

Coma Mixedematoso em paciente com síndrome do Eutireoideo doente: um relato de caso

Mixedematosus coma in a patient with Eutireoideous syndrome: a case report

DOI:10.34119/bjhrv4n3-025

Recebimento dos originais: 06/04/2021

Aceitação para publicação: 06/05/2021

Rayanne Kalinne Neves Dantas

Médica residente de Clínica Médica do Hospital Universitário Lauro Wanderley e graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: raykdantas@gmail.com

Taiane Oliveira Lima De Andrade Silva

Médica residente de Pediatria do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira e graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: taianeoliveiralas@gmail.com

Larissa Silva De Siqueira Figueiredo

Médica residente de Pediatria da Secretaria Municipal de Saúde de Campina Grande e graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: lariissaafigueiredo@gmail.com

Morgan Delmondes Danda Cardoso

Médica graduada pela Faculdade de Medicina Nova Esperança
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: morgan_delmondes@hotmail.com

Narriane Chaves Pereira De Holanda

Mestra em Saúde Pública pela Universidade Católica de Santos
Doutoranda em Ciências da Saúde da Universidade de Pernambuco
Professora de Endocrinologia da Faculdade de Medicina Nova Esperança
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: narrichaves@gmail.com

Bruno Leandro De Souza

Pediatra pelo Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
Mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Católica de Santos

Doutorando em Saúde Integral pelo IMIP e Bioética pela Faculdade de Medicina do
Porto
Faculdade de Medicina Nova Esperança
Av. Frei Galvão, 12 - Gramame, João Pessoa - PB
E-mail: drbrunoleandro@yahoo.com.br

RESUMO

Coma Mixedematoso (CM) é uma emergência endocrinológica decorrente do tratamento inadequado do hipotireoidismo, onde o TSH encontra-se bastante elevado, T4 total e livre reduzidos e T3 normal/baixo. Síndrome do Eutireoideo Doente (SED) caracteriza-se pela redução do T3 livre e aumento de sua forma reversa e inativa (rT3). Nesta situação, o TSH pode estar baixo ou alto, dependendo da fase da doença. Formulamos a hipótese que a associação dessas duas condições pode mascarar o diagnóstico laboratorial do CM. Mulher, 62 anos, admitida em UTI por infecção respiratória grave, evoluiu com hiponatremia refratária e rebaixamento de consciência. Apresentava história de Síndrome de Sjögren e Tireoidite de Hashimoto com hipotireoidismo há mais de 10 anos. Em uso de levotiroxina 75mcg/dia desde a admissão. Exame físico: estado geral grave, traqueostomizada, bradipneica (FR: 8irpm), com anasarca, edema palpebral e conjuntival bilaterais, macroglossia, temperatura axilar 35,7°C e escala de coma de Glasgow 5/15. Ritmo cardíaco regular, bulhas hipofonéticas e frequência cardíaca de 60bpm em vigência de infecção. Murmúrio vesicular presente, com estertores creptantes difusos em bases. Abdome distendido, ruídos hidroaéreos lentificados. Exames laboratoriais: leucocitose com desvio à esquerda, TSH:12mUI/L; T4L:0,8ng/dL; T3:50ng/dL; rT3:53g/dL; sódio sérico entre 119-132mEq/L; potássio:4,1mEq/L; CPK:500U/L. Radiografia de tórax: infiltração pulmonar bilateral; RNM de crânio: lesões microangiopáticas. Três semanas após início da reposição de altas doses de levotiroxina (600mcg/dia), evoluiu com melhora do quadro, reversão da hiponatremia e resolução da infecção pulmonar. Relatamos um caso de CM mascarado laboratorialmente pela possível associação com SED, que pode dificultar o diagnóstico de uma condição potencialmente fatal.

Palavras-chave: Doenças da Glândula Tireoide, Hipotireoidismo, Coma, Mixedema, Síndromes do Eutireoideo Doente

ABSTRACT

Myxedematous coma (MC) is an endocrine emergency resulting from inadequate treatment of hypothyroidism, where patients typically exhibit very high TSH, low total and free T4 and low/normal T3. Euthyroid sick syndrome (ESS) is characterized by low free T3 levels and elevated reverse inactive form (rT3). In such cases, TSH can be low or high, depending on the stage of the disease. We propose the hypothesis that the combined presence of the two conditions masks the laboratory diagnosis of MC. A 62-year old female patient was admitted to the ICU for a severe respiratory infection, evolved with refractory hyponatremia and decreased level of consciousness. Medical history included Sjögren Syndrome and Hashimoto's Thyroiditis with hypothyroidism for over 10 years. The patient was in use of levothyroxine 75mcg/day since admission. Physical exam: overall poor state of health, tracheostomized, bradypnea (RR: 8breaths/minute), with anasarca, bilateral eyelid and conjunctival swelling, macroglossia, axillary temperature 35.7°C and Glasgow coma scale score of 5/15. Regular cardiac rhythm, faint heart sounds and heart rate of 60bpm during infection. Vesicular murmur present, with diffuse crackling at both bases. Distended abdomen, slowed fluid-air sounds. Laboratory test results: leukocytosis with left shift; TSH:12mUI/L; free T4:0.8ng/dL; T3:50ng/dL;

rT3:53g/dL; serum sodium 119-132mEq/L; potassium:4,1mEq/L; CPK:500U/L. Chest X-ray: bilateral pulmonary infiltration; cranial MRI: microangiopathic lesions. Three weeks after starting high-dose levothyroxine (600mcg/day) replacement, improvements were seen; hyponatremia was reversed and lung infection resolved. We report a case of laboratory-masked MC due to possible association with ESS, a situation hampering the diagnosis of a potentially fatal condition.

Keywords: Thyroid Disease, Hypothyroidism, Coma, Myxedema, Euthyroid Sick Syndromes

1 INTRODUÇÃO

O coma mixedematoso (CM) é uma emergência endocrinológica rara e potencialmente fatal. É decorrente do tratamento inadequado e persistente do hipotireoidismo, a ponto de os mecanismos de compensação não conseguirem mais manter a homeostase diante de situações de estresse como infecções de estresse como infecções, cirurgias, infarto agudo do miocárdio ou frio extremo¹. Caracteriza-se por baixos níveis dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), tanto total quando na forma livre, enquanto que os níveis do hormônio estimulante da tireoide (TSH) variam de acordo com o tipo de hipotireoidismoprimário ou secundário. Apresenta-se como uma doença sistêmica cuja evolução está estritamente relacionada ao seu diagnóstico e tratamento precoces. Ocorre mais frequentemente em mulheres e idosos, podendo estar associado a alguns fatores precipitantes, como frio, trauma e infecção¹.

O CM manifesta-se de diversas formas, a depender dos sistemas afetados. No sistema nervoso, é capaz de provocar estupor, coma e causar déficit cognitivo importante. No sistema cardiovascular, pode ocorrer bradicardia, redução do inotropismo e do débito cardíaco, bem como aumento da resistência vascular periférica e da permeabilidade capilar. Já no trato gastrointestinal, relaciona-se à atonia intestinal, megacólon, íleo paralítico e ascite. Ainda pode causar redução da taxa de filtração glomerular, diminuição do controle ventilatório e consequentes hipóxia e hipercapnia². Na tabela 1 estão sumarizadas as diversas manifestações sistêmicas do CM.

A SED, segundo Ward, ocorre em indivíduos portadores de doenças graves, agudas ou crônicas, e em pacientes internados na unidade de terapia intensiva (UTI), que podem apresentar uma diversidade de alterações a nível dos hormônios tireoidianos. Habitualmente, a SED caracteriza-se pela redução das formas total e livre de T3, e elevação da forma reversa T3 (rT3), com manutenção das taxas normais de TSH e T4,

cujo nível sérico pode diminuir a depender da gravidade da situação. Na fase de convalescência, entretanto, pode ocorrer o aumento dos níveis de TSH³.

Embora ainda não se saiba exatamente os motivos que levam ao aparecimento desta síndrome, entende-se que tal desregulação hormonal ocorre devido a uma alteração na atividade enzimática das deiodinases tipo 1, 2 e 3, talvez representando um mecanismo de defesa do organismo diante de uma situação de estresse⁴. Ainda de acordo com Ward, foi observada uma estrita relação entre a variação dos hormônios tireoidianos nesta síndrome e o prognóstico dos pacientes. Aqueles que possuíam alteração dos níveis de T3 e T4 tinham menor chance de recuperação do que os que apresentavam taxa normal de T4³.

Em pacientes gravemente enfermos, o CM pode aparecer associado à Síndrome do Eutireoideo Doente (SED). Nesses casos, a SED pode precipitar uma grande variação nos valores dos hormônios tireoidianos, decorrendo em resultados laboratoriais não compatíveis com o quadro clínico do paciente. Assim a SED, nesse contexto, pode disfarçar as alterações provocadas pelo coma mixedematoso, mascarando um diagnóstico que apresenta alta mortalidade se não for adequadamente reconhecido e tratado⁴.

Neste artigo, objetivamos relatar um caso clínico da associação entre o coma mixedematoso e a síndrome eutireoideo doente em paciente interna na UTI.

Tabela 1 – Manifestações sistêmicas do coma mixedematoso

Sistemas comprometidos	Alterações
Sistema Nervoso	<ul style="list-style-type: none"> • Coma; • Alterações cognitivas (letargia e estupor). <p>Podem ocorrer devido à redução do fluxo cerebral, menor consumo de O₂ e de glicose, além da redução dos níveis de T3 e T4.</p>
Sistema Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do inotropismo e cronotropismo cardíaco; • Redução do débito cardíaco. <p>Ocorrem devido à ausência de T3 que causa a redução da transcrição genica das proteínas contráteis dos miócitos e de enzimas, incluindo a NA+K+ATPase.</p> <p>Além disso ainda pode haver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da resistência vascular periférica pela ausência de T3. • Aumento da permeabilidade capilar, possibilitando acúmulo de líquido nos tecidos e espaço, levando a derrame pericárdico, muito frequente nesses pacientes.

<p align="center">Sistema Respiratório</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoxemia e hipercapnia; • Depressão respiratória; • Sensibilidade a drogas sedativas. <p>Essas alterações ocorrem devido a redução do controle ventilatório. Vale salientar que a obesidade por ser a causa primária para hipoventilação e os eventos subsequentes.</p> <p>Além disso pode haver:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Derrame pleural; • Diminuição da capacidade de difusão; • Disfunção dos músculos respiratórios.
<p align="center">Sistema Gastrointestinal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Redução da motilidade intestinal (atonía gástrica, ílio paralítico e megacólon); • Má absorção; • Ascite – Embora, incomum pode haver devido ao aumento da permeabilidade capilar e pela insuficiência cardíaca.
<p align="center">Sistema Renal</p>	<p>A diminuição do débito cardíaco e a vasoconstrição periférica reduzem bastante a filtração glomerular, além disso, a redução da enzima $NA+K+ATPase$ diminui a reabsorção de sódio e água, levando ao aparecimento da hiponatremia que é bastante comum nesses pacientes.</p>

Fonte: Tabela elaborada pelo autor

2 MÉTODOS

Trata-se da análise de um caso clínico na forma de um estudo qualitativo, documental, retrospectivo e de aspecto descritivo⁵, na qual foi estudado um caso clínico sobre Coma Mixedematoso e Síndrome do Eutireoideo Doente, além da leitura de artigos referentes a ambos os assuntos a fim de correlacioná-los da forma mais integrada possível.

O instrumento utilizado durante a pesquisa foi o prontuário da paciente, bem como a revisão bibliográfica de literatura. O local de pesquisa foi nas dependências de uma clínica particular, localizada na Rua Hildebrando Tourinho, 141, no bairro Miramar na cidade de João Pessoa – PB.

Este estudo respeitará os aspectos éticos preconizados pela Resolução 1931/2009 do Conselho Federal de Medicina (CFM), Capítulo XII.

3 RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 62 anos, admitida em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) devido à infecção respiratória grave por *Klebsiella pneumoniae* multirresistente, onde permaneceu por dois meses em razão de múltiplas infecções relacionadas aos cuidados de saúde, hiponatremia refratária e rebaixamento de nível de consciência. Apresentava história de Síndrome de Sjögren e Tireoidite de Hashimoto, com

hipotireoidismo há mais de 10 anos. Estava em uso de levotiroxina 75 mcg/dia desde o início do internamento.

Exame físico: estado geral grave, traqueostomizada, bradipneica (FR: 8rpm), pálida, em anasarca, edema palpebral e conjuntival bilaterais; além de macroglossia, temperatura axilar 35,7°C e escala de coma de Glasgow de 5/15.

Aparelho cardiovascular: ritmo cardíaco regular, bulhas hipofonéticas e frequência cardíaca de 60bpm em vigência de infecção. Ausculta respiratória: estertores grossos difusos e finos em bases de ambos hemitóraces. Abdome: distendido, ruídos hidroaéreos lentificados.

Exames laboratoriais: leucocitose com desvio à esquerda, TSH: 12mUI/L; T4 livre: 0,8 ng/dL; T3 total: 50ng/dL; T3 reverso: 53g/dL; sódio sérico variando de 119-132mEq/L; potássio: 4,1mEq/L; CPK: 500mL.0. Radiografia de tórax: infiltração pulmonar bilateral; RNM de crânio: lesões microangiopáticas difusas.

Três semanas após início da reposição de altas doses de levotiroxina (600 mcg/dia), evoluiu com melhora da anasarca e do rebaixamento do nível de consciência. Houve reversão da hiponatremia e resolução da infecção pulmonar, recebendo alta hospitalar.

4 DISCUSSÃO

O caso relatado reflete um exemplo clássico de CM. Epidemiologicamente, essa condição é mais comum em mulheres acima de 60 anos com história de hipotireoidismo não tratado adequadamente e que apresentem um fator desencadeante, como infecções do trato respiratório e urinário, exposição ao frio, acidentes cerebrovasculares, infarto agudo do miocárdio, hemorragias gastrintestinais, insuficiência cardíaca, administração de fármacos, entre outros ⁶. Nossa paciente, 62 anos, tinha como fator desencadeante uma infecção respiratória por *Klebsiella pneumoneae* multirresistente.

Clinicamente, a paciente apresentava a tríade diagnóstica do CM, que inclui alteração do estado de consciência, alteração da termorregulação e a presença de um fator precipitante ⁷. No caso relatado, podem-se observar essas três condições clínicas pela escala de coma de Glasgow de 5/15, temperatura axilar de 35,7°C e presença da infecção respiratória. Apesar de a paciente apresentar uma temperatura abaixo do valor considerado normal, não se pode dizer que ela apresentava a hipotermia propriamente dita, pois esta definição é caracterizada pela temperatura abaixo de 35° C. Entretanto, podemos considerar a presença de termorregulação alterada, à medida que a paciente

apresentava uma baixa temperatura (35,7°) em relação à temperatura habitualmente esperada diante de um quadro infeccioso ⁶.

Neurologicamente, ao contrário do que o nome sugere, na maioria dos casos de CM, não há um estado de coma verdadeiro. A alteração do estado de consciência engloba uma variedade de manifestações neurológicas, que variam de sonolência, letargia, desorientação, confusão mental, depressão, até quadros psicóticos e convulsão; e o coma propriamente dito geralmente é uma manifestação mais tardia ^{1,7}. O mecanismo exato que poderia explicar tais manifestações não é bem conhecido, mas a diminuição do fluxo cerebral, associada à diminuição do consumo de oxigênio e das concentrações de T4 e T3, influenciaria a função cerebral destes pacientes ^{2,8}. No caso da nossa paciente, que estava sem sedação, observamos um estado de coma grave, evidenciado pela escala de Glasgow menor que 8.

Em relação ao sistema cardiovascular no CM, observa-se frequentemente bradicardia sinusal com diminuição da contratilidade cardíaca¹. Essas alterações ocorrem pela diminuição das proteínas contráteis dos miócitos e de enzimas Na⁺ e K⁺ ATPase na ausência de T3. Observa-se, também, um aumento da resistência vascular periférica, que está associada à diminuição dos níveis de T3 ^{2,8}. A frequência cardíaca da paciente era de 60 bpm, limite inferior do intervalo de normalidade. Entretanto, em vigência de infecção, esperaríamos um aumento da frequência cardíaca, condição que foi mascarada pelo quadro clínico do CM ⁷.

No CM, o sistema respiratório pode manifestar-se com insuficiência respiratória grave, consequência da menor resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia, associada à diminuição da força muscular torácica e diafragmática. A obstrução mecânica pela macroglossia e a presença de infiltrado pleural também contribuem para o agravo progressivo da ventilação¹. Corroborando com a literatura, a paciente apresentava-se com macroglossia e bradipneia (8 rpm), necessitando de suporte ventilatório. Ademais, o quadro de infecção respiratória concomitante piorava ainda mais a depressão ventilatória relacionada ao coma mixedematoso, e vice-versa.¹⁰

Com relação ao sistema gastrointestinal, o principal achado classicamente encontrado no CM é a atonia e íleo paralítico, caracterizados por ruídos hidroaéreos lentificados e abdome distendido, assim como encontramos na paciente em questão. A atonia pode contribuir para a má absorção de medicações por via oral, de maneira que muitas vezes faz-se necessária a administração de elevadas doses de levotiroxina para o tratamento dessa condição ^{7,10}.

A função renal pode estar gravemente comprometida devido ao baixo débito cardíaco à vasoconstrição, diminuindo a taxa de filtração glomerular. Concentrações reduzidas de Na⁺, K⁺ ATPase diminuem a reabsorção de sódio, assim como a excreção de água livre, acarretando hiponatremia refratária². Quando grave, a hiponatremia pode contribuir para a instalação do coma. Além disso, a rabdomiólise com aumento de creatinoquinase (CPK) contribui para a insuficiência renal¹. Em convergência novamente com a literatura, nossa paciente apresentava-se com hiponatremia refratária, com sódio sérico variando de 119-132mEq/L (VR: 135-145 mEq/L), e com CPK de 500 U/L, sendo este normal até aproximadamente 200 U/L em mulheres. No CM, os níveis de CPK estão frequentemente elevados devido à diminuição da depuração metabólica no hipotireoidismo. Como a membrana basal se torna mais porosa nessa doença, ocorre saída de proteína mais facilmente⁸.

Laboratorialmente, o CM apresenta-se como um típico hipotireoidismo primário, com níveis séricos de T4 livre baixos e TSH elevado. Apesar disso, o diagnóstico de CM é primordialmente clínico, portanto, deve-se observar toda sintomatologia do paciente, e não se basear apenas no perfil hormonal para dar o diagnóstico e iniciar o tratamento adequado^{7,9}. Este caso clínico chama a atenção devido à discrepância entre o quadro clínico e os valores laboratoriais da função tireoidiana. O T4 livre encontrava-se no limite inferior da normalidade (0,8ng/dL), enquanto o TSH estava pouco elevado (12mUI/L). Dessa forma, laboratorialmente, poderíamos diagnosticar apenas um hipotireoidismo subclínico, condição que habitualmente não cursa com quadro clínico sistêmico exuberante como este aqui apresentado¹⁰. A partir desta observação, levantamos a possibilidade da associação entre CM com SED, pois nesta condição, há pouca elevação do TSH e aumento do T3 reverso sobre o T3 total, assim como o quadro clínico apresentado. Observou-se que, diante dessa desordem hormonal, a SED poderia mascarar as manifestações do CM, dificultando diagnóstico e tratamento precoces. Sendo assim, a correta diagnose proporcionaria uma terapêutica adequada e impediria uma evolução fatal.

O tratamento do CM consiste na reposição de hormônio tireoidiano, na assistência ventilatória, no manejo das complicações e na detecção e tratamento precoce de fatores desencadeantes. Há controvérsia sobre qual hormônio tireoidiano deva ser escolhido, porém, a administração inicial de T4 por via endovenosa na dose de 300-600 µg seria suficiente para reconstruir rapidamente os níveis circulantes de T4. Esse esquema seguiria com dose de manutenção de 50 a 100 µg por dia¹. Por via oral, a dose de ataque seria 500

µg, e a de manutenção, 100-175 µg por dia. A primeira opção deve ser endovenosa, entretanto, devido à baixa disponibilidade na prática, comumente opta-se pela via oral^{9,10}. Essas formas de administração têm a desvantagem de serem mal absorvidas, principalmente na vigência de atonia gástrica e íleo paralítico¹, como é o caso da paciente. Optamos pela dose de ataque de levotiroxina (T4) 600 µg/dia, além da antibioticoterapia e manutenção dos cuidados intensivos.

A conversão de T4 a T3 está diminuída em várias doenças sistêmicas graves, como na SED e no CM, e a presença de doenças associadas diminuiria ainda mais o T3 disponível. Por isso, alguns autores sugerem esquemas com T3 isolado ou associado a T4, que se mostra benéfico para a temperatura e o consumo de O₂ em poucas horas. Todavia, acredita-se que o uso de T3 está relacionado ao maior risco de arritmias, infarto do miocárdio e aumento de mortalidade^{1, 10}. Na paciente relatada, não foi utilizada terapia com T3.

Havendo suspeita clínica de CM, a reposição do hormônio tireoidiano deve ser iniciada imediatamente, além de atentar para infecções e outros efeitos precipitantes que podem estar presentes. Sendo o CM uma emergência metabólica-cardiológica, e a SED uma condição que ocorre em pacientes graves, internados em UTI, faz-se necessário diagnóstico precoce e tratamento imediato do coma. Uma vez associados, a SED pode mascarar laboratorialmente o CM, dificultando sua identificação e consequente terapia precoce, o que piora o prognóstico desta condição, que pode ser fatal.^{7,8,9}

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este relato apresenta relevância para o meio científico, uma vez que, expondo esta rara, mas fatal associação, os profissionais de saúde estarão atentos a casos semelhantes que possam encontrar em sua prática clínica, assegurando o melhor desfecho possível para o paciente.

REFERÊNCIAS

1. Sasazawa DT, Tsukumo DM, Lalli CA. Coma mixedematoso em paciente com neurofibromatose tipo 1: associação rara. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2013; 57 (9): 743-747.
2. Maciel LMZ. Coma mixedematoso. *Medicina Ribeirão Preto* 2003; 36 (2/4): 384-388.
3. Ward LS, Maciel RMB. Valor preditivo da dosagem das iodotironinas na avaliação prognóstica de doentes graves. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43 (2): 114-118.
4. Neto AM. Síndrome do Eutireoidiano doente em portadores de Diabetes mellitus: padrão laboratorial e relação com controle glicêmico, complicações e atividade inflamatória. Campinas. Dissertação [Mestrado em Clínica Médica] - Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas; 2012.
5. Rouquayrol, MZ, Silva, MGC. *Rouquayrol epidemiologia & saúde*. 7. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.
6. Pontes AAN, Rodrigues HGC, Meneguesso AMA. Hipotireoidismo. *Rev Bras Med* 2012; 69 (12): 21-25.
7. Oliveira AI, Vinha E, Carvalho-Braga D, Medina JL. Diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso: Breve revisão e protocolo de actuação. *Rev Port Endocrinol, Diabetes e Metab* 2008; 3 (2): 93-97.
8. Valente O, Atallah AN. Urgências em tireoide. In: Borges DR. *Atualização Terapêutica: Diagnóstico e Tratamento*. 24^a ed. São Paulo: Artes Médicas; 2013. p. 1730-1734.
9. Castro MPR, Soares JCC. Hipotireoidismo. *Rev Bras Med* 2014; 71 (12): 100-105
10. Souza DZB et al. Conduta acerca do hipotireoidismo subclínico. Approach of subclinical hypothyroidism. *Braz. J. Hea. Rev.*, Curitiba, v. 3, n. 5, p. 12935-12945, set./out. 2020.