na ausência do hormônio tireoidiano: **(1) lentificação generalizada dos processos metabólicos**; e **(2) acúmulo de glicosaminoglicanos no interstício de órgãos e tecidos**... Agora, sua capacidade de “deduzir” as manifestações clínicas do hipotireoidismo será maior!

Vale ressaltar que o hipotireoidismo também reduz o *clearance* de vários fármacos... Os exemplos mais preocupantes são: *anticoagulantes, anti-epilépticos, hipnóticos e opioides*. Desse modo, todo o cuidado é pouco na hora de administrar tais drogas a um paciente hipotireoideu, principalmente as duas últimas, que podem desencadear o coma mixedematoso!

Tab. 3: Sinais e sintomas do hipotireoidismo em ordem decrescente de frequência.

Sintomas	Sinais
Cansaço, fraqueza	Pele seca, fria e grossa
Pele seca	Edema facial
Intolerância ao frio	Edema de mãos e pés
Perda de cabelo	Alopécia difusa
Dificuldade de concentração	Madarose lateral
Depressão	Hipertensão arterial
Amnésia	Bradycardia
Constipação	Edema periférico
Ganho de peso com pouco apetite	Retardo na recuperação do reflexo tendinoso (Aquileu)
Dispneia	Síndrome do túnel do carpo
Rouquidão	Derrame pericárdico
Menorragia (depois, amenorreia)	Derrame pleural
Parestesias	
Hipoacusia	

Peculiaridades do Hipotireoidismo na Infância

Logo após o nascimento, os sinais e sintomas do hipotireoidismo congênito podem ser sutis ou mesmo estar ausentes... O motivo é a passagem de razoáveis quantidades de T4 materno pela placenta, provendo níveis entre 25-50% do normal durante as primeiras semanas de vida! Um pouco mais tarde, o quadro se instala relativamente rápido: um dos sinais mais conspícuos (que deve chamar a atenção do médico) é a persistência da icterícia fisiológica. Também podemos observar choro “rouco”, constipação, sonolência (dificultando a amamentação) e hérnia umbilical. Caso a doença não seja tratada dentro dos primeiros **três meses** de vida, haverá importante atraso na maturação óssea (gerando baixa estatura) e retardo mental (uma síndrome conhecida como **cretinismo**). O cretinismo também se acompanha de edema de face e extremidades, surdo-mudez e anormalidades neurológicas nos tratos piramidais e extrapiramidais.

Os mecanismos aventados para a lesão neurológica do cretinismo são: hipoplasia dos neurônios corticais, menor capacidade de desenvolver sinapses, alterações na mielinização e menor vascularização cerebral. Existe uma relação inversa entre a demora para o início do tratamento e o futuro *Quociente de Inteligência* (QI) do paciente: quanto mais tardio for o tratamento, menor será o QI.

zação e menor vascularização cerebral. Existe uma relação inversa entre a demora para o início do tratamento e o futuro *Quociente de Inteligência* (QI) do paciente: quanto mais tardio for o tratamento, menor será o QI.

O que eu preciso saber sobre HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO???

A pesquisa do hipotireoidismo congênito é obrigatória no Brasil, sendo realizada pelo teste do pezinho (que em sua forma simplificada também pesquisa fenilcetonúria, fibrose cística e hemoglobinopatias). Esse teste deve ser feito entre o **3º e 7º** dia de vida! Com relação ao hipotireoidismo congênito, o melhor momento para análise é entre o 3º e 5º dia; O exame não deve ser coletado antes de 48h de vida, pois o parto promove um aumento transitório do TSH, o que atrapalharia a interpretação dos resultados...

O teste mede o TSH (gota de sangue em papel filtro). De um modo geral, crianças com mais de 48 horas de vida apresentam TSH < 10 mUI/L. Nas crianças com TSH < 10 nenhum seguimento é indicado, mas nas crianças com TSH entre 10-20 mUI/L é solicitada uma segunda amostra que, na maioria das vezes, virá normal... Crianças com TSH > 20 mUI/L coletam amostras de soro para dosagem de TSH e T4 livre (confirmar diagnóstico). Nesta situação, já se inicia a reposição de levotiroxina na dose de 10 a 15 µg/kg/dia (na prática, algo em torno de 50 µg/dia). Como na maioria dos casos é impossível determinar se o hipotireoidismo é permanente ou transitório (decorrente, por exemplo, da passagem placentária de anticorpos bloqueadores do receptor de TSH da mãe para o feto) é rotina conduzir o caso como se fosse um hipotireoidismo permanente... *Lembre-se da importância do hormônio tireoidiano no desenvolvimento do SNC – não podemos atrasar o início do tratamento para realizar uma investigação adicional!*

A investigação etiológica será realizada mais tarde, por volta dos **três anos** de idade, quando for seguro suspender a levotiroxina a fim de realizar exames como:

- Cintilografia tireoidiana: detecta tireoide ectópica.
- USG: avalia o tamanho e o aspecto da glândula, além de identificar também o tecido ectópico.
- Teste do perclorato: se alterado, confirma a disormoniogênese (o *perclorato* “expulsa” o iodo de dentro da tireoide... Se administrarmos uma dose de iodo radioativo e depois o perclorato, poderemos mensurar o quanto de iodo radioativo será liberado pela glândula! O normal é liberar até 5%, mas nos defeitos de organificação do iodo – disormoniogênese – ocorre liberação > 50%).

Quando o hipotireoidismo aparece após os dois primeiros anos de vida, **NÃO** ocorre retardo mental verdadeiro: o quadro se manifesta por baixa estatura, atraso no desenvolvimento puberal e graus variáveis dos sinais e sintomas observados em adultos... Eventualmente, um

hipotireoidismo infantil grave cursará, ao contrário, com “puberdade precoce isossexual” (**síndrome de van Wyk Grumbach**). Esta manifestação é largamente reversível com a reposição de levotiroxina.

SAIBA MAIS...

Uma grave deficiência de tiroxina estimula intensamente a secreção de TRH... Este fator hipotalâmico, quando em excesso, acaba estimulando a liberação de FSH e LH, o que explica o surgimento de puberdade precoce isossexual em crianças (sd. de van Wyk Grumbach).

LABORATÓRIO INESPECÍFICO

Já vimos que o hipotireoidismo pode cursar com **anemia**, e que esta pode ser *normocítica/normocrômica* (hipoproliferação devido ao hipometabolismo generalizado), *macrocítica* (quando há gastrite atrófica e má absorção de B12 associada) ou *microcítica/hipocrômica* (pela menorragia)... Já vimos também que esses doentes com frequência apresentam **dislipidemia**, tanto por aumento de *LDL* (redução na expressão do receptor hepático de LDL, o que reduz o *clearance* desta lipoproteína) quanto de *triglicerídeos* (redução na expressão de lipase lipoprotéica). Devido à **miopatia**, pode haver elevação sérica de enzimas musculares, como *CPK*, *aldolase*, *LDH* e *TGO (AST)*.

A queda dos níveis de T4 livre promove ativação do eixo hipotálamo-hipofisário, aumentando a liberação de TRH (hipotalâmico) e TSH (hipofisário). O TRH, por ter estrutura semelhante a outros “fatores liberadores” hipotalâmicos, quando muito aumentado pode estimular a secreção de hormônios hipofisários além do TSH. Os principais exemplos são a **prolactina** (quase sempre < 100 ng/ml), e as **gonadotrofinas** (FSH e LH). Tanto é assim que faz parte do algoritmo de investigação da hiperprolactinemia a dosagem de hormônios tireoidianos (TSH e T4 livre) – ver volume II de Endocrinologia!

É válido ressaltar ainda que o hipotireoidismo pode promover discreto aumento nos níveis de **paratormônio** (PTH) e **vitamina D**, o que resulta, em alguns doentes, em *hipercalcemia leve*...

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Hipotireoidismo Primário

Caracteriza-se por TSH elevado e T4 livre baixo. O T3 também se encontra reduzido, mas não é habitualmente dosado... Na maioria dos casos, num primeiro momento ocorre elevação isolada do TSH, com T4 livre normal. É o chamado *hipotireoidismo subclínico*: como a glândula é destruída aos poucos, a “reserva” tireoidiana é progressivamente requisitada, sendo necessário um nível relativamente mais alto de

TSH para manter o T4 livre dentro da faixa normal. Muitos doentes evoluirão com perda completa da “reserva” e queda do T4 livre, que posteriormente será seguida pela queda do T3. Logo, é desnecessário dosar o T3 sérico, já que sua redução sempre sucede a do T4 livre!

Hipotireoidismo Central – Secundário ou Terciário

O TSH encontra-se baixo ou *inapropriadamente normal*, em face de um T4 livre que está sempre baixo! Raramente o TSH estará discretamente aumentado (até 20 mUI/L), devido à produção de uma molécula biologicamente inativa, porém imunologicamente ativa (trata-se do TSH “rico em ácido siálico” ou *macro TSH*, detectado pelo ensaio que mede TSH). O próximo passo após a confirmação do hipotireoidismo de padrão “central” é a realização de uma RNM da sela túrcica, para pesquisa de doenças que justifiquem este achado (ex.: tumor, lesão infiltrativa etc.).

Anticorpos Antitireoglobulina e Antiperoxidase (TPO)

Sua presença indica um processo autoimune, quase sempre, como vimos, a tireoidite de Hashimoto. Tal entidade será descrita em detalhes no capítulo seguinte.

Teste do TRH

O teste do TRH foi postulado como um “divisor de águas” para a diferenciação entre doença hipotalâmica x hipofisária... Entretanto, atualmente sabemos que este exame NÃO é útil na prática! O motivo é o seguinte: muitos pacientes com doença hipotalâmica apresentam uma resposta hipofisária subnormal à estimulação com TRH exógeno, isto é, pacientes cuja causa do hipotireoidismo central é uma doença hipotalâmica podem desenvolver atrofia dos tireotrofos da adeno-hipófise e justamente por isso apresentar uma baixa resposta do TSH no teste do TRH, ou seja, na realidade esse teste não tem o poder discriminatório que se acreditava no passado...

TRATAMENTO

Consiste na administração de dose única diária de **levotiroxina (T4)**, de preferência pela manhã e com o estômago vazio (uma hora antes do café). A levotiroxina tem meia-vida de sete dias, sendo, portanto, superior ao T3 (liotiroxina) para reposição, uma vez que o T3 tem meia-vida relativamente curta, em torno de 24 horas (com maior chance de resultar em concentrações inadequadas do hormônio no sangue)... A dose a ser administrada varia de acordo com o peso do paciente, idade e presença de comorbidades! A dose inicial para um adulto jovem saudável é de **1,6 a 1,8 µg/kg/dia**. Neste tipo de paciente, o tratamento pode ser iniciado em dose plena desde o início... Em pacientes com mais de 60 anos de idade, a dose inicial é de **50 µg/dia**, e nos pacientes com

cardiopatia grave (ex.: coronariopatia) a dose inicial deve ser de **12,5-25 µg/dia**, com incrementos de 12,5-25 µg a cada 2-3 semanas!!! Doses elevadas de levotiroxina nestes indivíduos podem precipitar isquemia miocárdica (aumento do consumo miocárdico de oxigênio), sendo eventualmente necessário revascularizar o miocárdio do paciente antes de aumentar a dose da levotiroxina...

O objetivo é manter o TSH dentro da faixa de referência, isto é, **entre 0,5 e 5,0 mU/L**. Quando o paciente tem TSH próximo ao limite superior da normalidade, mas ainda assim apresenta sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo, recomenda-se aumentar a dose de tiroxina de modo a manter o TSH na metade inferior da faixa de referência (entre 0,5-2,5 mU/L).

Iniciado o tratamento, devemos dosar o TSH após **quatro a seis semanas**. Ajustes posteriores na dose, entre 12,5-25 µg, poderão ser feitos com novas dosagens do TSH em 4-6 semanas... No caso de hipotireoidismo central, o controle da dose de levotiroxina deve ser feito pelos **níveis de T4 livre no sangue!** Uma vez atingida a dose de manutenção, a reavaliação da função tireoidiana pode ser feita a cada 6 ou 12 meses.

Doses de Reposição da Levotiroxina	
Idade	Dose (µg/kg/dia)
0-6 meses	8-10
7-11 meses	6-8
1-5 anos	5-6
6-10 anos	3-4
11-20 anos	2-3
Adultos	1-2

Uma curiosidade... A levotiroxina é mais bem absorvida à noite, momento em que seria necessária uma dose menor do hormônio. No entanto, a administração noturna de levotiroxina pode causar insônia grave, devido ao pico plasmático que ocorre logo após sua administração! Por tal motivo, costuma-se prescrever o medicamento pela manhã e em jejum (para reduzir a ligação às proteínas alimentares). O ideal é que ela seja ingerida uma hora antes do café ou, quando isso não for possível, duas horas após a alimentação...

Existem situações em que os requerimentos de levotiroxina podem sofrer mudanças significativas. Observe-as na **Tabela 4**.

Achados laboratoriais no hipotireoidismo e no seu tratamento.

Clínica	T3L	T4L	TSH
Hipotireoidismo subclínico	Normal	Normal	Alto
Hipotireoidismo clínico	Normal ou baixo	Baixo	Alto
Tratamento com LT4 antes de 6-8 semanas	Normal	Normal	Alto
Tratamento compensado	Normal	Normal	Normal
Tratamento irregular permanente	Baixo	Baixo	Alto
Tratamento irregular esporádico	Normal	Normal	Alto
Iatrogenia (dose alta de LT4)	Alto	Alto	Baixo

Tab. 4: Requerimento alterado de levotiroxina.

REQUERIMENTO AUMENTADO
1. Má absorção
Doenças intestinais inflamatórias (Crohn, retocolite ulcerativa etc.). Doença celíaca. Gastropatia e enteropatia diabética. Gastrectomia e <i>by-pass</i> intestinais.
2. Gravidez
3. Drogas que reduzem a absorção da L-T4
Colestiramina, sucralfato, omeprazol, hidróxido de alumínio, sulfato ferroso, carbonato de cálcio, proteínas da soja raloxifeno e, possivelmente, lovastatina.
4. Drogas que aumentam o metabolismo hepático da L-T4
Rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, estrogênio, fenitoína, setralina, estatinas (?).
5. Drogas ou situações que diminuem a conversão de T4 em T3
Amiodarona, deficiência de selênio. Cirrose hepática.
REQUERIMENTO DIMINUÍDO
1. Envelhecimento (idade ≥ 65 anos).
2. Terapia androgênica em mulheres.

Os principais **efeitos adversos** correlacionam-se a um excesso de hormônio: o paciente apresenta sinais e sintomas de tireotoxicose, como taquicardia, palpitações, arritmias, elevação da pressão arterial e osteoporose...

QUADRO DE CONCEITOS I

Em pacientes jovens e sem comorbidades a dose inicial de levotiroxina pode ser a *dose plena* (**1,6 a 1,8 µg/kg/dia**).

Já em pacientes idosos ou coronariopatas, a dose inicial deve ser menor, com pequenos incrementos posteriores.

O TSH deve ser dosado entre **4-6 semanas** após início ou mudança na dose de levotiroxina, com ajuste da posologia caso necessário (manter TSH dentro da faixa normal: 0,5-5,0 mU/L).

A duração do tratamento depende da etiologia... O hipotireoidismo pós-tireoidite granulomatosa ou consequente à tireoidite pós-parto costuma ser transitório na maioria dos casos, sendo seu tratamento necessário por um tempo limitado.

Na tireoidite de Hashimoto, por outro lado, somente cerca de 10% dos pacientes reassumem a função normal da glândula após meses ou anos de tratamento. Os quadros secundários à radioablação ou cirurgia eventualmente também serão autolimitados, no entanto, caso persistam por mais de seis meses tendem a se tornar definitivos e requerer tratamento para o resto da vida do paciente...

Hipotireoidismo Subclínico

O *hipotireoidismo subclínico* é definido laboratorialmente pela presença de TSH elevado e T4 livre normal. A taxa de progressão para hipotireoidismo manifesto (TSH alto, T4 livre baixo) gira em torno de **5%** ao ano, principalmente quando o anti-TPO é positivo... O hipotireoidismo subclínico vem sendo associado a um maior risco de doenças cardiovasculares! Todavia, o tratamento desta condição ainda é um tema controverso...

Segundo a literatura atual, as indicações mais concretas para o tratamento do hipotireoidismo subclínico são:

- (1) TSH \geq 10 mU/L;
- (2) Gravidez ou planejamento de gravidez;
- (3) Pacientes que apresentam sintomas atribuíveis à deficiência de hormônio tireoideano, como depressão ou dislipidemia, bem como aqueles que possuem anti-TPO elevado, também costumam ser tratados com reposição de tiroxina, existindo evidências de benefício. Alguns autores, no entanto, questionam estas indicações, o que não nos impede, todavia, de considerá-las...

Mas agora muito CUIDADO... Existem condições em que pode ocorrer aumento do TSH com T4 livre normal sem que haja hipotireoidismo subclínico, por exemplo: período de convalescência de doenças não tireoidianas, insuficiência adrenal, uso de certas medicações como metoclopramida ou domperidona, tireotropinomas (adenomas hipofisários produtores de TSH). Em tais casos, não há indicação de repor levotiroxina!!!

É por este motivo (possibilidade de alteração hormonal transitória), inclusive, que se recomenda REPETIR A DOSAGEM DE TSH após 1-3 meses antes de se confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico... Observe o **Quadro 1**.

SAIBA MAIS...

Não se confunda com o termo!!!

A denominação hipotireoidismo "subclínico" causa muita confusão... Na realidade, este termo se refere **ESPECIFICAMENTE** a uma alteração laboratorial. O paciente pode ou não apresentar sintomas atribuíveis à disfunção tireoideana, podendo os mesmos, inclusive, melhorar com a reposição de levotiroxina... Logo, trata-se de um termo conceitualmente inadequado, porém, o mesmo já foi consagrado na literatura médica.

Hipotireoidismo Durante Gestação

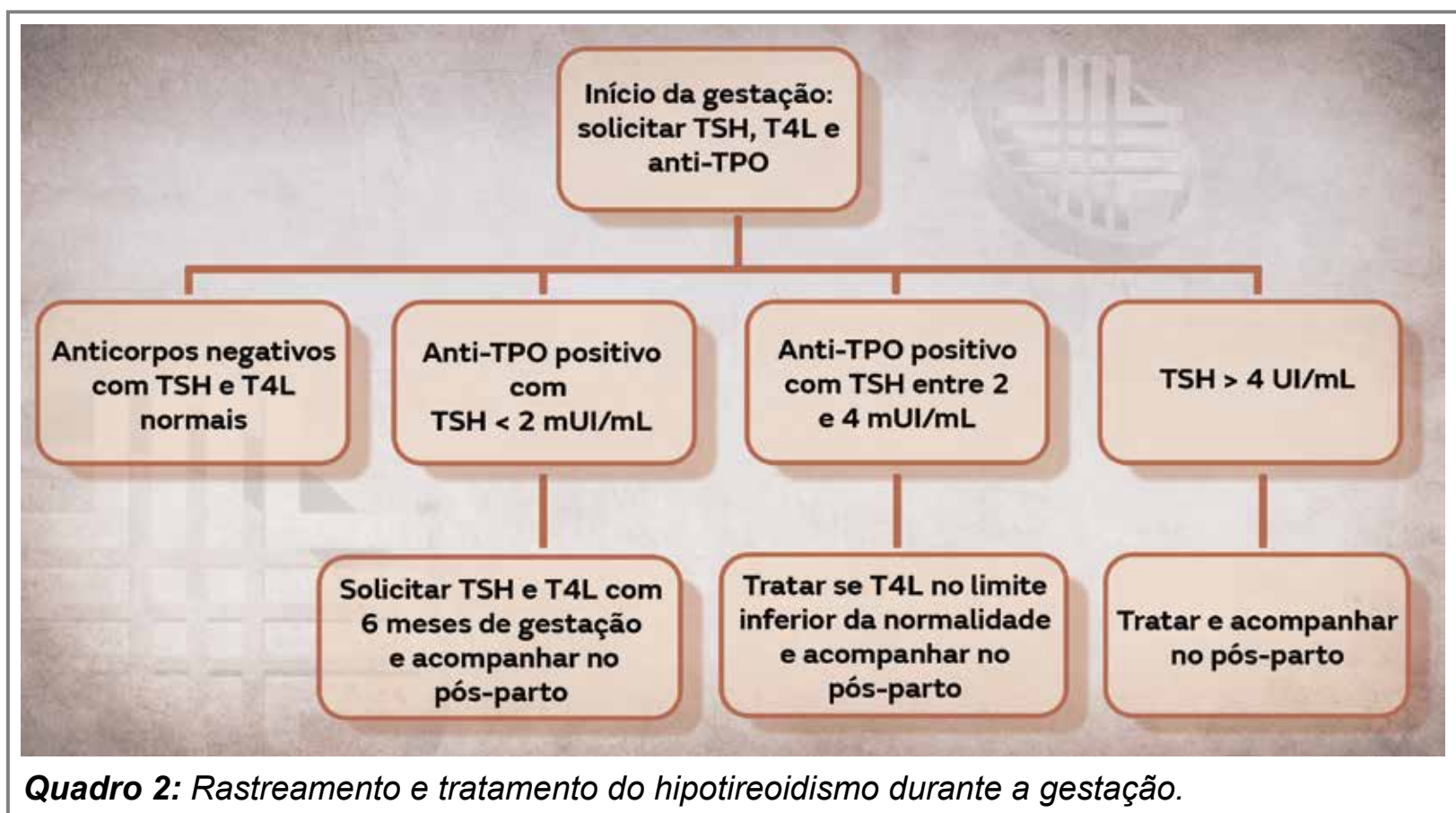
O hipotireoidismo primário é uma condição bastante comum, principalmente em mulheres em idade reprodutiva. Por conseguinte, com frequência é encontrado em gestantes! Sabemos que os hormônios tireoideanos são importantíssimos para o desenvolvimento do feto... O T4 materno é crucial para a formação do SNC durante toda a gestação, principalmente no primeiro trimestre (*lembre-se que a tireoide fetal inicia sua formação a partir da 10-12^a semana de gestação e não se desenvolve completamente até o nascimento*).

Durante a gravidez, as pacientes com hipotireoidismo prévio não são capazes de aumentar sua produção de hormônios de forma adequada. Desse modo, torna-se necessário aumentar a dose de levotiroxina nas gestantes com hipotireoidismo!!! Há também aumento do volume de distribuição, aumento dos níveis de TBG (reduzindo a fração livre do hormônio) e aumento de degradação do T4 pela placenta (que possui desidases).

O rastreamento do hipotireoidismo durante a gravidez é realizado com dosagem sérica de TSH, T4L e anticorpos antitireoideanos. Na presença de níveis de TSH acima de 4 mUI/L,



Quadro 1: Algoritmo para tratamento do hipotireoidismo subclínico.



independente ou não da presença de autoimunidade, suspeita-se de hipotireoidismo. Deve-se, então, iniciar a reposição com levotiroxina e acompanhamento da função tireoidiana durante a gestação e após o parto. No caso de autoimunidade positiva, levam-se em conta os níveis do TSH. Se o TSH for < 2 , a reposição de levotiroxina não é necessária, devendo-se repetir a dosagem no final do segundo trimestre; se o TSH estiver entre 2 e 4, o tratamento deve ser considerado.

SÍNDROME DO EUTIREÓIDEO DOENTE

Doenças sistêmicas graves (desnutrição significativa, sepse, AIDS, insuficiência cardíaca, uremia, infarto do miocárdio grave, grandes queimados, cetoacidose diabética, neoplasias etc.) levam à produção exacerbada de citocinas. Estes mediadores humorais causam anormalidades no TSH ou nos níveis de hormônios circulantes, na ausência de doença tireoidiana. Este fenômeno é chamado de *Síndrome do Eutireóideo Doente* (SED). Por esses motivos, devemos evitar solicitar exames de função tireoidiana em pacientes agudamente enfermos, a menos que haja forte suspeita de doença tireoidiana.

O padrão mais frequentemente encontrado na SED é a diminuição do T3 total e livre (síndrome do T3 baixo) com níveis normais de T4 e TSH. A magnitude na queda do T3 tem correlação com a gravidade da doença subjacente. A conversão periférica de T4 em T3 (ação da desidase tipo 1) parece estar prejudicada, o que explica esta alteração hormonal... Dessa forma, mais T4 encontra-se disponível para a transformação em rT3 (T3 reverso – metabólito desprovido de ação biológica). Além disso, a mesma enzima que converte o T4 em T3 (desidase tipo 1) é a que degrada o rT3. Este é mais um motivo para aumentar os níveis de T3 reverso. Acredita-se que o estado de T3 baixo seja adaptativo, podendo ser importante para limitar o catabolismo em pacientes enfermos ou com inanição.

Pacientes graves com prognóstico ruim referente à sua doença de base apresentam a **síndrome do T4 baixo**. Nesta situação temos T4

baixo e T3 mais baixo ainda; esta alteração é ocasionada por uma diminuição da ligação de T4 à proteína ligadora de tiroxina (TBG – *Thyroxin Binding Globulin*). O TSH pode variar em uma faixa ampla ($< 0,1$ a > 20 mU/L), e este achado ainda não encontra explicações plausíveis. A reversão de todas estas alterações, caso o paciente se recupere, demonstra a inexistência de desordens na tireoide. O uso de corticoides em pacientes enfermos pode justificar em parte a queda dos níveis de TSH.

Padrões Característicos de Algumas Condições Agudas

Doença Hepática Aguda – Elevação inicial do T4 e T3 total (mas não a fração livre) à custa de liberação excessiva pelo fígado doente de TBG. Devemos lembrar que a dosagem do hormônio tireoidiano é igual à fração ligada à TBG somada à fração livre (quantidades mínimas, porém biologicamente ativa). Após um período de duração variável ocorre queda na concentração total de ambos os hormônios que permanecem com valores subnormais.

Doença Psiquiátrica Aguda – Aumento transitório de T4 total (inclusive a fração livre) com T3 usualmente normal é observado em 5% a 30% dos pacientes. Os valores de TSH podem ser elevados, normais ou baixos.

AIDS – Nas fases iniciais da infecção pelo HIV os níveis de T₄ e T₃ elevam-se. Os níveis de T₃ diminuem com a progressão para AIDS; os valores de TSH costumam permanecer normais.

Insuficiência Renal – Baixas concentrações de T3 (diminuição da conversão periférica) são observadas em pacientes com insuficiência renal. Curiosamente, os níveis de rT3 apresentam-se normais. Este fenômeno deve-se à presença de um fator ainda desconhecido que aumenta a captação hepática de rT3.

O tratamento da síndrome do eutireoidiano doente com levotiroxina ainda é controverso, sendo geralmente indicado somente quando existem evidências de hipotireoidismo na anamnese e no exame físico.

EFEITO DA AMIODARONA

A molécula de amiodarona apresenta iodo em 39% de seu peso; além de conter este elemento, a droga é capaz de inibir a 5' mono deiodinação e agir (através de seus metabólitos) como inibidora leve dos hormônios tireoidianos em seus sítios de ação. Por se acumular no tecido adiposo, os níveis de iodo podem permanecer elevados por até seis meses após interrupção da droga. Isso é importante, pois a amiodarona frequentemente é usada em pacientes com fibrilação atrial secundária ao hipertireoidismo. Se esses pacientes fizerem uso da amiodarona para controle da arritmia e necessitarem realizar uma cintigrafia da tireoide ou receberem dose terapêutica, a captação de iodo pela tireoide estará inibida, o que irá comprometer os procedimentos.

A amiodarona pode ocasionar três efeitos:

- (1) Alterações agudas e transitórias na função tireoidiana;
- (2) Hipotireoidismo induzido pelo iodo (efeito Wolff-Chaikoff), pelo efeito inibitório sobre a captação e organificação do iodo, além da inibição da desidase tipo 1 e da ação hormonal em seus receptores. É observada geralmente em pacientes com tireoidite de Hashimoto subclínica (anti-TPO positivo) em regiões com adequado suprimento de iodo na dieta;
- (3) Tireotoxicose por efeito do iodo (efeito de Jod-Basedow), fenômeno observado principalmente em pacientes com bócio multinodular e doença de Graves subclínica. Observada geralmente em regiões de pobre suprimento de iodo.

O hipotireoidismo ocorre em até **13%** dos pacientes que fazem uso de amiodarona em áreas com grande ingestão de iodo. Os principais fatores envolvidos foram descritos acima. O efeito predominante parece depender da carga de iodo que a droga encerra (efeito Wolff-Chaikoff). As mulheres com anticorpos antitireoperoxidase (TPO) parecem ser mais suscetíveis. O tratamento envolve reposição de levotiroxina. Devemos guiar a terapia de reposição pelos valores do TSH uma vez que os níveis de T4 podem encontrar-se altos por outros efeitos da

droga (resistência periférica ao hormônio, diminuição da conversão em T3). Em geral não é necessário suspender a amiodarona devido ao hipotireoidismo, podendo-se administrar levotiroxina para normalizar o quadro.

No início do tratamento com amiodarona geralmente ocorre redução transitória dos níveis de T4, secundária à inibição da liberação de T4. Algum tempo depois, grande parte dos indivíduos escapa da supressão da tireoide pelo iodeto (escape do efeito Wolff-Chaikoff), tornando-se predominantes os efeitos inibitórios sobre a ação da desidase e sobre o receptor dos hormônios tireoidianos.

A tireotoxicose induzida por amiodarona (TIA) ocorre em **10%** de indivíduos que vivem em áreas de baixa ingestão de iodo e em cerca de **2%** de pacientes que residem em áreas geográficas com ingestão normal a elevada. Existem duas formas descritas: na **tipo I**, observa-se uma anormalidade tireoidiana subjacente (Graves subclínica, bócio nodular) e a síntese excessiva de hormônio se deve ao efeito do iodo (fenômeno de Jod-Basedow) – a cintilografia usualmente demonstra captação do ¹³¹I. Na tireotoxicose induzida do **tipo II**, existe ativação lisossomal pela droga, fenômeno que leva a uma tireoidite destrutiva. As formas leves do tipo II podem se resolver espontaneamente ou levar ao hipotireoidismo. Por representar uma variedade de tireoidite, a captação do ¹³¹I costuma estar baixa na tipo II podendo estar normal ou elevada na tipo I.

QUADRO DE CONCEITOS II

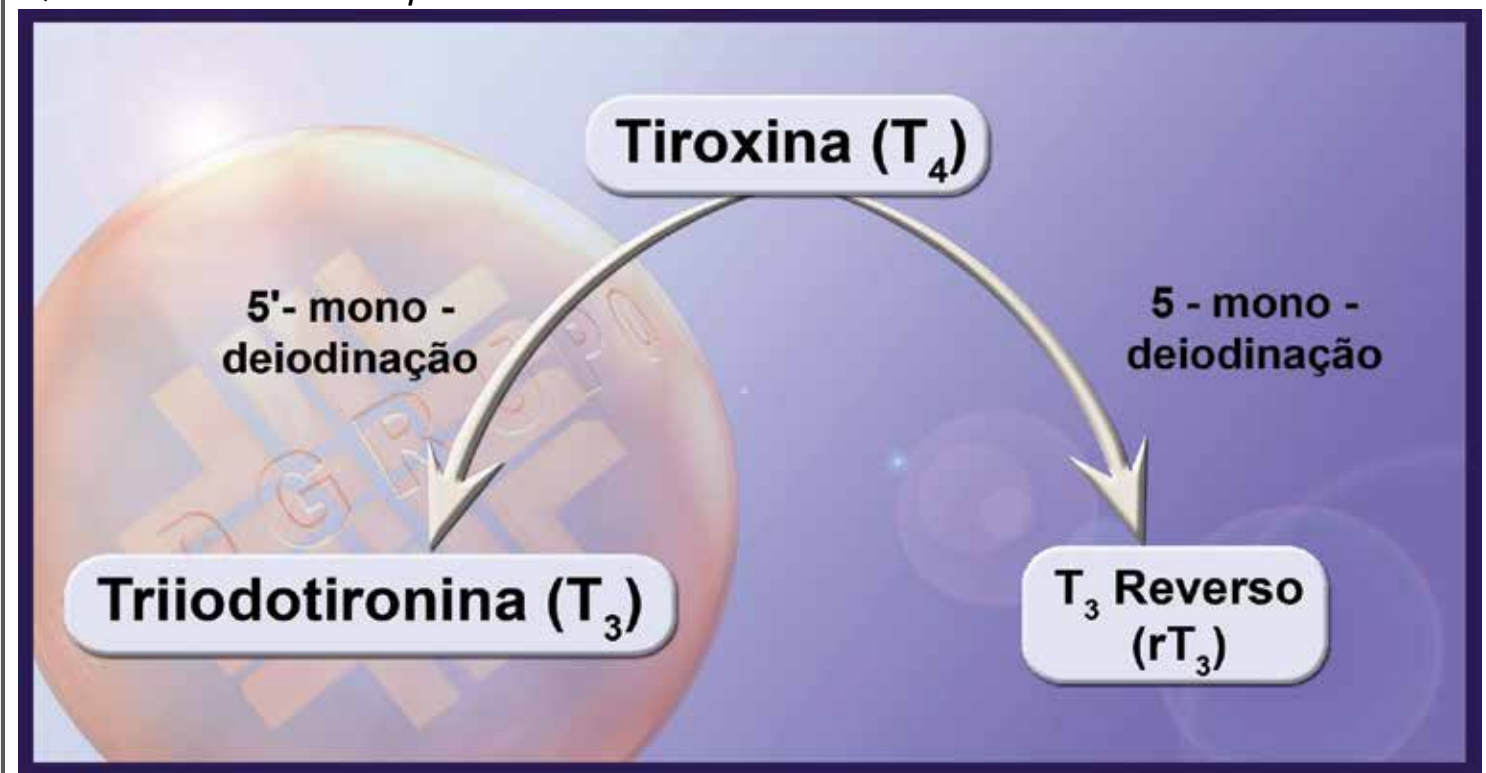
A amiodarona pode gerar hipotireoidismo (efeito Wolff-Chaikoff), principalmente em pacientes com anti-TPO positivo.

A amiodarona pode gerar tireotoxicose pelo efeito Jod-Basedow – Tipo I.

A amiodarona pode gerar tireotoxicose por uma tireoidite destrutiva – Tipo II.

Deve-se interromper a amiodarona nos casos de tireotoxicose induzida por esse fármaco, embora nem sempre isso seja possível. No entanto, não se observa efeito agudo nenhum da suspensão do fármaco devido ao acúmulo tecidual do mesmo. O tratamento da TIA tipo I pode ser

Quadro 3: Conversão periférica da tiroxina.



feito com tionamidas em doses elevadas. Na TIA tipo II, a administração de agentes de contraste orais reduz rapidamente a conversão de T4 em T3, podendo ainda bloquear a captação tecidual de hormônios tireoidianos. Pode-se ainda usar o perclorato, embora este último esteja associado ao risco de agranulocitose. Os corticoides podem ser usados no tratamento da TIA tipo II, com benefício variável.

COMA MIXEDEMATOSO

O coma mixedematoso é a expressão mais grave do hipotireoidismo. As principais manifestações incluem um prejuízo importante das funções do sistema nervoso central somado à descompensação cardiovascular e respiratória. O reconhecimento desta condição pelo clínico e intensivista é prejudicado pelo início insidioso e por sua relativa baixa incidência...

Patogênese

O hormônio tireoidiano, através da ativação da Na^+K^+ ATPase, aumenta o consumo de oxigênio nos tecidos, sendo um dos responsáveis pela elevação da taxa metabólica basal. Na diminuição importante de seus níveis, existe uma tendência comprovada à **hipotermia**. Em casos extremos, chegou-se a valores de até 23°C . Esta alteração não se encontra presente em todos os pacientes com coma mixedematoso, mas, quando encontrada, é bastante sugestiva da presença desta emergência endócrina. Pode ser acompanhado de arreflexia e convulsões.

A manifestação respiratória mais grave em um paciente com hipotireoidismo é a diminuição do *drive* ventilatório, fenômeno que pode levar à **retenção de CO_2** , e à hipoxemia por hipoventilação alveolar. Estas alterações, sobretudo a hipercapnia, são capazes de ocasionar coma. A disfunção neuromuscular agrava ainda mais estes distúrbios.

Outras causas de prejuízo na função ventilatória são o edema mixedematoso das vias aéreas superiores e a obstrução por macroglossia. A **pneumonia bacteriana** encontra-se presente na maioria dos pacientes com coma mixedematoso, sendo o principal fator precipitante.

O hipotireoidismo aumenta a responsividade alfa adrenérgica, fenômeno que explica o desvio de sangue da pele para tentar manter a temperatura central do organismo (levando a uma pele fria e pálida). Ao mesmo tempo existe uma diminuição na densidade de receptores beta, o que explica a bradicardia, diminuição do volume sistólico e débito cardíaco. Este aumento da resposta alfa adrenérgica com a diminuição do débito cardíaco explica, em parte, a hipertensão diastólica observada no hipotireoidismo.

A diminuição da taxa de filtração glomerular somada à diminuição da excreção de água livre e redução da reabsorção de sódio pelo néfron promove uma tendência à **hiponatremia**. Al-

guns pacientes apresentam elevação inapropriada do ADH a despeito da osmolaridade sérica baixa.

Os pacientes com coma mixedematoso podem desenvolver **hipoglicemia**. A diminuição dos hormônios tireoidianos pode induzir uma maior sensibilidade à insulina...

A vasoconstrição descrita antes reduz o volume sanguíneo em até 20%, e os baixos níveis de eritropoietina diminuem o hematócrito em 30%. Além disso, uma anemia macrocítica por carência de vitamina B_{12} pode estar presente (associação de anemia perniciosa). Leucopenia e diminuição dos granulócitos são alterações também encontradas.

Manifestações Clínicas e Achados Laboratoriais

O coma mixedematoso é mais comum em mulheres idosas nos meses de inverno. Existe uma história de hipotireoidismo. Os principais fatores precipitantes são as infecções respiratórias (pneumonias) e do trato urinário, administração de sedativos, AVE e agravamento de uma condição clínica preexistente. Os principais achados clínicos e laboratoriais são:

- (1) Diminuição do nível de consciência;
- (2) Hipoventilação;
- (3) Hipotermia;
- (4) Bradicardia;
- (5) Hiponatremia;
- (6) Hipoglicemia;
- (7) Infecção associada;
- (8) Lactato elevado.

Além da hiponatremia e hipoglicemia, encontramos classicamente níveis bastante reduzidos de T4 e T3, e elevados de TSH. Em alguns casos fica difícil a distinção com a síndrome do eutiroidiano doente. Nesta situação, outros dados laboratoriais que falam a favor de mixedema são um aumento na CPK (que varia de 500 até 1000 UI, à custa da fração MM) e a presença de derrame pericárdico observado ao ecocardiograma.

A elevação da CPK é decorrente de uma maior permeabilidade da célula muscular, com acúmulo de glicogênio, e atrofia do tipo II. É relatada em pouquíssimos casos na literatura uma elevação da fração MB da enzima.

Tratamento

(1) **Levotiroxina em altas doses:** reposição imediata de hormônios tireoidianos. A levotiroxina (T4) venosa é administrada em um *bolus* de **500 a 800 μg** e continuada em uma dose de $100 \mu\text{g}/\text{dia}$ IV. A administração na forma parenteral venosa evita o retardo causado pela absorção intestinal da levotiroxina nesses pacientes. O uso de liotironina (T3), na dose de $25 \mu\text{g}$ a cada 12h, em combinação com levotiroxina, é recomendado por muitos autores, uma vez que existe geralmente um prejuízo na conversão periférica de T4 em T3. A dose de ataque de LT4 serve para

repor o *pool* periférico hormonal, podendo ser benéfica dentro de horas. Tão logo o paciente possa ingerir, as medicações devem ser passadas para a forma oral.

(2) **Hidrocortisona venosa:** os esteroides são recomendados no coma mixedematoso para evitar o surgimento de uma crise adrenal (na presença de um aumento do metabolismo com a reposição hormonal) em pacientes com insuficiência suprarrenal subclínica. Este fenômeno pode ser encontrado em pacientes com insuficiência suprarrenal autoimune associada ao hipotireoidismo (muito comum) e nos raros indivíduos com hipopituitarismo e hipotireoidismo (secundário) presentes. A hidrocortisona é administrada na dose de 50 mg a cada seis horas.

Outros cuidados incluem:

(1) Suporte respiratório através de ventilação mecânica. Esta costuma prolongar-se mesmo com a reversão do coma, talvez por distúrbios neuromusculares associados (ver acima). Todo o cuidado é pouco para não desmamar do ventilador um paciente que apresenta fraqueza residual da musculatura respiratória!!!

(2) Rastreamento microbiológico e tratamento da infecção precipitante;

(3) Correção da hiponatremia (restrição hídrica ou salina hipertônica);

(4) Correção da hipoglicemia com glicose hipertônica e administração de suporte enteral;

(5) Aquecimento mediante uso de cobertores. O aquecimento sempre deve ser passivo e não ativo (com cobertores térmicos) pelo risco de se induzir o choque circulatório com o rápido aquecimento do paciente. Deve-se: observar o aumento da temperatura dentro de 24h após administração da levotiroxina; e estar atento à presença de infecção nesses pacientes, que podem se mostrar afebris.

Deve-se evitar a administração de fluidos hipotônicos devido ao risco de intoxicação pela água secundária à redução do *clearance* de água livre nesses pacientes, o que agravaria a hiponatremia.

BÓCIOS ATÓXICOS

No capítulo anterior, descrevemos a doença de Graves (bócio difuso tóxico), o Bócio Multinodular Tóxico (BMT) e o bócio relacionado ao hipertireoidismo secundário (macroadenoma hipofisário hiperssecretante de TSH). Agora descreveremos os bócios que cursam com eutireoidismo ou hipotireoidismo.

Um bócio (aumento da glândula tireoide) geralmente é decorrente do efeito exacerbado do TSH (tireotrofina) sobre a tireoide, ou então, o efeito de um peptídeo semelhante ao TSH, como o anticorpo anti-TSH estimulante da doença de Graves. Como sabemos, o TSH promove hipertrofia e hiperplasia do parênquima tireoidiano, além de aumentar a sua vascularização.

1- Bócio Difuso Atóxico (Bócio Simples)

1.1- Etiologia

No mundo, a causa mais comum de bócio difuso atóxico é a **deficiência de iodo**, endêmica em algumas regiões montanhosas do globo, nas quais o governo não adotou a política de enriquecer o sal com iodo, como no Brasil. Em nosso meio, portanto, esta não é uma causa comum. É também chamado de *bócio endêmico*. Este último também pode ser causado pelo consumo de **substâncias bociogênicas**, presentes na raiz do aipim (mandioca) e em vegetais como o repolho e a couve-flor.

Nas demais regiões, predomina o **bócio esporádico simples**, de causa desconhecida. Este é mais comum em mulheres jovens e é caracteristicamente eutireóideo. Alguns casos de bócio são decorrentes da herança de defeitos enzimáticos da hormonogênese, que passaram despercebidos na infância.

Nas regiões com ingestão suplementada de iodo, a causa mais comum de bócio atóxico hipotireóideo é a **Tireoidite de Hashimoto**, causa também mais comum de hipotireoidismo e que será detalhada no capítulo seguinte.

Existem ainda outras etiologias de bócio atóxico, geralmente causadas por defeitos de síntese dos hormônios tireoidianos, que serão comentadas abaixo.

Causas de bócio atóxico (o TSH encontra-se elevado):

- Baixa ingestão de iodo – ocorre principalmente em regiões de solo antigo e longe do oceano, que já foram muito lixiviados pelas chuvas, que carregam o iodo do solo para o oceano.
- Deficiência do transportador de iodo (bomba de iodeto) – neste caso, pouco iodo penetra na célula folicular tireoidiana, prejudicando o mecanismo de concentração de iodo. Assim, a quantidade de iodo que entra na tireoide fica muito dependente da concentração de iodo extracelular (o que não ocorre nos casos em que o transportador de iodo está funcionando adequadamente, quando ocorre captação ativa de iodo).
- Defeito da peroxidase – a enzima tireoperoxidase utiliza o peróxido de hidrogênio também conhecido como água oxigenada (H_2O_2) para oxidar o iodo que depois será organificado na tireoglobulina.
- Defeitos na síntese da tireoglobulina – defeitos na formação desta macromolécula causam prejuízos no seu processo de iodação pela tireoperoxidase, formando menos T3 e T4. Existem alguns casos em que os defeitos da molécula de tireoglobulina não permitem a sua saída do complexo de Golgi.
- Doença de Pendred – a pendrina é uma proteína que forma um canal de iodeto na membrana apical da célula folicular tireoidiana. Na sua deficiência, menos iodeto passa para o coloide, dificultando a formação dos HT.

- Defeito na desalogenase – neste caso, a desiodação de MIT e DIT encontra-se prejudicada, permitindo que estas moléculas passem para a circulação sanguínea e sejam eliminadas pelos rins sem que o iodo seja reaproveitado pela tireoide.
- Deficiências das desidases – neste caso, o *feedback* é insuficiente (lembrar que o T3 é o principal responsável pelo *feedback* negativo). Assim o TSH encontra-se elevado.

1.2- Clínica e Diagnóstico

Ao detectar um bócio no exame físico da tireoide, o médico deve obrigatoriamente dosar os hormônios tireoidianos. A presença de um TSH suprimido indica um bócio tóxico e hipertireoidismo primário. Um TSH elevado, com T4 livre normal ou reduzido indica um bócio atóxico hipotireóide, típico da disormonogênese e da tireoidite de Hashimoto. Na deficiência de iodo e no bócio esporádico, o TSH sérico geralmente se encontra normal! A captação de 24h do I-131 está aumentada na deficiência de iodo e na disormonogênese, porém francamente reduzida ou nula na tireoidite de Hashimoto. Na deficiência de iodo, a dosagem do iodo urinário está baixa ($< 100 \mu\text{g/L}$).

Os sinais e sintomas do próprio bócio dependem de seu tamanho e se ele “invadiu” ou não a região subesternal. Neste caso, pode-se observar a presença de sintomas compressivos da traqueia (tosse e dificuldade respiratória), esôfago (disfagia) ou nervos laríngeos recorrentes (rouquidão). O “bócio mergulhante” é o nome dado ao bócio subesternal (mediastino anterior). Às vezes, só é detectado pelo exame de imagem (RX ou TC de tórax). O **sinal de Pemberton** (**FIGURA 2**) é característico: ao elevar os braços acima da cabeça, o paciente sente fraqueza e tontura, com sinais de congestão facial. A cintilografia tireoidiana pode ajudar a diferenciar um bócio difuso de um bócio multinodular.



Fig. 2: Sinal de Pemberton.

1.3- Tratamento

O tratamento visa reduzir o bócio, com o intuito meramente estético ou para prevenir ou tratar os fenômenos compressivos. A terapia de escolha é a **supressão do TSH com levotiroxina!** Inicia-se a dose de $100 \mu\text{g/dia}$ em jovens e de $50 \mu\text{g/dia}$ em idosos, objetivando um TSH normal-baixo. A regressão é mais

comum nos jovens e ocorre em 3-6 meses. Nos idosos, pelo grau de fibrose instalado, a regressão só é possível em 1/3 dos casos... A **cirurgia** está indicada nos casos de bócio muito grande ($> 150 \text{ g}$), nos casos de refratariedade à terapia supressiva e sempre quando há sintomas compressivos. A **ablação com radioiodo** é uma opção terapêutica, com sucesso em 50% dos casos. A reposição de iodo está indicada quando da sua deficiência confirmada. Pela fibrose, às vezes, o bócio endêmico não regride.

2- Bócio Multinodular Atóxico (BMA)

2.1- Patogênese e Patologia

A maioria dos bócios difusos atóxicos evolui mais tarde para um bócio multinodular atóxico. Porém não se conhece a sua patogênese. Tal como o primeiro, é mais comum em mulheres e aumenta de prevalência com a idade. A sua prevalência é inversamente proporcional à ingestão de iodo, variando entre 1-12%. Os nódulos variam de tamanho, são múltiplos; alguns são policlonais, outros monoclonais. A fibrose é extensa (muito mais que no bócio difuso), daí a maior refratariedade à terapia.

2.2- Patogênese e Patologia

O paciente é eutireóide. O BMA é o responsável pelos maiores bócios existentes e são aqueles que mais levam aos sintomas compressivos descritos anteriormente, bem como ao sinal de Pemberton. Uma dor súbita na tireoide pode ocorrer por uma hemorragia em um dos nódulos.

2.3- Tratamento

A terapia supressiva não costuma ser eficaz, devido à presença de nódulos autônomos e ao alto grau de fibrose na glândula. As opções são a **radioablação com I-131**, com sucesso em 40-50% dos casos (dose: 10-30 mCi). Os casos de grandes bócios ($> 150 \text{ g}$), bócios refratários ou com sintomas compressivos, exigem a **cirurgia** de ressecção (entretanto, não isenta de riscos).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.



Cap. 4

TIREOIDITES

TIREOIDITES

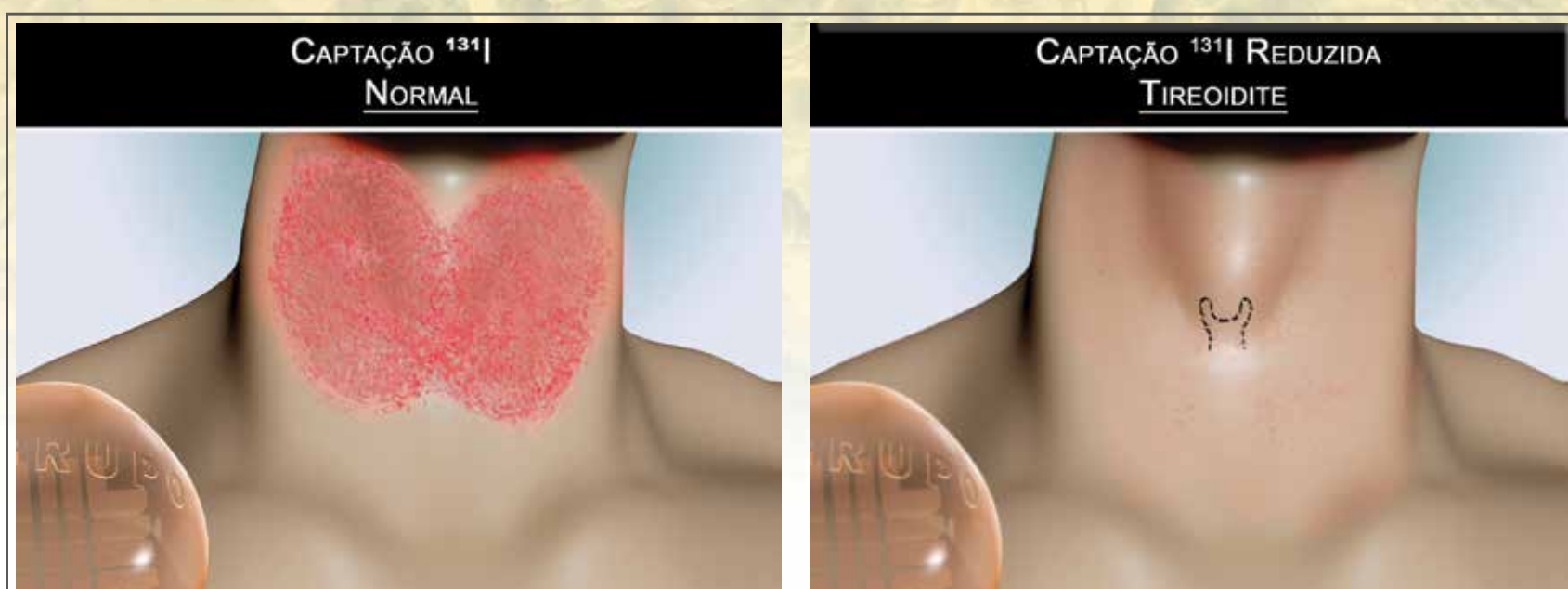


Fig. 1: Cintilografia com captação do iodo radioativo: captação diminuída na presença de tireoidite.

INTRODUÇÃO

Tireoidite é um termo genérico que comporta uma série de entidades clínicas que têm em comum o acometimento inflamatório da tireoide. O mecanismo etiopatogênico pode ser infeccioso, autoimune ou outros (trauma, radiação, drogas, desconhecido). Observe a seguir uma lista com as principais tireoidites encontradas na prática.

- 1- Tireoidite de Hashimoto
- 2- Tireoidite Subaguda Linfocítica
- 3- Tireoidite Subaguda Granulomatosa
- 4- Tireoidite Pós-Parto
- 5- Tireoidite Infecciosa
- 6- Tireoidite Medicamentosa
- 7- Tireoidite Actínica
- 8- Tireoidite Fibrosante de Riedel

As tireoidites promovem lesão inflamatória do parênquima tireoideano, de forma que o conteúdo colóide dos folículos é extravasado, liberando tireoglobulina, T3 e T4 para a circulação. Por essa razão, a fase inicial costuma cursar com *tireotoxicose* manifesta ou subclínica. Após as primeiras semanas, o hormônio previamente estocado já foi liberado, enquanto a lesão das células foliculares reduz a síntese de hormônios tireoideanos. Nesse momento, instala-se o *hipotireoidismo*, na maioria das vezes subclínico. No caso das tireoidites subagudas, essa fase é autolimitada, pois o tecido tireoideo regenera-se mais tarde. Na tireoidite crônica autoimune (Hashimoto), essa fase progride insidiosamente para o hipotireoidismo clinicamente manifesto.

Os níveis séricos de tireoglobulina, a proteína do colóide folicular, estão caracteristicamente elevados em todos os casos de tireoidite.

TIREOIDITE DE HASHIMOTO (TH)

Também chamada de *tireoidite crônica autoimune*, é a causa mais comum de hipotireoidismo permanente em regiões sem deficiência de iodo, correspondendo a mais de 90% dos casos. É uma doença característica de mulhe-

res mais velhas, com uma prevalência em torno de 15% neste grupo (incluindo as formas subclínicas), porém pode ocorrer em qualquer idade e em ambos os sexos. É cerca de três vezes mais comum no sexo feminino. São sinônimos: tireoidite crônica e tireoidite linfocítica crônica.

ETIOPATOGENIA

A etiologia é desconhecida, no entanto existem fatores genéticos e adquiridos associados. O resultado final é uma reação imunológica voltada contra uma série de antígenos tireoideanos, utilizando tanto a *via celular* (citotoxicidade pelos linfócitos CD8) quanto a *via humoral* – os autoanticorpos. Um ou mais autoanticorpos tireoideanos são encontrados em virtualmente todos os pacientes. Em caucasoides, tem sido relatada associação da TH bociogênica com o HLA-DR3 e HLA-DR5, enquanto a forma atrófica foi associada ao HLA-DR3 e HLA-B8. Os fatores ambientais mais associados ao desenvolvimento da doença são infecções virais (através do mecanismo de mimetismo molecular) e o consumo de iodo. Na infecção pelo *vírus da hepatite C*, por exemplo, até 13% dos pacientes desenvolve Hashimoto... Estudos demonstraram maior prevalência de anticorpos antitireoideanos em indivíduos de áreas suficientes de iodo que nas áreas com carência desse elemento. Fatores hormonais, principalmente o estrogênio (que parece aumentar a resposta imune), também podem estar envolvidos. Na TH há formação de imunocomplexos na membrana basal das células foliculares levando à infiltração linfocitária e hiperplasia folicular. O quadro pode progredir para fibrose da glândula.

Os principais autoanticorpos estão listados abaixo:

- **Antitireoperoxidase (TPO) – 95-100% dos casos;**
- *Antitireoglobulina;*
- *Antirreceptor de TSH;*
- *Antitransportador de iodo.*

Cerca de 95% dos pacientes que possuem anticorpos anti-Tg também são positivos para o anti-TPO. No entanto, cerca de 50-60% dos indivíduos positivos para anti-TPO são negativos para anti-Tg. Dessa forma, diante da suspeita de tireoidite autoimune, primeiro estaria indicado solicitar o anti-TPO (maior sensibilidade) e, caso negativo, solicitar o anti-Tg. Pacientes jovens com TH podem apresentar níveis baixos ou ausentes de anti-TPO.

Em conjunto, os anticorpos *antitireoperoxidase (anti-TPO)* e *antitireoglobulina* possuem sensibilidade de 95-100%, enquanto o antirreceptor de TSH e o antitransportador de iodo são positivos em apenas 15-20% dos pacientes. O anticorpo antirreceptor de TSH bloqueador age inibindo este receptor e, portanto, inibindo a ação do TSH na glândula. Este grupo de pacientes geralmente apresenta uma tireoide atrófica, impalpável, em contraste com a tireoide significativamente aumentada (bócio) em 75% dos pacientes. Na doença de Graves, como vimos, os anticorpos antirreceptor de TSH são do tipo estimulante. Por isso, tais pacientes apresentam bócio e hipertireoidismo... *Alguns pacientes com tireoidite crônica autoimune podem ter os dois tipos de anticorpos antirreceptor de TSH, predominando em momentos diferentes da doença! Neste caso, serão alternadas fases de hipotireoidismo com fases de hipertireoidismo!!!*

QUADRO CLÍNICO

A fase inicial da doença cursa com elevação transitória (semanas a meses) dos hormônios tireoidianos, eventualmente levando à tireotoxicose clinicamente manifesta (Hashitoxicose). A maioria dos pacientes se apresenta assintomática no início da doença, sendo o diagnóstico suspeitado a partir da investigação de anormalidades nos exames de função tireoidiana realizados ao acaso ou pela presença de um bócio ao exame físico. Sintomas de hipotireoidismo podem estar presentes em 10-20% dos indivíduos. O hipertireoidismo pode ser a manifestação inicial de cerca de 5% dos casos. Quando há bócio, o volume da tireoide geralmente é de 2-4 vezes o normal. Como na maioria dos casos a elevação hormonal é subclínica, esta fase passa despercebida. A segunda fase da doença é o hipotireoidismo subclínico, caracterizado pela elevação do TSH com T4 (e T3) ainda dentro da faixa de normalidade. A evolução para a terceira fase da doença – o hipotireoidismo clinicamente manifesto – ocorre em média na taxa de 5% ao ano. Chamam-se tireoidite atrófica os casos de evolução tardia da TH, com anticorpos positivos, sem bócio e com hipotireoidismo. Enquanto as chances de hipotireoidismo aumentam com o passar do tempo, a ocorrência de bócio diminui.

A administração de iodo exógeno (seja por aumento agudo da ingestão, seja pela exposição a substâncias contendo iodo, como contrastes radiológicos, xaropes antitussígenos e a amiodarona) pode desencadear hipotireoidismo

manifesto em pacientes com tireoidite subclínica, devido ao efeito de Wolff-Chaikoff.

O bócio surge paulatinamente em 75% dos pacientes, decorrente do efeito trófico do TSH no tecido folicular remanescente. Geralmente, o aspecto é de bócio difuso, porém, algumas vezes, pode ter um aspecto multinodular. Em 20-25% dos casos, não há bócio e a tireoide pode até mesmo estar reduzida de tamanho (forma atrófica). Os sinais e sintomas do hipotireoidismo passam a caracterizar o quadro clínico. Estes foram descritos detalhadamente no capítulo “Hipotireoidismo”.

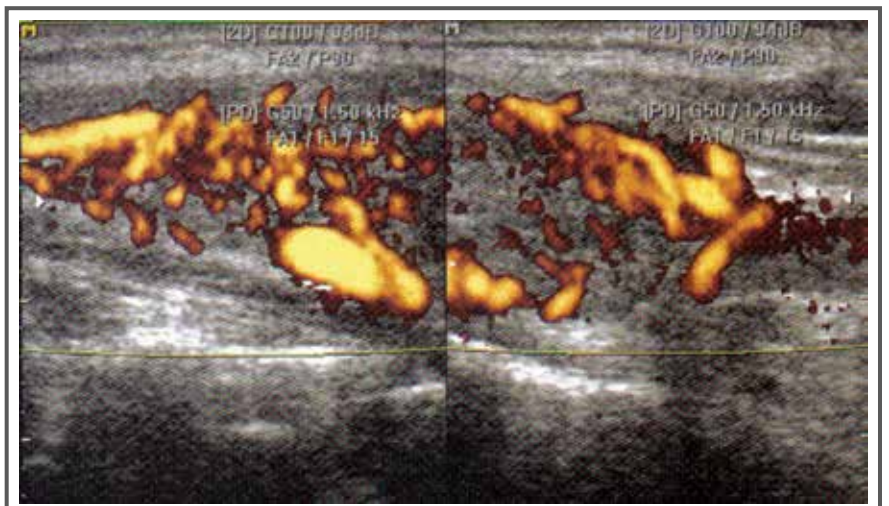


Fig. 2: *USG com Doppler da tireoide, demonstrando hiperfluxo difuso, encontrado em um caso de Hashitoxicose. Dessa forma, diante de um quadro semelhante, além de doença de Graves, deve-se pensar em tireoidite de Hashimoto com Hashitoxicose. Gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Euderson Kang Tourinho, do Serviço de Radiologia da UFRJ.*

*Não é infrequente a associação da tireoidite de Hashimoto com outras doenças autoimunes: vitiligo, anemia perniciosa, doença de Addison, diabetes mellitus tipo 1 etc. Merece destaque a associação com **doença celíaca**, condição encontrada em até 5% dos portadores de TH.*

Outras associações encontradas com a TH são: miocardite linfocítica, tireotropinoma (tumor hipofisário produtor de TSH), urticária crônica, acidose tubular renal, entre outras. Já está bem documentado que pacientes com síndrome de Down e síndrome de Turner possuem maior chance de apresentarem TH. Recentemente, o mesmo fato foi demonstrado em relação a mulheres com síndrome dos ovários policísticos.

A encefalopatia de Hashimoto é uma condição descrita recentemente na qual se encontram presentes altos títulos de anticorpos anti-TPO, apresentando boa resposta aos glicocorticoides. Entre os casos relatados, a idade média de apresentação foi de 44 anos. As manifestações encontradas incluem sinais semelhantes a um AVC, convulsões, psicose, aumento de proteínas no liquor e alterações no eletroencefalograma.

Está comprovado que a tireoidite de Hashimoto aumenta significativamente o risco de *linfoma de tireoide*. A suspeita do linfoma deve ser feita quando houver aumento súbito ou localizado do bócio e/ou sintomas compressivos.

DIAGNÓSTICO

É feito com base na associação de um quadro clínico compatível, ou seja, bócio e, na maioria

dos casos, hipotireoidismo, com o achado de níveis aumentados de *autoanticorpos tireoidianos*, especialmente o **anticorpo anti-TPO** (em títulos geralmente superiores a 1:1.600) e, em segundo lugar, o anticorpo antitireoglobulina. É importante perceber que a presença de hipotireoidismo *não é obrigatória* para o diagnóstico... Em casos duvidosos, por exemplo, bócio de aspecto nodular, pode ser necessária a biópsia tireoidiana para fechar o diagnóstico.



Fig. 3: Bócio em paciente com tireoidite de Hashimoto e hipotireoidismo subclínico.

O exame histopatológico revela a substituição do tecido folicular normal por um infiltrado linfocítico, inclusive com a formação de centros germinativos linfoides. Os folículos tireoidianos remanescentes são pequenos e atróficos, com pouco colóide no seu interior. As *células de Askanazy*, consideradas patognomônicas da doença, representam um estágio avançado de lesão das células foliculares. O exame citológico (PAAF) confirma o diagnóstico, embora não seja fundamental, exceto nos casos de dor local, crescimento rápido ou presença de nódulos, para investigar a possibilidade de neoplasia.

A cintigrafia da tireoide pode demonstrar captação normal, baixa ou elevada (dependendo da fase da doença), não tendo utilidade para o diagnóstico.

A USG pode demonstrar glândula aumentada de textura normal, com aspecto característico de hipocogenicidade ou presença de nódulos mal definidos. As alterações ultrassonográficas podem ocorrer antes das alterações bioquímicas.



Fig. 4: USG da tireoide, corte transversal. Imagem demonstrando confluência de áreas hipocóicas formando uma faixa hipocóica na glândula, estendendo-se do lobo direito, istmo até o lobo esquerdo. Gentilmente cedido pelo Prof. Dr. Euderson Kang Tourinho, do Serviço de Radiologia da UFRJ. C – Carótida, M – Músculo, T – Traqueia.

QUADRO DE CONCEITOS

Indicações de PAAF nos casos de tireoidite de Hashimoto:

- Dor local;
- Crescimento rápido;
- Presença de nódulos.

A concomitância de TH com carcinomas diferenciados da tireoide é comum, mas não parece haver relação causal entre eles. Neste contexto, parece que as neoplasias são menos agressivas e apresentam melhor prognóstico.

Um dado importante é que a TH representa a principal causa de resultados falso-positivos para neoplasias da tireoide à PAAF. Em alguns casos ainda, a imagem da TH ao PET/CT scan pode mimetizar a encontrada nos casos de carcinoma da tireoide.

T RATAMENTO

Não há tratamento específico para a tireoidite de Hashimoto. A conduta é a reposição adequada de hormônio tireoidiano *ad eternum*. Utiliza-se o L-T4, nas doses comentadas no capítulo “Hipotireoidismo”. O ajuste deve ser feito de acordo com o TSH e T4 livre séricos, objetivando-se níveis de TSH entre 0,5-2,0 $\mu\text{U/ml}$. Até 20% dos pacientes hipotireóides inicialmente recuperam a função tireoidiana no futuro, o que pode resultar da redução de anticorpos citotóxicos, mudança de anticorpos bloqueadores para anticorpos estimuladores do receptor de TSH ou outro mecanismo ainda não conhecido.

Os glicocorticoides podem ser indicados nos raros casos acompanhados de dor tireoidiana importante ou em casos de bócio de crescimento rápido causando sintomas compressivos. No entanto, devemos lembrar mais uma vez que, nesses casos, é preciso excluir outros diagnósticos, principalmente neoplasia. A cirurgia estaria indicada em casos de dor refratária aos medicamentos ou sintomas compressivos.

TIREOIDITE SUBAGUDA LINFOCÍTICA

Caracteriza-se pela instalação de uma tireoidite indolor, manifestando-se apenas com um período transitório de tireotoxicose, seguido de hipotireoidismo autolimitado. Pode ser considerada uma variante mais branda da tireoidite crônica autoimune, devido à semelhança quanto ao histopatológico e ao fato de cerca de 50% dos casos evoluírem mais tarde para a própria tireoidite de Hashimoto. Assemelha-se bastante à tireoidite pós-parto (ver adiante).

ETIOPATOGENIA

O fenômeno autoimune está presente na gênese deste tipo de tireoidite. Diferentemente da tireoidite de Hashimoto, é uma condição autolimita-

da. Anticorpos **anti-TPO** e antitireoglobulina estão positivos em cerca de **50%** dos casos no momento do diagnóstico, porém em títulos mais baixos que na tireoidite de Hashimoto e na tireoidite pós-parto. O histopatológico demonstra um infiltrado linfocítico difuso, qualitativamente semelhante à tireoidite de Hashimoto, contudo de menor intensidade e não associado a lesões degenerativas e fibróticas importantes.

QUADRO CLÍNICO

Pode ser descoberta ao acaso por exames de triagem, em pacientes com a forma subclínica ou, o que é mais comum, pode apresentar-se com um quadro de tireotoxicose clinicamente manifesta. O diagnóstico diferencial é com a doença de Graves.

A presença de oftalmopatia sugere Graves, mas sua ausência não afasta este diagnóstico. O caráter autolimitado da tireotoxicose inicial é o que caracteriza a doença. A elevação hormonal geralmente dura 2-8 semanas, seguindo-se frequentemente uma fase igualmente autolimitada de hipotireoidismo subclínico e, raramente, hipotireoidismo manifesto. O estado de eutireoidismo é alcançado após 2-4 meses em média.

A tireoide permanece com tamanho normal ou levemente aumentada. Os níveis séricos de tireoglobulina estão caracteristicamente elevados (como em toda tireoidite).

É importante observar-se a evolução laboratorial dos hormônios tireoidianos. Inicialmente, estão elevados, enquanto o TSH está baixo. Na segunda fase, os hormônios tornam-se cada vez mais baixos, chegando a valores inferiores à referência, porém o TSH ainda não se elevou para níveis superiores ao normal. Posteriormente se instala um quadro típico de hipotireoidismo primário (TSH elevado).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é suscitado nos casos de tireotoxicose, após o resultado do teste de captação do iodo-131 de 24h. Enquanto que, na doença de Graves, a captação está elevada (> 40%); na tireoidite, está caracteristicamente baixa (< 5%). O aumento da tireoglobulina sérica diferencia a doença da tireotoxicose factícia.

TRATAMENTO

Não há tratamento específico. A conduta é tratar os sintomas cardiovasculares e neuromusculares da tireotoxicose com betabloqueadores. O uso das tionamidas (inibidores da peroxidase) não está indicado, pois o problema não é de síntese, mas de liberação do hormônio estocado. Nos casos de hipotireoidismo manifesto na segunda fase, deve ser feita a reposição hormonal. O paciente deve ser acompanhado após a recuperação, devido ao risco de evoluir para tireoidite crônica e hipotireoidismo permanente.

TIREOIDITE DE QUERVAIN

É caracterizada por um quadro álgico na região cervical anterior, associada ou não à tireotoxicose transitória. É denominada também de *tireoidite subaguda dolorosa*, *tireoidite de células gigantes* ou *tireoidite granulomatosa*. Acomete o sexo feminino em maior proporção (3:1 a 5:1).

ETIOPATOGENIA

A tireoidite subaguda granulomatosa é uma doença reativa pós-viral. Uma infecção prévia por determinados vírus (Cocksackie, adenovírus, caxumba, sarampo, vírus sincicial respiratório) desencadeia, segundo a teoria mais aceita, uma reação imunológica a antígenos tireoidianos que possuem reação cruzada com os antígenos virais. A reação inflamatória resultante é do tipo granulomatosa, rica em macrófagos ativados, células gigantes de Langerhans e linfócitos CD4 em seu entorno.

QUADRO CLÍNICO

Cerca de 1-3 semanas após um quadro gripal, instala-se uma síndrome álgica tireoidiana. A dor é referida na região cervical anterior, garganta ou ouvidos (por irradiação pelas tubas auditivas) e pode ser muito intensa. A tireoide encontra-se leve a moderadamente aumentada em seus dois lobos e bastante dolorosa. Às vezes, o paciente não deixa que o médico palpe a tireoide devido à dor. É comum o mal-estar, mialgia e febre baixa. Em cerca de 50% dos casos, manifestase a tireotoxicose, de evolução sempre transitória. Tal como na tireoidite linfocítica, segue-se a fase do hipotireoidismo (geralmente subclínico), culminando no eutireoidismo após 1-3 meses. Pode haver recidiva do quadro clínico após alguns meses.

Nos exames laboratoriais, o mais característico é a elevação significativa do VHS, quase sempre > 50 mm/h e, às vezes, > 100 mm/h. Pode haver uma anemia e/ou uma leucocitose transitória discreta.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico normalmente é clínico (exame físico e anamnese). Nos casos duvidosos, solicita-se um hemograma, VHS e hormônios tireoidianos. A diferenciação deve ser feita em relação a outras causas de dor cervical, como a tireoidite infecciosa e a hemorragia intranodular tireoidiana, que acometem a tireoide mais de forma unilateral. A ultrasonografia e a biópsia podem ser úteis para a confirmação diagnóstica. O achado histopatológico é típico, não devendo ser confundido com o granuloma caseoso da tuberculose tireóidea.

T R A T A M E N T O

Deve ser instituído prontamente com anti-inflamatórios não esteroidais ou aspirina. A ausência de melhora em 24-48h indica o uso de corticosteroides (prednisona, na dose de 40 mg/dia), levando a uma melhora importante do quadro clínico. Após o desaparecimento da dor e inflamação, deve-se suspender o corticoide paulatinamente em seis semanas.

OUTRAS TIREOIDITES

1- Tireoidite Pós-Parto

É uma tireoidite autoimune indolor subaguda que se manifesta dentro do primeiro ano após o parto. O quadro clínico é semelhante ao da tireoidite subaguda linfocítica, ou seja, geralmente cursando com uma fase tireotóxica seguida de hipotireoidismo e eutireoidismo, em um período de 1-4 meses. Contando com os casos de curso subclínico, a incidência é alta: 3-16% das gestações (maior em pacientes com doenças autoimunes prévias, como o DM 1). A época de aparecimento mais comum é do 2º ao 4º mês pós-parto. A doença, tal como a tireoidite subaguda linfocítica, é considerada uma variante da tireoidite de Hashimoto, estando relacionada a anticorpos anti-TPO positivos em 65-85% dos casos e a hipotireoidismo ou bócio persistente em 20-50% dos pacientes. A chance de recidiva no próximo puerpério é alta (70%). O tratamento deve ser feito com betabloqueadores, no caso dos sintomas de tireotoxicose, e com reposição hormonal, no caso dos sintomas de hipotireoidismo.

2- Tireoidite Infeciosa

Tireoidite Aguda Piogênica: é uma entidade incomum, caracterizada por um quadro algico agudo, geralmente unilobular, associado à febre alta, calafrios, e à presença de sinais de flogose e supuração do lobo afetado. A porta de entrada pode ser uma fístula tireoglossa, faríngea ou disseminação hematogênica. Os germes mais comumente isolados são *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. O diagnóstico microbiológico (Gram e cultura) deve ser buscado com a punção aspirativa guiada pela ultrassonografia. O tratamento deve ser com a drenagem cirúrgica do abscesso e antibioticoterapia.

Tireoidite Tuberculosa e Fúngica: são mais comuns em pacientes imunodeprimidos e manifestam-se de forma subaguda ou crônica, cursando com aumento bilateral da glândula e um quadro infeccioso. O diagnóstico é feito pelo aspirado ou pela biópsia (no caso da tuberculose). A tireoidite por *P. jiroveci* é um diagnóstico diferencial em pacientes com AIDS.

3- Tireoidite Actínica

A terapia com iodo radioativo para a doença de Graves pode levar a uma tireoidite manifestando-se com dor tireoidiana e exacerbação do hipertireoidismo nas primeiras semanas após a aplicação. A tendência posterior é a evolução para o hipotireoidismo.

4- Tireoidite Medicamentosa

Três drogas podem causar tireoidite: *alfainterferon* (usado no tratamento da hepatite viral B e C), *interleucina-2* (usada no tratamento de leucemias e outras neoplasias) e *amiodarona* (antiarrítmico). A amiodarona pode causar hipotireoidismo por outro mecanismo, no caso, o efeito de Wolff-Chaikoff pelo iodo da sua molécula (a amiodarona contém 35% de iodo) e pela inibição da conversão periférica de T4 em T3. A amiodarona pode causar hipertireoidismo manifesto em pacientes com doença de Graves ou nódulo autônomo subclínico.

5- Tireoidite Fibrosante de Riedel

É uma forma rara de tireoidite. Acomete mais indivíduos entre a quarta e sexta década de vida. É mais comum entre as mulheres. Apresenta como sinônimos: tireoidite esclerosante, tireoidite fibrótica, tireoidite fibrótica invasiva, tireoidite crônica produtiva e estroma de Riedel. Sua causa permanece desconhecida. Existe associação com fibrose das glândulas salivares, glândulas lacrimais, fibrose mediastinal e retroperitoneal, colangite esclerosante e pseudotumor de órbita. Um terço dos pacientes que foram seguidos a longo prazo desenvolveram alguma forma de fibrose extracervical. Faz parte do grupo das doenças fibrosantes idiopáticas, como a fibrose pulmonar, a fibrose mediastinal, retroperitoneal etc. A glândula encontra-se endurecida e infiltra os tecidos adjacentes, levando à disfagia (esôfago) e dispneia (traqueia). Na maioria das vezes, o paciente é eutireóideo e, em alguns casos, hipotireóideo. Em raros casos pode haver hipoparatiroidismo associado, que pode preceder a tireoidite de Riedel. O diagnóstico é confirmado pela biópsia (geralmente a céu aberto, pois a PAAF é de difícil execução dada a rigidez do tecido) e deve ser diferenciado de neoplasia e de outras doenças infiltrativas (ex.: amiloidose), principalmente devido à sua consistência (descrita como lenhosa), comum aos cânceres em geral. Anticorpos anti-tireoidianos podem ser encontrados em até 67% dos casos, não se sabendo ao certo seu papel nesta doença. O tratamento tem sido feito na atualidade com **tamoxifeno** (20 mg, via oral, 2x/dia), mantido por anos. Os respondedores costumam ter melhora parcial ou completa do quadro em 3-6 meses. Pacientes com dor ou sintomas compressivos podem tentar também o **glicocorticoide** por curtos períodos. O **rituximab** tem sido empregado nos casos refratários a essas duas medidas. A cirurgia deve ser indicada nos casos de comprometimento do esôfago ou da traqueia.

Tab. 1: Principais características das tireoidites.

	Dor	Sinais Flogísticos Locais	Sinais Sistêmicos	Alterações Hormonais	VHS	Leucograma	Cintilografia	USG/Doppler	Anticorpos
Supurativa Aguda	++++	Presentes	Febre, calafrio e sepsse	Tireotoxícosse	↑ ↑	Leucocitose com desvio	Normal com áreas frias	Áreas de abscesso	Positivos se doença preexistente
Tireoidite de Quervain	+++	Ausentes	Mal-estar, mialgia e febre baixa	Tireotoxícosse > hipotireoidismo > eutireoidismo	↑ ↑ ↑ ↑	Leucocitose	Diminuída	Aumento da vascularização (fugaz), seguido de avascularização	Negativo
Tireoidite de Riedel	Não	Ausentes	Ausente	Pode ocorrer hipotireoidismo	S/alt	Inespecífico	Pouco elucidativa	Pouco elucidativa	Positivos em 67%
Actínica	++ a +++	Ausentes	Febre baixa	Exacerbação da tireotoxícosse	S/alt	Inespecífico	Diminuída	Aumento da vascularização (fugaz), seguido de vascularização diminuída	Podem ser positivos
Subaguda Linfocítica e Pós-Parto	Não	Ausentes	Ausentes	Tireotoxícosse > hipotireoidismo > eutireoidismo	S/alt	Inespecífico	Diminuída	Aumento da vascularização (fugaz), seguido de vascularização diminuída	Podem ser positivos
Hashimoto	Não	Ausentes	Ausentes	Tireotoxícosse / hipotireoidismo	S/alt	Inespecífico	Pouco elucidativa	Ecotextura heterogênea, ecogenicidade reduzida, nódulos mal-definidos	Positivos

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.



Cap. 5

**CÂNCER DE TIROIDE
CONDUTA NOS NÓDULOS TIROIDIANOS**

CÂNCER DE TIREOIDE

INTRODUÇÃO

O **câncer de tireoide** representa < 1-3% das malignidades, acometendo cerca de 40 pessoas para cada um milhão de indivíduos. Entre **90-95%** dos casos são classificados como **tumores bem diferenciados**: *carcinoma papilífero* (principal), *carcinoma folicular* e *carcinoma de células de Hürthle*, este último uma variante do folicular. Todos têm origem na célula folicular.

Tab. 1: Os tumores malignos da tireoide.

TUMORES BEM DIFERENCIADOS
Papilífero Papilífero puro Papilífero-folicular misto Variante folicular do carcinoma papilífero Variante encapsulada
Carcinoma Folicular Minimamente invasivo, encapsulado Carcinoma folicular angioinvasivo
Carcinoma de células de Hürthle
TUMORES POUCO DIFERENCIADOS
Carcinoma medular Carcinoma anaplásico Carcinoma de células gigantes e fusiformes (<i>spindle</i>) Carcinoma de células pequenas
MISCELÂNEA
Linfoma Carcinoma de células escamosas Carcinoma microepidermoide Sarcoma Tumor metastático (câncer de rim)

A maior parte do restante é representada pelos **tumores pouco diferenciados**. Estes são: *carcinoma medular de tireoide*, cuja origem é a célula C parafolicular (secretora de calcitonina)

e *carcinoma anaplásico*, originário do epitélio folicular, muitas vezes a partir de um tumor bem diferenciado previamente existente.

Outra lesão neoplásica que será abordada – dada a sua importância – é o *linfoma de tireoide*. A **Tabela 1** apresenta uma classificação sucinta das principais neoplasias malignas tireoidianas.

ETIOLOGIA

1- Oncogênese

A transformação neoplásica do epitélio tireoidiano ocorre em células que sofreram alterações genéticas cumulativas, tanto em *proto-oncogenes* quanto em *genes supressores tumorais*. Hoje sabemos que certas mutações estão presentes, em combinações variadas, na grande maioria dos casos! Observe a **Tabela 2** a seguir, que lista as principais alterações.

2- Fatores de Risco

Os fatores de risco para câncer de tireoide são condições associadas a uma chance maior de se adquirir as já referidas mutações genéticas. Os mais importantes, segundo a literatura recente, estão listados na **Tabela 3**.

Independente da presença dos fatores de risco citados, certas características clínicas aumentam a probabilidade pré-teste de um nódulo tireoidiano ser maligno: (1) *crescimento rápido*, (2) *fixação aos tecidos adjacentes*, (3) *surgimento de rouquidão e/ou* (4) *adenomegalia ipsilateral...* Em casos de **nódulo tireoidiano + diarreia**, devemos suspeitar de carcinoma medular de tireoide (ver adiante).

Tab. 2: Principais genes envolvidos no Ca de tireoide.

RET Met c-erb-2 TRK	Receptores de superfície celular (família das <i>tirosinaquinases</i>).	- Proto-oncogenes. - Mutações ativam a função tirosina-quinase de forma ininterrupta, culminando em proliferação celular descontrolada.
BRAF Ras (<i>N, H, K-Ras, dependendo do local onde ocorre a mutação pontual</i>)	Moléculas intracelulares de transdução do sinal (“segundos-mensageiros”).	- Proto-oncogenes. - Mutações resultam em estímulo constante à proliferação celular, independente da ativação de receptores de superfície celular.
p53 PAX8-PPAR gama (<i>proteína de fusão</i>)	Fatores de transcrição que inibem o crescimento celular.	- Genes supressores tumorais. - Sua <i>inativação</i> facilita a proliferação celular descontrolada.

Tab. 3: Fatores de risco bem estabelecidos para câncer de tireoide.

Papilífero	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Exposição à radiação ionizante</u> (principal): até os anos 60, a radioatividade era utilizada para tratar doenças infantis como <i>acne</i>, <i>amidalite</i> e <i>hipertrofia das adenoides</i>. Todavia, seu uso foi proscrito devido à nítida associação com câncer de tireoide na vida adulta... Outras formas de exposição também aumentam o risco, por exemplo: história de radioterapia (linfoma), vítimas de acidentes nucleares. Curiosamente, de todos os cânceres conhecidos, <i>aquele que possui maior associação com exposição à radiação ionizante é justamente o Ca papilífero da tireoide!!!</i> • <u>História familiar</u>: o risco chega a ser dez vezes mais alto em parentes de primeiro grau, particularmente em se tratando de certas “síndromes de câncer de tireoide hereditário” (ex.: <i>polipose adenomatosa familiar</i>, <i>síndrome de Cowden</i>, entre outras). <p>*É importante frisar que a história prévia de exposição à radiação ionizante aumenta o risco de multicentricidade do tumor.</p>
Folicular	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Deficiência de iodo</u>: a incidência de carcinoma folicular é maior em regiões geográficas onde ainda existe carência de iodo na dieta! A suplementação de iodo em algumas dessas áreas reduziu a ocorrência da doença... Acredita-se que o mecanismo seja o estímulo trófico por níveis constantemente elevados de TSH. • <u>Exposição à radiação ionizante</u>: aqui a importância deste fator é menor. A maioria dos cânceres de tireoide associados à radiação ionizante é do tipo <i>papilífero</i>. <p>**Curiosamente, as “síndromes de câncer de tireoide hereditário” NÃO se associam ao carcinoma folicular!</p>
Medular	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM 2A e 2B)</u>: trata-se de uma síndrome especial de “câncer de tireoide hereditário”, na qual se observa predominância do carcinoma medular – marco da síndrome – em associação a outros tumores endócrinos. • <u>Carcinoma medular de tireoide familiar (não NEM)</u>: neste caso, há história apenas de CMT, sem os comemorativos da síndrome de neoplasia endócrina múltipla. <p>***Nos casos de CMT <i>esporádico</i> (80%), o tumor tende a ser unilateral e isolado. Já nos casos de NEM-2 ou CMT familiar (20% restantes), o tumor tende a ser precoce (surgindo na infância), bilateral e multicêntrico. Estes últimos estão muito associados a mutações no gene RET...</p>
Anaplásico	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Antecedentes de neoplasia tireoidiana</u>: hoje sabemos que cerca de 20-30% dos carcinomas anaplásicos possuem história prévia ou atual de Ca de tireoide bem diferenciado! A aquisição de certas mutações genéticas adicionais (ex.: inativação do p53) parece promover a <i>desdiferenciação</i> da célula cancerígena, originando o clone “anaplásico”. Uma história de bócio multinodular também pode ser encontrada em até metade dos doentes, e configura fator de risco... A doença é muito mais comum em mulheres e idosos!
Linfoma	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Tireoidite de Hashimoto</u>: após alguns anos de doença, o risco de <i>linfoma de tireoide</i> chega a ser 60x maior que o da população geral! Cerca de 50% dos casos de linfoma de tireoide têm história prévia de Hashimoto... É o único fator de risco conhecido...

CARCINOMAS BEM DIFERENCIADOS

Os carcinomas bem diferenciados representam o tipo mais comum de câncer de tireoide (90-95%), sendo, de um modo geral, mais frequentes no sexo feminino. O termo *bem diferenciado* quer dizer que sua citoarquitetura é “parecida” com a do tecido normal.

Já vimos que os principais subtipos são os carcinomas papilífero, folicular e de células de Hürthle. No entanto, apesar de enquadradas num mesmo grupo, essas neoplasias possuem aspectos morfológicos distintos e apresentam diferentes modos de disseminação... O tumor papilífero, por exemplo, inicialmente se dissemina através do sistema linfático, enquanto o folicular é mais “angioinvasivo”, gerando metástases precocemente. O carcinoma de células de Hürthle, variante do folicular, é ainda mais agressivo...

1- Carcinoma Papilífero

É o tumor maligno mais comum da tireoide, especialmente em crianças (onde constitui até 80% dos casos). Predomina no sexo feminino (2:1), com idade média de apresentação entre 20-40 anos (ou 30-50 anos, segundo algumas fontes). O prognóstico é excelente, e a maioria dos pacientes não morre da doença... Todavia, é importante salientar que existem (raros) subtipos mais agressivos, como o carcinoma de células altas (*tall cells*), típico do paciente idoso.

Patologia. As principais características citológicas são: núcleos aumentados, que podem ter aspecto fissurado lembrando “grãos de café”; cromatina hipodensa, semelhante a “vidro fosco”; corpúsculos de inclusão intranucleares; e os famosos *corpos de psamoma*, que são grupamentos de células calcificadas (acredita-se que sua origem sejam papilas que so-

freram necrose). Tais alterações permitem que o carcinoma papilífero seja diagnosticado através da Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF). Já na histopatologia (biópsia), o tecido neoplásico comumente se organiza em “papilas” (evaginações com uma ou duas camadas celulares), daí o nome do tumor...

O carcinoma papilífero geralmente não é encapsulado, apresenta crescimento lento e na maioria dos casos invade linfonodos regionais. Essa invasão não indica pior prognóstico, e pode ser observada até mesmo em tumores com < 1 cm de diâmetro (os chamados *microcarcinomas*). A frequência de envolvimento nodal tende a ser maior em crianças.

Metástases à distância ocorrem somente em 2 a 10% dos casos, sendo o **pulmão** o órgão mais afetado (70%), seguido pelo **osso** (20%) e **SNC** (10%). As metástases pulmonares podem aparecer como um infiltrado nodular bilateral difuso, assintomático, que pode perdurar por anos (fazendo diagnóstico diferencial com sarcoidose).

Manifestações Clínicas. A apresentação varia na dependência do estágio tumoral. Geralmente o indivíduo se encontra eutireoideo, com uma massa de crescimento lento, não dolorosa, em topografia de tireoide. A presença de linfonodo palpável nesse contexto é bastante sugestiva de carcinoma papilífero! Em casos avançados surgem sintomas compressivos locais como *disfagia* e *rouquidão* (esta última pelo comprometimento do nervo laríngeo recorrente)...

Diagnóstico. Todo nódulo tireoideo palpável deve ser avaliado por *Ultrassonografia* (USG). Este método, além de determinar se o nódulo é cístico ou sólido, detecta doença multicêntrica e avalia os linfonodos regionais. Até 70% dos carcinomas papilíferos são multicêntricos, e grande parte deles cursa com envolvimento linfático... O emprego do Doppler na USG pode fornecer informações valiosas, como a existência de vascularização central do nódulo e altos índices de resistividade, ambos sinais sugestivos de câncer! O próximo passo é a *Punção Aspirativa por Agulha Fina* (PAAF), que, contudo, analisa apenas a citologia... Mas, como vimos, no caso do carcinoma papilífero a PAAF é suficiente para confirmar o diagnóstico!

Exames de imagem como TC e RNM só costumam ser indicados para complementar a avaliação de pacientes com doença extensa (ex.: visualização de linfonodos mais profundos; bócio subesternal). Na suspeita de invasão de estruturas contíguas podemos lançar mão da laringoscopia... Adenomegalias palpáveis também podem ser submetidas à PAAF, com o intuito de confirmar a presença de tecido neoplásico no pré-operatório.

Estratificação do Risco. Certas características clínicas e patológicas são capazes de predizer um maior risco de recidiva e mortalidade nos tumores de tireoide bem diferenciados. Tais fatores têm sido agrupados em sistemas prognósticos, cuja finalidade é modificar o tratamento em função do risco! Estude atentamente a **Tabela 4**. De maneira isolada, o fator mais importante parece ser a IDADE no momento da apresentação.

Descrevemos na tabela anterior as variáveis dos dois principais sistemas: os escores **AMES** e **AGES**. O primeiro consiste em: *Age, Metastasis, Extension e Size of the tumor*. No segundo, em vez de “*Metastasis*” temos “*Grade*”... O *sexo* também é uma variável significativa, sendo o comportamento biológico mais favorável em mulheres.

Tratamento. O manejo dos tumores bem diferenciados é fundamentalmente **CIRÚRGICO**. Lesões que possuem diâmetro ≥ 1 cm ou, independente do tamanho, apresentam **extensão extratireoideana, metástases** ou se associam a **exposição prévia à radiação**, devem ser tratadas com tireoidectomia total. Algumas fontes também afirmam que todos os pacientes com **< 15 anos** de idade devem ser submetidos à tireoidectomia total! *Qual é o motivo de tanta “agressividade”?* Estatisticamente, constata-se um elevado risco multicentricidade nesses casos e, por conseguinte, recidiva, caso haja algum tecido tireoideo remanescente... Além do mais, a ressecção completa do parênquima facilita a aplicação da radioiodoterapia adjuvante (pós-operatória) – ver abaixo.

Para os **microcarcinomas** (tumores < 1 cm) sem os fatores acima listados, uma **lobectomia com istmectomia (FIGURA 1)**, isto é, uma tireoidectomia parcial, passa a ser o procedimento de escolha! A sobrevida desses doentes após 30 anos de acompanhamento se aproxima a 100%.

Tab. 4: Estratificação prognóstica do câncer bem diferenciado da tireoide.

	BAIXO RISCO	ALTO RISCO
Idade	< 40 anos	> 40 anos
Sexo	Feminino	Masculino
Extensão	Tumor confinado à tireoide, sem extensão capsular ou extracapsular	Extensão extratireoideana Invasão capsular
Metástase	Ausência de metástase	Metástase regional ou à distância
Tamanho	< 2 cm	> 4 cm
Grau histológico	Bem diferenciado	Pouco diferenciado

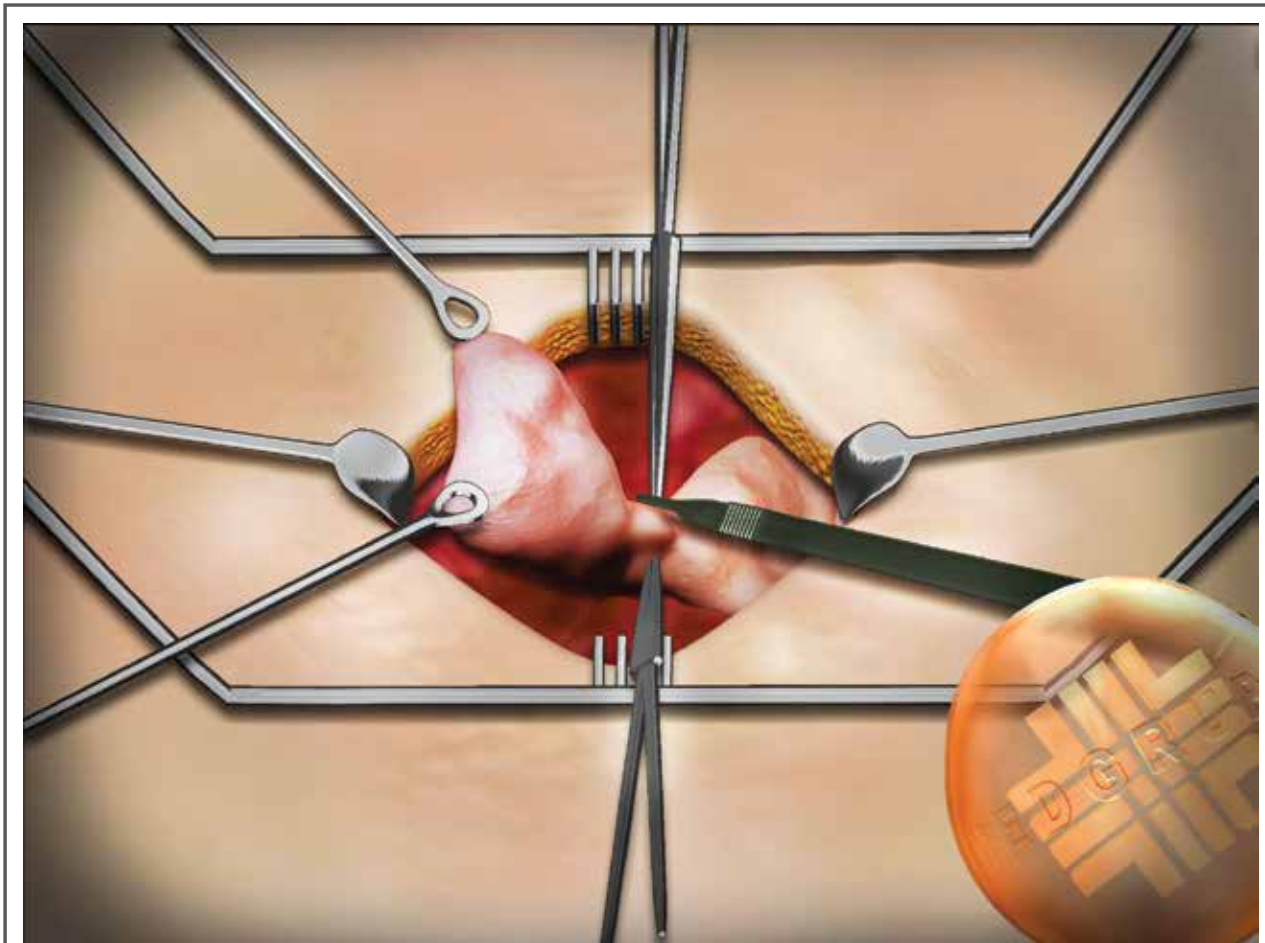


Fig. 1: Tiroidectomia parcial (lobectomia com istmectomia).

Tab. 5: Estadiamento TNM do câncer de tireoide.

Estadiamento TNM do câncer de tireoide		
T1: tumor ≤ 2 cm e restrito à tireoide.		
T1a = tumor < 1 cm; T1b = tumor 1-2 cm.		
T2: tumor com 2-4 cm restrito à tireoide.		
T3: tumor > 4 cm restrito à tireoide, ou qualquer tamanho com invasão extratireoidiana mínima.		
T4a: invasão do subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente.		
T4b: invasão da fáscia pré-vertebral ou envolvimento da carótida ou vasos mediastinais.		
Obs.: TODOS OS CARCINOMAS ANAPLÁSICOS SÃO CONSIDERADOS TUMORES T4!		
T4a = carcinoma anaplásico restrito à tireoide.		
T4b = carcinoma anaplásico com extensão extratireoidiana.		
N0: sem metástases linfonodais.		
N1a: metástases para linfonodos pré e para-traqueais.		
N1b: metástases cervicais (unilaterais ou bilaterais), retrofaríngeas ou em mediastino superior.		
M0: ausência de metástases à distância.		
M1: metástases à distância.		
Estágio	Idade < 45 anos	Idade > 45 anos
Estágio I	T1-4 N0-1 M0	T1 N0 M0
Estágio II	T1-4 N0-1 M1	T2 N0 M0
Estágio III	—	T3 N0 M0 T1-3 N1a M0
Estágio IVA	—	T4a N0 M0 T4a N1a M0 T1-4a N1b M0
Estágio IVB	—	T4b N0-1 M0
Estágio IVC	—	T1-4 N0-1 M1

A **dissecção linfonodal** NÃO costuma ser empregada de maneira “profilática” (exceção é feita aos casos com tumores muito grandes)... Recomenda-se realizá-la somente na presença de adenomalias palpáveis ao exame físico, ou detectáveis por métodos de imagem. O procedimento indicado é a *dissecção cervical radical modificada*, em que se ressecam os

linfonodos das cadeias envolvidas preservando o esternocleidomastoideo e o nervo acessório.

O **estadiamento** estará completo somente após o ato operatório. A cirurgia fornece dados que permitem refinar a estimativa do prognóstico, orientando quanto à necessidade de terapias adjuvantes (ablação com radioiodoterapia, terapia supressiva com levotiroxina). A partir deste momento, podemos definir o *TNM do câncer de tireoide* (**Tabela 5**), que deve ser analisado em conjunto com os demais sistemas já descritos (AMES/AGES).

CONDUTA NOS PORTADORES DE CÂNCER DE TIREOIDE BEM DIFERENCIADO SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL

Radioablação com ¹³¹I: tem como finalidade destruir o parênquima remanescente. Suas indicações abrangem praticamente TODOS os casos encontrados na prática:

Metástases à distância, envolvimento linfonodal, tumores > 4 cm, doença extratireoidiana e pacientes com outros critérios de “alto risco”, mesmo que o tumor tenha entre 1-4 cm.

Só não é necessário fazer a radioablação em tumores com < 1 cm que não apresentam nenhum fator de alto risco, mesmo que hajam múltiplas lesões (todas < 1 cm)! A dose recomendada varia... Na presença de doença residual (ex.: metástases à distância, impossibilidade de ressecção completa) assim como em subtipos histológicos mais agressivos (ex.: *tall cells*), a dose é de **100-200 mCi**; quando não há evidência de doença residual, a dose pode ser de **30-100 mCi**. A principal complicação da radioablação com ¹³¹I é a **sialoadenite** (inflamação das glândulas salivares).

Terapia supressiva com levotiroxina: o uso da levotiroxina faz parte do arsenal terapêutico, não só para repor hormônio no pós-operatório, mas, principalmente, para *suprimir o TSH*, uma vez que as células tumorais são

responsivas a este hormônio! Os níveis devem ficar **abaixo de 0,1 mU/L** (n= 0,5-5 mU/L). Pacientes de baixo risco podem ser mantidos com TSH entre 0,1 e 0,5 mU/L e, após 5-10 anos sem indícios de recidiva, pode-se permitir o retorno do TSH à faixa normal...

Protocolo pós-tireoidectomia total: para o sucesso da radioablação é necessário que o TSH esteja elevado (> 30 mU/L), a fim de estimular as células tumorais a captar o iodo radioativo... Isto pode ser obtido de três formas diferentes: (1) deixando o paciente sem reposição de levotiroxina por 3-4 semanas; (2) iniciando tratamento com T3 isolado (liotironina), na dose de 50-100 mcg/dia por 4 semanas, suspendendo a medicação 2 semanas antes (o uso de T3 isolado faz o T4 desaparecer da circulação). Devido à meia-vida extremamente curta do T3 (cerca de 24h – a meia-vida do T4 é de 1 semana), logo após sua suspensão os níveis hormonais se depletam e ocorre um rápido aumento do TSH); ou (3) utilizando TSH recombinante (rhTSH), que parece ser a melhor estratégia para indivíduos com comorbidades que têm grande potencial de piora no estado de hipotireoidismo (ex: doenças cardiovasculares, IRC, depressão etc). Se utilizarmos o TSH recombinante, não haverá necessidade de suspender a reposição de levotiroxina! Tal estratégia também deve ser aventada nos casos em que o TSH endógeno não se eleva de forma satisfatória...

Em certas situações (ex.: incerteza quanto à magnitude do tecido tireoideano remanescente), antes da radioablação pode ser necessário realizar uma cintilografia diagnóstica... Caso haja muita captação (isto é, sobrou “muita tireoide”) é preferível reoperar antes da radioablação... Ressalte-se que quando tal exame for indicado, este deverá ser feito com ¹²³I, uma vez que tal isótopo possui meia-vida inferior. Se o exame for realizado com ¹³¹I existe risco das células tumorais se sobrecarregarem, mesmo com a dose de iodo relativamente baixa do exame, o que as impedirá de absorver a dose ablativa subsequente!

Pelo mesmo motivo exposto acima, é necessário uma dieta com restrição de iodo por 7-10 dias antes do tratamento com radioiodo...

Uma **cintilografia de corpo inteiro (PCI)** deverá ser realizada 2-10 dias após o tratamento. Aproveita-se a própria dose administrada – ainda circulante – como “contraste”... Na prática, chamamos este exame de “PCI pós-dose”. Ele pode revelar a existência de tecido tireoideano remanescente e/ou metástases que não foram detectadas na avaliação inicial. Entretanto, como já realizamos o tratamento, deve-se esperar um certo tempo para repetir o exame e avaliar se houve resposta ou não... Desse modo, solicitaremos uma nova PCI por volta de seis meses após a PCI pós-dose! A presença de captação extratireoideana nessa nova PCI indica investigação adicional com exames de imagem voltados à pesquisa de metástases (ex.: TC

de tórax). Um novo tratamento radioablativo deve então ser realizado!

Imediatamente antes da ablação, enquanto o doente apresenta TSH elevado, a **tireoglobulina** deve ser dosada (*tireoglobulina estimulada*). Além de se correlacionar com a presença de metástases e com o resultado da PCI pós-dose, tal exame é considerado um fator prognóstico independente.

Acompanhamento pós-operatório: a **ultrassonografia cervical** deve ser feita a cada 6 meses. Se surgirem linfonodos suspeitos (> 5-8 mm) estes deverão ser puncionados para avaliação citológica e pesquisa de tireoglobulina...

A **tireoglobulina** sérica também deve ser mensurada a cada seis meses. Ela tem que permanecer negativa (< 1-2 ng/ml), dada a ausência da glândula! *Valores positivos indicam RECIDIVA*. Neste contexto, uma nova PCI deverá ser realizada, e uma nova radioablação precisará ser feita... Existe um ponto importante: até **25% dos pacientes** apresentam anticorpos antitireoglobulina, o que compromete a dosagem da tireoglobulina sérica, que poderá vir falsamente negativa... Por tal motivo, é obrigatório solicitar a dosagem do anticorpo antitireoglobulina juntamente com a tireoglobulina!!!

Os pacientes de baixo risco submetidos à tireoidectomia parcial devem ser acompanhados com Tg e ultrassonografia a cada 6 meses. Apesar de não haver valores específicos de *cut-off* para tireoglobulina nesses casos, a presença de níveis crescentes levanta a hipótese de recidiva tumoral.

QUADRO DE CONCEITOS I

O câncer mais comum da tireoide é o *carcinoma papilífero*, que predomina em mulheres entre 20-40 anos de idade.

Seu principal fator de risco é a *história de irradiação cervical*.

O tumor apresenta *disseminação linfática* > hematogênica.

A *PAAF* é capaz de confirmar o diagnóstico.

O tratamento se baseia na cirurgia (*tireoidectomia total na maioria dos casos*), seguida de radioablação com ¹³¹I e terapia supressiva com levotiroxina.

2- Carcinoma Folicular

Responde por cerca de **10-15%** dos cânceres de tireoide (segundo mais comum), também predominando no sexo feminino, especialmente em áreas deficientes de iodo. Os pacientes costumam ser um pouco mais velhos que os portadores de carcinoma papilífero, com idade entre 40-60 anos.

Patologia. Ao contrário do carcinoma papilífero, o folicular **NÃO PODE** ter o diagnósti-

co confirmado através da PAAF! As alterações citológicas do *carcinoma* folicular (maligno) são virtualmente idênticas às do *adenoma* folicular (benigno)... Por tal motivo, o laudo da PAAF se refere apenas a um “tumor folicular” (inconclusivo)! Apenas uma análise cuidadosa da peça cirúrgica (histopatologia) é capaz de definir se existem ou não indícios de malignidade, como **invasão vascular e/ou da cápsula tumoral**... O folicular se dissemina preferencialmente pela via hematogênica, enviando metástases ósseas, pulmonares e hepáticas de maneira precoce (cerca de 33%). A via linfática é mais rara, sendo o acometimento nodal observado numa minoria dos casos (< 10%).

O carcinoma folicular ainda pode ser classificado em dois subtipos, de acordo com o comportamento biológico verificado na histopatologia: (1) minimamente invasivo – invasão microscópica da cápsula; (2) altamente invasivo ou angioinvasivo – atravessa a cápsula e penetra nos vasos sanguíneos...

Manifestações Clínicas e Diagnóstico.

Em geral, temos um nódulo tireoidiano solitário e indolor (a multicentricidade é infrequente no Ca folicular)... Como em todos os nódulos tireoidianos, após a realização de ultrassonografia indica-se a PAAF. No entanto, ao contrário do Ca papilífero (como vimos) o diagnóstico de carcinoma folicular não pode ser confirmado pela citologia! Assim, diante de um “tumor folicular” é mandatório proceder à sua remoção cirúrgica, mesmo sabendo que na maioria das vezes será encontrado um *adenoma folicular* (tumor benigno)... Vale lembrar que neste caso é INCOMUM o achado de adenomegalias metastáticas!

Não é só a citologia (PAAF) que não consegue estabelecer o diagnóstico de câncer folicular – a BIÓPSIA DE CONGELAÇÃO (cujo resultado é dado durante o intraoperatório), também não é capaz de definir a presença de sinais de malignidade (invasão de cápsula e/ou angioinvasão)! Aprenda o conceito certo: o diagnóstico de Ca folicular só pode ser confirmado pela análise histopatológica convencional...

Tratamento. A chance de um “tumor folicular” representar CÂNCER é diretamente proporcional ao tamanho da lesão! Por tal motivo, o tipo de cirurgia a ser inicialmente realizado varia em função do tamanho do nódulo. Para **lesões unilobares ≤ 2 cm** (alguns autores consideram ≤ 4 cm), indicamos, a princípio, a tireoidectomia

parcial (lobectomia + istmectomia), pois a chance de benignidade é maior neste contexto!!! Caso o histopatológico confirme se tratar de *adenoma* (benigno), nenhum procedimento adicional é necessário. Mas se, por ventura, o histopatológico demonstrar malignidade, a conduta consistirá numa nova cirurgia para totalização da tireoidectomia, seguida de radioablação com iodo e supressão do TSH com levotiroxina (exatamente como já descrito para o Ca papilífero). Nas **lesões > 2 cm** (> 4 cm para alguns) – a tireoidectomia inicial deve ser a total, e nos casos confirmados de câncer se indica radioablação + supressão do TSH com levotiroxina!!! A ressecção de linfonodos só deverá ser realizada se houver comprometimento evidente dos mesmos (pela clínica ou exames de imagem).

O seguimento dos pacientes submetidos à tireoidectomia total é semelhante ao descrito para portadores de carcinoma papilífero, ou seja, o *follow-up* é o mesmo em todos os casos de câncer de tireoide bem diferenciado! Observe a **Tabela 6**.

3- Carcinoma de Células de Hürthle

As células de Hürthle são derivadas do epitélio folicular e têm como característica seu grande tamanho e citoplasma eosinofílico e granular. O carcinoma de células de Hürthle é considerado uma variedade menos diferenciada e mais agressiva do carcinoma de células foliculares, que afeta uma população mais idosa (o tumor é incomum em crianças). O que o define, na prática, é uma abundância de *células oxífilicas*, também chamadas de **oncócitos**.

QUADRO DE CONCEITOS II

O carcinoma folicular é o segundo tumor mais comum da tireoide.

O tumor acomete mulheres mais velhas (50 anos).

O tumor é mais comum em áreas deficientes de iodo.

O tumor apresenta disseminação hematogênica > linfática.

O carcinoma das células de Hürthle é uma variedade mais agressiva do carcinoma folicular.

A PAAF não é capaz de diagnosticar o tumor.

Ao contrário do carcinoma folicular bem diferenciado, este tumor não capta ¹³¹I, é algumas vezes bilateral e múltiplo e envia metástases com frequência para linfonodos regionais. O tratamento para a forma maligna consiste em tireoidectomia total acompanhada de dissecação

Tab. 6	Tumor folicular ≤ 2 cm*	Tumor folicular > 2 cm*
Cirurgia indicada	Lobectomia + istmectomia	Tireoidectomia total
Histopatológico confirmando benignidade	Nenhum procedimento adicional necessário	Nenhum procedimento adicional necessário
Histopatológico confirmando carcinoma folicular	- Reoperar (totalizar tireoidectomia) + radioablação + terapia supressiva com levotiroxina	Radioablação + terapia supressiva com levotiroxina

* Alguns autores consideram 4 cm como ponto de corte.

cervical central ipsilateral. Em casos de adenoma (benigno) de células de Hürthle, aconselhamos a lobectomia ipsilateral e istmectomia.

CARCINOMA MEDULAR DA TIREOIDE (CMT)

O CMT representa de 5 a 10% dos tumores malignos da tireoide, tendo origem a partir de células *parafoliculares* ou *células C*, produtoras de **calcitonina**, um hormônio envolvido no metabolismo do cálcio (a calcitonina diminui a reabsorção tubular de cálcio e inibe a reabsorção óssea pelos osteoclastos. A calcitonina apresenta um importante papel na regulação do cálcio em outros animais; no homem seu papel é incerto). Este tumor se apresenta em 80% dos casos em sua forma esporádica, mais comum em indivíduos entre quinta e sexta décadas, sendo geralmente unilateral. Tanto a forma esporádica quanto a familiar se associam fortemente às mutações no proto-oncogene **RET**.

Aproximadamente 20% dos casos são familiares, sendo encontrado nas síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla (NEM) tipos 2A e 2B e, menos comumente, em uma forma familiar isolada de CMT.

O câncer associado à NEM geralmente é bilateral, multicêntrico, e em algumas peças histológicas, pode apresentar material amiloide.

As células do CMT possuem uma atividade biossintética exagerada, podendo produzir serotonina, prostaglandinas e corticotrofina (ACTH). Entretanto o seu principal produto é a calcitonina, que se encontra elevada no plasma, funcionando como triagem pré-operatória e para avaliar recidiva no pós-operatório.

1- Manifestações Clínicas

Os pacientes com CMT esporádico podem se apresentar com uma massa palpável. A doença localmente avançada pode levar à rouquidão, disfagia e sinais de comprometimento respiratório.

A diarreia se encontra presente em cerca de 30% dos casos, sendo ocasionada por uma maior secreção jejunal de água e eletrólitos induzida pela calcitonina.

A hipertensão é encontrada em casos associados à NEM devido à presença do feocromocitoma (bilaterais, ocorrendo na segunda e terceira décadas); hipercalcemia e cálculos renais são decorrentes do hiperparatireoidismo que pode estar presente (NEM 2A). A radiografia da região cervical pode revelar imagens esparsas de hipotransparência que correspondem à degeneração calcífica que este tumor pode sofrer. As mesmas imagens calcificadas podem ser encontradas em linfonodos mediastinais metastáticos.

2- Patologia

O tumor tem origem nas células C ou parafoliculares da tireoide e produz CEA, histamina e calcitonina. Ocorre invasão local, linfática e hematogênica, esta última em fases tardias, com pulmão, fígado e ossos acometidos.

3- Diagnóstico

A presença de uma massa cervical palpável associada a níveis elevados de calcitonina praticamente sela o diagnóstico. Este é confirmado através de punção com agulha fina do tumor. Uma história familiar detalhada é necessária devido à possibilidade do CMT estar associado à NEM.

A dosagem das catecolaminas na urina de 24 horas faz parte da avaliação inicial desses pacientes para afastarmos feocromocitoma. Caso diagnosticado, a remoção do feocromocitoma deve ser realizada antes da tireoidectomia. O cálcio sérico também deve ser medido de rotina a fim de pesquisarmos hiperparatireoidismo.

A pesquisa de mutações do RET deve ser oferecida a todos pacientes e familiares com história de CMT, hiperplasia de células C e NEM. Atualmente, alguns centros de diagnóstico já disponibilizam métodos de investigação para mutações no RET.

4- Tratamento

Tireoidectomia total é sempre indicada devido à multicentricidade do tumor. Geralmente é realizada a ressecção de linfonodos da cadeia central (bainha carotídea a traqueia) junto com os paratraqueais. Em pacientes com linfonodos cervicais clinicamente comprometidos é recomendado o esvaziamento cervical radical modificado. O CMT não é responsivo à radioterapia, ablação com radioiodo, ou terapia supressiva com hormônio tireoidiano.

No acompanhamento, recomenda-se a dosagem de calcitonina sérica e CEA seis meses após a cirurgia para detectar a presença de doença residual. Alguns pacientes podem apresentar níveis normais mesmo após a tireoidectomia e devem ser seguidos clinicamente. Valores de calcitonina superiores a 100 pg/ml devem ser avaliados para possível doença residual ressecável na região cervical ou para metástases à distância; nesses casos, deve ser solicitada ultrassonografia de alta resolução da região cervical. Valores de calcitonina maiores do que 1.000 pg/ml indicam geralmente metástase à distância, sendo o fígado o órgão mais acometido. Diferentemente do carcinoma papilífero, a presença de metástase para linfonodo no momento diagnóstico influencia de forma significativa o prognóstico e a mortalidade.

NEM 2A	Transmissão autossômica dominante	CMT (90%) + feocromocitoma (40 a 50%) + hiperparatireoidismo primário (10 a 35%).
NEM 2B	Transmissão autossômica dominante	CMT (> 90%) + feocromocitoma (40 a 50%) + hábito marfanoide (> 95%) + neuromas de mucosa (quase 100%).
CMT Familiar	Transmissão autossômica dominante	CMT (100%).

A tireoidectomia total profilática está indicada para todos os familiares com mutação confirmada do gene RET. Crianças com mutações da NEM 2B devem ser submetidas à tireoidectomia total profilática (em um centro especializado) assim que possível e no primeiro ano de vida. Crianças com mutações no códon 634 devem ser submetidas à tireoidectomia total profilática antes dos cinco anos de idade. As demais crianças, com outras mutações do RET deverão ser operadas por volta dos cinco anos de idade.

QUADRO DE CONCEITOS III

O carcinoma medular é o tumor das células parafoliculares (cél. C) produtoras de calcitonina.

O tumor está associado às NEM.

O tumor está associado a mutações no proto-oncogene RET.

O tratamento é cirúrgico. O tumor não responde a radioablação e terapia supressiva com levotiroxina.

CARCINOMA INDIFERENCIADO OU ANAPLÁSICO

É o tumor de maior agressividade, com poucos pacientes sobrevivendo além de seis meses. Apresenta incidência aumentada em áreas deficientes em iodo. É mais comum em pacientes idosos (acima dos 60 anos) e representa aproximadamente 1% das neoplasias tireoidianas.

A doença é extremamente invasiva, acometendo em poucos meses toda a tireoide e estruturas vizinhas, sendo quase sempre fatal independente da terapia empregada. Raros são os pacientes que sobrevivem além de um ano.

1- Patologia

O crescimento tumoral é extremamente rápido, com invasão de linfonodos e estruturas contíguas. A disseminação ocorre por via linfática e hematogênica, acometendo linfonodos cervicais, cérebro, pulmões e ossos. Acredita-se que em alguns casos os carcinomas anaplásicos se originam a partir de focos de *desdiferenciação* de tumores mais bem diferenciados, como os carcinomas papilífero e folicular, mas existem controvérsias a esse respeito.

Do ponto de vista histológico, o tumor exibe uma grande variedade de células: há células pequenas, grandes e com graus diferentes de diferenciação. O tumor pode ser dividido em três

subtipos de acordo com a população de células predominante: pequenas células, grandes células e escamosas. É comum o achado de células gigantes com invaginações citoplasmáticas e mutações do gene p53 são encontradas em 15% dos casos.

2- Diagnóstico Clínico e Laboratorial

Geralmente o tumor se apresenta em mulheres idosas. Há história de nódulo tireoidiano presente por algum período, que aumenta de volume e/ou torna-se doloroso. Disfagia, disfonia e dispneia podem estar presentes. A palpação, o tumor se encontra aderido a estruturas vizinhas e pode estar ulcerado. Áreas amolecidas representando necrose podem ser palpadas no meio da massa tumoral e simulam abscessos.

A punção aspirativa com agulha fina seguida de citologia é recomendada. Muitas vezes o emprego de imuno-histoquímica se torna necessária para o reconhecimento de tumores muito indiferenciados e, sobretudo, para distingui-los do CMT e do linfoma. Os antígenos pesquisados são a tireoglobulina (carcinoma anaplásico), antígeno linfocitário (linfoma) e calcitonina (CMT).

3- Tratamento

O tratamento não traz bons resultados. Uma vez confirmado o diagnóstico na punção aspirativa, a traqueostomia deve ser realizada para prevenir a asfixia por invasão traqueal. A tireoidectomia para a ressecção completa do tumor não é recomendada devido à invasão extensa de estruturas do pescoço que o tumor apresenta já ao diagnóstico. Após a realização da traqueostomia, a radioterapia hiperfracionada e a quimioterapia com doxorubicina devem ser empregadas. Em caso de resposta local, a traqueostomia pode ser retirada. Na maior parte dos casos o paciente vem a falecer de doença metastática disseminada.

LINFOMA

Os linfomas da tireoide são tumores raros, sendo na maioria não Hodgkin. É importante memorizarmos a associação com tireoidite de Hashimoto (aumenta a incidência em 40 vezes). O tipo mais comum é o linfoma B de grandes células. Linfomas MALT são relatados em 6-27% dos casos.

O tratamento destes tumores envolve a quimioterapia (esquema CHOP), radioterapia e tratamento cirúrgico, particularmente nos

casos de linfoma MALT, onde a cirurgia melhora os resultados obtidos com o tratamento quimioterápico.

COMPLICAÇÕES DA TIREOIDECTOMIA

Eis aí um tema constantemente cobrado em provas de residência... As complicações da tireoidectomia podem ser *anatômicas* e/ou *metabólicas*! Quanto mais extenso o procedimento, maior o risco. Assim, a cirurgia com maior chance de complicações é a tireoidectomia total com dissecação linfonodal. *Vejam as principais entidades, bem como as condutas que devem ser tomadas...*

• Lesão dos nervos laríngeos (superior e recorrente):

Lesões do *laríngeo superior* provocam discreta rouquidão, além de reduzirem a capacidade de modular o tom de voz. Para a maioria das pessoas isso não gera graves transtornos, mas para indivíduos que trabalham com a voz (ex.: locutores, professores, cantores) pode representar uma verdadeira desgraça! O diagnóstico é confirmado pela laringoscopia: a corda vocal ipsilateral mantém-se móvel...

Lesões permanentes do nervo *laríngeo recorrente* ocorrem em cerca de **1%** dos casos, mas lesões temporárias podem ser observadas em até **6%**!

Quando *unilaterais*, ocasionam paralisia de apenas uma das cordas vocais. Esta tende a ficar em posição paramediana, produzindo rouquidão e maior facilidade para a aspiração de saliva! A maioria dos pacientes se recupera ao longo do próximo ano, por retorno da função neural ou realinhamento espontâneo da corda vocal paralisada... Caso não haja melhora, deve-se avaliar a necessidade de **laringoplastia** (ex.: episódios recorrentes de aspiração e pneumonia).

O grande problema é quando a lesão for *bilateral*... Neste caso, o paciente pode desenvolver estridor e oclusão respiratória alta (por paralisia bilateral das cordas vocais) logo após a extubação no pós-operatório!!! A conduta deve ser a imediata **reintubação**, seguida de **traqueostomia**. Em tal contexto, raros são os pacientes que evoluem com recuperação espontânea, a maioria permanecendo traqueostomizada! Para melhorar a qualidade de vida destes podemos lançar mão de “cânulas fonadoras”, ou então realizar procedimentos como o *reimplante neural* e a *aritenoidectomia*. Existem dispositivos que monitorizam as cordas vocais durante a cirurgia (de modo a não pegar o anestesista desprevenido), porém, seu uso ainda não foi validado pela literatura...

• Hipoparatiroidismo:

É a complicação pós-operatória mais comum, ocorrendo de forma transitória em até **5-20%**, e de forma permanente em **< 2-3%** dos indivíduos submetidos à tireoidectomia total! A chance de *lesão* ou *ressecção inadvertida* das 4 paratireoides tende a ser maior nos casos de bócio maciço em que se observa grande

distorção da anatomia... O hipoparatiroidismo pós-cirúrgico leva à **hipocalcemia aguda**, que se manifesta clinicamente por irritabilidade neuromuscular (parestesia perioral e de extremidades, sinais de *Chvostek* e *Trousseau*, câibras, tetania, laringoespasma, broncoespasmo e convulsões) e alterações cardiovasculares (alargamento do intervalo QT e arritmias ventriculares malignas, hipotensão refratária à volume).

Se durante o ato operatório forem notados indícios de *lesão isquêmica das paratireoides* (desvascularização acidental), deve-se proceder ao **autotransplante do tecido paratireoideano**, através da criação de pequenas “bolsas” nos músculos esternocleidomastoideo e braquiorradial seguida da implantação de fragmentos de tecido glandular com cerca de 1 mm de diâmetro previamente banhados em solução salina gelada (cujo intuito é prolongar a sobrevivência das células isquêmicas). Tal medida é extremamente eficaz em evitar a hipocalcemia grave e definitiva no pós-operatório, pois as paratireoides são glândulas dotadas de enorme capacidade de “enxertia” tecidual!

O tratamento da hipocalcemia estabelecida deve ser feito do seguinte modo:

- **Paciente assintomático com cálcio sérico < 7,8 mg/dl ou com sintomas leves (ex.: apenas parestesia perioral e de extremidades):** utilizar somente a via oral – *carbonato de cálcio 500 mg de 6/6h + calcitriol 0,5 mcg de 12/12h, com desmame gradual ao longo das próximas 2-8 semanas.*

- **Paciente assintomático com cálcio sérico < 7,5 mg/dl ou com sintomas moderados (ex.: câibras):** utilizar as vias parenteral + oral ao mesmo tempo... Parenteral – *infusão IV contínua de 50 mg/h (50 ml/h) por 24-36h, ajustando a taxa de infusão para manter o cálcio sérico no limite inferior da normalidade.* Via oral – o mesmo descrito anteriormente.

Como preparar uma solução de reposição de cálcio? Veja...


Gluconato de cálcio a 10% (ampola de 10 ml) = 1 g de gluconato de cálcio = 90 mg de cálcio elementar. Misturar 110 ml (11 ampolas) em 890 ml de SG 5%, obtendo 1.000 ml de solução (~ 1 mg de cálcio elementar por ml). Obs.: não misturar o gluconato de cálcio com soluções que contenham bicarbonato ou fosfato, pois o cálcio precipitará.

- **Paciente com risco iminente de vida (ex.: tetania, laringoespasma, convulsões, QT alargado):** administrar uma ampola de gluconato de cálcio a 10% IV em 5-10min, seguindo-se reposição venosa + oral conforme citado anteriormente.

Pacientes que não conseguem manter a calcemia normal sem tratamento após **oito semanas** de pós-operatório devem ser considerados portadores de hipoparatiroidismo iatrogênico permanente! O diagnóstico pode ser confirmado neste momento pela demonstração de baixos níveis de *paratormônio* (PTH) no sangue.



SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Papadakis MA et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment*, 56th ed. New York: McGraw-Hill, 2017.
 2. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 3. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 4. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 6. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
-
- 

CONDUTA NOS NÓDULOS TIREOIDIANOS



Fig. 1: Punção aspirativa por agulha fina de um nódulo tireoidiano.

INTRODUÇÃO

Nódulos tireoidianos são extremamente comuns, sendo encontrados em até 5% das mulheres e 1% dos homens adultos (prevalência ainda mais alta em regiões deficientes em iodo). Em cerca de 85-95% das vezes representam lesões benignas (adenoma folicular, nódulo colóide ou cisto – ver **Tabela 1**), porém, eventualmente são neoplasias malignas (carcinomas, linfomas) ou mesmo metástases de tumores à distância.

Com o uso rotineiro da Ultrassonografia (US), nódulos impalpáveis ao exame físico (< 1 cm) passaram a ser detectados com grande frequência... Atualmente, cerca de 30% das US de tireoide detectam nódulos, mas somente 20% destes têm > 1 cm.

Tab. 1: Principais diagnósticos diferenciais do nódulo tireoidiano solitário.

Cisto (comum)

- Simples
- Misto cístico e sólido

Adenoma Tireoidiano (comum)

- Funcionante e autônomo (quente)
- Não funcionante ou hipofuncionante

Tireoidite

Carcinoma (o mais preocupante...)

- Primário da tireoide
- Metastático

Linfoma da Tireoide

Infecção

- Doença granulomatosa
- Abscesso

Nódulo Colóide

Anomalias de Desenvolvimento

- Higroma cístico
- Teratoma

Todo nódulo ≥ 1 cm merece investigação e acompanhamento, quer dizer, este é o ponto de corte habitualmente adotado para se indicar a PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina). Todavia, é importante ter em mente que nódulos < 1 cm, se apresentarem características

de alto risco (ex.: hipervascularização na US com Doppler, presença de fatores de risco como história de irradiação de cabeça e pescoço na infância), também devem ser investigados – ver adiante!

Outro detalhe importante: se um nódulo de tireoide for descoberto por acaso durante um PET-scan realizado por outros motivos (o nódulo apresenta hipercaptação da fluorodeoxiglicose, isto é, trata-se de nódulo *hipermetabólico*), a chance de se tratar de câncer aumenta sobremaneira (até metade serão malignos), devendo-se SEMPRE indicar a PAAF nesses casos.

DIAGNÓSTICO

1- Anamnese

Alguns fatores devem ser levados em conta quando analisamos um nódulo tireoidiano. A *idade* é uma consideração importante, uma vez que a malignidade é mais comumente encontrada em jovens (apesar de pior prognóstico no idoso). Embora os nódulos sejam mais frequentes em mulheres, a presença de malignidade é cerca de duas a três vezes mais comum em homens. Raramente a história familiar vai nos influenciar quanto à conduta a ser tomada. Exceções a esta regra incluem as raras síndromes associadas a câncer de tireoide – síndrome de Gardner, NEM 2A e 2B, doença de Cowden etc.

História de exposição à **irradiação** na infância e adolescência (> 50 cGy) é fator de risco importante para o surgimento de carcinoma papilífero.

2- Sintomas Locais e Exame Físico

A presença de dor e crescimento rápido pode significar tanto hemorragia no interior de um nódulo quanto malignidade. Rouquidão é um

sinal de alarme, pois fala a favor de neoplasia maligna comprometendo o nervo laríngeo recorrente. Um nódulo móvel à deglutição sugere a presença de adenoma, enquanto linfonodos cervicais e supraclaviculares aumentados de tamanho, principalmente se fixados à traqueia, nos fazem considerar a possibilidade de tumor maligno da glândula.

Um nódulo maligno pode apresentar textura firme, irregularidade de contorno, fixação a estruturas adjacentes e linfonodo cervical ipsilateral aumentado e palpável. Este último dado representa o achado clínico de maior confiabilidade para a presença de câncer.

3- Avaliação Não Invasiva

Exames Laboratoriais da Função Tireoidiana

A grande maioria dos pacientes com câncer encontra-se no estado eutireóideo. Entretanto, não podemos esquecer a associação de tireoidite de Hashimoto e linfomas. Devemos solicitar sempre o **TSH**, podendo também solicitar o T_4 livre e anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO). A dosagem de hormônios tireoidianos é, para a maioria dos autores, o passo inicial do algoritmo de investigação (FIGURA 2). A presença de hipertireoidismo, mesmo que subclínico (TSH baixo) indica uma cintilografia

tireoidiana, para avaliar a presença de um adenoma hiperfuncionante. Ainda não está estabelecido o papel da dosagem rotineira de calcitonina na avaliação do nódulo tireoidiano, mas podemos solicitar tal exame frente à suspeita de carcinoma medular (ex.: paciente com diarreia crônica ou presença de neoplasia endócrina múltipla).

Ultrassonografia (US)

É a técnica mais indicada para avaliarmos a presença de um nódulo tireoidiano quando o exame físico nos deixa em dúvida. Um bom aparelho é capaz de demonstrar lesões a partir de 3 mm, além de identificar a presença de cápsula, áreas císticas e tamanho dos lóbulos.

A US permite classificar os nódulos em sólidos, císticos e mistos (císticos e sólidos).

Os nódulos sólidos têm maior chance de serem malignos (10%) quando comparados aos puramente císticos (3%). As formações mistas revelam um maior potencial de malignidade quando comparadas às anteriores... Durante a US, os nódulos ditos isoecoicos são mais comumente benignos, enquanto as lesões malignas tendem a ser hipoeicoicas, com contornos imprecisos, podendo apresentar componente cístico e calcificação fina. Calcificações grosseiras em “casca de ovo” são indicadoras de benignidade.



Fig. 2: Investigação do nódulo tireoidiano.

Juntamente com a US podemos realizar o Doppler para avaliar a vascularização dos nódulos. Uma vascularização intranodular sugere nódulo maligno. A classificação de Chammas (**Tabela 2**) é recomendada na avaliação da vascularização de um nódulo. Observe agora a **Tabela 3**.

Tab. 2: Classificação de Chammas.

I – Ausência de vascularização
II – Vascularização periférica
III – Vascularização periférica maior ou igual à central
IV – Vascularização central maior que a periférica
V – Vascularização apenas central

Cintilografia Tireoidiana

A cintilografia era um método muito utilizado no passado para avaliação dos nódulos tireoidianos, entretanto não é mais obrigatória no algoritmo inicial de investigação de todos os nódulos, tendo valor apenas na presença de um TSH suprimido. Uma lesão hipercaptante (nódulo “quente”), quando comparada ao restante da glândula, fala a favor de benignidade (embora alguns autores considerem a presença de câncer em 1% desses nódulos). Por outro lado, os nódulos “frios” (não captantes) são malignos em **10%** dos casos. Um problema técnico é que a cintilografia não consegue imagens satisfatórias para nódulos < 1 cm.

4 - Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF)

É o melhor método para diferenciar nódulos benignos e malignos. A sensibilidade e a es-

pecificidade ultrapassam 90%. Na presença de bócio multinodular, indica-se a realização de PAAF nos quatro maiores nódulos. Idealmente, a PAAF deve ser sempre guiada por US, mesmo quando o nódulo é palpável, pois isso aumenta a acurácia diagnóstica.

É importante compreender que o material coletado pela PAAF permite apenas uma análise *citológica* (isto é, células “soltas” são visualizadas individualmente). Uma análise *histológica* (definição da arquitetura tecidual) requer a obtenção de um espécime cirúrgico...

O nódulo submetido à PAAF deve ser classificado conforme o sistema de **Bethesda** (**Tabela 4**).

Uma das grandes limitações da PAAF é sua incapacidade de definir se o tumor folicular (Bethesda 4) é maligno ou benigno... A citologia folicular pode representar tanto um adenoma (tumor benigno) quanto um carcinoma (tumor maligno) folicular. Hoje, já é possível realizar a pesquisa de mutações genéticas que indicam malignidade, porém, nem sempre esta metodologia estará disponível... Em tal circunstância, tradicionalmente, a conduta consiste em proceder à cirurgia (lobectomia). A presença de malignidade pode ser definida pela análise histológica, através da demonstração de: (1) *invasão da cápsula tumoral*; e/ou (2) *invasão de vasos* (sanguíneos e/ou linfáticos). Exceção pode ser feita ao encontro de células de Hürthle na PAAF de um tumor folicular: nesta situação, pode-se partir direto para a cirurgia, pois a chance de malignidade é grande...

Quais são as indicações de PAAF?

1. Nódulos de qualquer tamanho associados à linfadenopatia cervical suspeita;

Tab. 3: Principais características no US/Doppler nos nódulos benignos e malignos.

	Benigno	Maligno
Ecogenicidade	Lesão anecoica (cística ou espongiiforme) ou hiperecogênica	Lesão hipoeecogênica
Margens	Regulares	Irregulares
Calcificações	Calcificações grosseiras	Microcalcificações
Halo hipoeecogênico	Presente	Ausente
Vascularização	Chammas I-III	Chammas IV e V

Tab. 4

Classificação de Bethesda			
	<i>DEFINIÇÃO</i>	<i>RISCO</i>	<i>CONDUTA</i>
Bethesda 1	Não diagnóstico ou insatisfatório	Malignidade: 1-4%	Repetir PAAF
Bethesda 2	Benigno	Malignidade: ~ 2.5%	Seguimento clínico + US a cada 6-18 meses
Bethesda 3	Atipia de significado indeterminado (AUS)	Malignidade: ~ 14%	Repetir PAAF
Bethesda 4	Tumor folicular	Malignidade: ~ 25%	Análise genética ou cirurgia
Bethesda 5	Suspeito para malignidade	Malignidade: ~ 70%	Análise genética ou cirurgia
Bethesda 6	Nódulo maligno	Malignidade: 99%	Cirurgia

2. Nódulos > 0.5 cm com características sugestivas de malignidade na US;
3. Nódulos ≥ 1 cm, sólidos ou não sólidos com microcalcificações;
4. Nódulos mistos (cístico-sólidos) com ≥ 1.5 cm e características sugestivas de malignidade na US ou ≥ 2 cm independentemente das características na US;
5. Nódulos espongiiformes ≥ 2 cm.

Atenção: nódulos císticos “puros” não necessitam de PAAF, pois sempre são benignos. No entanto, a PAAF pode ser realizada nesses nódulos por motivos estéticos, para “esvaziar” o nódulo e/ou melhorar sintomas locais.

NÃO é preciso suspender anticoagulantes ou antiplaquetários a fim de realizar a PAAF!

Nódulos sem indicação de PAAF, ou que foram submetidos à PAAF e tiveram resultado benigno, devem ser acompanhados com US a cada

6-18 meses. Se houver crescimento acelerado (> 50% do volume ou > 20% em pelo menos duas dimensões, com um aumento mínimo de 2 mm do nódulo sólido ou componente sólido de um nódulo misto) uma nova PAAF deve ser realizada imediatamente.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
2. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
3. Townsend, CM et al. *Sabiston Textbook of Surgery*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
4. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.





Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
DA UNICAMP – SP**

1 – Paciente em sétimo dia de pós-operatório de tireoidectomia total, retorna a consulta ambulatorial referindo alteração de voz. A avaliação fonoaudiológica identificou dificuldade de emissão dos sons agudos. Esta complicação cirúrgica é decorrente de:

- a) Lesão de ramo externo do nervo laríngeo superior.
- b) Hipotireoidismo.
- c) Lesão do nervo laríngeo recorrente.
- d) Lesão de prega vocal secundária à intubação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO
SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

2 – Com relação aos tumores malignos da tireoide, assinale a alternativa INCORRETA:

- a) Os mais frequentes são os bem diferenciados.
- b) Os carcinomas medulares necessitam sempre da avaliação dos linfonodos cervicais.
- c) Os carcinomas foliculares disseminam-se preferencialmente por via linfática.
- d) Os carcinomas indiferenciados geralmente são diagnosticados em estágios avançados.
- e) O carcinoma papilífero subcentimétrico pode ser observado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO – RJ**

3 – Mulher, 42 anos, apresenta “incômodo na garganta” há alguns dias sem outros sintomas. Exame físico: aumento da glândula tireoide; superfície lisa; consistência elástica e indolor. Exames laboratoriais: dosagem hormonal encontra-se normal a não ser por um leve aumento do TSH. O diagnóstico mais provável e o exame a ser solicitado, a seguir, são:

- a) Câncer de tireoide e ultrassonografia da tireoide.
- b) Doença de Graves e cintilografia da tireoide.
- c) Tireoidite de Hashimoto e dosagem de anticorpos anti-tireoide.
- d) Deficiência de iodo e repetição das dosagens hormonais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO
RIO DE JANEIRO – RJ**

4 – A patologia tireoidiana associada a níveis altos de calcitonina é:

- a) Carcinoma medular.
- b) Tireoidite de Hashimoto.
- c) Carcinoma folicular.
- d) Tireoidite de Riedel.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ**

5 – Mulher de 27 anos tem doença de Graves mal controlada e múltiplos nódulos tireoidianos em lobo direito (o maior em polo inferior de 3,5 cm, cujo PAAF revelou ser um carcinoma papilífero). A paciente refere que já possui um nódulo em lobo inferior direito há cinco anos e nesse intervalo ele aumentou pouco de tamanho. O melhor tratamento para essa paciente é a realização de:

- a) Iodo radioativo.
- b) Tireoidectomia total.
- c) Lobectomia direito com istmectomia.
- d) Tireoidectomia subtotal com esvaziamento radical modificado no lado direito.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO – RJ**

6 – Uma paciente de 63 anos foi atendida com aumento da região cervical anterior; cansaço; sono excessivo; intolerância ao frio; constipação; alopecia e síndrome do túnel do carpo bilateral. O exame da pele poderá revelar os seguintes achados, EXCETO:

- a) Aumento da umidade.
- b) Coloração amarelada.
- c) Hiperqueratose.
- d) Palidez.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO – RJ**

7 – Com relação aos carcinomas da tireoide, é CORRETO afirmar que:

- a) O carcinoma de células de Hürthle se comporta mais agressivamente que os outros tumores bem diferenciados.
- b) As metástases para linfonodos regionais são mais comuns nos carcinomas foliculares que nos papilares.
- c) O tipo anaplásico, embora o mais agressivo destes tumores, é o que melhor resposta apresenta à quimioterapia complementar pós-operatória.
- d) A variante folicular do carcinoma papilar se comporta clinicamente como carcinoma folicular.
- e) O carcinoma medular geralmente é um tumor neuroendócrino de crescimento rápido, cuja recidiva após ressecção cirúrgica pode rastreada pela dosagem periódica de tireoglobulina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE****RIO DE JANEIRO - RJ**

8 - Em um paciente em coma mixedematoso, verifica-se redução de algumas funções e componentes fisiológicos, com EXCEÇÃO de:

- a) Reserva adrenal. c) Sódio corporal total.
b) Absorção intestinal. d) Temperatura corporal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE****TAUBATÉ - SP**

9 - Homem, 59 anos, branco, procura ambulatório com queixas de palpitações, tremores, polifagia e emagrecimento. O quadro teve início há 30 dias. Refere tratamento para arritmia cardíaca com amiodarona 200 mg/dia há seis meses. Nega outras comorbidades e/ou intercorrências. Ao exame: PA: 120 x 80 mmHg; FC: 68 bpm; peso: 63,2 kg; altura: 1,76 m; IMC: 20,4 kg/m²; tireoide: normal; tremores de extremidades. Restante do exame físico dentro da normalidade. Exames laboratoriais: TSH: 0,01 (0,35-4); T4I: 4,12 (0,7-1,8); TRAb: negativo; anti-TPO: negativo; antitireoglobulina: negativo. US de tireoide: volume normal (11,6 g); heterogênea; hipovascular e sem nódulos. Cintilografia de tireoide: captação diminuída difusamente. Qual a hipótese diagnóstica?

- a) Hipertireoidismo autoimune.
b) Tireoidite de Hashimoto.
c) Hipertireoidismo induzido por amiodarona tipo 1.
d) Doença de Basedow Graves.
e) Hipertireoidismo induzido por amiodarona tipo 2.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - SP**

10 - Mulher de 60 anos, obesa, refere dispneia aos grandes esforços e ortopneia há 2 meses. Exame físico: abaulamento na região cervical direita; função tireoidiana normal. TC de tórax: lesão no estremo superior do hemitórax direito com desvio e compressão da traqueia conforme mostra a imagem.



Cintilografia da tireoide com iodo captante. Assinale a alternativa que apresenta a conduta CORRETA a ser tomada e sua justificativa:

- a) Conservadora, com orientação para redução de peso e uso de travesseiros altos para dormir, pois a paciente possui alto risco cirúrgico devido à idade avançada e à obesidade.
b) Ressecção cirúrgica, visto que a paciente possui um bócio intratorácico e encontra-se sintomática.
c) Ressecção cirúrgica, pois todo bócio intratorácico deve ser ressecado, independente da idade do paciente, do tamanho da lesão, dos sintomas e dos exames tireoidianos.

d) Conservadora, pois trata-se de um bócio intratorácico e os exames de função tireoidiana encontram-se normais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - SP**

11 - Homem de 78 anos, assintomático, apresentou, após exames de rotina, os seguintes exames laboratoriais: TSH = 6,7 mUI/L [valor de referência para o método (VR) = 0,4 - 4,0 mUI/L] e T4L = 1,2 ng/dl (VR = 0,8 - 1,9). Nega qualquer queixa ou diagnósticos médicos conhecidos. A conduta inicial mais adequada, nesse caso, é:

- a) Solicitar nova avaliação da função tireoidiana após três meses da data de coleta do TSH alterado.
b) Introduzir levotiroxina na dose de 2,2 mcg/kg/dia, devido ao maior risco de doença cardiovascular e mortalidade associados ao hipotireoidismo subclínico nessa faixa etária.
c) Introduzir tri-iodotironina, na dose de 1,0 mcg/kg/dia, que é indicada para melhorar a qualidade de vida em idosos.
d) Solicitar a dosagem do anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****FACULDADE DE MEDICINA DO ABC - SP**

12 - No exame anatomopatológico da glândula tireoide com nódulo encapsulado, a invasão vascular sanguínea e/ou capsular são critérios morfológicos importantes para o diagnóstico diferencial entre neoplasia benigna e qual tipo de carcinoma tireoidiano:

- a) Medular.
b) Papilífero.
c) Folicular.
d) Anaplásico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO FLUMINENSE DE ASSISTÊNCIA À MULHER, À CRIANÇA E AO IDOSO - RJ**

13 - A dosagem de tireoglobulina no acompanhamento de pacientes submetidos a uma tireoidectomia é de extremo valor para:

- a) Avaliar se há ou não recidiva de hipertireoidismo.
b) Determinar a quantidade de T3 e T4 a ser administrada.
c) Perceber o aparecimento de metástase funcionantes.
d) Identificar se uma metástase é folicular ou medular.
e) Nenhuma das alternativas acima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO FLUMINENSE DE ASSISTÊNCIA À MULHER, À CRIANÇA E AO IDOSO - RJ**

14 - Após uma lobectomia esquerda com istmectomia, por um nódulo considerado benigno à congelação, chega um laudo da parafina que revelou uma lesão papilífera maligna. Uma reoperação poderá ser evitada se for adotada a seguinte conduta:

- a) Queimar a tireoide renascente com I131.
b) Administrar TSH injetável, 1 vez por semana.
c) Fornecer por via oral, doses subtóxicas de tiroxina.
d) Prescrever um regime alimentar absolutamente isento de iodo.
e) Nenhuma das alternativas acima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DILSON GODINHO - MG

15 - A síndrome do enfermo eutireoidiano pode ser caracterizada por níveis de T3 total:

- Elevados, com TSH suprimido.
- Elevados, com TSH elevado.
- Baixos, com TSH elevado.
- Baixos, com TSH abaixo do normal.
- Baixos, com TSH baixo.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE - RS

16 - Paciente de 45 anos, assintomática, apresentou, à ultrassonografia de tireoide, vários nódulos mistos em ambos os lobos, medindo o maior deles 5 mm de diâmetro. As provas de função tireoidiana foram normais. A conduta mais adequada frente a esse achado é:

- Observação clínica.
- Punção aspirativa com agulha fina das porções líquidas.
- Supressão com levotiroxina.
- Tireoidectomia total.
- Radioablação com iodo 131.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ - PR

17 - Paciente do sexo feminino, 40 anos, procura assistência médica devido à dor de garganta de início há 1 semana. Refere episódio de infecção das vias aéreas superiores há 20 dias. Exame físico com oroscopia normal, ausência de linfonodomegalia cervical e palpação da tireoide dolorosa. Exame laboratorial com discreta leucocitose e VHS (eritrossedimentação) 88 mm. Qual o provável diagnóstico desse paciente:

- Doença de Graves.
- Faringite aguda estreptocócica.
- Faringite aguda viral.
- Tireoidite subaguda (De Quervain).
- Tireoidite de Hashimoto.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ - PR

18 - Paciente de 38 anos de idade apresenta nódulo tireóideo palpável em consulta de rotina. A ultrassonografia confirma nódulo tireóideo solitário com 1,2 cm no maior eixo. Traz exame de TSH 0,2 mUI/L. A conduta indicada neste momento é:

- Monitorização com ultrassonografia.
- Punção aspirativa por agulha fina.

- Cintilografia de tireoide.
- Tireoidectomia parcial.
- Seguimento clínico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



ALIANÇA SAÚDE - PR

19 - Paciente do sexo feminino, 27 anos, previamente hígida, iniciou com quadro de febre (38°C), odinofagia, coriza e mal-estar geral. Cerca de três semanas depois, após melhora parcial do quadro, passou a apresentar taquicardia, tremores em mãos, irritabilidade e dor em região cervical anterior, de intensidade moderada a alta e que alivia pouco com o uso de analgésicos e anti-inflamatórios. Ao exame físico, além dos tremores de extremidades, observou-se taquicardia (FC = 102 bpm); hiper-reflexia patelar; pele quente e úmida; bócio de tamanho moderado; difuso e muito doloroso à palpação. Os exames laboratoriais revelaram um hemograma com leucocitose sem desvio à esquerda; VHS = 50 mm; TSH = 0,01 mU/L (VR = 0,5 a 5,0 mU/L); T4 livre = 2,98 ng/dl (VR = 0,7 a 1,7 ng/dl). Em relação ao caso, assinale a alternativa CORRETA:

- A cintilografia de tireoide é um exame útil para o diagnóstico diferencial e, neste caso específico, deve se apresentar com hipocaptação difusa do traçador.
- A cintilografia de tireoide é um exame desnecessário para o diagnóstico diferencial e, neste caso específico, deve se apresentar com hipercaptação difusa do traçador.
- A cintilografia de tireoide é um exame desnecessário para o diagnóstico diferencial e, neste caso específico, deve se apresentar com hipercaptação difusa do traçador.
- O uso de uma droga antitireoidiana, como o metimazol ou o propiltiouracila, associada a um betabloqueador, é o tratamento inicial recomendado para o caso.
- O uso de corticosteroides, como a prednisona, não é recomendado para o tratamento da dor resistente ao uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL EVANGÉLICO DE VILA VELHA - ES

20 - Sobre a tireoide, assinale a resposta CORRETA:

- O carcinoma folicular é o câncer mais comum em pacientes com história de radioterapia externa.
- Metástases de câncer de tireoide são frequentes em linfonodos do nível 1.
- Carcinoma medular deve ser habitualmente tratado com tireoidectomia total sem linfadenectomia.
- 1% dos cistos do ducto tireoglossal podem conter câncer. Podem ocorrer tumores foliculares, papilíferos, anaplásicos. Exceto medulares.
- Sialoadenite não é uma complicação possível após dose ablativa de 100 mCi de I 131.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

21 – Paciente de 37 anos apresenta bócio difuso discreto, elevação de T4 livre, supressão de TSH e captação de radioiodo elevada na 2ª hora, mas normal da 24ª hora. Considerando o caso clínico:

- A tireotoxicose por tireoidite é o diagnóstico mais provável.
- O uso de antitireoidiano por 18 a 24 meses quase sempre leva à cura.
- O anticorpo para o receptor de TSH geralmente está elevado nessa doença.
- A contaminação por iodo deve ser descartada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DE GOIÁS – GO

22 – Constitui uma característica indicativa de necessidade de punção de nódulo tireoidiano para exame citológico:

- Tamanho > 1,0 cm.
- Presença de calcificações grosseiras.
- Avaliação com Doppler mostrando fluxo periférico maior que o central.
- Captação de iodo aumentada na cintilografia de tireoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA – MA

23 – Em uma mulher de 30 anos, foram evidenciados os seguintes achados: TSH: 0,001 mIU/L (VR: 0,3 - 0,5); T3: 300 ng/dl (VR: 70-200); T4 livre: 0,30 ng/dl (VR: 0,7 - 1,8); captação de iodo radioativo/ 24 horas: 3% (VR: 15-30%). Ultrassonografia de tireoide evidenciou nódulo misto 0,5 mm no lobo direito. Qual a hipótese diagnóstica mais provável:

- Doença de Plummer.
- Tireotoxicose factícia por ingestão de T3.
- Tireoidite aguda.
- T3 toxicose.
- Bócio multinodular tóxico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UDI HOSPITAL – MA

24 – Sobre o tratamento do hipotireoidismo com a levotiroxina, é correto afirmar, EXCETO:

- Em pacientes gestantes geralmente há necessidade de aumento da dose.
- É recomendável utilizar sempre a mesma marca do medicamento, pois existem diferenças farmacológicas clinicamente relevantes entre diferentes preparações.

- A monitorização laboratorial mais importante é feita com a dosagem do TSH.
- Arritmia e osteoporose são possíveis efeitos colaterais do tratamento.
- Deve ser tomada em jejum e a administração simultânea de IBP não interfere na absorção.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS

25 – Paciente com agitação, hipertermia, hipertensão e sudorese dá entrada no hospital. Apresenta histórico de disfunção tireoidiana, e uma das hipóteses iniciais é a de tireotoxicose. Qual dos anti-hipertensivos abaixo listados apresenta ação de diminuir a tempestade tireoidiana?

- Captopril.
- Propranolol.
- Furosemida.
- Carvedilol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(REVALIDA)



REVALIDA UFMT – MT

26 – Mulher de 28 anos, refere três episódios de dor cervical nos últimos dois anos, com sinais flogísticos e aumento do volume do pescoço, tratada com sintomáticos. Atualmente apresenta aumento da tireoide, de consistência endurecida e algo lobulada, referindo sintomas de hipofunção glandular nos últimos meses. Qual o diagnóstico provável?

- Doença de Graves.
- Tireoidite de De Quervain.
- Bócio multinodular atóxico.
- Tireoidite de Hashimoto.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ BELÉM – PA

27 – Sobre o câncer de tireoide é CORRETO afirmar que:

- O carcinoma folicular é o carcinoma mais frequente.
- No carcinoma papilífero a incidência entre os sexos é semelhante.
- O carcinoma indiferenciado ou anaplásico é o tumor mais raro e mais agressivo da tireoide, acometendo principalmente pacientes mais idosos.
- O tratamento do carcinoma folicular é principalmente não cirúrgico.
- É ineficaz o autotransplante intraoperatório das glândulas paratireoides na musculatura no intuito de reduzir a hipocalcemia em casos de desvascularização das mesmas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
PARAÍBA – PB**

28 – Sobre a tireotoxicose no idoso, analise as assertivas abaixo.

I. Com frequência não são exibidos os sinais e sintomas típicos, sendo então chamado de hipertireoidismo apático;
II. Deve ser investigado o uso da amiodarona, medicação de uso frequente nesta faixa etária, e que tem sido relacionada à indução de hipertireoidismo;

III. Anorexia e fibrilação atrial foram achados comuns, enquanto reflexos hiperativos, polidipsia, intolerância ao calor e apetite aumentado são menos frequentes de serem encontrados.

É (são) CORRETA (S):

- a) Apenas I.
- b) I e II.
- c) I, II e III.
- d) II e III.
- e) I e III.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO
ESTADO DE PERNAMBUCO – PE**

29 – Pacientes com crise tireotóxica podem apresentar todos os sintomas abaixo citados, EXCETO:

- a) Hipotermia.
- b) Psicose.
- c) Fibrilação atrial.
- d) Icterícia.
- e) Insuficiência cardíaca congestiva.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

30 – Em relação ao Carcinoma Medular da Tireoide (CMT), é CORRETO afirmar que:

- a) A maioria dos casos se apresenta na forma familiar, fazendo parte das síndromes de neoplasia endócrina múltipla dos tipos 2A e 2B.
- b) As formas familiares têm herança autossômica dominante com alta penetrância.
- c) O CMT é predominante no sexo masculino e apresenta-se em qualquer faixa etária.
- d) Apenas calcitonina é secretada.
- e) Os níveis basais de calcitonina estão sempre elevados, dispensando testes provocativos.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

31 – Em relação à Síndrome de Resistência ao Hormônio Tireoidiano (SRHT) pode-se afirmar que:

- a) Apresenta herança autossômica recessiva.
- b) Sempre requer tratamento para obter-se o estado de eumetabolismo.
- c) Resulta de uma mutação no gene do receptor do hormônio tireoidiano, na maioria dos pacientes.

d) Não acomete o coração porque os hormônios tireoidianos atuam por meio dos receptores alfa, não envolvidos na doença.

e) Existe um aumento desproporcional do T3 em relação ao T4.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO PIAUIENSE DE COMBATE
AO CÂNCER – PI**

32 – Mulher de 24 anos com diagnóstico de doença de Graves, em uso de metimazol há cerca de 2 meses, vem à consulta com diagnóstico de gravidez de 8 semanas. Assinale a alternativa INCORRETA:

- a) Não há indicação de substituir o metimazol por propiltiouracila até completar 12 semanas de gestação.
- b) Tireoidectomia pode ser necessária no segundo trimestre em mulheres com agranulocitose secundária ao uso de drogas antitireoidianas.
- c) Baixos níveis de TSH podem ser considerados fisiológicos no primeiro trimestre da gestação.
- d) O mau controle do hipertireoidismo está relacionado com complicações obstétricas como abortamento, morte fetal e prematuridade.
- e) Deve ser realizada a dosagem de TRAb a partir de 20 semanas de gestação devido ao seu alto valor prognóstico de tireotoxicose fetal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO
GRANDE DO NORTE – RN**

33 – Paciente feminina, de 28 anos, relata ter percebido aparecimento de “nodulação no pescoço” há 4 meses, de crescimento progressivo e indolor. Ao se proceder ao exame, delimita-se, pela palpação da tireoide, um nódulo firme, de 3 cm de diâmetro aproximadamente, indolor à palpação. Dado esse quadro, qual exame complementar você escolheria levando em consideração seu maior poder de elucidação diagnóstica, sabendo que o TSH da paciente está normal?

- a) Cintilografia de tireoide.
- b) Ultrassonografia de tireoide.
- c) Punção aspirativa com agulha fina.
- d) Dosagem de calcitonina e tireoglobulina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

34 – Dentre os diversos tipos histológicos de tumores malignos da tireoide, qual o tipo mais comumente encontrado?

- a) Linfoma.
- b) Carcinoma papilar.
- c) Carcinoma medular.
- d) Carcinoma anaplásico.
- e) Carcinoma de células de Hürthle.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO DE BENEFICÊNCIA HOSPITAL DE CIRURGIA – SE

35 – Recém-nascido, apresentando icterícia prolongada (está no décimo terceiro dia de vida) com predomínio de bilirrubina indireta, fontanela posterior aberta, macroglossia, hipotonia, choro rouco, com pele moteada e seca e hérnia umbilical. A que exames de sangue deve ser submetido para o diagnóstico de sua doença?

- Dosagem sérica de proteína total e frações e hemograma.
- Dosagem sérica de T4, T4 livre e TSH.
- Teste do afoçamento e eletroforese de hemoglobina.
- Contagem de reticulócitos e provas de função hepática.
- Dosagem sérica de glicose-6-fosfato desidrogenase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO – SP

36 – Mulher de 75 anos de idade, hipertensa, diabética, em uso de losartana 50 mg/dia e metformina 2 g/dia, há um ano vem com fibrilação atrial, que foi tratada com amiodarona 200 mg e tentativa de cardioversão elétrica sem sucesso. A paciente se manteve em fibrilação atrial e, há 3 meses, passou a apresentar apatia, ganho de peso e constipação. A paciente sempre foi independente para as atividades diárias. Em relação a este caso, responda: qual a sua principal hipótese diagnóstica para este quadro clínico de 3 meses e qual a sua provável etiologia?

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP

37 – Sobre o carcinoma medular de tireoide, assinale a alternativa INCORRETA:

- Está associado com a neoplasia endócrina múltipla tipo 2, porém é mais agressivo na neoplasia endócrina múltipla tipo 2B.
- O carcinoma medular de tireoide corresponde de 3 a 5% das neoplasias da tireoide e tem como claro precursor a hiperplasia das células parafoliculares.

c) As células C, que correspondem a 0,1% da massa da tireoide, inibem a reabsorção óssea mediada por osteoclastos.

d) A relação do líquen plano amiloide com o carcinoma medular familiar de tireoide é bem estabelecida em algumas famílias.

e) Ocorrem com mais frequência no istmo tireoidiano.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

38 – Mulher, 38 anos, hipertensa em uso de hidroclorotiazida 25 mg/dia, percebeu, durante o banho, nodulação em região cervical. Procurou médico que solicitou dosagens de TSH e T4L cujos resultados foram normais. Realizou ultrassonografia de tireoide que mostrou nódulo sólido de 1,1 cm no lobo tireoidiano esquerdo. O próximo passo para o diagnóstico é:

- Punção por Agulha Fina (PAF) de tireoide.
- Cintilografia com iodo.
- Indicar lobectomia tireoidiana.
- Manter observação e indicar nova ultrassonografia em 03 meses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO – RJ

39 – Na análise histopatológica de biópsia tireoidiana, a presença de corpúsculos de *Psammoma* sugere carcinoma:

- Folicular.
- Medular.
- Papilífero.
- Anaplásico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

40 – Mulher de 55 anos, com doença de Graves, é indicada para realização de tireoidectomia total por intratabilidade clínica. Além do propranolol e propiltiouracila, foi iniciado uso de lugol para realizar a cirurgia após dez dias. O iodeto de lugol age inibindo a:

- Produção de antitireoperoxidase.
- Liberação do hormônio tireoidiano.
- Produção da proteína carreadora de tiroxina.
- Conversão periférica do hormônio tireoidiano.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 2)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PEDRO ERNESTO - RJ**

41 – Paciente do sexo feminino com vitiligo não tem tempo para marcar consultas com sua equipe de Saúde da Família. Durante uma consulta do filho, comentou com o médico que estava se sentindo mais cansada que o normal, sua menstruação estava com fluxo aumentado e seu cabelo estava caindo muito. Informou que fez uma pesquisa na internet e atribuiu os sintomas ao estresse do trabalho. O médico observou pressão arterial = 130 x 100 mmHg e solicitou dosagem de hormônios da tireoide. O resultado mostrou TSH = 10 mg e T4 livre diminuído. O diagnóstico e a conduta mais apropriados nesse caso, respectivamente, são:

- Hipotireoidismo secundário; iniciar propiltiouracila e monitorar o tratamento com dosagem de T4.
- Hipotireoidismo primário; iniciar propiltiouracila e monitorar o tratamento com dosagem de TSH.
- Hipotireoidismo primário; iniciar levotiroxina e monitorar o tratamento com dosagem de TSH.
- Hipotireoidismo secundário; iniciar levotiroxina e monitorar o tratamento com dosagem de T4.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO****DO RIO DE JANEIRO - RJ**

42 – Mulher de 52 anos, internada para intervenção cirúrgica na tireoide, ao ser examinada com os braços erguidos acima da cabeça, desenvolve congestão venosa em face, dispneia significativa e sensação de desmaio. A situação descrita caracteriza a presença do sinal de:

- Pemberton.
- Nikolsky.
- Trousseau.
- Kernig.
- Romaña.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE - SUS****SÃO PAULO - SP**

43 – Considere a paciente aqui retratada:



Trata-se de mulher cronicamente doente, com tratamento irregular. Dos dados abaixo, os mais prováveis de serem encontrados em sua evolução clínica são:

- Hemoglobina de 7,8 g/L e VCM de 75 fl.
- Pulso de 120 bpm e aldolase elevada.
- Galactorreia e menorragia.
- Hb glicada de 8,7% e obstipação.
- Reflexos profundos exaltados e depressão.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU - MG**

44 – Letícia, 39 anos, tem emagrecido mesmo com apetite preservado, além de estar nervosa e intolerante ao calor. Sua tireoide está difusamente aumentada de volume, indolor e com sopro audível. Seu nível de TSH é muito baixo. Assinale a alternativa CORRETA quanto à doença apresentada pela paciente:

- Tireoidite de Hashimoto.
- Bócio multinodular tóxico.
- Tireoidite linfocítica.
- Doença de Graves.
- Tireoidite viral.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 3)****PROCESSO SELETIVO UNIFICADO - MG**

45 – Em relação ao hipertireoidismo, assinale a alternativa ERRADA:

- A tiroxina pode determinar o aparecimento de caquexia grave.
- Alguns pacientes com hipertireoidismo podem desenvolver hipotireoidismo espontaneamente.
- Está formalmente contraindicado o uso de solução de iodo - lugol - em paciente em crise tireotóxica.
- Nos testes de supressão de T3 os pacientes hipertireóides não conseguem suprimir a captação tireoide do radiofármaco quando recebem T3 exógeno.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE PORTO****ALEGRE - RS**

46 – Assinale a assertiva CORRETA sobre o achado de células de Hürthle em uma punção aspirativa com agulha fina da tireoide.

- Nódulos que apresentam somente células de Hürthle têm alta probabilidade de carcinoma de células de Hürthle.
- As características do citoplasma e do núcleo das células de Hürthle permitem o diagnóstico diferencial entre carcinoma e adenoma.
- A presença de linfócitos, células foliculares benignas e células de Hürthle sugere o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto.
- Segundo a classificação de Bethesda, o achado de células de Hürthle é classificado como categoria V - suspeito de carcinoma.
- Caso as células de Hürthle tenham características benignas, não há indicação de tratamento cirúrgico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE****SANTA MARIA - RS**

47 – A manifestação que se restringe à doença de Graves, não ocorrendo com outras causas de hipertireoidismo, é a:

- Retração palpebral.
- Fibrilação atrial.
- Fraqueza muscular.
- Exoftalmia.
- Hiper-reflexia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****ESCOLA DE SAÚDE PÚBLICA DE PORTO ALEGRE – RS**

48 – Mulher, 36 anos, queixa-se de fadiga, letargia, cefaleia, tontura, dificuldade de concentração e palpitações. Em investigação de anemia, traz os seguintes exames: hemograma com diminuição da produção de eritrócitos; vitamina B12 = 450; T4 livre = 0,5; TSH US = 9,2. A etiologia mais provável da anemia é:

- Deficiência de vitamina B12.
- Úlcera gástrica.
- Hipertireoidismo.
- Hipotireoidismo.
- Talassemia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC**

51 – Paciente veio encaminhada sem queixas, mas com os seguintes exames: T4 e T3 total elevados, T3 e T4 livre normais, antitireoglobulina e anti-TPO normais. Qual a sua impressão sobre a paciente e possível causa?

- Hipertireoidismo/doença de Graves.
- Hipotireoidismo/tireoidite Hashimoto.
- Eutireoidismo/aumento da TBG.
- Hipertireoidismo/uso de medicamentos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

49 – Paciente de 23 anos, assintomática, procura o consultório por exames de rotina alterados. Relata realizar exames anualmente sem alteração anterior. Exame físico sem particularidades. TSH = 10.5 mU/L; T4 livre = 1.2 ng/dl; glicose = 98 mg/dl; colesterol total = 192 mg/dl; HDL colesterol = 54 mg/dl; triglicédeos = 145 mg/dl. Em relação ao caso, assinale a assertiva que contém a conduta adequada:

- Teste oral de tolerância à glicose.
- Ultrassonografia de tireoide e iniciar levotiroxina 25 mcg/dia.
- Ultrassonografia de tireoide e repetir o exame laboratorial em 3 meses.
- Iniciar tratamento com levotiroxina 25 mcg/dia e repetir o exame em 2 meses.
- Confirmar a disfunção de tireoide em 3 meses e, se confirmado TSH > 10, iniciar levotiroxina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

52 – Em relação aos nódulos de tireoide, marque a afirmativa CORRETA:

- Os nódulos de tireoide incidem em maior frequência em homens, jovens, pessoas expostas à radiação ionizante ou oriundos de áreas endêmicas de excesso de iodo.
- Sintomas compressivos, hemorragias ou extensão intratorácica só acontecem nos nódulos malignos.
- A maioria é assintomático, porém podem apresentar disfunções associadas como hipertireoidismo e hipotireoidismo.
- Presença de múltiplos nódulos é considerado fator preditivo de benignidade.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM**

53 – Paciente do sexo feminino, 20 anos, vem ao consultório queixando-se de pequena nodulação palpável, de cerca de 12 mm e consistência firme, em região anterior do pescoço, em topografia do lobo esquerdo da tireoide. A paciente nega dor, disfonia, disfagia e dispneia. Refere que uma tia apresentou quadro semelhante (diagnóstico ignorado pela paciente) com necessidade de tratamento cirúrgico. O médico que a examinou observou, ainda, linfonodo palpável em cadeia cervical esquerda. Analise as assertivas abaixo e assinale a alternativa CORRETA:

- O TSH sérico de valor normal não exclui a possibilidade de doença maligna;
 - Já que não há queixa clínica de alerta (dor, disfagia, dispneia e disfonia), podemos afirmar que a melhor conduta para o caso seria observação clínica sem maior investigação complementar;
 - A ultrassonografia da tireoide com Doppler tem maior sensibilidade para suspeita de malignidade que a ressonância magnética cervical;
 - A Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), tanto do nódulo quanto do linfonodo, é o método padrão-ouro para o diagnóstico da possível malignidade do caso acima.
- Há apenas uma assertiva incorreta.
 - Há apenas uma assertiva correta.
 - As assertivas II e III são incorretas.
 - As assertivas II e IV são corretas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO JOSÉ DOS PINHAIS – PR**

50 – Mulher, 28 anos, TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*) suprimido e hormônio tireoidiano periférico aumentado. Ecografia: nódulo de 13 mm em lobo tireoidiano direito, hipoeoico, sem microcalcificações. Cintilografia com tecnécio: nódulo quente (hipercaptante). Baseado no quadro acima, qual é o diagnóstico mais provável e a conduta inicial a ser realizada?

- Câncer de tireoide; realizar cirurgia de tireoidectomia total.
- Câncer de tireoide; realizar uma tomografia cervical para estadiamento.
- Doença de Plummer; terapia de supressão da função tireoidiana.
- Nódulo tóxico; tireoidectomia total com esvaziamento cervical.
- Nódulo não tóxico; realizar punção aspirativa por agulha fina.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1) HOSPITAL
DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO



54 – Mulher de 27 anos, assintomática, descobriu nódulo na região cervical. Foi submetida à ultrassonografia de tireoide, que evidenciou nódulo localizado no terço médio do lobo esquerdo. Era único, sólido, heterogêneo, predominantemente hipocogênico, com microcalcificações e calcificações grosseiras, bem delimitado por fino halo hipocogênico, medindo 2,3 x 1,8 x 1,5 cm. Para esta paciente, a conduta adequada é:

- Iniciar terapia de supressão com levotiroxina, com o objetivo de reduzir o tamanho do nódulo tireoidiano e minimizar o risco de malignização.
- Solicitar controle ultrassonográfico de tireoide em seis meses para avaliar a evolução do nódulo e redefinir a conduta.
- Indicar tireoidectomia total pelo alto risco de malignidade, dadas as características do nódulo.
- Solicitar Punção Aspirativa por Agulha Fina (PAAF), guiada por ultrassonografia, do nódulo tireoidiano.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE GOIÁS – GO

55 – Paciente do sexo feminino, de 40 anos, traz Ultrassonografia (US) de tireoide mostrando nódulo de 20 mm em lobo direito, hipocóico, com margens regulares e calcificações grosseiras no seu interior, sem qualquer outra alteração no parênquima tireoidiano. Provas de função tireoidiana normais. Solicitada punção aspirativa com agulha fina guiada por US do nódulo de lobo direito, cujo resultado citológico foi: “Bethesda I – Amostra não diagnóstica”. Qual conduta deve ser indicada para a paciente?

- Realizar tireoidectomia.
- Repetir a punção aspirativa com agulha fina, guiada por US dentro de 3-6 meses.
- Solicitar cintilografia com radioiodo.
- Seguir com US de tireoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UDI HOSPITAL – MA

56 – Qual é a causa mais comum de hipotireoidismo em todo o mundo?

- Doença autoimune.

- Doença de Graves.
- Latrogênica.
- Deficiência de iodo.
- Efeito colateral de medicação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE SAÚDE DA SAÚDE
DO MARANHÃO – MA

57 – Paciente 43 anos, hipertenso e sem demais comorbidades, internado na enfermaria com quadro de sepse por foco pulmonar, apresentando TSH discretamente reduzido e T4 livre reduzido. É CORRETO afirmar que:

- Deve-se começar levotiroxina imediatamente, uma vez que o paciente está em sepse e, deste modo, necessita de um metabolismo mais acelerado para otimizar sua resposta clínica.
- Não se deve tratá-lo com levotiroxina, pois trata-se de síndrome do eutireóideo doente, podendo nesse caso dosar T3 reverso endossar o diagnóstico.
- Não se deve tratá-lo com levotiroxina, uma vez que ela predispõe ao supercrescimento bacteriano por servir de substrato energético para as bactérias.
- Deve-se administrar levotiroxina, uma vez que pode se tratar de hipertensão secundária pelo hipotireoidismo.
- Administrar metade da dose inicial prevista de levotiroxina, evitando assim maiores interações medicamentosas com os antibióticos em uso.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE
DOURADOS – MS

58 – Com relação às cirurgias preventivas para pacientes com alto risco de desenvolvimento do câncer, assinale a CORRETA:

- Para pacientes do sexo feminino com vírus do HPV, indica-se histerectomia total.
- Para pacientes portadores de PAF, indica-se colectomia total e gastrectomia.
- Para pacientes portadores de mutação BRCA, indica-se mastectomia radical com linfadenectomia e ooforectomia.
- Para pacientes portadores de mutação do gene RET, indica-se tireoidectomia.
- Paciente, cujo irmão foi diagnosticado com neoplasia gástrica aos 30 anos, deverá ser submetido à gastrectomia profilática.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DE CÂNCER DE MATO GROSSO – MT

59 – Paciente com história de tireoidectomia total realizada no Hospital de Câncer é trazida pelo SAMU para o pronto atendimento com quadro de coma mixedematoso, PA: 120 x 80 mmHg; FC: 80 bpm; SpO₂: 81%. Marque a melhor conduta imediata:

- Dexametasona 100 mg, tiroxina 1 mg e furosemida 20 mg.
- Ceftriaxona 2 g, manitol 50 g e tri-iodotironina 50 mcg.
- Tri-iodotironina 10 mcg, líquidos aquecidos e metilprednisolona 1.000 mg.
- Levotiroxina 200 mcg, hidrocortisona 100 mg, manta térmica e intubação orotraqueal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

60 – Paciente de 27 anos de idade, sexo feminino, puerpério recente (parto há 4 semanas do primeiro filho), evoluindo há cerca de 10 dias com aumento de volume cervical; há 1 dia evoluindo com palpitações e tremores de extremidades, sem febre. Ao exame físico: mau estado geral, ansiosa, corada; pressão arterial: 150 x 90 mmHg; frequência cardíaca: 116 bpm; tireoide: tamanho aumentado e indolor à palpação; ausculta pulmonar com estertores em bases; ausculta cardíaca: bulhas cardíacas normofonéticas, ritmo cardíaco regular em 2 tempos, sopro sistólico +1/+4 em foco tricúspide; abdome: fígado palpável a 3 cm do rebordo costal direito; membros inferiores: edema +2/+4, pulsos presentes e simétricos, panturrilhas livres. Exames complementares = USG de tireoide: glândula difusamente aumentada; cintilografia da tireoide: captação diminuída; tireoglobulina: elevada; anti-TPO (Tireoperoxidase): elevada; TSH: diminuído; T4 livre e T3: aumentados. A medicação mais indicada para o controle dos sintomas desta paciente é:

- | | |
|---------------------|------------------|
| a) Propiltiouracil. | d) Prednisona. |
| b) Metimazol. | e) Levotiroxina. |
| c) Propranolol. | |

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO LAURO VANDERLEI – PB

61 – Em relação aos Carcinomas (Ca) da Tireoide, assinale a alternativa CORRETA:

- NEM 2A tem quase sempre um prognóstico a longo prazo mais favorável do que o carcinoma medular da tireoide esporádico.
- O carcinoma de Hürthle é um subtipo do carcinoma papilífero.

- A apresentação característica do carcinoma anaplásico da tireoide ocorre em idosos que se queixam de disfagia e uma massa indolor de crescimento rápido.
- O carcinoma folicular é a primeira categoria de cânceres bem diferenciado desta glândula.
- Na necessidade de realizar uma tireoidectomia total, poderemos ter como complicação uma hipofosfatemia associada a um ECG com intervalo QT curto.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE – PB

62 – A prevalência no carcinoma da tireoide em ordem decrescente é:

- Papilar, folicular, medular e anaplásico.
- Folicular, medular, anaplásico e papilar.
- Medular, anaplásico, papilar e folicular.
- Anaplásico, papilar, folicular e medular.
- Folicular, anaplásico, papilar e medular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE PARAÍBA – PB

63 – Em paciente com quadro clínico de tireotoxicose, foram observados os seguintes resultados: TSH normal e T4 livre elevado. Qual a suspeita diagnóstica?

- Adenoma hipofisário secretor.
- Bócio nodular tóxico.
- Tireotoxicose subclínica.
- Uso exógeno de levotiroxina.
- Struma ovarii*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO ESTADO DE PERNAMBUCO – PE

64 – Em relação à avaliação dos nódulos tireoidianos, assinale a afirmativa CORRETA:

- T3, T4, anticorpo antiperoxidase e tireoglobulina são os exames bioquímicos a serem realizados inicialmente.
- A punção com agulha fina só deve ser feita se houver dúvida após a realização dos exames bioquímicos e de imagem.
- Ou uma tomografia ou uma ressonância do pescoço e do tórax deve ser feita de rotina na avaliação desses nódulos.
- A maioria dos tumores epiteliais benignos da tireoide (adenomas) é do tipo folicular.
- O tumor maligno mais frequente da tireoide é do tipo folicular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI

65 – Das características ultrassonográficas abaixo, aquela que NÃO confere aos nódulos tireoidianos risco de malignidade é:

- Presença de microcalcificações.
- Hipoecogenicidade.
- Ausência de fluxo ao Doppler colorido.
- Aumento do diâmetro A-P.
- Margens irregulares ou microlobulares.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES UFRN – RN

66 – Mulher de 24 anos, com história de asma brônquica e doença celíaca, em uso de beclometasona e formoterol por via inalatória e dieta sem glúten, procura atendimento médico devido a queixas de palpitações, tremores de extremidades, insônia e perda de 8 kg nos últimos 3 meses. No exame físico, apresenta: ACV – RCR sem sopros; FC: 118 bpm; PA: 140 x 70 mmHg; tremores finos de extremidades superiores; reflexos aquileu e patelar exacerbados; hiperemia conjuntival importante; queimose e proptose bilaterais. Realizada a palpação da tireoide, constataram-se dimensões aumentadas, consistência fibroelástica, sem nódulos palpáveis, sem sopros. Além disso, a paciente apresenta-se eupneica, corada e orientada. Os resultados de seus exames laboratoriais foram: TSH: < 0,05 (VR: 0,4-4,0); T4L: 4,2 (VR: 0,7-1,8); T3T: 311 (VR: 110-260). Para essa paciente, a conduta adequada é iniciar tratamento com:

- Propiltiouracila oral para administrar radioiodo.
- Propranolol oral para administrar radioiodo.
- Propranolol oral e internar para tireoidectomia.
- Prednisona oral e metimazol.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – SUS
RORAIMA – RR

67 – No pós-operatório de uma paciente submetida à tireoidectomia total por nódulo tireoidiano suspeito, deve-se estar atento às seguintes complicações, EXCETO:

- Compressão traqueal.
- Estridor respiratório.
- Hipercalcemia.
- Insuficiência respiratória.
- Sangramento.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC

68 – Paciente feminina de 35 anos iniciou há 3 semanas dor em região anterior do pescoço, que piora ao tossir, de caráter persistente. Relata quadro gripal autolimitado, uma semana antes do início da cervicalgia. Há 5 dias vem apresentando palpitações e cansaço. Ao exame físico, encontra-se em bom estado geral, afebril, tireoide palpável e muito dolorosa à palpação. Os exames laboratoriais evidenciam: VHS: 80 mm/h; TSH < 0,1 ml/U/L; T4 livre: 2,8 ng/dl. Assinale a alternativa CORRETA, que apresenta a conduta mais adequada:

- Tratar a dor, considerar corticoterapia e acompanhar a função tireoidiana.
- Realizar cintilografia tireoidiana com iodo radioativo como rotina.
- Realizar dosagens periódicas dos anticorpos antitireoidianos.
- Realizar PAAF de tireoide e iniciar cobertura antibiótica.
- Solicitar dosagem de tireoglobulina e iniciar droga antitireoidiana.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE

69 – São complicações da tireoidectomia total:

- Hipocalcemia, lesão do nervo laríngeo recorrente;
- Hipercalcemia, lesão do nervo laríngeo recorrente;
- Sangramento, rouquidão.

Marque a alternativa CORRETA:

- 1, 2 e 3.
- 1 e 2.
- 2 e 3.
- 1 e 3.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNICAMP – SP

70 – Mulher, 43a, notou aumento do volume do pescoço há quatro meses, sem dor. Exame físico: aumento difuso em topografia de lobo direito da tireoide. Ultrassonografia: nódulo hipoecogênico, homogêneo, isolado de 3,5 cm em lobo direito da tireoide. Dos fatores abaixo, qual está menos associado ao risco de neoplasia maligna?

- Local de residência em zona endêmica de bócio.
- História prévia de radioterapia do pescoço.
- Presença de nódulo sólido solitário.
- Nódulo “frio” à cintilografia com iodo marcado.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ANTÔNIO PEDRO – RJ

71 – A tireoglobulina sérica pode ser utilizada no acompanhamento pós-operatório de pacientes com:

- Neoplasia endócrina múltipla tipo I.
- Neoplasia bem diferenciada de tireoide.
- Tireoidite de Hashimoto.
- Tireoidite granulomatosa.
- Carcinoma de paratireoide.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO
DO RIO DE JANEIRO – RJ

72 – No terceiro dia de pós-operatório, a sua paciente queixa-se de dor e contratura muscular. Quanto ao exame físico, você pesquisa o sinal de Chvostek e o sinal de Trousseau que apresentam-se positivos. A operação realizada e o distúrbio ocasionado pela complicação cirúrgica são, respectivamente:

- Nefrectomia e Hipofosfatemia.
- Mastectomia e Hipomagnesemia.
- Adrenalectomia e Hipocalcemia.
- Pancreatectomia e Hiponatremia.
- Tireoidectomia e Hipocalcemia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

73 – Mulher de 30 anos, portadora de artrite reumatoide, há um ano apresenta exoftalmia axial, assimétrica e re-
dutível, com aumento de fenda palpebral à direita. A prin-
cipal hipótese diagnóstica e condutas investigativas são,
respectivamente:

- Linfoma orbitário; ressonância magnética e biópsia ex-
cisional.
- Meningioma; tomografia computadorizada e biópsia.
- Oftalmopatia de Basedow-Graves; tomografia compu-
tadorizada e dosagens hormonais.
- Tromboflebite do seio cavernoso; ressonância magné-
tica e angioplastia.
- Fístula carótido-cavernosa; ressonância magnética e
ecodoppler de carótida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA MUNICIPAL DA SAÚDE – SP

74 – Mulher, 35 anos, é encaminhada para avaliar um
resultado de FAN 1:320, padrão homogêneo. É assinto-
mática. O hemograma, a função renal e a urina tipo I são
normais. Exame clínico: normal, exceto por um discreto
aumento indolor da tireoide. Usa levotiroxina há 1 ano.
O diagnóstico provável é:

- Resultado do FAN é um falso-positivo em virtude da
levotiroxina.
- Tireoidite silenciosa.
- Lúpus eritematoso sistêmico.
- Lúpus eritematoso sistêmico associado ao uso de le-
votiroxina.
- Tireoidite de Hashimoto.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL ESCOLA LUIZ
GIOSEFFI JANNUZZI – RJ**

75 – O tipo de carcinoma de tireoide que pode apresentar
concomitantemente sinais clínicos de moléstia gastroin-
testinal é o:

- Papilífero.
- Medular.
- Anaplásico.
- Folicular.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL SÃO JOÃO BATISTA
DE VOLTA REDONDA – RJ**

76 – Constitui uma causa de tireoidite aguda:

- Tireoidite De Quervain.
- Tireoidite de Riedel.
- Tireoidite de Hashimoto.
- Infecção bacteriana.
- Infecção parasitária por estrogiloidíase.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE TERESÓPOLIS
COSTANTINO OTTAVIANO – RJ**

77 – Com relação ao hipotireoidismo congênito, é COR-
RETO afirmar que:

- O teste de triagem neonatal diagnostica apenas o hi-
potireoidismo primário.
- O teste de triagem neonatal identifica apenas hipoti-
reoidismo central.
- Pode se manifestar até os 8 anos de idade.
- O teste de triagem identifica hipotireoidismo de origem
autoimune.
- Geralmente é sintomático nos primeiros 30 dias de vida.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

78 – Em relação às condutas no perioperatório de tireoi-
dectomia em paciente com diagnóstico de hipertireoidis-
mo, assinale a afirmativa ERRADA:

- Manter o uso de soluções iodadas por via oral no pré-
operatório pode reduzir o fluxo sanguíneo, a friabilidade
e o sangramento da tireoide no pré-operatório.
- Está contraindicado o uso de iodo por via oral no pré-
operatório de tireoidectomia em paciente com bócio no-
dular tóxico.
- Na presença de tireotoxicose, é necessário administrar
drogas antitireoidianas, betabloqueadores e glicocorticoi-
des antes da tireoidectomia.
- Soluções iodadas e tionamida devem ser mantidas por,
pelo menos, cinco dias após a tireoidectomia.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS**

79 – Durante a cirurgia da tireoide, podemos identificar as
seguintes estruturas, EXCETO:

- Ramo interno do nervo laríngeo superior.
- Ramo externo do nervo laríngeo superior.
- Nervo laríngeo inferior.
- Paratireoides.
- Ligamento de Berry.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

80 – Mulher, 81 anos, desconforto à deglutição, sensação
de taquicardia, aumento do volume do pescoço, não sabe
há quanto tempo. À palpação, foi identificado um bócio
multinodular com aproximadamente 130 gramas. Níveis
séricos de TSH = 0,01 IU/ml e T4 livre = 1,45 ng/ml (0,9
a 1,8). A partir desses dados, é CORRETO afirmar que:

- Nessa paciente podemos afastar o quadro de tireotoxi-
cose, pois esses valores são normais em sua faixa etária.
- Se ela tiver um nódulo autônomo, ele será hipocaptan-
te à cintilografia.
- Essa paciente tem um hipertireoidismo subclínico.
- Ultrassom de tireoide esclareceria o diagnóstico nesse
caso e afastaria a hipótese de malignidade.
- Hipotireoidismo de causa central não pode ser afasta-
do nesse caso.



1 COMENTÁRIO Dentre as complicações descritas na tireoidectomia total, podemos citar: 1) Hipoparatiroidismo, levando à hipocalcemia; 2) Lesão do nervo laríngeo recorrente. Quando unilateral, manifesta-se como rouquidão;

Quando bilateral, gera insuficiência respiratória; 3) Lesão do ramo externo do nervo laríngeo superior, gerando dificuldade em se elevar o tom da voz; 4) Sangramentos e hematomas; 5) Hipotireoidismo. Alternativa D CORRETA.



2 COMENTÁRIO A síndrome do eutireóideo doente é uma condição comum e importante em pacientes com doenças criticamente agudas, como aqueles internados em unidades intensivas. Nessa situação, os níveis elevados de determinadas citocinas podem inibir as desidases tipo 1 (D1) e 2 (D2). Como essas enzimas fazem a conversão periférica de T4 em T3, a **concentração de T3 (total e livre) está reduzida**. Acaba sobrando mais T4 para a desidase tipo 3, que promove maior síntese do T3 reverso (T3r). Com a evolução da doença, cai também a concentração de T4. É possível que essas alterações sejam uma forma de proteção do organismo contra o catabolismo excessivo inerente ao estado crítico. Curiosamente, apesar deste dado, não há benefício da reposição hormonal! Com relação ao TSH, está na faixa de normalidade em 50% dos casos, levemente reduzido em 30% e francamente suprimido em 7%, especialmente em pacientes em uso de dopamina ou glicocorticoides. Pequenas elevações de TSH são vistas com a recuperação da doença de

base, mas elevações de TSH da ordem de 20 a 30 mUI/L são fortemente sugestivas de hipotireoidismo primário. Conclui-se que a função tireoidiana não deve ser solicitada de rotina para pacientes agudamente enfermos, a menos que haja suspeita bastante elevada de doença da tireoide (ex.: se acharmos que o próprio estado crítico possa estar sendo causado por isso, como no coma mixedematoso e na tempestade tireotóxica). Diante da síndrome do eutireóideo doente, o ideal é aguardar estabilização dos exames que ocorre geralmente em 1-2 meses. Dessa forma, na maioria dos casos da síndrome do eutireóideo doente, os níveis de T3 estão reduzidos com **níveis de TSH normais ou levemente reduzidos!** A banca liberou como gabarito a letra C - níveis de T3 baixos com TSH aumentado - porém esse perfil de hormônios só é visto nos casos de recuperação da doença. Dentre as opções apresentadas, a melhor resposta seria a LETRA D, porém por não ser a mais frequente, a questão seria passível de recurso.



3 COMENTÁRIO O nódulo tireoidiano desta paciente possui características, nos exames de imagem, que são sugestivas de malignidade, como sua heterogeneidade sonográfica com predominância de áreas hipoecogênicas, presença de microcalcificações. Por outro lado, ele também possui características compatíveis com benignidade: (1) calcificações grosseiras e (2) vascularização periférica (halo hipoecogênico). Que conduta devemos tomar? Bem, de uma forma ou de outra, indicariamos uma PAAF (Punção

Aspirativa por Agulha Fina). A melhor maneira de esclarecer a verdadeira natureza de um nódulo, principalmente aqueles com > 1 cm de diâmetro, é através da análise citopatológica, exceto nos casos de “tumor folicular”, em que a PAAF não é capaz de distinguir entre adenoma e carcinoma (situação que demanda um estudo histopatológico, com biópsia cirúrgica da lesão). Levando em conta a grande dúvida que a USG nos traz, não há o que pensar: a PAAF provavelmente esclarecerá o diagnóstico. Resposta certa: D.



4 COMENTÁRIO Muito cuidado com questões que aparentemente são fáceis. Muitos candidatos, ao lerem esse enunciado, marcaram prontamente a alternativa A. Mas notem a pergunta que é feita: “qual é a causa mais comum de hipotireoidismo em todo o MUNDO?” A última edição do Harrison é muito clara ao dizer que

“a deficiência de iodo persiste como a principal causa de hipotireoidismo em todo o mundo. Nas áreas com suficiência de iodo, a doença autoimune (tireoidite de Hashimoto) e as causas iatrogênicas (tratamento de hipertireoidismo) são as mais comuns”. Logo, alternativa D CORRETA.



5 COMENTÁRIO A tireoglobulina (proteína secretada pelas células foliculares tireoidianas) funciona como “marcador tumoral” dos carcinomas bem diferenciados da tireoide (papilífero e folicular). Logo, seus níveis não se elevam em tumores não foliculares, como é o caso do carcinoma medular (derivado das células C parafoliculares).

E, sendo um marcador tumoral, ela é útil no acompanhamento evolutivo do doente (ex.: pós-tireoidectomia total). Se seus níveis se mantiverem elevados, isso indica a existência de depósitos metastáticos, o que também será verdadeiro se seus níveis caírem num primeiro momento, elevando-se novamente no futuro. Resposta certa: C.



6 COMENTÁRIO Bócio difuso indolor, numa mulher jovem, por si só já é um indício de provável doença de Graves, a principal causa de hipertireoidismo na prática. A demonstração de TSH suprimido e T4 livre aumentado confirma a existência de excesso de hormônio tireoidiano, e a captação de iodo aumentada nas primeiras horas (mas normal na 24^a hora, pois neste momento já houve o *clearance* do iodo ministrado que não foi captado pela glândula) demonstra a existência de HIPERTireoidismo, isto é, o parênquima tireoidiano está ávido por captar iodo a fim de sustentar a produção aumentada de hormônio. Este último dado, inclusive, afasta a possibilidade de tireotoxicose por tireoidite, haja vista que nas tireoidites a captação está reduzida (o excesso de hormônio é decorrente do “vazamento” do hormônio

pré-formado que estava estocado nos folículos, não havendo aumento na produção hormonal - consequentemente, a glândula não está “ávida” por captar mais iodo). O mecanismo fisiopatológico da doença de Graves é a produção de um autoanticorpo direcionado contra o receptor de TSH (TRAb), cuja ligação ao referido receptor exerce efeito estimulatório, gerando o hipertireoidismo. O tratamento puramente clínico da doença de Graves é feito com tionamidas (drogas antitireoidianas), obtendo taxa de sucesso, após 18-25 meses, em cerca de 30-50% dos casos apenas. Numa contaminação por iodo, a captação de iodo radioativo também estaria reduzida, devido a um mecanismo compensatório de redução dos canais de iodo nas células foliculares em resposta ao excesso de iodo exógeno. Logo, resposta certa: C.



7 COMENTÁRIO Estamos diante de um *nódulo tireoidiano solitário* numa paciente com história familiar provavelmente positiva para câncer de tireoide, fora o fato de que seu nódulo vem acompanhado de adenomegalia cervical satélite (o que aumenta a chance de se tratar de câncer). Vamos então para as assertivas. O primeiro passo na avaliação de um nódulo tireoidiano é a dosagem dos hormônios tireoidianos. Níveis hormonais normais são compatíveis com doença maligna (nódulo “frio”, não autônomo) - I CORRETA. Por este último motivo, se os hormônios forem normais, o passo subsequente é a realização de PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina) em nódulos com > 10 mm de diâmetro, lembrando que idealmente a PAAF deve ser guiada por USG, principalmente em lesões com

tamanho limítrofe - II INCORRETA. A PAAF é o método padrão-ouro para diagnóstico da maioria dos cânceres de tireoide, exceto no caso do carcinoma folicular. A PAAF é um exame que fornece dados *citopatológicos*. No câncer folicular, a citopatologia isoladamente não diferencia entre neoplasia maligna ou benigna, sendo necessário realizar uma biópsia tecidual - análise *histopatológica* - IV CORRETA. A USG com Doppler possui uma vantagem em relação a outros métodos, como a RM. Na USG com Doppler é possível delinear o padrão de *vascularização* do nódulo, o que aumenta a acurácia para o diagnóstico de câncer uma vez que as neoplasias malignas em geral são lesões hipervascularizadas, sendo prontamente identificadas por este método - III CORRETA. Resposta certa: A.



8 COMENTÁRIO Existem 3 manifestações peculiares que, quando encontradas em um paciente com tireotoxicose por hipertireoidismo primário, permitem um diagnóstico clínico de doença de Graves, por só ocorrerem nesta condição. São elas: (1) oftalmopatia de Graves, caracterizada por exoftalmia; (2) dermatopatia de Graves, caracterizada pela formação de placas infiltradas geralmente

na região pré-tibial das pernas; e (3) acropatia de Graves. As opções de resposta citam pelo menos uma dessas lesões: exoftalmia. Cumpre ressaltar outro conceito interessante: a retração palpebral é um achado relacionado à tireotoxicose em si, aparecendo, de forma isolada, em pacientes sem oftalmopatia de Graves, logo, não é específica da doença de Graves como a exoftalmia. Resposta certa: D.



9 COMENTÁRIO A solução de iodeto de potássio (lugol) exerce múltiplas ações sobre a função tireoidiana. Quando ministrada em pacientes com quadros de hipertireoidismo, como a doença de Graves, o efeito inicial (dentro das primeiras horas após a tomada do medicamento) é a inibição da secreção hormonal, por um mecanismo pouco compreendido, porém bem demonstrado

na literatura. Tal efeito é extremamente vantajoso em pacientes que serão submetidos a uma tireoidectomia para tratamento da doença de Graves. Como o lugol age de forma rápida, bloqueando a liberação hormonal, ele diminui a chance de ocorrer uma tempestade tireotóxica durante o ato operatório devido à manipulação cirúrgica da glândula. Logo, resposta certa: B.



10 COMENTÁRIO O que pensar diante de uma paciente que se apresenta em um puerpério recente, com bócio de instalação rápida associado a sinais e sintomas de hipertireoidismo (incluindo uma provável insuficiência cardíaca de alto débito, cursando com congestão pulmonar e sistêmica)? É claro que estamos diante de uma TIREOIDITE PÓS-PARTO. A tireoidite pós-parto consiste em um fenômeno de origem autoimune que geralmente se inicia em 1-4 meses após o parto, podendo se manifestar através de hipertireoidismo isolado (20-40% dos casos), hipotireoidismo isolado (40-50% dos casos) ou da forma “clássica”, na qual, após uma fase de hipertireoidismo, que dura 2-8 semanas, surge o hipotireoidismo, que persiste por 2 semanas a seis meses, seguido de recuperação da função tireoidiana (20-30% dos casos). O quadro clínico da paciente associado a um T4 livre aumentado, um TSH suprimido, anti-TPO positivo (presente em

60-80% dos casos) e uma cintilografia com captação diminuída (geralmente < 1%), fecham o diagnóstico. O tratamento da fase hipertireóideia consiste no controle sintomático com betabloqueadores, devendo priorizar o uso de propranolol, devido a sua menor eliminação no leite materno. Não há indicação de se iniciar tionamidas nem ablação com iodo na fase hipertireóideia da tireoidite pós-parto. Pacientes que cursam com hipotireoidismo sintomático, devem ser tratadas com levotiroxina. Em relação ao prognóstico, a maioria das pacientes volta ao estado eutireóideio em um ano; no entanto, cerca de 30% das mulheres não se recuperam da fase de hipotireoidismo. Além disso, sabemos que as pacientes que desenvolvem hipotireoidismo transitório durante a tireoidite possuem risco aumentado de desenvolver hipotireoidismo permanente no futuro (30-50% em nove anos), devendo seguir acompanhamento com dosagem de TSH periódica. Alternativa C CORRETA.



11 COMENTÁRIO Os betabloqueadores (como propranolol, atenolol e metoprolol) são utilizados como terapia coadjuvante no controle sintomático dos sintomas adrenérgicos da tireotoxicose. A maior utilidade se dá quando acabamos de iniciar a terapia antitireoidiana, mas ainda aguardamos a resposta. Eles podem ser utilizados também como drogas isoladas nos efeitos transitórios das tireoidites ou em associação com as demais drogas e nas crises tireotóxicas, também chamadas de tempestade tireoidianas - uma exacerbação do estado de hipertireoidismo que põe em risco a vida dos pacientes acometidos. As manifestações que mais respondem são palpitações, taquiarritmia, tremor e ansiedade. Perda de peso, intolerância ao

calor e fadiga não respondem à medicação. Dentre os betabloqueadores, o propranolol possui a vantagem de ser a única droga que inibe a enzima deiodinase tipo I, resultando na redução da conversão periférica de T4 em T3, a forma biologicamente mais ativa do hormônio tireoidiano. Como consequência, "sobra" mais T4 livre para ser convertido em sua forma inativa, T3 reverso (rT3), pela ação da enzima deiodinase tipo III. Como a questão quer saber o anti-hipertensivo com melhor ação na tempestade tireoidiana, a melhor escolha é o propranolol, pois é o betabloqueador que diminui os níveis de hormônio ativo por sua ação periférica. Pode ser administrado IV na dose de 1 mg a 10 mg; ou via oral 40-60 mg a cada 6h. Resposta certa: B.



12 COMENTÁRIO Temos aqui um nódulo tireoideano com mais de 1 cm de diâmetro, assintomático, percebido acidentalmente pelo próprio paciente durante o banho. Logo, estamos diante de um nódulo tireoideano solitário. Qual é o primeiro passo no algoritmo investigativo? Solicitar hormônios tireoideanos. Se não houver distúrbio funcional (TSH e T4 livre normais), o passo subsequente consiste na *Punção Aspirativa por Agulha Fina* (PAAF). A PAAF é, atualmente, o método de escolha para a elucidação diagnóstica dos nódulos tireoideanos, sendo suficiente, na maioria dos casos, para esclarecer a natureza da lesão (benigna ou maligna). Lembre-se, contudo, de que existe uma exceção a essa regra: a situação de “tumor folicular”, em que não é possível somente com a citologia (método de análise

que a PAAF permite) definir se há ou não indícios de malignidade. A citologia “folicular” pode representar um adenoma (benigno) ou um carcinoma (maligno). O que diferencia em definitivo é a análise histopatológica (da peça cirúrgica), demonstrando se há ou não sinais de malignidade. Os principais sinais de malignidade são: (1) invasão da cápsula tumoral; (2) angioinvasividade: presença de células foliculares dentro de vasos sanguíneos (arteriais e/ou venosos) ou linfáticos. Uma cintilografia com iodo seria a conduta indicada caso houvesse supressão do TSH com T4 livre aumentado. O objetivo, neste caso, seria a confirmação do diagnóstico de doença de Plummer, isto é, um nódulo hiperfuncionante (“quente” na cintilografia) que por definição representa uma neoplasia benigna. Resposta certa: A.



13 COMENTÁRIO Questão interessante. Vamos avaliar as alternativas. A- INCORRETA: muitas vezes temos pacientes assintomáticos e sem nenhuma manifestação e, nesses casos, somente o acompanhamento deve ser feito. Caso o paciente apresente somente um condiloma, este pode ser ressecado. Agora, em alguns casos, se a paciente apresentar não mais só o HPV, mas o câncer de colo uterino, aí sim pensamos em histerectomia; B- INCORRETA: na Polipose Adenomatosa Familiar (PAF), após os 40 anos, a chance de desenvolver câncer de cólon chega a 100%, por isso a colectomia profilática é indicada,

mas não a gastrectomia; C- INCORRETA: isso ainda não é consenso, mas sabemos que a presença da mutação do BRCA (1 e 2) aumenta o risco de câncer de mama e que o BRCA 1 aumenta a chance de câncer de ovário, mas não há um consenso em relação às cirurgias profiláticas; D- CORRETA: a presença de mutação do gene RET em familiares de portadores de câncer medular de tireoide está relacionado a 90% de chance de desenvolver o CMT, e, nesses casos, a tireoidectomia é indicada; E- INCORRETA: existe, nesses casos, a indicação de avaliação mais restrita com EDA, mas não gastrectomia. Gabarito D.



14 COMENTÁRIO O coma mixedematoso é uma EMERGÊNCIA MÉDICA associada à alta taxa de mortalidade. Além dos achados clássicos de hipotireoidismo, o paciente geralmente se apresenta com redução do nível de consciência (podendo, inclusive, evoluir com crises convulsivas) e hipotermia. O tratamento consiste na administração de levotiroxina preferencialmente pela

via venosa (visto que a absorção pela via oral pode estar prejudicada pelo próprio mixedema), hidrocortisona (pois existe uma reserva suprarrenal comprometida no hipotireoidismo profundo), aquecimento externo nos casos de hipotermia grave e suporte ventilatório invasivo nos pacientes que se apresentam com hipoxemia e redução do nível de consciência. Alternativa D CORRETA.



15 COMENTÁRIO Na tireotoxicose, o excesso de hormônio tireoidiano aumenta a taxa metabólica basal, e isso pode causar um quadro de caquexia (síndrome consumptiva) - A CORRETA. A principal causa de hipertireoidismo na prática é a doença de Graves, uma doença autoimune marcada pelo aparecimento de anticorpos anti-tireoide, principalmente o TRAb (antirreceptor de TSH). Outros autoanticorpos também aparecem, como o anti-TPO. Isso pode ser entendido da seguinte forma: existe uma agressão ao parênquima da glândula, que, com o tempo, pode levar à sua destruição. De fato, alguns portadores de doença de Graves evoluem, com o passar dos anos, de um quadro de hipertireoidismo para o hipotireoidismo espontaneamente, isto é, de forma independente do uso de drogas antitireoidianas (ex.: a suspensão dessas drogas não altera o quadro clínico de insuficiência

endócrina da tireoide) - B CORRETA. Quando o hipertireoidismo é causado por uma condição que faz com que a glândula fique hiperfuncionante de forma “autônoma”, os testes de supressão do eixo hipotálamo-hipofisário-tireoidiano simplesmente não tem qualquer efeito positivo, ou seja, a glândula continua “trabalhando” na síntese de mais hormônio, e por isso, a captação de iodo radioativo permanece elevada - D CORRETA. Uma carga aguda de iodo (ex.: através da administração oral de lugol) consegue tornar a glândula menos “friável” de forma transitória. Tal efeito é vantajoso quando se pretende ressecar o parênquima tireoidiano: uma glândula hiperfuncionante tende a ser também hipervascularizada, ou seja, apresenta maior risco de sangramento perioperatório. O lugol diminui esse risco, facilitando a realização de procedimentos cirúrgicos. Resposta certa: C.



16 COMENTÁRIO O primeiro passo no algoritmo de investigação do Nódulo Tireoidiano Solitário (NTS) é a **dosagem de TSH**. Se esta estiver *suprimida*, procedemos à cintilografia de tireoide. Por outro lado, se esta for normal ou elevada, o próximo passo é a PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina), desde que o tumor tenha mais de 1 cm de diâmetro ou > 5 mm e apresente sinais

ultrassonográficos sugestivos de malignidade. A PAAF sela o diagnóstico específico do câncer de tireoide em praticamente todas as situações, exceto no subtipo folicular, onde é preciso esclarecer a verdadeira natureza da lesão (isto é, se ela é benigna ou maligna) através da histopatologia (análise da peça cirúrgica). O próximo passo aqui é a PAAF. Resposta certa: C.



17 COMENTÁRIO Excetuando-se a letra C, todas as afirmativas são condições indicativas de alta probabilidade de câncer. Sabemos que as neoplasias malignas

são lesões hipervascularizadas, logo espera-se na USG-Doppler de um nódulo maligno a presença de hiperfluxo sanguíneo. Resposta certa: C.



18 COMENTÁRIO O perfil bioquímico apresentado não faz qualquer sentido fisiologicamente falando. A tireoide secreta predominantemente T4, o qual é convertido, nos tecidos, a T3, sendo este a forma biologicamente ativa. Como é possível então haver TSH suprimido, T4 reduzido

e T3 aumentado? TSH suprimido e T4 reduzido são indícios de *intoxicação exógena pela tiroxina*. Ora, se o T3 estiver aumentado nesta situação, fica evidente que a paciente está tomando doses excessivas de T3 puro, isto é, trata-se de uma tireotoxicose factícia pelo T3. Resposta certa: B.



19 COMENTÁRIO Os clássicos *Corpos de Psammoma* representam agrupamentos de células foliculares calcificadas. Sua identificação em material de PAAF obtido de um nódulo tireoidiano possui elevada especificidade para o diagnóstico de **carcinoma papilífero da tireoide**. Resposta certa: C.



20 COMENTÁRIO O carcinoma medular da tireoide é uma neoplasia oriunda das *células C parafoliculares* produtoras de calcitonina. A principal manifestação clínica

decorrente do excesso de calcitonina, vale lembrar, é a hiperestimulação do tubo digestivo, que resulta num quadro de cólicas abdominais e diarreia. Resposta certa: A.



21 COMENTÁRIO Sabemos que uma das complicações possíveis de uma tireoidectomia é o hipoparatiroidismo, o qual consiste em uma causa de HIPOCALCEMIA. Geralmente ocorre quando a tireoidectomia é acompanhada de dissecação dos linfonodos da cadeia central, sendo usualmente transitório e resolvendo-se espontaneamente. Resposta: letra C.



22 COMENTÁRIO O que podemos notar na foto apresentada na questão? A presença de um rosto arredondado, com nariz e lábios infiltrados, expressão desanimada e rarefação das sobrancelhas, o que é compatível com a fácies MIXEDEMATOSA, característica

do hipotireoidismo. Neste contexto, temos que lembrar que o hipotireoidismo cursa com algumas manifestações clínicas envolvendo o sistema reprodutor, como amenorreia ou menorragia e galactorreia. Alternativa C - CORRETA.



23 COMENTÁRIO Questão meramente conceitual. Os carcinomas papilífero e folicular fazem parte do grupo das neoplasias tireoidianas bem diferenciadas, sendo responsáveis, respectivamente, por 75% e 15% das neoplasias

malignas da glândula. Já o carcinoma medular de tireoide é responsável por 5-10% dos tumores malignos de tireoide, enquanto o carcinoma anaplásico representa menos de 5% de todos os cânceres de tireoide. Alternativa A CORRETA.



24 COMENTÁRIO Analisando as alternativas da questão: a) Diante de um nódulo tireoidiano, os primeiros exames a serem solicitados são: dosagem de TSH e US de tireoide (INCORRETA); b) Um paciente com nódulo de tireoide, com TSH normal ou elevado, deve ser submetido à

punção aspirativa com agulha fina, de acordo com critérios clínicos e ultrassonográficos (INCORRETA); c) O exame de imagem de escolha é o US de tireoide (INCORRETA); d) CORRETA e conceitual; e) O tumor maligno mais frequente é do tipo papilífero (INCORRETA). Alternativa D CORRETA.



25 COMENTÁRIO Lembre-se deste conceito básico: a PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina) é um método de análise citológica (vê apenas a morfologia da célula, sem determinar a arquitetura tecidual) que permite o reconhecimento de todos os tipos histológicos de câncer de tireoide exceto o *carcinoma folicular*. As células do adenoma folicular (benigno) são essencialmente idênticas às células do carcinoma folicular (maligno) no exame citológico (PAAF). Logo, quando a

PAAF identifica morfologia folicular, o máximo que ela pode dizer é que se trata de um “tumor folicular”, sem especificar se o mesmo é benigno ou maligno. Como dirimir esta dúvida? Recorrendo à análise histopatológica (biópsia). Com esta, podemos verificar a existência de sinais que indicam comportamento maligno do tumor, como invasão da cápsula tumoral e a angioinvasividade (células foliculares penetrando em vasos sanguíneos e linfáticos). Logo, resposta certa: C.



26 COMENTÁRIO O termo *Síndrome de Resistência ao Hormônio Tireoidiano* (SRHT) se refere a qualquer condição que resulte em uma diminuição do efeito do referido hormônio nos tecidos. Isso pode acontecer por defeitos no receptor hormonal, bem como no transporte do hormônio (que pode estar reduzido) e em seu metabolismo (que pode estar acelerado). Assim, trata-se de uma síndrome com diferentes mecanismos possíveis! A forma mais comum deste RARO distúrbio é a resistência ao hormônio propriamente dita, isto é, um defeito genético no subtipo beta de receptor nuclear de T3 (forma biologicamente ativa do hormônio tireoidiano)

faz com que a ação hormonal se torne reduzida (mas não totalmente bloqueada, haja vista que na maioria dos sobreviventes a resistência é “parcial”) - C certa e D errada. Esta condição tem transmissão autossômica dominante (A errada). Em geral, o próprio organismo é capaz de contornar o problema, aumentando a produção de hormônio até que o efeito adequado seja atingido, ou seja, a maioria dos pacientes é assintomática e não requer tratamento (B errada). Como a produção natural de hormônio está aumentada, há um predomínio do T4 livre em relação ao T3 livre no sangue (E errada). Resposta certa: C.



27 COMENTÁRIO Qualquer enfermidade aguda grave pode acarretar anormalidades nos níveis circulantes de TSH ou dos hormônios tireoidianos na ausência de doença subjacente da tireoide (por conta da liberação de citocinas, principalmente a interleucina 6), o que chamamos de síndrome do eutireóideo doente (ou síndrome do enfermo eutireoidiano). Por conta disso, a não ser que a suspeita de doença tireoidiana seja importante, os testes de função da tireoide devem ser evitados em pacientes agudamente graves. Apesar do padrão hormonal mais comum da síndrome do eutireóideo doente ser caracterizado por uma redução dos níveis de T3 total e livre, com níveis normais de TSH e T4 livre, outros padrões

também podem ser encontrados. Além disso, ocorre tanto uma produção aumentada como uma depuração reduzida do T3 reverso, o que acaba auxiliando no diagnóstico, o qual costuma ser puramente presuntivo em virtude do contexto clínico e do perfil hormonal do paciente. No fim das contas, é a resolução dos resultados dos testes associada à melhora clínica que poderá estabelecer o diagnóstico. A conduta, nesses casos, consiste apenas em monitorar as provas de função tireoidiana durante a evolução do paciente, sem administração de hormônio tireoidiano, a não ser que existam evidências na história ou achados clínicos compatíveis com hipotireoidismo. Alternativa B CORRETA.



28 COMENTÁRIO Quando encontramos um paciente assintomático, com TSH normal, com formas livres de T4 e T3 normais, mas com elevação do T4 total, temos a chamada hipertiroxinemia do eutireóideo. Aproximadamente 99% de todo o hormônio tireoidiano circulante no plasma encontra-se ligado à proteína, principalmente à Globulina Ligadora de Tiroxina (TBG), e em menor proporção à transtirretina e à albumina. Dessa forma, quando mensuramos a forma total desses

hormônios, estamos medindo tanto a forma livre quanto a forma ligada às proteínas de transporte. Logo, se aumentamos a quantidade de proteína circulante, a dosagem do valor total do hormônio vai estar alterada sem haver disfunção tireoidiana propriamente dita. Algumas situações em que temos aumento da síntese de TBG seriam: gravidez, porfiria intermitente aguda, hepatite e drogas (raloxifeno, tamoxifeno, metadona, 5-fluoracil). Alternativa C - CORRETA.



29 COMENTÁRIO Letícia tem um bócio difuso tóxico, isto é, sua tireoide está aumentada e claramente hiperestimulada, produzindo hormônio em excesso. Podemos afirmar isso porque o TSH está suprimido (*feedback* negativo sobre o eixo hipotálamo-hipofisário), e porque a paciente tem sintomas de hipertireoidismo (perda ponderal involuntária, nervosismo, intolerância ao calor). O sopro cervical anterior denota a hipervas-

cularização da glândula, o que é condizente com a hiperestimulação da mesma. A causa mais comum de tireotoxicose por hipertireoidismo primário, acometendo particularmente pacientes jovens do sexo feminino, é a famosa doença de Graves, uma doença mediada pelo autoanticorpo antirreceptor de TSH, que estimula diretamente a glândula mesmo na ausência do TSH. Resposta certa: D.



30 COMENTÁRIO O carcinoma medular da tireoide é originário de células parafoliculares ou células C, sendo 80% dos casos esporádicos e apenas 20%, familiares, as quais têm herança autossômica dominante com alta penetrância (A errada e B certa). As células neoplásicas produzem várias substâncias biologicamente ativas, entre elas a calcitonina (que também é secretada pelas células C normais), ACTH e prostaglandinas (D errada). Acomete mais mulheres

na quinta e sexta décadas de vida (C errada). Por conta do fato de a calcitonina muitas vezes ser superestimada pelos testes diagnósticos habituais, os grandes serviços médicos dos Estados Unidos (EUA) preferem **não realizar** sua medida no contexto do diagnóstico do câncer. Porém, em alguns centros, se usa o teste provocativo com pentagastrina (não disponível nos EUA) para aferir os reais valores do hormônio em questão (E errada). Resposta: B.



31 COMENTÁRIO Os sinais e sintomas descritos são típicos da síndrome de *cretinismo*, isto é, **hipotireoidismo congênito**. Logo, é mandatório pesquisar detalhadamente este diagnóstico, solicitando a dosagem de hormônios tireoidianos. Resposta certa: B.



32 COMENTÁRIO A hipotermia (T central $< 35^{\circ}\text{C}$) é uma característica clínica do coma mixedematoso, complicação dos pacientes com hipotireoidismo. Na crise tireotóxica, um dos critérios diagnósticos é a presença de HIPERTERMIA (T central $> 37.5^{\circ}\text{C}$). Logo, resposta: Letra A.



33 COMENTÁRIO O primeiro passo no algoritmo diagnóstico do nódulo tireoidiano solitário (lesão > 1 cm encontrada fortuitamente) consiste na dosagem dos hormônios tireoidianos. Isso porque o encontro de TSH suprimido (indício de hipertireoidismo) muda a sequência dos exames! Nesta circunstância, o próximo passo é a realização de uma cintilografia de tireoide. Se for demonstrado que o nódulo é “quente”, isto é, hipercaptante de iodo

radioativo, o diagnóstico está dado: trata-se da doença de Plummer (adenoma tóxico) uma condição por definição BENIGNA, que tem como tratamento a enucleação do nódulo (após controle do hipertireoidismo com medicamentos, é claro). Caso o nódulo seja “frio”, o próximo passo é a PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina) que permite análise citopatológica (maligno ou benigno?). Resposta certa: C.



34 COMENTÁRIO Paciente assintomática e com função tireoidiana normal, apresenta múltiplos pequenos nódulos dispersos pela glândula, o maior deles tendo < 1 cm de diâmetro. Este quadro provavelmente representa o bócio multinodular em uma fase ainda muito incipiente, onde sequer houve formação de bócio propriamente dito (aumento global da glândula). Qual deve ser a conduta?

Ora, o bócio multinodular atóxico costuma evoluir com o passar dos anos para bócio multinodular tóxico, porém, o tratamento deve se pautar pelas manifestações clínicas presentes. Neste caso, onde nem mesmo existe bócio, não há indicação de fazer nada além de observar clinicamente o quadro. Talvez, no futuro, alguma intervenção seja necessária, mas com certeza não agora. Resposta certa: A.



35 COMENTÁRIO Bócio difuso doloroso (lembrando que bócio é qualquer aumento da tireoide), de início recente, associado a marcadores inflamatórios aumentados (leucocitose e VHS alto), principalmente em um paciente com história de infecção viral inespecífica nas últimas semanas (ex.: IVAS), são achados que direcionam nosso raciocínio para o diagnóstico de **tireoidite subaguda**, também chamada de tireoidite de *De Quervain*. Pode ou não haver tireotoxicose associada, pelo “vazamento”

de hormônio pré-formado a partir dos estoques intrafoli-
culares. O diagnóstico é feito em bases clínicas, consi-
derando justamente os dados apresentados. A biópsia,
no entanto, é o método padrão-ouro, indicada somente
em casos de dúvida diagnóstica. O achado típico é a
inflamação granulomatosa (granulomas não caseosos)
do parênquima. O tratamento consiste no uso de AINEs
ou corticoide, e a resolução tende a ser espontânea dentro
de 2-8 semanas. Resposta certa: D.



36 COMENTÁRIO A história e o exame clínico sugerem, e a TC confirma o diagnóstico de bócio mergulhante. A tireoide está tão aumentada de tamanho que invade o estreito superior do tórax e comprime estruturas

adjacentes, como a via aérea, trazendo grandes prejuízos para a qualidade de vida do paciente. Logo, há total indicação de ressecção cirúrgica da lesão, visando o alívio sintomático! Resposta certa: B.



37 COMENTÁRIO Bem, independentemente da discordância entre o exame intraoperatório de congelação (menos acurado) e o exame “palavra final” (o histopatológico da peça cirúrgica fixada em parafina), o fato é que temos um doente com **câncer papilífero da tireoide!** Se a lesão era pequena (< 1 cm ou “microcarcinoma”), e por isso foi feita uma *tireoidectomia parcial* (lobectomia istmectomia), a prevenção da recidiva da doença será feita APENAS através da supressão farmacológica do eixo hipotálamo-hipofisário, lançando mão de doses ligeiramente suprafisiológicas (“subtóxicas”) de levotiroxina oral (de modo a manter o TSH

“suprimido”). Não é necessário fazer a ablação da doença residual com iodo radioativo para tumores com < 1 cm, exceto se houver fatores de alto risco (não há menção a eles no enunciado). A lógica por trás da estratégia de suprimir o TSH é a seguinte: as células foliculares neoplásicas, por serem bem diferenciadas no carcinoma papilífero, respondem à estimulação trófica mediada pelo TSH tal qual as células foliculares não malignas! Logo, suprimindo o TSH removeremos um importante fator que poderia estimular o crescimento de micrometástases, levando à recidiva da doença. Resposta certa: C.



38 COMENTÁRIO A presença de um TSH suprimido associado a um T4 livre aumentado é compatível com diagnóstico de tireotoxicose! Na presença de um nódulo QUENTE, está feito o diagnóstico de adenoma tóxico ou doença de *Plummer*. O adenoma tóxico produz quantidades excessivas de hormônio tireoidiano, independente do estímulo de TSH, possuindo um risco de malignidade praticamente nulo, tornando dispensável a

realização da PAAF. O tratamento mais utilizado consiste na supressão tireoidiana com radioiodo, sendo a cirurgia (lobectomia + istmectomia) reservada para pacientes com nódulos muito grandes ou em situações em que torna-se necessário um rápido retorno ao estado de eutireoidismo. A cirurgia também pode ser considerada como tratamento de primeira linha em crianças e adolescentes. Alternativa C - CORRETA.



39 COMENTÁRIO O carcinoma *papilífero* ou *papilar* da tireoide responde por 75-80% dos tumores malignos da glândula. Resposta certa: B.



40 COMENTÁRIO O quadro é sugestivo de tireoidite subaguda (De Quervain). Algumas semanas após IVAS inespecífica a paciente evoluiu com bócio doloroso, sinais laboratoriais de inflamação sistêmica (leucocitose e VHS alta) e de tireotoxicose (TSH suprimido com T4 livre alto), este último achado condizente com as manifestações clínicas de hiperadrenergismo e aceleração do metabolismo basal. A cintilografia é um excelente exame neste

caso, pois vai revelar a hipocaptação tireoidiana de iodo. Lembre-se que nestes casos a tireotoxicose é devida ao vazamento de hormônio pré-formado a partir dos folículos lesados. Não há HIPERTireoidismo (aumento da produção hormonal total). Logo, não há benefício com o uso de drogas antitireoidianas: o tratamento consiste justamente no uso de AINES, podendo-se lançar mão da corticoterapia em casos graves e refratários. Resposta certa: A.



41 COMENTÁRIO O carcinoma medular de tireoide é originário das células C parafoliculares produtoras do hormônio *calcitonina*. A hipersecreção de calcitonina, pelo tumor, pode ser a responsável direta por manifes-

tações gastrointestinais desse tipo de câncer de tireoide, na medida em que a calcitonina é um hormônio que estimula a motilidade do tubo digestivo, podendo provocar cólicas e diarreia. Resposta certa: B.



42 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima? Nódulos “quentes” à cintilografia com iodo radioativo, isto é, nódulos *hipercaptantes* de iodo, com certeza não são nódulos malignos, uma vez que tal achado permite o diagnóstico imediato da **doença de Plummer** (adenoma tóxico da tireoide), uma condição de natureza “benigna” em 100% das vezes. O mesmo não pode ser dito a respeito dos nódulos “frios” (hipocaptantes): no algoritmo de investigação do nódulo tireoidiano solitário, o primeiro exame é a dosagem de TSH. Se o TSH estiver suprimido, o próximo passo é a cintilografia com iodo. Se o nódulo for “quente”, encerra-se a investigação e o paciente é encaminhado à cirurgia (que neste caso consiste apenas na enucleação cirúrgica do nódulo). Se o nódulo for “frio”, por outro lado, deve-se realizar a PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina), pois é grande a chance de *nódulo maligno*. Logo, nódulo frio = suspeita de câncer (D errada). A mera presença de um nódulo solitário, com pelo menos 1 cm ou mais de diâmetro, por si só, demanda uma investigação cuidadosa do nódulo. Tal conduta encontra justificativa

pelo fato do nódulo solitário ser a forma mais comum de apresentação do câncer de tireoide. Desse modo, todo nódulo solitário deve ser considerado suspeito de câncer até se ter provas do contrário (C errada). A radioterapia na região da cabeça e pescoço é um dos mais poderosos fatores de risco para carcinoma papilífero da tireoide, o tipo histológico mais comum de câncer dessa glândula (B errada). Enfim, residir numa zona endêmica de bócio geralmente significa residir numa região onde a dieta é mais pobre em iodo (o que antigamente era muito comum em áreas montanhosas, distantes do mar e suas terras ricas em sais de iodo). Nos dias de hoje, a localização geotopográfica passou a ter menos importância no risco de bócio. A maioria dos países estabelece, por força de suas leis, limites mínimos para a quantidade de iodo em certos alimentos, como o sal de cozinha. De qualquer modo, independente do caso clínico descrito pelo enunciado, não há relação etiológica entre baixa ingestão de iodo, bócio endêmico e risco de câncer de tireoide. Logo, melhor resposta: A.



43 COMENTÁRIO Primeiramente, vamos esclarecer que exoftalmia assimétrica não é o mesmo que unilateral. Ou seja, estamos diante de um paciente com exoftalmia bilateral, maior à direita! Em segundo lugar, temos que lembrar daquela famosa frase que diz que “as doenças autoimunes andam juntas!”. Logo, diante de um paciente com artrite reumatoide, o surgimento de exoftalmia de instalação insidiosa, bilateral e assimétrica nos sugere a presença de **doença de Graves** (lembrando que outras causas de hipertireoidismo podem causar retração palpe-

bral, mas não proptose e edema). Diante de uma proptose unilateral, é mandatório o diagnóstico diferencial com formações orbitárias expansivas, apesar da oftalmopatia de Graves também poder ser unilateral. Como no enunciado da questão não são citados sinais e sintomas de hiperfunção tireoidiana, a tomografia computadorizada pode nos auxiliar ao mostrar edema dos músculos extraoculares e aumento da gordura retro-orbitária. Além disso, a dosagem hormonal é fundamental para documentarmos o estado de tireotoxicose! Alternativa C correta.



44 COMENTÁRIO Uma mulher idosa que apresenta bócio, síndrome do túnel do carpo bilateral e todas as demais manifestações clínicas referentes a um quadro de lentificação geral do metabolismo, conforme descrito pelo enunciado, até prova em contrário deve ser considerada como portadora de *hipotireoidismo*. A questão quer saber de você qual das características citadas não faz parte das alterações cutâneas esperadas da síndrome de hipotireoidismo. Vamos recordar como fica a pele desses pacientes? As principais alterações são: 1 - Pele seca (pela diminuição na produção de suor), que com

o tempo pode se tornar hiperkeratótica, principalmente nas regiões de dobra e extremidades; 2 - Mudança de tonalidade, podendo a pele adquirir uma tonalidade *pálida* (anemia associada), *amarelada* (se o paciente apresentar hiperqueratose) ou *escurecida* (se houver insuficiência adrenal associada); 3 - Pelos ressecados e escassos, com queda acentuada; 4 - Unhas frágeis e quebradiças; 5 - Mixedema (edema subcutâneo sem caxifo); 6 - Pode haver vitiligo associado (na tireoidite de Hashimoto). Enfim, como deu para perceber, a única opção viável aqui é a letra A.



45 COMENTÁRIO Temos uma paciente com um quadro clínico altamente compatível com tireotoxicose (palpitações + tremor fino de extremidades + insônia + perda ponderal + exacerbação de reflexos profundos), no qual a doença de Graves (autoimune) aparenta ser a responsável, não só pelo fato de consistir na principal causa de hipertireoidismo (sobretudo em mulheres jovens), mas também pela presença de oftalmopatia infiltrativa manifestando-se através de proptose. O perfil hormonal apenas confirma o estado hipertireóideo, mostrando um TSH suprimido e T4 livre e T3 aumentados. A partir daí temos que fazer algumas considerações a respeito do tratamento de um paciente com doença de Graves. Sabemos que os betabloqueadores são drogas utilizadas no tratamento coadjuvante do paciente com tireotoxicose, com o objetivo de controlar os sintomas adrenérgicos,

sendo o propranolol a droga de primeira linha. No entanto, a nossa paciente possui uma contraindicação formal ao uso de betabloqueadores: asma brônquica. O carro-chefe do tratamento consiste nos agentes antitireoidianos, representados pelo metimazol e pelo propiltiouracila. Dentre os dois, o metimazol é considerado o tratamento de primeira escolha, por conta da hepatotoxicidade associada ao uso de propiltiouracila, e também pelo fato do metimazol ser uma droga 70% mais barata e de administração única diária. A ablação com radioiodo é uma alternativa ao uso de agentes antitireoidianos (nos EUA é considerado tratamento de escolha), mas deve ser feito com cuidado em pacientes com oftalmopatia, podendo exacerbá-la. Além do controle sintomático e da doença tireoidiana em si, o início de corticoides sistêmicos por duas a quatro semanas é necessário por conta da oftalmopatia. Logo, alternativa D CORRETA.



46 COMENTÁRIO A tireoidite granulomatosa, também chamada de tireoidite subaguda ou tireoidite de De Quervain, é condição caracterizada pelo surgimento de bócio extremamente doloroso e uma evolução previsível da função tireoidiana, sendo geralmente desencadeada por uma infecção viral inespecífica. Nesta patologia se observa, em um primeiro momento, a ocorrência de tireotoxicose (a inflamação do parênquima tireoidiano induz o “vazamento” de hormônio pré-formado nos folículos, sem aumento na produção hormonal). Posteriormente (passado o tempo de meia-vida do hormônio), o quadro converge para uma fase de hipotireoidismo transitório (o excesso de hormônio que havia vazado inibe o eixo hipotálamo-hipofisário, levando a uma queda pronunciada e mais ou menos duradoura da liberação de TSH. O resultado é que a glândula fica hipoestimulada durante esse período). Por fim, cessada a inflamação e terminada a inibição do eixo hipotálamo-hipofisário, a tireoide retoma o seu funcionamento normal. Dito de outro modo, a tireoi-

dite de De Quervain é uma condição AUTOLIMITADA, o que afasta esta possibilidade diagnóstica no caso em tela (B errada). Na doença de Graves ocorre HIPERTireoidismo na maior parte do curso clínico, na maioria dos pacientes (o hipo por destruição glandular - quando acontece - é evento extremamente tardio e incomum) - A errada. O bócio multinodular atóxico não causa dor nem desequilíbrio hormonal, sendo, antes de mais nada, uma patologia típica de idosos (C errada). Enfim, apesar de infrequente, a tireoidite de Hashimoto (tireoidite linfocítica crônica) PODE se apresentar em alguns doentes com um fenótipo de bócio doloroso (crônico ou recorrente)! A forma clínica mais comum, no entanto, é a tireoidite “silenciosa”, isto é, a glândula é infiltrada e destruída por linfócitos sem provocar sintomas de flogose como a dor cervical, culminando, de maneira insidiosa, em um quadro de hipofunção glandular sintomática (um bócio discreto é comumente observado na maior parte do curso clínico, e à palpação pode-se perceber uma consistência firme e uma configuração glandular lobulada). Resposta certa: D.



47 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) Os tumores diferenciados, os quais incluem o carcinoma papilífero e o carcinoma folicular, são os mais frequentes. (CORRETA); b) Mesmo quando não há evidência ultrassonográfica de envolvimento de linfonodos cervicais no momento do diagnóstico de um carcinoma medular de tireoide, o tratamento indicado consiste em tireoidectomia com dissecação cervical bilateral dos linfonodos cervicais. (CORRETA); c) A disseminação linfática só é observada em 8-13% dos pacientes

com carcinomas foliculares; em contrapartida, a invasão vascular é comum neste tipo histológico. (INCORRETA); d) Os carcinomas indiferenciados, devido ao seu rápido crescimento e disseminação local, geralmente são diagnosticados em estágio avançado. (CORRETA); e) O carcinoma papilífero subcentimétrico (< 1 cm) confinado a um lobo tireoidiano é tratado com lobectomia + istmectomia. (INCORRETA). Como podemos ver temos 2 possíveis respostas para a questão (C/E); no entanto, a banca organizadora do concurso não alterou o gabarito oficial.



48 COMENTÁRIO Apesar de ser um nódulo sólido e hipoecoico relativamente grande (2 cm), o mesmo apresenta características ultrassonográficas de baixo risco para malignidade (margens regulares e calcificações grosseiras). Apenas pelo tamanho da lesão, a PAAF já

estava indicada. Contudo, a liberação da análise citológica como Bethesda I (não diagnóstica) implica em repetirmos a PAAF novamente. Caso a PAAF seja mais uma vez não diagnóstica, o ideal é realizarmos uma biópsia. Alternativa B CORRETA.



49 COMENTÁRIO Os macroadenomas produtores de TSH são raros (representam 0,5-3% de todos os adenomas hipofisários) e, quando ocorrem, costumam ser volumosos e localmente invasivos. São responsáveis por menos de

1% de todos os casos de hipertireoidismo. Os pacientes apresentam-se clinicamente com sinais e sintomas de tireotoxicose e, laboratorialmente, com TSH normal ou elevado e níveis de T3 e T4 aumentados. Alternativa A CORRETA.



50 COMENTÁRIO Um importante conceito acerca do tratamento do hipertireoidismo durante a gravidez: *a droga de escolha no primeiro trimestre (primeiras 12 semanas) é a PROPILTIOURACILA (PTU)! Se a paciente estiver em uso de metimazol (MMI) neste período, o mesmo deverá ser imediatamente substituído por doses equivalentes de PTU. O motivo principal é o seguinte: o metimazol é mais **teratogênico** que a propiltiouracila, em particular no primeiro trimestre. Após o*

primeiro trimestre o tratamento deve ser invertido, isto é, substitui-se o PTU pelo MMI (agora, o motivo é a maior segurança clínica em geral do MMI em relação ao PTU fora da “zona de perigo” para teratogenicidade - o PTU se associa a um maior risco de hepatotoxicidade grave na gravidez mais avançada, ao passo que o MMI, neste contexto, não é teratogênico e não acarreta o mesmo risco de hepatotoxicidade). As demais opções estão corretas. Resposta certa: A.



51 COMENTÁRIO Durante a gestação a necessidade de hormônio tireoidiano aumenta, logo, usuárias de levotiroxina têm que aumentar a dose neste período. Apesar de a legislação determinar a bioequivalência entre diferentes formulações de um mesmo medicamento, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia reconhece que as levotiroxinas disponíveis em nosso mercado são diferentes, o que pode interferir nos desfechos clínicos. Assim, quando o paciente inicia o tratamento com determinada marca comercial, recomenda-se que ele mantenha o uso daquele produto específico. O controle terapêutico da

reposição de levotiroxina é feito com o TSH, que deve ser mantido dentro do alvo. Fibrilação atrial e taquicardia sinusal inapropriada são arritmias frequentes na tireotoxicose iatrogênica, e a osteoporose é outra complicação descrita, relacionada ao aumento crônico e sustentado da taxa metabólica basal, que leva a um consumo da massa óssea por aumento do *turnover* neste tecido. Enfim, a levotiroxina deve ser tomada em jejum sem nenhum outro medicamento por pelo menos 30 min. O motivo é que sua absorção é melhor com o pH gástrico ácido e sem interferência de outras substâncias. Logo, resposta certa: E.



52 COMENTÁRIO O enunciado dá uma “floreada” para tentar te confundir, mas não há muito o que pensar aqui: nódulo tireoidiano com > 1 cm que pela PAAF revela ser um carcinoma papilífero é indicação inquestionável de TIREOIDECTOMIA TOTAL. Se a lesão fosse < 1 cm poderíamos

considerar a tireoidectomia parcial (lobectomia istmectomia), porém, a lesão aqui é bem grande. Enfim, como a paciente é portadora de hipertireoidismo (“Graves mal controlada”) antes de operá-la temos que otimizar o tratamento e deixá-la perfeitamente eutireoidiana! Resposta certa: B.



53 COMENTÁRIO A amiodarona pode causar tanto *aumento* quanto *diminuição* da função tireoidiana. Em qualquer uma dessas circunstâncias os autoanticorpos contra a tireoide são tipicamente negativos, pois se trata de tireoidopatia “tóxica” e não “autoimune”. Nos casos onde há aumento da função tireoidiana (levando à tireotoxicose), devemos lembrar que existem dois subtipos possíveis de lesão: (1) pode haver franco HIPERTIREOIDISMO (aumento na produção hormonal) induzido pela droga, com tireotoxicose e consequente aumento da captação de iodo radioativo (“tireotoxicose da amiodarona tipo 1”); (2) ou então o paciente apresenta

um quadro de tireoidite destrutiva, com tireotoxicose (pelo vazamento de hormônio pré-formado estocado nos folículos, isto é, não há aumento na produção hormonal) e consequente baixa captação de iodo radioativo (“tireotoxicose da amiodarona tipo 2”). Perceba, então, que o termo correto neste último caso é **tireotoxicose**, e não “hipertireoidismo”, uma vez que na tireoidite NÃO OCORRE hipertireoidismo de fato (isto é, aumento da produção hormonal). A banca deu como gabarito a letra E, mas, ao nosso ver, este erro de conceito seria suficiente para invalidar tal alternativa, fazendo com que a questão fosse passível de anulação.



54 COMENTÁRIO A hipocalcemia é uma complicação temida da tireoidectomia (cirurgia na qual sempre existe o risco de remoção iatrogênica das paratireoides). A redução do PTH circulante leva à hipocalcemia, que se manifesta através da tetania - contratura muscular prolongada. Os sintomas podem ser sensitivos ou motores, leves (parestésias periorais, formigamentos e câibras) ou graves (espasmos carpopedais, laringoespasmos e

convulsões). Além disso, existem dois sinais bastante clássicos (na prática e nas provas) que são pesquisados nos pacientes com hipocalcemia. São eles os sinais de Trousseau (espasmo cárpico após insuflação do manguito do esfigmomanômetro 20 mmHg acima da PA sistólica durante 3 minutos) e Chvostek (contração dos músculos faciais ipsilaterais após percussão do nervo facial abaixo do arco zigomático). Resposta, portanto, opção E.



55 COMENTÁRIO A presença de sintomas obstrutivos causados por um bócio pode ser exacerbada pela chamada manobra de Pemberton. Nesta manobra, o examinador orienta o paciente a elevar os braços acima da cabeça por aproximadamente 60 segundos. A ocorrência de distensão das veias

do pescoço, pleora facial, cianose, dificuldade para deglutir, aparecimento ou piora da dispneia, configura o chamado sinal de Pemberton. Tal resposta ocorre nos chamados bócios mergulhantes, em que tal manobra promove a insinuação torácica da tireoide. Alternativa A - CORRETA.



56 COMENTÁRIO Dada a localização da tireoide, há uma possibilidade de lesar outras estruturas quando se executa uma tireoidectomia, a saber: as paratireoides (que podem ser retiradas com a tireoide), o nervo laríngeo recorrente, o tronco simpático e, raramente, os nervos da bainha carótica. Sempre há risco de lesão dos nervos laríngeos recorrentes durante uma cirurgia no pescoço. Perto do polo inferior da tireoide, o nervo laríngeo recorrente direito está intimamente relacionado à artéria tireóidea inferior e seus ramos. Este nervo pode cruzar anterior ou posteriormente aos ramos da artéria ou pode passar entre eles. Devido a esta íntima relação, a artéria tireóidea inferior é ligada a uma certa distância lateral da tireoide, onde não está próxima do nervo. Embora o risco de lesão do nervo laríngeo recorrente esquerdo durante a cirurgia não seja tão grande devido a sua ascensão mais vertical do mediastino superior, a artéria e o nervo também estão intimamente associados perto do polo inferior da

tireoide. A rouquidão é o sinal habitual de lesão unilateral do nervo recorrente; entretanto, pode haver afonia temporária ou distúrbio da fonação (produção de voz) e espasmo laríngeo. Esses sinais geralmente resultam da lesão dos nervos laríngeos recorrentes durante cirurgia ou da pressão do sangue acumulado e exsudato seroso após a cirurgia. O ramo interno do nervo laríngeo superior é maior e tem função sensitiva; entra na membrana tíreo-hióidea, onde inerva a laringe. Ele perfura o constritor inferior da faringe, unindo-se a um ramo ascendente do nervo laríngeo recorrente. Passa entre o músculo tíreo-hióideo e a membrana tíreo-hióidea, penetrando a membrana tíreo-hióidea acompanhado pela artéria laríngea superior. O ligamento de Berry é o espessamento da fáscia pré-traqueal que liga os lobos tireoidianos à traqueia e à parte inferior da cartilagem cricoide. O nervo laríngeo recorrente somente foi identificado lateral ao ligamento de Berry e eventualmente intraligamentar.



57 COMENTÁRIO Temos uma paciente que se apresenta com sintomas sugestivos de hipotireoidismo (astenia, alterações do ciclo menstrual, alopecia, pressão arterial convergente) e com perfil hormonal compatível com hipotireoidismo primário (TSH elevado e T4 livre suprimido). No nosso meio (regiões não deficientes em iodo), a principal causa de hipotireoidismo primário é a chamada tireoidite

de Hashimoto, a qual consiste em doença autoimune. E sabemos que a história familiar ou pessoal de doença autoimune (vitiligo, por exemplo) consiste em um fator de risco para o desenvolvimento da tireoidite de Hashimoto. Logo, nesse caso, temos que iniciar o tratamento com levotiroxina oral e monitorar o tratamento com dosagens periódicas do TSH. Alternativa C CORRETA.



58 COMENTÁRIO No Ca de tireoide esperaríamos encontrar um nódulo tireoidiano, e não um bócio difuso. Na doença de Graves temos bócio difuso, porém, o TSH está suprimido (hipertireoidismo). A deficiência de iodo é extremamente rara em nosso meio, pois o sal de cozinha é suplementado em iodo por força de lei nacional. Enfim, bócio difuso indolor numa mulher adulta é um achado altamente sugestivo de tireoidite crônica, sendo a tireoidite mais comum do mundo a doença de Hashimoto.

Sabemos que o Hashimoto evolui para hipotireoidismo, mas antes de chegar no estágio sintomático pode haver um longo período de hipotireoidismo subclínico, onde apenas um discreto aumento de TSH é notado (com níveis de T4 livre normais). A demonstração de autoanticorpos antitireoide, como o anti-TPO (antitireoperoxidase), por exemplo, ajuda a corroborar tal hipótese, já que este marcador está presente em > 80% dos casos. Resposta certa: C.



59 COMENTÁRIO O idoso com hipertireoidismo pode não apresentar manifestações hiperadrenérgicas e/ou hipermetabólicas exuberantes, o que pode dificultar a suspeita clínica desta condição (hipotireoidismo “apático” ou “apatético”). Não raro, a única manifestação é a fibrilação atrial, que por este motivo sempre deve motivar a investigação de distúrbios tireoidianos (I e III corretas). A amiodarona é

um antiarrítmico rico em iodo em sua molécula, e comprovadamente pode acarretar disfunção tireoidiana (tanto hipo quanto hipertireoidismo). Como os maiores usuários de amiodarona são os idosos (maior prevalência de arritmias e cardiopatias em geral), a monitorização da função tireoidiana torna-se peça fundamental no acompanhamento clínico desses doentes (II correta). Resposta certa: C.



60 COMENTÁRIO Exposição à radiação ionizante, como um passado de radioterapia, é fator de risco para o carcinoma papilífero. Metástases linfonodais são características de alguns tipos específicos, como papilífero e medular: o folicular envia metástases hematogênicas. O medular é tratado com tireoidectomia total e linfadenectomia de rotina, pois a chance de já haver metástases nodais ao diagnóstico é maior nesse tipo de tumor. Após doses elevadas de iodo radioativo pode haver lesão

inflamatória em estruturas próximas à tireoide, como as glândulas salivares (que podem inflamar = *sialoadenite*). Os cistos tireoglossos, por conterem tecido tireoidiano ectópico, podem raramente albergar um Ca de tireoide. Todos os subtipos histológicos podem ser vistos nesta situação, exceto o medular, pois este deriva das células C parafoliculares que não estão presentes no tecido embrionário que dá origem aos referidos cistos. Resposta certa: D.



61 COMENTÁRIO A complicação eletrolítica mais frequente no pós-operatório de tireoidectomia total é a HIPOCALCEMIA por lesão das paratireoides. O tipo de câncer diferenciado mais comum da glândula é o papilífero, estando o folicular em segundo lugar. O carcinoma anaplásico predomina em idosos, cursando como uma massa

dolorosa de crescimento rápido, que leva à compressão da via aérea. Carcinoma de Hürthle é um subtipo histológico do carcinoma folicular. Enfim, o CMT pode ser esporádico, familiar isolado ou familiar associado às NEM tipo 2. Nesta última situação, o prognóstico de longo prazo tende a ser melhor do que na forma esporádica. Resposta certa: A.



62 COMENTÁRIO Se a paciente está em uso de levotiroxina é porque ela teve um diagnóstico prévio de hipotireoidismo ou câncer de tireoide, tendo sido - neste último caso - devidamente submetida à tireoidectomia total seguida de terapia “supressora” do TSH. Como existe bócio no exame físico, a paciente não foi submetida a uma tireoidectomia e apresenta, portanto, um quadro de hipotireoi-

dismo acompanhado por bócio. Ora, qual é a causa mais comum de hipotireoidismo em mulheres adultas jovens? É a tireoidite de Hashimoto, uma doença de caráter autoimune que pode se associar a alterações genéricas como FAN positivo (presente em 46% dos casos de Hashimoto), ainda que o marcador diagnóstico mais importante seja o anti-TPO (antitireoperoxidase). Resposta certa: E.



63 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) Apesar de estar presente tanto na NEM 2A quanto na NEM 2B, quando associada a esta última, o carcinoma medular de tireoide cursa de maneira mais agressiva (correta). b) O carcinoma medular de tireoide consiste em um tumor neuroendócrino das células parafoliculares (ou células C) da glândula tireoide e representa 4% de todas as neoplasias tireoidianas (correta). c) As células C são responsá-

veis pela síntese de calcitonina, hormônio que inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclastos (correta). d) Realmente há uma relação entre líquen plano amiloide com o CMT em algumas famílias (correta). e) Como as células parafoliculares (também chamadas de células C) localizam-se predominantemente na região superior de cada lobo tireoidiano, a maioria dos carcinomas medulares de tireoide estão situados nesta região (incorreta). Resposta: letra E.



64 COMENTÁRIO TSH aumentado com T4 livre normal. *Qual é a principal suspeita diagnóstica?* É claro que vamos pensar em *hipotireoidismo subclínico!* O que temos que fazer perante todo paciente em que suspeitamos inicialmente de hipotireoidismo subclínico? Resposta: temos que confirmar o diagnóstico, repetindo a dosagem hormonal após 3 meses.

A decisão de tratar ou não um hipotireoidismo subclínico deve passar primeiro por esta etapa de confirmação. No caso em tela, com TSH > 10 (fator que se associa a um aumento no risco cardiovascular global), existe benefício documentado na literatura com o tratamento de reposição hormonal do hipotireoidismo subclínico. Resposta certa: E.



65 COMENTÁRIO O ponto de corte que autoriza a punção do nódulo tireoidiano é > 1 cm, quer dizer, se o nódulo apresentar indicação de PAAF, esta só poderá ser realizada se o mesmo apresentar > 1 cm. Calcificações grosseiras sugerem benignidade, e por si só não indicam PAAF, assim como um padrão dopplerfluxométrico de hiperfluxo periférico em detrimento do central.

A cintilografia é realizada quando o paciente que tem nódulo apresenta TSH suprimido. Nesta situação, temos que definir se o nódulo é “quente” (hipercaptante). Se este for o caso, trata-se do adenoma tóxico (doença de Plummer), uma condição POR DEFINIÇÃO benigna que é tratada apenas com enucleação do nódulo, sem necessidade de tireoidectomia total. Resposta certa: A.

**66 COMENTÁRIO** Analisando as alternativas:

a) Os nódulos de tireoide são mais frequentes em mulheres (aumentando sua prevalência com a idade), em pessoas expostas à radiação ionizante ou naqueles oriundos de áreas endêmicas de deficiência de iodo (INCORRETA);
b) Nódulos benignos também podem sangrar e crescer a

ponto de causar sintomas compressivos (INCORRETA);
c) Tanto é verdade que, diante de um nódulo tireoidiano, um dos primeiros exames a serem feitos é a dosagem do TSH (CORRETA);
d) A presença de um nódulo dominante em um bócio com múltiplos nódulos é um fator preditivo de malignidade (INCORRETA). Alternativa C - CORRETA.



67 COMENTÁRIO Dor em região anterior do pescoço com tireoide palpável e dolorosa, associada a aumento da VHS e tireotoxicose, constituem um quadro altamente sugestivo de tireoidite granulomatosa subaguda (De Quervain), que surge algumas semanas após uma infecção viral. Caracteriza-se por aumento muito doloroso da tireoide (2 a 3 vezes), associado a sinais e sintomas sistêmicos, como febre e mal-estar. A queixa de dor no pescoço ou disfagia faz da faringite muitas vezes o primeiro diag-

nóstico considerado. Os sintomas de hipertireoidismo, em geral, estão presentes na fase inicial. Além do aumento de T3 e T4 e da redução do TSH, dois achados laboratoriais são característicos: aumento da VHS e diminuição da RAIU. Em uma fase mais tardia, T3 e T4 estão reduzidos, e TSH aumentado. Para a tireoidite especificamente, uma condição autolimitada, o tratamento seria com base nos AINEs. Nos casos mais graves, pode ser necessário o uso de corticosteroides. Melhor resposta, portanto, opção A.



68 COMENTÁRIO A lesão dos nervos laríngeos é uma complicação pós-operatória frequente das cirurgias de tireoidectomia total (risco comparativamente menor nas tireoidectomias subtotais ou lobectomias). Existem dois nervos laríngeos: (1) superior; (2) recorrente. O superior é ainda subdividido em ramos externos e ramos internos. Os ramos externos controlam músculos extrínsecos envolvidos na MODULAÇÃO DA VOZ, isto é, na habili-

dade de mudar o tom da voz, tornando-a, por exemplo, mais aguda. Os ramos internos têm função sensitiva, e medeiam reflexos em toda superfície laríngea acima das cordas vocais (reagindo, por exemplo, à aspiração de corpos estranhos). Já o laríngeo recorrente exerce controle motor sobre as cordas vocais. Logo, o problema apresentado pelo paciente provavelmente é devido à lesão de um ramo laríngeo externo. Resposta certa: A.



69 COMENTÁRIO No *teste do pezinho* (realizado entre 3-30 dias de vida através da coleta de gotas de sangue por punção do calcanhar, fixadas em papel filtro especial), diversas condições congênitas que prejudicam o desenvolvimento infantil podem ser facilmente detectadas. Uma delas é o **hipotireoidismo congênito**, uma condição geralmente relacionada à hipo/agenesia da tireoide, isto é, na maioria das vezes, um quadro de *hipotireoidismo primário* (falência da glândula). O teste do pezinho pode ser feito de duas formas: (1) dosando inicialmente apenas o T4 livre, com acréscimo da dosagem de TSH na mesma amostra caso o T4 livre esteja baixo; (2) dosando inicialmente apenas o TSH, com acréscimo da dosagem de T4 livre na mesma amostra caso o TSH esteja muito alto. A primeira estratégia citada representa o padrão utilizado, por exemplo, nos EUA. Com ela, pode-se diagnosticar tanto o hipotireoidismo primário quanto o “central”

(disfunção hipotalâmica ou hipofisária, isto é, hipotireoidismo secundário ou terciário). Por outro lado, com a segunda estratégia citada, muitos casos de hipotireoidismo central que cursam com TSH inapropriadamente “dentro da faixa normal” (isto é, perante um T4 livre reduzido) acabam sendo perdidos. Assim, a melhor resposta aqui é a letra A, ainda que exista uma forma especial de realização do teste do pezinho que permita a detecção do hipotireoidismo congênito primário ou “central”. As demais estão erradas de qualquer modo: em geral o hipotireoidismo congênito não acarreta manifestações nos primeiros dias de vida, pois o feto ainda possui hormônio tireoidiano oriundo da mãe; o teste do pezinho não dosa anticorpos antitireoide, logo, não pode fazer o diagnóstico de hipotireoidismo autoimune; sabemos que a doença não reconhecida e tratada em geral já se expressa de forma completa por volta de 3-6 meses de vida. Resposta certa: A.



70 COMENTÁRIO A tireoglobulina é um bom preditor para acompanhamento dos carcinomas bem diferenciados da tireoide (papilífero e folicular), sendo utilizada para avaliar a recorrência local e metastática após a tireoidectomia total, desde que seus níveis tenham sido medidos

previamente. Tal marcador não é utilizado nas demais patologias. Lembrando que a NEM I consiste em hiperparatireoidismo primário, tumor do pâncreas e adenoma de hipófise, não fazendo parte os tumores de tireoide. Gabarito: letra B.



71 COMENTÁRIO A tireoidite De Quervain também é conhecida como tireoidite *subaguda*. Hashimoto e Riedel são causas de tireoidopatia *crônica*, lentamente progressiva (lembre-se de que a tireoidite de Riedel também é chamada de “tireoidite fibrosante”). Enfim, as

tireoidites infecciosas podem ser *agudas* ou *crônicas*. As infecções bacterianas causam quadros agudos, purulentos; e as infecções parasitárias da glândula (raríssimas) justificam quadros de tireoidite infecciosa CRÔNICA. Resposta certa: D.

**36 QUESTÃO**

GABARITO UNIFESP: *Hipotireoidismo induzido por amiodarona.*

GABARITO PÓS UNIFESP: *Hipotireoidismo induzido por amiodarona.*

72 COMENTÁRIO Como a amiodarona é uma das drogas mais associadas à **disfunção tireoidiana**, todo paciente que faz ou fez uso deste antiarrítmico deve ter um baixo limiar de suspeição diagnóstica para problemas tireoidianos diante de sinais e sintomas condizentes com tal possibilidade. É o caso da nossa paciente, que há um ano foi exposta à amiodarona e há três meses vem evoluindo com *apatia*, *ganho de peso* e *constipação* (achados relativamente inespecíficos que, quando presentes em conjunto em um mesmo paciente, ainda mais em uma mulher idosa, devem nos fazer pensar em hipotireoidismo). Sabemos que a amiodarona pode provocar tanto hipo quanto hipertireoidismo, dependendo do fator predisponente. No caso do HIPOTireoidismo, o mecanismo fisiopatogênico geralmente é o seguinte: a amiodarona é uma molécula que contém muito iodo em sua estrutura. Quando o paciente toma amiodarona, ele expõe suas células foliculares tireoidianas a uma grande “carga” súbita de iodo. Fisiologicamente, as células foliculares “se defendem” deste excesso de iodo da seguinte forma: “desligando” a captação de iodo

pelos canais da membrana plasmática, além de “desligar” também as enzimas que organificam e incorporam o iodo ao hormônio que será estocado no coloide folicular. Todo este processo é conhecido como *efeito de Wolff-Chaikoff*. O efeito de Wolff-Chaikoff é transitório quando a glândula é saudável, porém, se já existir previamente algum distúrbio tireoidiano — como a *tireoidite de Hashimoto*, por exemplo — o efeito de Wolff-Chaikoff tende a ser mais prolongado ou permanente, e a célula folicular não consegue mais “escapar” daquela inibição da captação e síntese de hormônio tireoidiano que foi induzida pela carga aguda de iodo. Muitas vezes o paciente não era hipotireóideo, isto é, seu Hashimoto estava em uma fase subclínica, mas a persistência do efeito de Wolff-Chaikoff acaba desencadeando franco hipotireoidismo com o passar do tempo, pois as reservas endógenas do hormônio se esgotam e a glândula não produz mais hormônio novo, fazendo os múltiplos órgãos e tecidos do corpo começarem a dar sinais de carência do hormônio tireoidiano.



73 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas da questão: a) O carcinoma de células de Hürthle consiste em uma variante mais agressiva do carcinoma folicular (CORRETA); b) A disseminação para linfonodos do carcinoma folicular é incomum, ocorrendo em 8-13% dos casos; enquanto que o envolvimento linfático é relativamente comum nos pacientes com carcinoma papilífero (INCORRETA); c) O prognóstico do carcinoma anaplásico de tireoide é péssimo, sendo a sobrevida média a partir

do diagnóstico de 3-7 meses, uma vez que o tumor é extremamente agressivo, levando a ampla invasão local. Nenhuma modalidade terapêutica possui boa resposta (INCORRETA); d) A variante folicular do carcinoma papilífero (10% dos carcinomas papilíferos) possui uma evolução clínica muito semelhante a do papilífero clássico (INCORRETA); e) O rastreio de recidiva do carcinoma medular de tireoide é feito com dosagem periódica de calcitonina e CEA (INCORRETA). Alternativa A correta.



74 COMENTÁRIO O dado mais objetivo que temos dessa paciente é que ela possui um bócio multinodular. A dúvida a partir desse momento seria definir se ele se trata de um bócio tóxico ou atóxico, isto é, com algum nódulo produtor ou não de hormônios. O primeiro parâmetro que podemos utilizar para esta definição é a história clínica. Desconforto à deglutição é um achado meramente mecânico que não pode ser atribuído à tireotoxicose, porém, a sensação de taquicardia – provavelmente relatada como palpitação – poderia ser uma manifestação discreta. Em seguida, utilizaríamos o parâmetro hormonal: aqui temos um TSH bem suprimido ($< 0,5$ mU/ml), com T4L normal. Isso nos apontaria para um hipertireoidismo subclínico. Além disso, cabe lembrar que seria fundamental solicitar T3L para afastar a possibilidade de T3-tireotoxicose, que é mais comum na doença de Graves (sobretudo na fase inicial) e de um nódulo hiperfuncionante. O próximo passo seria ter acesso a uma cintilografia que definiria de vez se o(s) nódulo(s) é (são) ou não captante(s). Resumindo, trata-se provavelmente de uma idosa com quadro de hipertireoidismo subclínico devido a um bócio multinodular tóxico ou até mesmo uma T3-tireotoxicose (esta ainda precisa ser descartada). Estes quadros típicos do idoso, quando só encontramos esparsas manifestações cardiovasculares, também são chamados de hipertireoidismo apático. Alguns alunos na ocasião questionaram o termo “subclínico” já que ela tinha achados clínicos. Mas como discutimos, a

dificuldade na ingestão é algo mecânico, não vale; e a taquicardia é muito discreta, quando comparada com perda ponderal, intolerância ao calor e todo aquele quadro florido do hipertireoidismo que conhecemos. Com base nisso, vamos avaliar os itens das questões: A) INCORRETA. O valor do TSH não está normal, pois varia entre 0,5-5 mU/ml. Possivelmente o T3 também está alterado, embora não tenha sido mencionado. B) INCORRETA. Se ela tiver um nódulo autônomo, que funcione independentemente, ele se mostrará “quente” à cintilografia, ou seja, hipercaptante. C) CORRETA (ou o melhor a marcar). Embora a possibilidade de T3-tireotoxicose não esteja descartada, com os dados oferecidos, o autor nos direciona realmente para um hipertireoidismo subclínico. D) INCORRETA. A USG apenas confirmaria a presença dos nódulos, mas não conseguiria definir se eles são funcionantes ou não – quem faz isso é a cintilografia. Além disso, mesmo fazendo análises do tipo (tamanho, consistência e vascularização), apenas com a biópsia destes nódulos poderíamos afastar a hipótese de malignidade. E) INCORRETA. O hipotireoidismo central teria níveis baixos tanto de TSH, quanto de T4. Além disso, não teriam relação com a taquicardia e os múltiplos nódulos palpáveis. Ou seja, não deve ser uma doença que conste no diagnóstico diferencial do caso (pode sim ser afastada). Seria uma grande surpresa se ela tivesse além do bócio, uma doença central que apenas se manifestasse agora aos 81 anos.



75 COMENTÁRIO O *coma mixedematoso* representa um extremo nas manifestações clínicas do hipotireoidismo. Sabemos que, nesta condição, essencialmente todos os órgãos e tecidos do corpo são afetados de alguma forma, pois a atividade metabólica encontra-se globalmente (e profundamente) reduzida. Assim, a função de outras glândulas (como a adrenal) está diminuída, assim como a função intestinal (incluindo motilidade e absorção) e a termogênese endógena (hipotermia). Cerca de metade dos pacientes apresenta HIPONATREMIA, porém, está errado supor que

o sódio corporal total esteja reduzido. Na realidade, tal qual outras formas de hiponatremia, no hipotireoidismo o que acontece é que a capacidade renal de excretar água livre fica comprometida, e o paciente faz uma hiponatremia “dilucional”, mantendo a mesma quantidade de sódio corporal total. Quem se altera é a ÁGUA CORPORAL TOTAL, que fica aumentada. Não se sabe a exata fisiopatogênese da perda na capacidade renal de excretar água livre em portadores de hipotireoidismo. Parece que a queda do metabolismo tubular pode contribuir para isso. Resposta certa: C.



76 COMENTÁRIO Uma anemia hipoprolifera-
tiva (“diminuição da produção de hemácias”, isto é,
anemia com índice de produção reticulocitária não
aumentado), em um paciente que tem outras queixas
condizentes com hipotireoidismo e apresenta TSH

aumentado com T4 livre baixo, não pode estar sendo
causada por outra condição que não o hipotireoi-
dismo primário já diagnosticado no paciente. Só um
detalhe: “TSH US” quer dizer *TSH Ultrassensível*.
Resposta certa: D.

**77 COMENTÁRIO** Vamos analisar as afirmativas.

A - INCORRETA. O carcinoma mais frequente da tireoide é o papilífero, responsável por 75% das neoplasias malignas da glândula, seguido pelo carcinoma folicular (15%); B - INCORRETA. O carcinoma papilífero é mais comum em mulheres, em uma proporção de 2:1; C - CORRETA. O carcinoma anaplásico ou indiferenciado de tireoide é o tumor com comportamento mais agressivo da glândula, com letalidade próxima a 100%. Acomete rapidamente toda a tireoide e estruturas vizinhas, de modo que o tratamento envolve realização de traqueostomia para prevenir a asfixia por invasão traqueal. Na maior parte dos casos o paciente morre de doença metastática disseminada; D - INCORRETA. O tratamento do carcinoma folicular (forma maligna do “tumor folicular” identificado no exame citológico) é sempre cirúrgico. Para tumores foliculares < 2 cm em que foi realizada lobectomia + istmectomia,

é necessário completar com tireoidectomia, radioablação com iodo e terapia supressiva de TSH com levotiroxina. Para tumores foliculares > 2 cm, o tratamento inicial é a tireoidectomia total com posterior radioablação e terapia supressiva caso seja confirmada malignidade; E - INCORRETA. Se durante o ato operatório forem notados indícios de lesões isquêmicas das paratireoides (desvascularização acidental), deve-se proceder ao autotransplante do tecido paratireoidiano, através da criação de pequenas “bolsas” nos músculos esternocleidomastóideo e braquiorraxial seguida da implantação de fragmentos de tecido glandular com cerca de 1 mm de diâmetro previamente banhados em solução salina gelada (cujo intuito é prolongar a sobrevivência das células isquêmicas). Tal medida é extremamente eficaz em reduzir a incidência de hipocalcemia grave e definitiva no pós-operatório. Portanto, a única assertiva correta e resposta da questão é a LETRA C.



78 COMENTÁRIO As células de Hürthle são um subtipo de células foliculares que podem estar presentes em diversas patologias, como a tireoidite de Hashimoto (junto com linfócitos), assim como tumores foliculares benignos e malignos. Da mesma forma que no tumor de células foliculares a variante de células de Hürthle muitas vezes não pode

ser distinguida entre tumor benigno ou maligno à biópsia por agulha fina, com diagnóstico inconclusivo pré-operatório quanto à malignidade (Bethesda III ou IV). Por isso, muitas vezes se indica o tratamento cirúrgico mesmo que depois o resultado histopatológico de parafina mostre que se trata de tumor benigno. Gabarito: opção C.



79 COMENTÁRIO Estamos diante de um paciente assintomático, que se apresenta com um TSH elevado e um T4 livre normal, o que sugere o diagnóstico de *hipotireoidismo subclínico*. No entanto, como pode

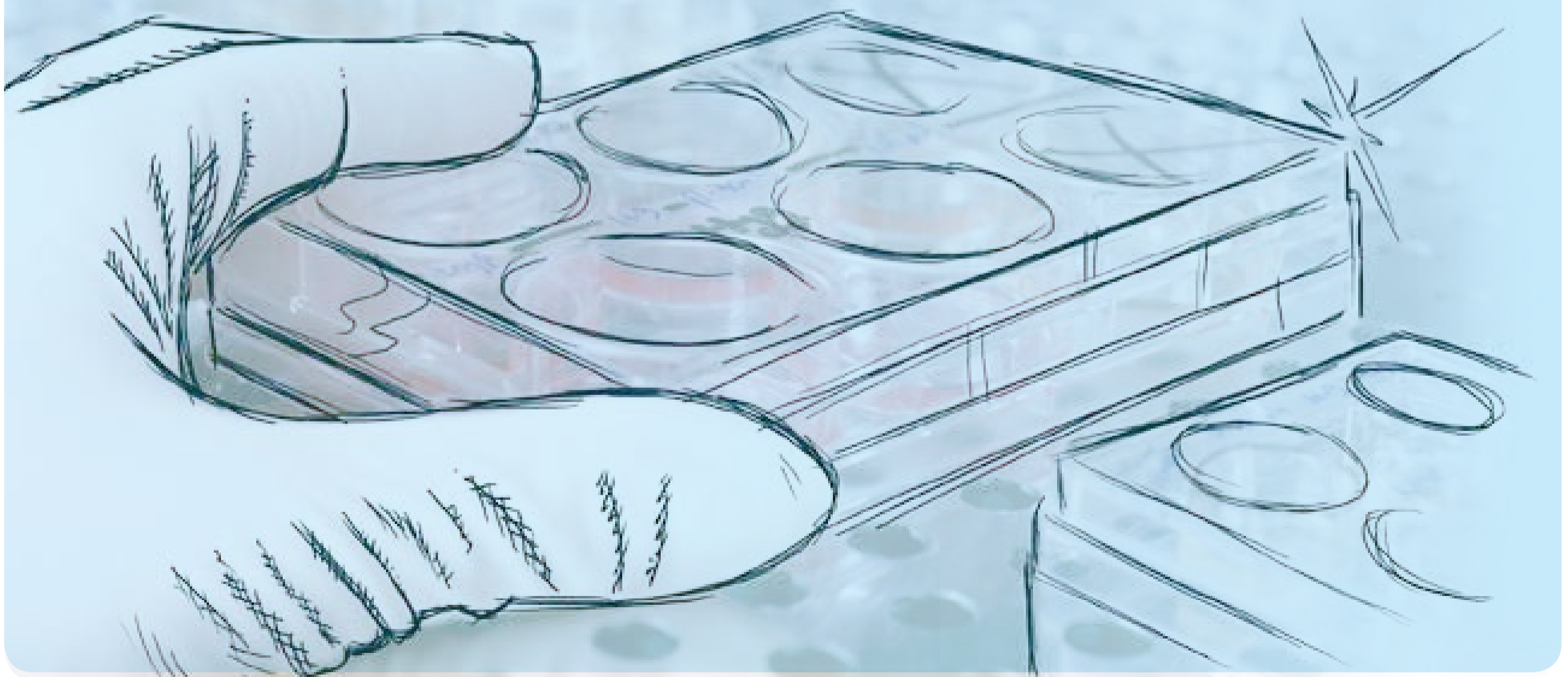
haver elevações transitórias do TSH, recomenda-se que, antes de firmar este diagnóstico, seja feita uma nova dosagem dos hormônios tireoidianos 1-3 meses após a primeira. Resposta: A.



80 COMENTÁRIO Vamos resumir esse tema. O preparo tem duas etapas: 1) Antitireoidianos (METIMAZOL/PTU): 6 semanas antes - necessários a todos os pacientes com sintomas de hipertireoidismo. Função: controle clínico das repercussões hemodinâmicas. Previne a tempestade tireoidiana; 2) Iodeto de potássio (LUGOL) - 14 dias antes - preparo do paciente com doença de Graves. Função: reduz a vascularização da glândula + redução do sangramento intraoperatório + aumento da consistência = facilidade técnica. Agora ficou fácil! A única alternativa incorreta é a letra D, pois afirma

que tais drogas devem ser mantidas por 5 dias após a cirurgia. Não faz sentido manter uma droga que é usada apenas para facilitar o ato operatório por 5 dias APÓS a cirurgia. OBS.: apesar de não ser CONTRAINDICADO, não existe benefício algum em postergar uma cirurgia por 6 semanas para controle sintomático, ou ainda mais 2 semanas para o preparo com Lugol, quando o diagnóstico é de nódulo único tóxico, já que os sintomas são muito mais brandos e o procedimento cirúrgico não apresenta tanta dificuldade, se comparado à doença de Graves. Melhor resposta, letra D.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas da frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS>100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDRA, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepsis; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hiperclorotorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorria pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, fenolftaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxiacetato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognômico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreamento do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicerídeos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa