

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

Catarina Correia Silva

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

Catarina Correia Silva

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2013

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

Catarina Correia Silva

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide

Atesto a originalidade do trabalho:

Dissertação apresentada à Universidade Fernando

Pessoa como parte dos requisitos para a obtenção do

grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora:

Professora Doutora Fernanda Leal

Co-Orientadora:

Professora Doutora Inês Lopes Cardoso

Porto, 2013

Resumo

Todas as funções e atividades do nosso organismo são coordenadas e integradas pelos sistemas nervoso e endócrino. O sistema endócrino é composto de várias glândulas que se situam em diferentes pontos do nosso corpo e que são capazes de detetar mínimas variações hormonais ao nível da corrente sanguínea e assim regular a secreção hormonal. As principais glândulas endócrinas são a pituitária (ou hipófise), a tiróide, a paratiróide, as glândulas supra-renais, o pâncreas, os ovários e os testículos. A glândula da tiróide situa-se no pescoço e é responsável pela produção de três importantes hormonas, a triiodotironina (T_3), a tetraiodotironina ou tiroxina (T_4) e a calcitonina, que possuem efeitos bastante relevantes no metabolismo. De uma forma geral as principais hormonas produzidas pela tiróide (T_3 e T_4) são estimuladoras metabólicas. A produção e secreção das hormonas T_3 e T_4 são reguladas por um mecanismo de feedback negativo. Quando ocorre uma anomalia nesta regulação criam-se distúrbios como o hipotiroidismo, o hipertiroidismo, a doença de Graves, a tiroidite de Hashimoto, o bócio, o síndrome de doença eutiróide, entre outras situações clínicas. Para avaliar e diagnosticar qual a verdadeira disfunção tiroideia, o clínico normalmente solicita doseamentos da hormona tireoestimulante (TSH), das frações livres e totais das hormonas T_3 e T_4 e por vezes também solicita a pesquisa e doseamento de determinados anticorpos antitiroideos que podem estar a determinar doenças autoimunes contra a glândula da tiróide.

Abstract

All functions and activities of our organism are coordinated and integrated by the nervous and endocrine systems. The endocrine system consists of several endocrine glands, located at different points of the body, which are capable of detecting minimum levels of hormonal variations and thereby regulate hormone production and secretion. The main endocrine glands are the pituitary (or hypophysis), thyroid, parathyroid, adrenal, pancreas, ovaries and testicles. The thyroid gland is located in the neck and is responsible for the production of three important hormones, triiodothyronine (T_3), tetraiodothyronine or thyroxine (T_4) and calcitonin, which have significant effects on the metabolism. In overall, the main hormones produced by the thyroid (T_3 and T_4) are metabolic stimulants. The production and secretion of T_3 and T_4 hormones are regulated by a negative feedback mechanism. When something abnormal happens in this regulation some disturbances can appear, like hypothyroidism, hyperthyroidism, Graves's disease, Hashimoto's thyroiditis, goiter, euthyroid disease syndrome, among others. To assess and diagnose thyroid dysfunctions, the physician requests analysis on the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), total and free fractions of the hormones T_3 and T_4 and sometimes he may also request analysis of specific antibodies against the thyroid gland that can be present in certain autoimmune diseases.

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

Aos meus pais,
que sempre apoiaram e proporcionaram a minha formação académica.

Agradecimentos

Gostaria de aproveitar este pequeno e importante espaço para demonstrar toda a minha gratidão e apreço a todos aqueles que, directa ou indirectamente, contribuíram para esta etapa final da minha formação académica, a realização do meu projecto de dissertação.

Agradeço, em particular, à Professora Doutora Fernanda Leal, minha orientadora, pela ajuda, disponibilidade, compreensão, preocupação e apoio prestado. Um elemento essencial para a realização do meu projecto de dissertação.

À Professora Doutora Inês Lopes Cardoso, minha co-orientadora, pela disponibilidade e auxílio prestado.

Por fim, guardo um especial agradecimento a toda a minha família e amigos pelo apoio, esforço e confiança.

Índice Geral:

Índice de Figuras	VIII
Índice de Tabelas	IX
Abreviaturas	X
I. Introdução	1
II. Glândula da tiróide	5
2.1. Características gerais.....	5
2.2. Síntese e regulação da secreção das hormonas tiroideias	7
2.3. Ação das hormonas tiroideias no metabolismo.....	13
III. Métodos de diagnóstico das hormonas da tiróide	16
3.1. Determinação da TSH.....	17
3.2. Determinação da T ₄	19
3.3. Determinação da T ₃	20
3.4. Determinação de anticorpos anti-tiróide	21
3.5. Determinação da calcitonina.....	22
IV. Distúrbios associados à glândula da tiróide	24
4.1. Hipotiroidismo	24
4.1.1. Caracterização e sintomas	24
4.1.2. Diagnóstico	26
4.1.3. Tratamento	26
4.2. Tiroidite de Hashimoto	27

4.2.1. Caracterização e sintomas	27
4.2.2. Diagnóstico	29
4.2.3. Tratamento	29
4.3. Hipertiroidismo	29
4.3.1. Caracterização e sintomas	29
4.3.2. Diagnóstico	30
4.3.3. Tratamento	31
4.4. Doença de Graves	31
4.4.1. Caracterização e sintomas	31
4.4.2. Diagnóstico	34
4.4.3. Tratamento	34
4.5. Bócio	35
4.5.1. Caracterização e sintomas	35
4.5.2. Diagnóstico	36
4.5.3. Tratamento	36
4.6. Síndrome de doença eutiróide	37
4.6.1. Caracterização e sintomas	37
4.6.2. Diagnóstico	37
4.6.3. Tratamento	39
4.7. Osteoporose	39
4.7.1. Caracterização e sintomas	39

4.7.2. Diagnóstico	41
4.7.3. Tratamento	41
V. Conclusão	43
VI. Bibliografia	45

Índice de Figuras

Figura 1. Sistema endócrino e localização das principais glândulas	2
Figura 2. Percurso exemplificativo de uma hormona	3
Figura 3. Glândula da tiróide	5
Figura 4. Histologia da glândula da tiróide.	6
Figura 5. Corte histológico da glândula da tiróide... ..	7
Figura 6. Estrutura química das hormonas T ₃ e T ₄	8
Figura 7. Biossíntese das hormonas da tiróide T ₃ e T ₄	9
Figura 8. Regulação da secreção das hormonas T ₄ e T ₃	11
Figura 9. Estrutura da calcitonina.....	11
Figura 10. Regulação da secreção da hormona calcitonina.....	12
Figura 11. Estrutura da levotiroxina.	27
Figura 12. Processo autoimune na tiroidite de Hashimoto.....	28
Figura 13. Estrutura do (a) propranolol, (b) etimazol e (c) propiltiouracilo	31
Figura 14. Processo auto-imune na doença de Graves	32
Figura 15. Características físicas da doença de Graves.....	33
Figura 16. Micrografia de (a) osso normal e (b) com osteoporose.....	40

Índice de Tabelas

Tabela 1. Características das hormonas T ₄ e T ₃	8
Tabela 2. Níveis séricos normais das diferentes hormonas da tiróide.	17
Tabela 3. Causas de hipotiroidismo.....	25
Tabela 4. Factores de risco de osteoporose.....	41

Abreviaturas

Anti-Tg - Anticorpo anti-tiroglobulina

Anti-TPO - Anticorpo anti-peroxidase

ATP - Adenosina trifosfato

BEI - Iodo extraído com butanol

Ca²⁺ - Ião cálcio

cAMP – Adenosina monofosfato cíclica

DMO – Densidade mineral óssea

EDTA - Ácido etilenodiamino tetraacético

ELISA – Ensaio imunoenzimático

EMA - Agência Europeia do Medicamento

FSH - Hormona folículo-estimulante

HCG - Gonadotrofina coriônica humana

HMG-CoA redutase - 3-Hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

I - Ião iodeto

ICMA – Ensaio imunoquimioluminescente

IgG – Imunoglobulina G

IMA – Imuno ensaio

ITL - Índice de tiroxina livre

K⁺ - Ião potássio

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LH – Hormona luteinizante

Na⁺ - Ião sódio

NTIS - Síndrome da doença não tireoideia

PBI - Iodo ligado à proteína

PO₄³⁻ - Ião fosfato

RIA - Radio-imunoensaio

SES - Síndrome de doença eutiróide

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tetraiodotironina ou tiroxina

TBG - Globulina transportadora da tiroxina

Tg - Tiroglobulina

TRAb - Anticorpo anti-recetor da TSH

TRH – Hormona estimulante da tirotrofina

TSH – Hormona tireoestimulante ou tirotrofina

I. Introdução

À medida que as formas de vida foram progredindo, desde os organismos unicelulares até aos mais complexos, tornou-se necessária a existência e evolução de sistemas integrados, de forma a garantir a transmissão da informação de um local a outro local do organismo. Sendo assim, o sistema músculo-esquelético revela ser essencial para a integração anatômica, o sistema nervoso apresenta elevada importância na adaptação do organismo ao meio externo e ainda o sistema endócrino demonstra ser essencial na coordenação da função dos diversos órgãos, de forma a garantir o correto funcionamento das células e órgãos (Liddle e Liddle, 1983).

Portanto, as funções do corpo humano, assim como a sua homeostase, dependem da regulação precisa dos diferentes órgãos e sistemas. Em conjunto, o sistema nervoso e o sistema endócrino regulam e coordenam as atividades de quase todas as outras estruturas do corpo (Seeley et al., 2003). Atualmente reconhece-se uma relação íntima entre estes dois sistemas, uma vez que não é possível separá-los completamente de forma anatômica e funcional. Alguns neurónios segregam substâncias químicas (neuro-hormonas) para a corrente sanguínea assim como outros inervam diretamente as glândulas endócrinas influenciando a atividade secretora das mesmas. Quando um destes sistemas, nervoso ou endócrino, deixa de funcionar, a homeostase pode degradar-se muito rapidamente (Guyton, 1997a; Seeley et al., 2003).

Quanto ao sistema endócrino, este é pequeno quando comparado com as suas importantes funções num organismo saudável (Turner, 2002). O termo sistema endócrino deriva das palavras gregas *endo* e *crino* que significam dentro e separar, respetivamente, e assim sendo pode-se concluir que as glândulas endócrinas segregam sinais químicos, que por sua vez vão influenciar outros tecidos distantes.

O sistema endócrino é formado por várias glândulas, sendo cada uma delas capaz de detetar mínimas variações hormonais ao nível da corrente sanguínea e assim regular a secreção hormonal. As principais glândulas endócrinas são a pituitária (ou hipófise), a tiróide, a paratiróide, as supra-renais, o pâncreas, os ovários e os testículos (Figura 1) (Ritchie e Balasubramanian, 2011). De uma forma generalizada as glândulas endócrinas são constituídas

por agregados de células secretoras de origem epitelial com tecido conjuntivo interveniente, rico em capilares sanguíneos e linfáticos. As células do sistema endócrino possuem núcleos proeminentes e abundantes organelos citoplasmáticos, especialmente mitocôndrias, retículo endoplasmático, complexos de Golgi e vesículas de secreção (Young et al., 2007).

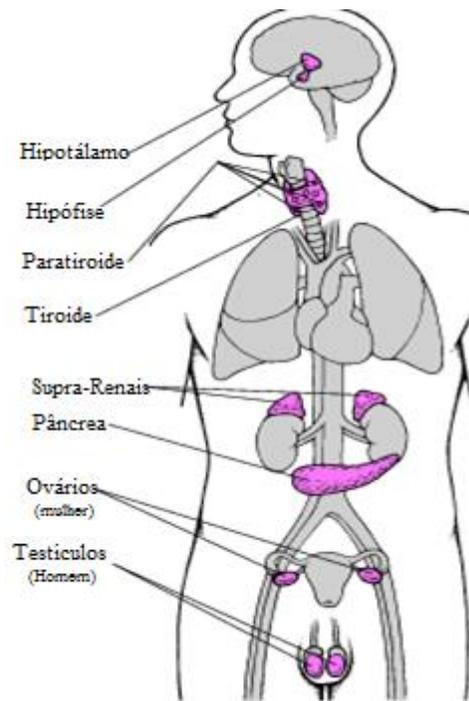


Figura 1. Sistema endócrino e localização das principais glândulas (adaptado de Ghiselli e Jardim, 2007).

Todas estas glândulas do sistema endócrino encontram-se ativamente envolvidas em processos da vida diária. Sabe-se que alguns órgãos, cuja atividade endócrina se pensava ser nula, segregam hormonas, como é o exemplo da segregação de leptina pelo tecido adiposo e de angiotensina pelos vasos sanguíneos (Petit e Adamec, 2005).

A hipófise ou pituitária é a principal glândula do sistema endócrino, localizada na base do crânio em baixo do cérebro, e influencia direta ou indiretamente a produção e libertação de outras hormonas.

As hormonas, do grego *hormon*, são definidas como sendo um sinal químico produzido pelas glândulas endócrinas e ou células endócrinas noutros órgãos, cujas segregações são libertadas diretamente na corrente sanguínea e transportadas para as células alvo (Figura 2). Já no tecido alvo as hormonas ligam-se a recetores proteicos da célula exercendo assim o sinal e efeito pretendido (Seeley et al., 2003).

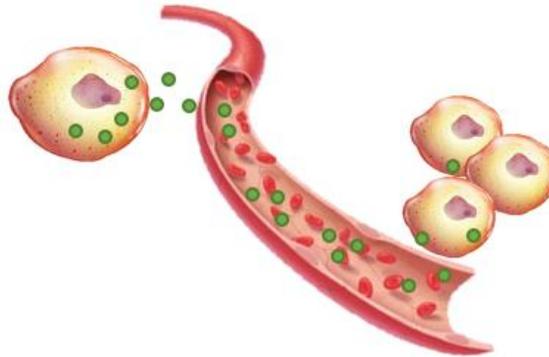


Figura 2. Percurso exemplificativo de uma hormona (adaptado de Jameson, 2008).

A importância das hormonas para um bom funcionamento do organismo passa, muitas vezes, despercebida pelo ser humano. Por exemplo, mesmo antes de acordar, de manhã, os níveis sanguíneos das hormonas começam a elevar-se, como é o caso do cortisol (hormona que ajuda no despertar). O cortisol, segregado pela glândula supra-renal, ajuda a manter normais os níveis de pressão arterial e de glucose, de forma a normalizar os níveis de eletrólitos e assim o estado de vigília e alerta. Mais tarde, no final do dia, e mesmo durante o sono, os níveis de cortisol descem possibilitando assim o descanso (Petit e Adamec, 2005). As glândulas endócrinas continuam a sua vigília com uma inconsciente e involuntária monitorização do organismo durante todo o dia, controlando assim a libertação das respetivas hormonas conforme as necessidades do indivíduo.

A secreção da maior parte das hormonas não ocorre a um ritmo constante, mas sim de forma pulsátil, isto é, a maior parte das glândulas endócrinas aumenta e diminui drasticamente a sua atividade secretora ao longo do tempo. O ritmo de secreção de cada hormona é controlado por

um mecanismo de *feedback* negativo. Segundo Seeley et al. (2003) existem três modelos principais de regulação hormonal: a ação de uma outra substância sobre a glândula endócrina para além da hormona, o controlo neuronal da glândula e o controlo da atividade secretora de uma glândula endócrina pela hormona ou neuro-hormona segregada por outra glândula.

Segundo Jameson (2008) as doenças endócrinas podem ser divididas em três tipos de condições: hormona em excesso, hormona em deficiência e resistência hormonal. Em qualquer das condições que caracteriza a doença endócrina, a homeostasia encontra-se comprometida.

II. Glândula da tiróide

2.1 Características gerais

A glândula da tiróide é uma glândula endócrina altamente vascularizada, em forma de borboleta, situada no pescoço. A forma de borboleta deve-se aos seus dois lóbulos que se encontram ligados por uma estreita ponte de tecido tiroideu denominada de istmo. Os lóbulos encontram-se justapostos lateralmente à metade superior da traqueia, imediatamente abaixo da laringe (Figura 3) (Ellis, 2003).

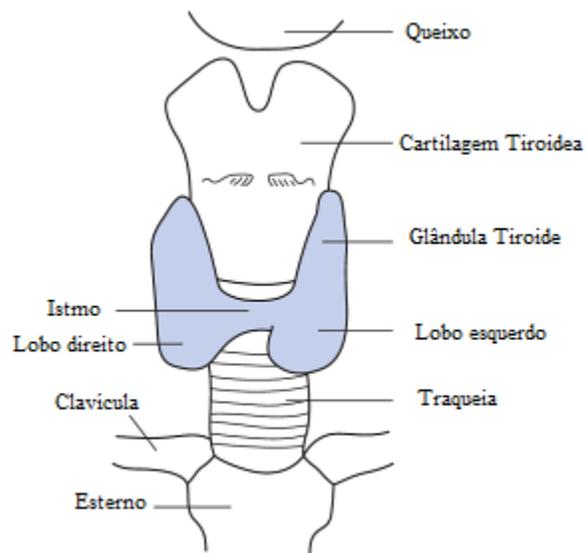


Figura 3. Glândula da tiróide (adaptado de Vanderpump e Tunbridge, 2008).

A glândula da tiróide reside no espaço visceral, anterior ao espaço pré-vertebral, em torno da traqueia e posterior aos músculos do esterno e esternotireóideo. Esta está ligada à laringe e traqueia no espaço visceral e, como tal move-se com a laringe durante a deglutição. A tiróide é irrigada por três artérias e drenada por outras três veias. Para além destes existem também diversos vasos sanguíneos de pequeno calibre a garantir a viabilidade da glândula (Ellis, 2003; Policeni et al., 2012).

A tiróide é uma das maiores glândulas endócrinas tendo um peso de aproximadamente 15-25 gramas (Liddle e Liddle, 1983). Esta glândula é mais pesada nas mulheres, sofrendo ainda um aumento de peso no período de gravidez. A tiróide é envolvida por uma cápsula fibrosa, a partir da qual se estendem finos septos de tecido conjuntivo para dentro da própria glândula, dividindo-a em lóbulos.

A tiróide contém diversas esferas de pequenas dimensões, denominadas de folículos tiroideus, cujas paredes são compostas por uma camada de células de tecido epitelial cúbico, delimitadas por uma membrana basal. Entre os folículos existe uma delicada rede de tecido conjuntivo laxo com inúmeros capilares. As células parafoliculares encontram-se dispersas por entre os folículos e as células da parede dos folículos (Figura 4) (Young et al., 2007).

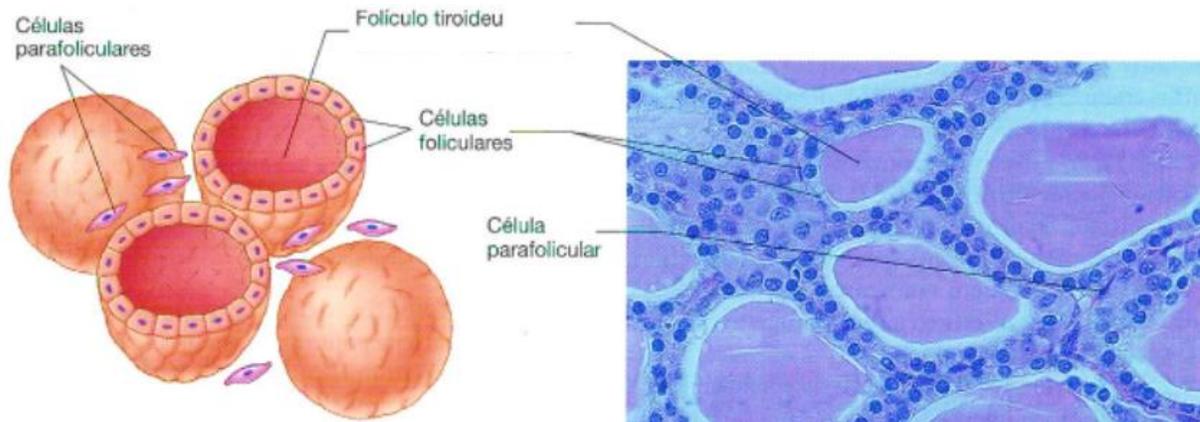


Figura 4. Histologia da glândula da tiróide (Seeley et al., 2003).

A tiróide é uma glândula endócrina com uma característica particular que a torna única face às restantes glândulas endócrinas, uma vez que é capaz de armazenar grandes quantidades de

hormonas sob a forma inativa, dentro dos compartimentos extracelulares (no centro dos folículos), ao contrário das outras glândulas endócrinas que armazenam pequenas quantidades de hormona nos compartimentos intracelulares (Ellis, 2003).

Quando inativas as células tiroideias são células simples, achatadas ou cubóides, mas quando estão a sintetizar ou a segregar hormona as células epiteliais são mais altas, com mais citoplasma e grandes núcleos palidamente corados, refletindo assim a sua atividade aumentada (Figura 5).

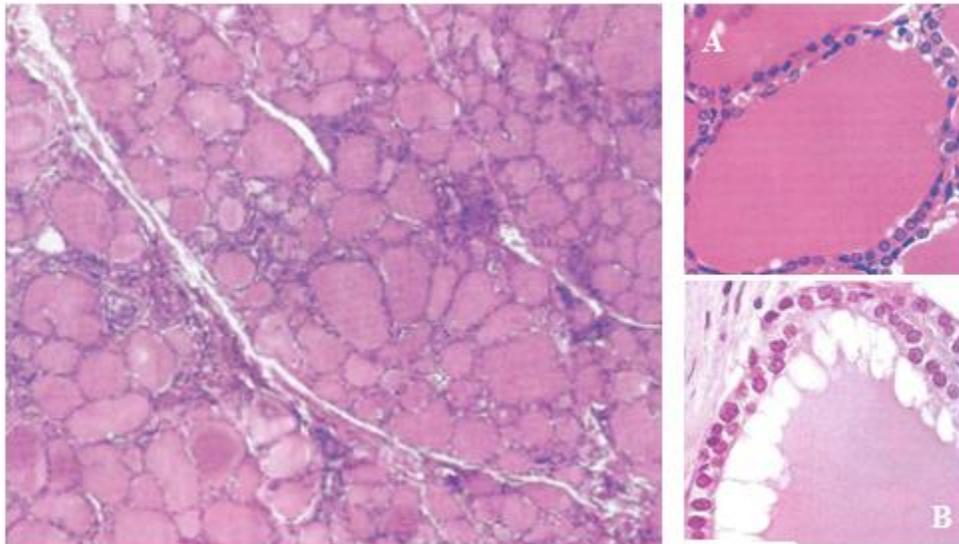


Figura 5. Corte histológico da glândula da tiróide. (A - Folículo tiroideu inativo; B - Folículo tiroideu ativo).
(adaptado de Young et al., 2007).

2.2 . Síntese e regulação da secreção das hormonas tiroideias

A tiróide produz duas hormonas, a triiodotironina (T_3) com três átomos de iodo e a tetraiodotironina ou tiroxina (T_4) com quatro átomos de iodo (Figura 6).

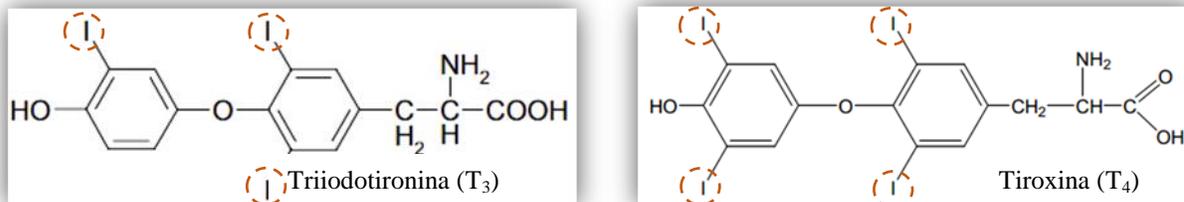


Figura 6. Estrutura química das hormonas T₃ e T₄ (adaptado de Jameson, 2008).

A T₄ é a hormona sintetizada em maior quantidade (Tabela 1). A T₃ é sintetizada numa percentagem relativa de 10% enquanto a T₄ numa percentagem de 90% (Burch, 2009). Ambas as hormonas T₃ e T₄, são libertadas para a corrente sanguínea e transportadas para os tecidos-alvo. Nos tecidos-alvo a T₄ é convertida em T₃, sendo a T₃ a hormona ativa que influencia as células-alvo, apresentando elevada afinidade para os respetivos recetores nucleares (Turner, 2002).

Tabela 1. Características das hormonas T₄ e T₃ (adaptado de Jameson, 2008).

Propriedade hormonal	T ₄	T ₃
Concentrações séricas		
Hormona total	8 µg/dL	0,14 µg/dL
Hormona livre	21 x 10 ⁻¹² M	6 x 10 ⁻¹² M
Tempo de semi-vida	7 dias	0,75 dias
Taxa de produção	90 µg/dia	32 µg/dia
Fração hormonal intracelular	~ 20%	~ 70%
Potencia metabólica relativa	0,3	1

A biossíntese da T₃ e T₄ requer a integridade de um complexo sistema proteico assim como diversos passos sequenciais.

A proteína mais abundantemente expressa ao nível da glândula da tiróide é a tiroglobulina (Tg), cujas funções incidem no armazenamento da forma inativa da hormona da tiróide e do iodo, assim como matriz para a síntese das hormonas da tiróide (Arvan e Jeso, 2005; Rivolta e Targovnik, 2006). A Tg é sintetizada no interior das próprias células foliculares, tratando-se de uma molécula constituída por aminoácidos tirosina (Dunn e Dunn, 2000a).

Tendo em conta a estrutura química da T_3 e da T_4 , é essencial a presença de iodo no organismo, principalmente na tiróide. Para se iniciar a produção das hormonas da tiróide, os iões iodeto (I^-) são transportados de forma ativa para o interior das células dos folículos tiroideus (Figura 7) (Van Herle et al., 1979). Já no interior das células foliculares os iões I^- são oxidados a iodo, e um ou dois átomos de iodo são ligados quimicamente a cada uma das moléculas de tirosina da Tg. Este último processo acontece simultaneamente com a secreção de Tg por exocitose para o lúmen do folículo tiroideu (Kopp, 2005; Shia et al., 2002). No lúmen do folículo, duas moléculas de diiodotirosina da Tg combinam-se para dar origem a T_4 , ou uma molécula de monoiodotirosina combina-se com uma molécula de diiodotirosina formando assim a T_3 (Dunn, e Dunn, 2000a; Kopp, 2005). Após a sua síntese, as hormonas T_3 e T_4 são armazenadas em grandes quantidades no interior dos folículos, como componentes da Tg (Taurog, 2000; Van Herle et al., 1979).

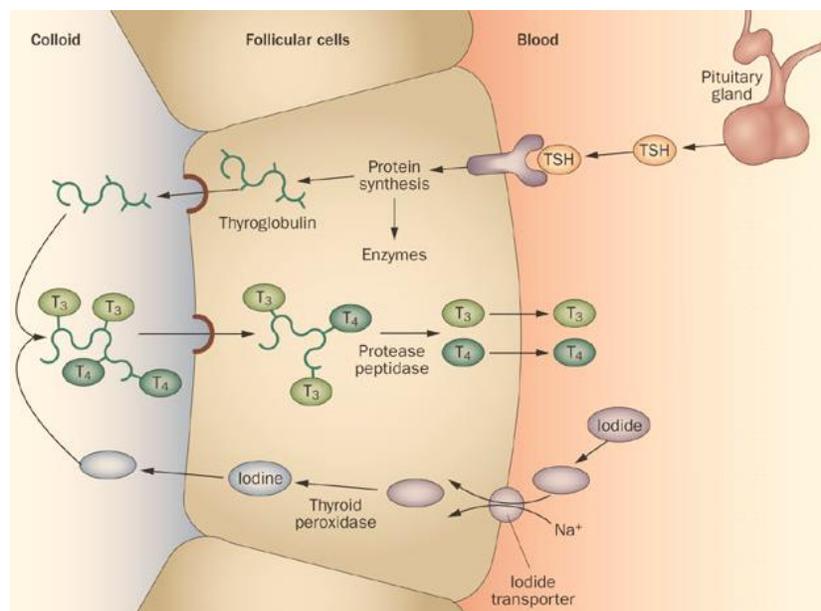


Figura 7. Biossíntese das hormonas da tiróide T_3 e T_4 (adaptado de Cohen-Lehman et al., 2010).

Quando necessário, a Tg é transportada para as células foliculares, onde os lisossomas se fundem com as vesículas endocitárias. Nos lisossomas, as enzimas proteolíticas fracionam a Tg de forma a libertar a T₃ e a T₄, que por sua vez difundem das células foliculares para os espaços intersticiais e finalmente para os capilares da glândula da tiróide. Os restantes aminoácidos da Tg são posteriormente re-utilizados para sintetizar mais Tg (Arvan e Di Jeso, 2005; Feher, 2012).

Quando libertadas para a corrente sanguínea, estas hormonas são transportadas até às células-alvo por proteínas plasmáticas (Shia et al., 2002). Segundo Seeley et al. (2003), cerca de 70 a 75% da T₃ e da T₄ circulam na corrente sanguínea associadas à globulina transportadora da tiroxina (TGH), enquanto a restante percentagem está ligada a outras proteínas plasmáticas, como a albumina.

No que diz respeito à produção de T₃ e T₄ por parte dos folículos tiroideus é indispensável destacar a importância da hormona tireoestimulante (TSH) produzida pela adeno-hipófise. Esta hormona é a responsável pela síntese das hormonas T₃ e T₄, isto é, sem a estimulação da TSH, ao nível dos folículos tiroideus, não ocorre a produção e consequente libertação das hormonas T₃ e T₄ para a corrente sanguínea (Jameson, 2008; Rivolta e Targovnik, 2006). A hormona tirotropina (TRH) produzida pelo hipotálamo vai estimular a adeno-hipófise a produzir TSH (Dayan e Panicker, 2009).

O aumento de produção da TRH, por parte do hipotálamo, pode ocorrer tendo em conta alguns estímulos como a exposição ao frio e o stress, enquanto o jejum prolongado diminui a produção de TRH (Bhagavan e Ha, 2011; Seeley et al., 2003). Assim como a TRH estimula a produção de TSH, também a TSH estimula, ao nível da tiróide, a produção de T₃ e T₄, por hiperplasia e hipertrofia das células da tiróide. Quando a libertação de TRH diminui, a secreção de TSH também diminui e consequentemente diminuem as hormonas T₃ e T₄ (Bhagavan e Ha, 2011).

Como referido anteriormente, a calcitonina é produzida pelas células parafoliculares ou C, na glândula da tiróide e mais tarde armazenada nos grânulos secretores. Esta hormona faz parte da família de péptidos como a amilina e outros péptidos que se encontram distribuídos em diversos tecidos periféricos induzindo assim vários efeitos biológicos, como a vasodilatação potente, a redução da ingestão de nutrientes e por fim a diminuição da reabsorção óssea (Rodriguez e Scherer, 2011; Shoback e Sellmeyer, 2011).

A cascata de sinalização da calcitonina envolve, após ligação aos respetivos recetores localizados no rim e nos ossos, a estimulação da atividade da adenilciclase e conseqüente produção do mensageiro secundário adenosina monofosfato cíclica (cAMP).

A calcitonina exibe influência sobre as concentrações séricas do cálcio, sendo o principal órgão-alvo o osso. Ela interage com os recetores de membrana dos osteoclastos, diminuindo a atividade dos osteoclastos e aumentando o tempo de vida dos osteoblastos, isto é, a calcitonina diminui a reabsorção do osso ao mesmo tempo que aumenta a deposição de cálcio nos ossos (Figura 10). Desta atividade óssea resulta o decréscimo dos níveis sanguíneos de cálcio (Hirsch, Lester e Talmage, 2001; Schwartz, 2004). A calcitonina inibe a reabsorção óssea osteoclástica induzida pela hormona paratiróide e rapidamente bloqueia a libertação de cálcio e fosfato a partir dos ossos (Molina, 2007; Rodriguez e Scherer, 2011; Shoback e Sellmeyer, 2011).

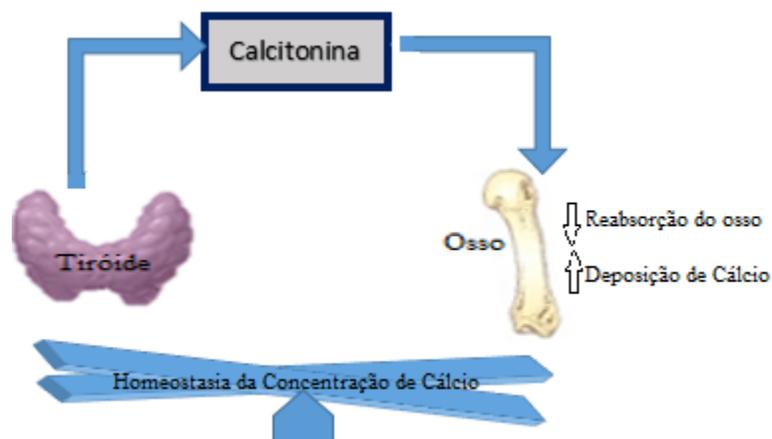


Figura 10. Regulação da secreção da hormona calcitonina (adaptado de Mukherjee et al., 2011).

Esta hormona também exerce efeito sobre o rim, estando os seus recetores localizados na porção ascendente cortical da ansa de Henle.

2.3 . Ação das hormonas tiroideias no metabolismo

As hormonas tiroideias afetam quase todos os tecidos do organismo. No entanto, nem todos os tecidos respondem da mesma forma. De uma forma geral, as principais hormonas produzidas pela tiróide são estimuladoras metabólicas (Turner, 2002).

As hormonas tiroideias podem alterar o número e atividade das mitocôndrias, resultando assim numa maior produção de adenosina trifosfato (ATP). As hormonas da tiróide aumentam a atividade da bomba permutadora de Na^+ e K^+ , contribuindo deste modo para o aumento da temperatura corporal. Sendo assim, uma hipersecreção das hormonas da tiróide aumenta o metabolismo basal do indivíduo, enquanto a hiposecreção leva à diminuição da atividade basal, da temperatura corporal, da força muscular, entre outros (Feher, 2012; Liddle e Liddle, 1983). O metabolismo basal pode aumentar em cerca de 60 a 100% quando as hormonas tiroideias se encontram elevadas na corrente sanguínea (Seeley et al., 2003).

O metabolismo basal de cada indivíduo depende da provisão adequada de hormonas tiroideias, a qual vai aumentar o metabolismo da glucose, das gorduras e das proteínas. As hormonas da tiróide aceleram a absorção de glucose pelo trato gastrointestinal e estimulam a captação, oxidação e síntese de glucose pelas células (Dimitriadis e Raptis, 2001). Esta influência ocorre pela capacidade das hormonas T_3 e T_4 aumentarem a glicólise, a gluconeogénese e a secreção de insulina (Dimitriadis e Raptis, 2001; Klieverik et al., 2009).

As hormonas tiroideias influenciam também o metabolismo lipídico por levarem à mobilização dos lípidos do tecido adiposo, aumentando assim a concentração plasmática de ácidos gordos livres. Desta forma aumentam a oxidação celular de ácidos gordos livres e estimulam a síntese, oxidação e secreção biliar do colesterol (Ness e Chambers, 2008; Sacher et al., 2002). As hormonas da tiróide desempenham um maior efeito na expressão genética da enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase (HMG-CoA redutase), principal ponto de limitação e de controlo na síntese de colesterol (Ness e Chambers, 2000). Por outro lado, também as hormonas da tiróide controlam a produção dos recetores de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ao nível dos

hepatócitos. Isto é, as hormonas da tiróide estimulam nos hepatócitos o aumento da produção dos recetores de LDL, que absorvem o colesterol LDL do plasma removendo-o assim através da biliar (Ginsberg e Illington, 2001; Guyton, 1997b).

O crescimento e a maturação dos órgãos também dependem das hormonas tiroideias. Os ossos, o cabelo, os dentes, o tecido conjuntivo e o tecido nervoso requerem hormonas tiroideias para o seu normal crescimento e desenvolvimento. Por exemplo, o desenvolvimento físico e cerebral de um feto depende da quantidade certa de hormonas tiroideias presentes na mãe, até à vigésima semana de gestação (Vanderpump e Tunbridge, 2008).

No que diz respeito à hormona calcitonina, o seu ritmo de produção e consequente libertação/secreção aumenta em função do aumento dos níveis de cálcio no sangue. A libertação da calcitonina é regulada pelos níveis plasmáticos de cálcio através de um recetor de cálcio presente nas células parafoliculares. O aumento dos níveis plasmáticos de cálcio superior a 9 mg/dL estimula a libertação de calcitonina (Molina, 2007; Rodriguez e Scherer, 2011). Segundo Schwartz (2004), outras hormonas como o glucagon, gastrina e serotonina aumentam também a secreção da calcitonina. Após as refeições, a gastrina produzida induz a secreção da calcitonina, de forma a regular os níveis de calcemia pós-prandiais (Rodriguez e Scherer, 2011).

Tipicamente é possível verificar um aumento da concentração sérica de calcitonina em indivíduos com carcinoma medular da tiróide. No entanto, os níveis de calcitonina sofrem flutuações de concentração ao longo da vida, verificando-se uma diminuição com o passar da idade, sendo esta diminuição mais evidenciada nas mulheres do que nos homens (Mukherjee et al., 2011; Hirsch et al., 2001; Schwartz, 2004).

Recentemente foram identificadas fontes não-tireoideias da calcitonina, como em células brônquicas do pulmão, próstata e cérebro. No entanto, até ao momento, não se tem conhecimento sobre o seu papel fisiológico.

A produção excessiva ou deficiente de calcitonina não produz um distúrbio óbvio no balanço do cálcio. A importância da calcitonina no equilíbrio da homeostasia do cálcio não está ainda bem clara, uma vez que se verificam concentrações séricas normais de cálcio em indivíduos que

Alterações do Funcionamento da Glândula da Tiróide.

realizaram uma tireoidectomia, isto é remoção da tiróide, e portanto também remoção das células parafoliculares (Rodriguez e Scherer, 2011; Shoback e Sellmeyer, 2011).

III. Métodos de diagnóstico das hormonas da tiróide

A correlação clínica e laboratorial dos doseamentos hormonais depende de quatro fatores importantes: boa avaliação clínica, escolha acertada dos exames solicitados, perfeita execução laboratorial e interpretação correta dos resultados. Segundo a Norma nº 039/2011 da Direção Geral da Saúde (Direção Geral da Saúde, 2011) os ensaios laboratoriais para pesquisar a função tiroideia devem ser solicitados a doentes com sintomas de disfunção e a população de alto risco, de uma forma geral como doença da tiróide, doentes e familiares com doenças auto-imunes, cirurgia à tiroide e doentes que tomam medicamentos com interferência funcional.

Frequentemente, na avaliação da função tiroideia são requisitados os doseamentos de TSH e das frações livres e totais em simultâneo das T_3 e T_4 , muitas vezes acrescidos do doseamento dos anticorpos anti-tiroideus. Esta mesma ação não se justifica, uma vez que leva a gastos inúteis e aumenta a probabilidade de se encontrarem valores fora do intervalo de referência sem qualquer significado clínico. Por outro lado, os resultados dos exames laboratoriais para a função tiroideia podem ser influenciados por algumas doenças que não afetam a glândula tiroideia, como por exemplo cirurgias, doenças febris, enfarte agudo do miocárdio, malnutrição, insuficiência renal ou cardíaca, doenças hepáticas, diabetes não controlada, doença vascular cerebral ou doenças neoplásicas (Beastall et al., 2006; Direção Geral da Saúde, 2011).

Sendo assim, a avaliação da função da glândula tiróide baseia-se no doseamento das hormonas tiroideias ao nível do sangue. Este tipo de análise deve ser efetuada em laboratórios de referência e geralmente não requer jejum prévio, apenas exige jejum quando juntamente com as análises às hormonas tiroideias ocorrer uma análise simultânea a outros componentes, como glicemia, colesterol, entre muitos outros (SPEDM, 2012).

Quanto à avaliação laboratorial da doença autoimune da tiróide, esta baseia-se na resposta humoral com base na deteção e quantificação de anticorpos contra antigénios da tiróide, sendo os mais frequentemente pesquisados os anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO), anti-tiroglobulina (anti-Tg) e anti-receptor da TSH (TRAb).

Ao longo das últimas cinco décadas ocorreram melhorias na sensibilidade e especificidade dos métodos de ensaio da tiróide que originaram um drástico impacto nas estratégias clínicas de

deteção e tratamento de distúrbios da tiróide (Spencer, 2013). Na década de 1950, apenas alguns métodos químicos estavam destinados à avaliação funcional da tiróide, como o iodo ligado à proteína (PBI) e o iodo extraído com butanol (BEI). No entanto, são métodos que já não são utilizados, uma vez que realizam o doseamento do iodo de outras substâncias destituídas de ação biológica. Assim sendo, desde 1970, os avanços tecnológicos nas metodologias dos radioimunoensaios (RIA) e dos ensaios imunométricos (IMA) têm melhorado progressivamente a especificidade e sensibilidade dos métodos, daí a preferência atual para a realização dos doseamentos das hormonas tiroideias por estes mesmos métodos mais sensíveis e específicos (Joshi, 2011; Spencer, 2013).

No que diz respeito aos níveis séricos considerados normais para avaliação da função da tiróide, estes claramente variam ligeiramente de acordo com os países em que são realizadas as análises. Segundo a *UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests*, os níveis séricos normais para um adulto são (Tabela 2) (Beastall et al., 2006):

Tabela 2. Níveis séricos normais das diferentes hormonas da tiróide (Beastall et al., 2006).

TSH 0.4 – 4.5 mU/L	
T ₄ (livre) 9.0 – 25 pmol/L	T ₄ (total) 60 – 160 nmol/L
T ₃ (livre) 3.5 – 7.8 nmol/L	T ₃ (total) 1.2 – 2.6 nmol/L

3.1. Determinação de TSH

Como referido anteriormente, a TSH produzida pela hipófise regula a produção e consequente libertação das hormonas tiroideias para a corrente sanguínea. O seu doseamento no âmbito do diagnóstico de doenças da tiróide é muito importante visto que a deteção de uma concentração elevada indica-nos uma situação de hipotiroidismo e uma diminuição revela um sinal de hipertiroidismo. A dosagem da TSH é o melhor exame para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com disfunções tiroideias em geral.

A nível laboratorial o doseamento das hormonas da tiróide realiza-se com a colheita de sangue para o devido tubo de recolha. Posteriormente este sangue é centrifugado e retirado o plasma, sendo este congelado. Quanto aos métodos utilizados no doseamento, estes são radioimunológicos ou enzimoimunológicos (TSH “ultrassensível” IRMA, designada por vezes de 2ª geração) ou por quimioluminescência (TSH “ultrassensível” ICMA de 3ª geração). Sendo que os métodos de doseamento ditos de 3ª geração apresentam uma maior sensibilidade comparativamente com os de 2ª geração (Caquet, 2001).

Os ensaios de quimioluminescência, na sua generalidade usam esferas revestidas por uma camada de anticorpos (específicos para o antigénio que pretendemos quantificar) onde se vai ligar, após incubação, ao antigénio da amostra formando complexos estáveis. Posteriormente, à esfera liga-se um 2º anticorpo acoplado a uma enzima e adiciona-se um substrato quimioluminescente. Após isto, a enzima presente na amostra vai degradar o substrato quimioluminescente obtendo-se assim um produto que emite luz. Este sinal é detetado e depois quantificado, havendo proporcionalidade direta entre a intensidade de luz e a quantidade de antigénios (Woodhead e Weeks, 1985).

No que diz respeito aos radioimunoensaios estes fazem uso de anticorpos marcados com um isótopo radioativo, sendo que ocorre uma reação do tipo sandwich com dois anticorpos específicos para o antigénio a dosear. Geralmente o anticorpo encontra-se associado a uma fase sólida (esferas ou tubos de reação revestidos) formando um complexo estável com o antigénio presente ou não na amostra. Mais tarde o anticorpo marcado com um isótopo radioativo é adicionado de forma a reagir com o complexo anticorpo-antigénio já anteriormente formado. Depois de completa toda a reação os intervenientes de todo o processo são removidos possibilitando assim a quantificação do antigénio em análise. Neste ensaio também se verifica uma proporcionalidade direta (Lemarchand-Béraud e Vannotti, 1965).

O uso de anticorpos monoclonais tornou os imunoensaios muito mais específicos na quantificação da TSH. No entanto, em algumas circunstâncias muito raras é possível que níveis extremamente elevados das hormonas folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH) ou gonadotrofina coriónica (HCG) apresentem alguma reatividade cruzada no ensaio para a TSH. Na sua maioria os ensaios de doseamento da TSH já estão absolutamente padronizados e disponíveis em imunoanalísadores automatizados com tempos de ensaio inferiores a 1 hora,

quando há décadas atrás estes ensaios eram realizados em 48 horas (Sacher, McPherson e Campos, 2002a).

3.2. Determinação de T₄

A T₄ é uma das hormonas produzidas pela tiróide e circula no organismo ligada às proteínas albumina ou TBG. Apesar de ligada a proteínas transportadoras, a T₄ só apresenta atividade quando se encontra sob a forma livre. A dosagem de T₄ total é a mais utilizada para diagnóstico de patologias da tiróide. No entanto, esta tem vindo a ser substituída gradualmente pelas dosagens de TSH e T₄ livre. Qualquer condição que altere os níveis das proteínas transportadoras, em especial da TBG, como na gravidez ou no uso de anticoncepcionais, altera também os valores de T₄ total, razão pela qual tem sido gradualmente substituído pelo doseamento da fração livre. Também alguns fármacos, como os bloqueadores beta e a amiodarona interferem no metabolismo de T₄ alterando não só a fração livre como a total (Andriolo, 2005; Beastall et al., 2006).

A quantidade de hormona sob a forma livre deverá relacionar-se com a quantidade total desde que não haja alterações na quantidade ou capacidade de fixação das proteínas, isto é, numa situação de aumento da proteína fixadora, a fração total da hormona T₄ também está aumentada (Andriolo, 2005).

O método mais utilizado para o doseamento da T₄ total (forma ligada e livre) era o da competição por proteína fixadora. Atualmente é preferido o doseamento por radioimunoensaio. Os imunoensaios automatizados já são amplamente utilizados para o doseamento de T₄. Os anticorpos são bastante específicos de modo a que não ocorram reações cruzadas significativas entre a T₄ e a T₃ (Sacher et al., 2002a).

Segundo Caquet (2001), para o doseamento de T₄ livre realiza-se uma colheita de sangue para um tubo de recolha com ácido etilenodiamino tetraacético (EDTA) e posteriormente procede-se ao respetivo doseamento. O principal método direto de referência para T₄ livre é o da diálise em equilíbrio. Este método exige equipamentos especiais e experiência que só se encontram em alguns laboratórios. Outro método mais indireto é o radio-imunoensaio (RIA) para T₄ livre embora este método sofra muita interferência de T₄ ligada à albumina. O método mais

comumente utilizado é o índice de T_4 livre (ITL). O ITL, algumas vezes referido como T_7 , correlaciona o doseamento da T_4 total e T_3 livre, através da multiplicação do valor de T_4 total pelo valor da T_3 livre (obtido pelo método de captação em resina) (Miller e Gonçalves, 1999; Sacher et al., 2002a).

Ainda segundo Spencer (2013), os métodos diretos de doseamento hormonal das frações livres incluem a diálise de equilíbrio, a ultrafiltração ou filtração em gel com o objetivo de separar a pequena quantidade de hormona livre da porção dominante de proteína ligada. Apesar de serem considerados métodos de referência, a diálise de equilíbrio e as técnicas de ultrafiltração são propensos a erros que causam sub- ou superestimativa de T_4 livre, devido a inibidores de ligação na amostra, diluições, pH, erros de adsorção ou sensibilidade à temperatura. Estes métodos referidos separam a hormona livre da hormona ligada à proteína, por métodos físicos antes do doseamento da fração livre com a aplicação de ensaios imunométricos (Dunlap, 1990; Spencer, 2013).

3.3. Determinação de T_3

Atualmente o doseamento de T_3 não é muito recorrente, isto é, não é muito realizado em pacientes com suspeita de distúrbios da tiróide. Tal acontece porque apenas cerca de 25% dos pacientes com hipotireoidismo apresentam baixos valores de T_3 . No entanto, existem determinadas situações em que se verifica uma necessidade de dosear a T_3 total e livre, tais como casos de indivíduos com suspeita de hipertireoidismo ou indivíduos que tomem medicamentos que inibem a conversão periférica de T_4 em T_3 , como por exemplo dexametasona, propranolol, propiltiouracil ou amiodarona (Joshi, 2011).

Embora disponível, a determinação de T_3 livre ainda não se tornou hábito na prática clínica. Quando é necessário avaliar o nível de T_3 plasmática, utiliza-se mais frequentemente a dosagem de T_3 total. A principal indicação deste exame é o diagnóstico de hipertireoidismo por T_3 , que ocorre em menos de 10% dos casos de hipertireoidismo (Dunlap, 1990; Joshi, 2011; Spencer, 2013).

O doseamento da T_3 total pode ser realizado pelo método de competição por proteína fixadora ou por RIA, sendo este último o mais conveniente (Sacher et al., 2002 a).

Cerca de 1/3 de T₃ total que circula no organismo é produzida e libertada como tal, diretamente pela tiróide, sendo que os restantes 2/3 são gerados a partir do T₄, nos tecidos periféricos. Também a T₃ circula ligada a proteínas como a albumina e a TBG e, tal como acontece com a T₄ total, o ensaio da T₃ total sofre influência das variações das proteínas transportadoras (Andriolo, 2005).

De forma a contornar o problema resultante das variações dos níveis séricos da TBG, coloca-se em prática o método de captação de T₃ em resina. Trata-se da determinação de um parâmetro de função tiroideia que indiretamente fornece dados acerca do número de locais de ligação desocupados na molécula de TBG, ou seja, locais não ligados a T₄ ou T₃. Neste ensaio usa-se T₃ marcada com iodo radioativo, que é depois adicionada ao soro recolhido do indivíduo, de forma a competir com a T₃ e T₄ endógenos para os locais de ligação na TBG. Posteriormente é adicionada uma resina cuja função é absorver toda a T₃ marcada que não se ligou à TBG do soro do paciente. A resina absorvedora é então retirada do sistema e emitirá radiação com uma intensidade proporcional à quantidade de T₃ marcada e absorvida. Esta radiação será medida e expressa em percentagem de T₃ marcada total que foi adicionada inicialmente ao soro do paciente (Dunlap, 1990; Miller e Gonçalves, 1999).

3.4. Determinação de anticorpos anti-tiróide

A pesquisa e doseamento de anticorpos, na avaliação da função da tiróide tem como objetivo central determinar o diagnóstico de uma doença autoimune contra a glândula da tiróide, como é o caso da tiroidite pós-parto, tiroidite de Hashimoto e doença de Graves (Sacher et al., 2002a).

A avaliação laboratorial da doença auto-imune da tiróide baseia-se na resposta humoral com base na deteção e quantificação de anticorpos contra antígenos da tiróide. Os anticorpos anti-tiroideus mais frequentes e mais caracterizados são anticorpos anti-TPO, anti-Tg e TRAb.

Para a determinação dos anticorpos estão disponíveis vários métodos como hemaglutinação, RIA e imunoenzimático (ELISA) (Joshi, 2011; Spencer, 2013). A hemaglutinação é uma técnica para deteção de anticorpos específicos que, quando presentes, reconhecerão antígenos na superfície dos eritrócitos, causando assim aglutinação. Já o método ELISA baseia-se em reações antigénio-anticorpo detetáveis através de reações enzimáticas. Mais detalhadamente este método consiste

num antígeno aderido a uma superfície sólida que se vai ligar aos anticorpos presentes na amostra de soro em análise, sendo que o complexo que contém o anticorpo é mais tarde visualizado pela adição de um substrato ao complexo enzima-anticorpo-antígeno resultando assim um produto colorido, cuja intensidade de cor é quantificada (Sacher et al., 2002b).

A presença dos anticorpos anti-Tg são importantes no diagnóstico de uma série de doenças, especialmente tiroidite autoimune de Hashimoto, em que se encontra em altos títulos (70-90% dos casos). A dosagem deste anticorpo deve ser realizada concomitantemente com a do anticorpo anti-TPO, uma vez que em cerca de 30% dos casos de tiroidite autoimune, apenas um dos anticorpos está presente (Andriolo, 2005; Joshi, 2011). A peroxidase é uma enzima com atividade ao nível da síntese de hormonas tiroideias, sendo igualmente importante na patogénese da doença autoimune, onde é reconhecida como antígeno microsomal. Também a pesquisa e doseamento dos anticorpos anti-TPO devem ser realizados juntamente com o doseamento dos anticorpos anti-Tg, pelas razões já referidas. A presença do anticorpo anti-TPO é mais prevalente em indivíduos idosos (Andriolo, 2005).

A pesquisa e quantificação dos anticorpos TRAb tornam-se importantes no diagnóstico da doença de Graves. A pesquisa deste anticorpo está ainda indicada em situações de hipertiroidismo e ainda nas situações em que o indivíduo se encontra numa terapia farmacológica com fármacos anti-tiroideus (Andriolo, 2005; Joshi, 2011).

3.5. Determinação de calcitonina

Recomenda-se o doseamento da calcitonina sérica na existência de suspeitas clínica/citológica ou de antecedentes familiares com carcinoma medular da tiróide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2. Também se deve considerar o doseamento da calcitonina se a citologia não for conclusiva sobre a benignidade ou malignidade da lesão ou o bócio nodular ter indicação cirúrgica. O doseamento por rotina da calcitonina na investigação inicial da patologia nodular da tiróide poderá ser considerado, de acordo com as recomendações da *European Thyroid Association* e da *European Society for Medical Oncology* (Direção Geral da Saúde, 2013).

São considerados valores normais de calcitonina sérica quando o resultado do seu doseamento se encontra inferior a 50 pg/mL.

Para o doseamento da calcitonina, deve-se realizar uma colheita de sangue em jejum, sendo que do sangue recolhido, mais tarde retira-se o soro. Recomenda-se uma separação e análise imediata do soro, caso contrário deve ser mantido a -20°C (Cristino, 2011).

Tal como acontece com o doseamento das hormonas da tiróide, atualmente a calcitonina é doseada através de ensaios de quimioluminescência automatizados, já referidos anteriormente (Michelangeli et al., 1997).

IV. Distúrbios associados à glândula da tiróide

Ao longo da vida alguns problemas funcionais podem ocorrer no sistema endócrino. Se o complexo sistema de regulação de feedback que diz ao corpo humano quanto e quando é que certas hormonas devem ser secretadas possuir deficiências, doenças endócrinas graves, e até mesmo a morte, podem vir a acontecer. Os distúrbios da tiróide afetam 1 em cada 200 adultos, sendo mais comum nas mulheres e com o aumento da idade (Camacho, 2011). Assim sendo é importante entender as causas de forma a perceber qual o melhor diagnóstico e respetivo tratamento.

4.1 Hipotiroidismo

4.1.1 Caracterização e sintomas

Hipotiroidismo, tal como o próprio termo sugere, é uma condição fisiológica anormal caracterizada pela diminuição da produção e secreção das hormonas da tiróide. Neste distúrbio é possível verificar níveis séricos anormalmente baixos de T_4 e T_3 (White, 2010).

Segundo Gusso e Lopes (2012), o hipotiroidismo pode ser classificado de acordo com a origem do problema: hipotiroidismo primário quando a disfunção tem origem na própria tiróide e hipotiroidismo secundário quando a origem provém da hipófise, havendo baixas concentrações séricas da hormona TSH.

O hipotiroidismo primário é relativamente comum e afeta cerca de 4-8% da população, sendo ainda mais prevalente nas mulheres do que nos homens, numa razão de aproximadamente 10 para 1 (Camacho, 2011). Esta disfunção pode ser dividida em subclínica e clínica. Numa situação de hipotiroidismo subclínico a falência da glândula é mínima, surgindo uma discreta diminuição das hormonas tiroideias, estando os valores séricos no intervalo de normalidade. No entanto, devido à elevada sensibilidade hipofisária ocorre a discreta elevação dos níveis de TSH (Gusso e Lopes, 2012). Na maioria das vezes o hipotiroidismo subclínico é assintomático, sendo apenas descoberto por exames bioquímicos. Quanto ao hipotiroidismo clínico, este caracteriza-se não só por baixos níveis de hormonas tiroideias como também por manifestações clínicas visíveis, que refletem a diminuição da taxa metabólica inerente.

Nos adultos o hipotireoidismo primário pode estar associado a uma diminuição do tecido da tiróide, resultante de uma doença auto-imune, cirurgia ou tratamento com iodo radioativo (Tabela 3). Contudo, nem todos os casos de hipotireoidismo se relacionam com uma redução do tamanho da glândula, podendo também estar associados a um aumento da glândula da tiróide, por uma infiltração linfocítica como a doença de Hashimoto ou deficiência dietética de iodo (Tabela 3) (Molina, 2007).

Quanto ao hipotireoidismo secundário, como já foi referido, este é caracterizado pela baixa secreção de TSH e consequente redução de produção e libertação das hormonas da tiróide. Esta disfunção resulta de um distúrbio ao nível da adeno-hipófise ou do hipotálamo, como por exemplo neoplasia da hipófise ou hipotálamo, hipopituitarismo congénito e necrose hipofisária (síndrome de Sheehan) (Tabela 3) (Hueston et al., 2010).

Tabela 3. Causas de hipotireoidismo (adaptado de Gusso e Lopes, 2012).

Causas de hipotireoidismo	Primário	Doença de Hashimoto
		Pós-radioterapia
		Pós- cirurgia
		Deficiência de iodo alimentar
		Fármacos (exemplo: amiodarona, lítio, inteferon)
	Secundário	Neoplasias do hipotálamo ou da hipófise
		Pós-radioterapia da cabeça
		Necrose hipofisária (síndrome de Sheehan)

De uma forma geral o hipotireoidismo apresenta-se sob sinais e sintomas pouco específicos. Entre os sintomas temos fadiga, letargia, depressão, intolerância ao frio, aumento de peso, obstipação, menorragia, rouquidão, alterações cognitivas/demência, mialgias. Os sinais mais evidentes são bradicardia, pele e cabelo seco, edema não depressível, ataxia cerebelosa, reflexos lentos, neuropatia periférica, podendo ainda haver bócio dependendo da causa ou sinais de insuficiência cardíaca congestiva (Camacho, 2011; White, 2010).

Em adultos idosos o hipotireoidismo pode ser confundido com a doença de Alzheimer ou com outras demências, assim como em mulheres o hipotireoidismo é muitas vezes confundido com depressão (Camacho, 2011; White, 2010).

4.1.2 Diagnóstico

A nível laboratorial os exames bioquímicos de maior relevância para ajudar no diagnóstico de hipotireoidismo são a determinação das concentrações séricas de TSH e da hormona T₄ livre, uma vez que o doseamento da T₃ não adiciona qualquer informação extra. Outros exames laboratoriais podem incidir sobre a pesquisa de uma situação de hiperlipidemia e hiponatremia, tendo em conta a influência da tiróide ao nível do metabolismo.

4.1.3 Tratamento

Relativamente ao tratamento, este baseia-se na reposição de T₃ ou T₄. Esta última sob a forma de levotiroxina (50 - 100µg/dia) via oral é geralmente a preferida, uma vez que é suficiente (Figura 11). Por vezes o hipotireoidismo pode ser transitório e só nesses casos é que o tratamento não é para toda a vida. A quantidade (dose) de medicamento necessária varia de doente para doente e tem que ser periodicamente acertada pelo endocrinologista de acordo com o exame clínico e os resultados das análises hormonais porque as necessidades podem variar ao longo do período de tratamento (Longmore et al., 2007a).

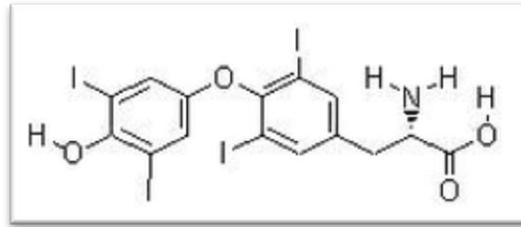


Figura 11. Estrutura da levotiroxina. (adaptado de Nichols, 2003).

4.2 Tiroidite de Hashimoto

4.2.1 Caracterização e sintomas

A tiroidite engloba um grupo diversificado de distúrbios caracterizados pela inflamação da glândula de tiróide como é o caso da tiroidite de Hashimoto, uma tiroidite linfocítica crónica.

A tiroidite de Hashimoto foi relatada pela primeira vez em 1912, por Hakuro Hashimoto que descreveu quatro mulheres inicialmente assintomáticas, mas que entretanto evoluíram para uma situação de hipotiroidismo, com alterações da tiróide caracterizadas não só por um aumento difuso e indolor da glândula como também por um infiltrado linfocítico intenso. Desde então a doença tem tido interesse em diversos estudos (Dayan e Daniels, 1996).

A tiroidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotiroidismo em adultos sobretudo em mulheres (Sharma et al., 1990). Os indivíduos que apresentam esta patologia possuem frequentemente história familiar de doenças da tiróide. Esta condição de Hashimoto também é comum em indivíduos com distúrbios cromossómicos, como síndrome de Turner, de Down ou de Klinefelter e noutros casos pode aparecer associada a doenças autoimunes como a doença de Addison, hipoparatiroidismo e diabetes (Liddle e Liddle, 1983).

Sendo esta uma doença autoimune, caracteriza-se pelo ataque do sistema imunológico ao próprio organismo, mais precisamente à tiróide, ocorrendo assim uma inevitável interferência no normal funcionamento da glândula. Sendo assim, esta doença é geralmente acompanhada por anticorpos anti-Tg, anti-TPO e ainda TRAb. Com a resposta autoimune dá-se a libertação de citocinas, seguida de inflamação que causa a destruição glandular e consequente hipotiroidismo clínico (Gasbarri et al., 2004; Kasagi et al., 1996).

Pensa-se que o processo autoimune se inicia com a ativação dos linfócitos T CD4 *helper* específicos para os antígenos tiroideus. Durante a tiroidite de Hashimoto, linfócitos recrutam células B e células T CD8⁺ na tiróide. A progressão da doença leva à morte das células da tiróide, levando ao aparecimento do hipotireoidismo (Figura 12). A razão pelo qual os linfócitos são ativados ainda é desconhecida. No entanto, existe a teoria da infecção vírica ou bacteriana com proteínas muito similares à proteína tiroideia (Dayan e Daniels, 1996; Li et al., 2013; Stassi e De Maria, 2002).

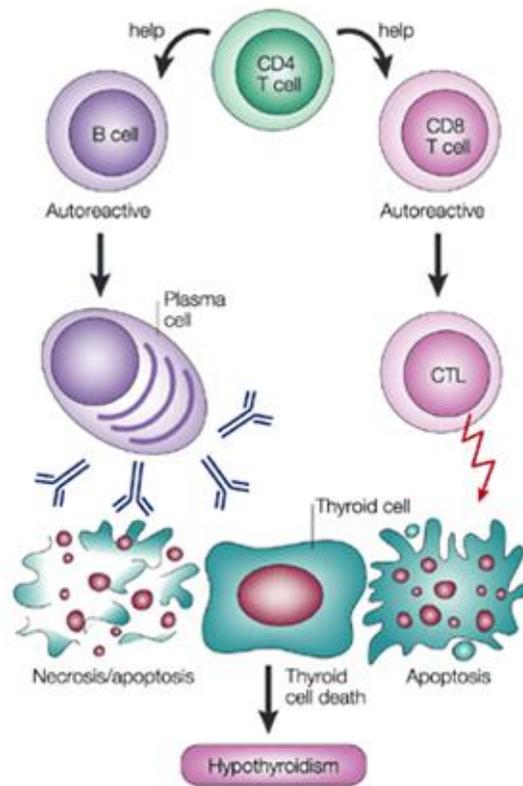


Figura 12. Processo autoimune na tiroidite de Hashimoto (adaptado de Stassi e De Maria, 2002).

Nos primeiros estágios de tiroidite de Hashimoto a glândula encontra-se difusamente aumentada, firme, endurecida e nodular. Com a evolução da doença a glândula vai-se tornando menor. Em estados avançados a glândula está atrófica e fibrótica. Microscopicamente evidencia-se a

destruição dos folículos tiroideus e a infiltração linfocitária com folículos linfóides (Cipolla et al., 2005; Zaletel, 2007).

Relativamente aos sinais e sintomas da tireoidite de Hashimoto, estes são similares à situação de hipotireoidismo já referenciada anteriormente. Entre os sinais e sintomas já referidos temos a pele e cabelo seco, a fadiga, o aumento de peso, a obstipação, a menorragia, a rouquidão, alterações cognitivas/demência, mialgias, entre outros (Camacho, 2011; White, 2010). Uma das características típicas que mais se evidencia numa tireoidite de Hashimoto é o rosto inchado com as pálpebras edemaciadas (Jameson, 2008).

4.2.2 Diagnóstico

Os exames bioquímicos de maior relevância para o diagnóstico da tireoidite de Hashimoto incluem a determinação das concentrações séricas de TSH e T₄, para além da necessária pesquisa dos anticorpos anti-Tg e anti-TPO. Tendo em conta que a condição de Hashimoto desenvolve um hipotireoidismo, os níveis de TSH e de T₄ vão estar de acordo com a condição de hipotireoidismo.

4.2.3 Tratamento

Ao nível do tratamento, os indivíduos com tireoidite de Hashimoto são, geralmente, tratados de forma conservadora com a terapia de levotiroxina, na tentativa de diminuir o volume da tiróide (Gyory et al., 1999; Shimizu et al., 2003). Contudo, existem certas circunstâncias em que os indivíduos são encaminhados para cirurgia, quando as indicações para tal incluem uma suspeita de malignidade, sintomas persistentes associados com a doença, ou um bócio que está a aumentar em tamanho (Shimizu et al., 2003).

4.3 Hipertireoidismo

4.3.1 Caracterização e sintomas

O termo hipertireoidismo refere-se a qualquer condição em que se verifique um excesso de produção de hormonas da tiróide, no corpo. Por outras palavras, a glândula da tiróide encontra-se hiperativa. A condição fisiológica de hipertireoidismo é uma forma de tirotoxicose, isto é, um

estado clínico que resulta da ação inadequada da hormona da tiróide, geralmente devido aos inadequados níveis excessivos da mesma (Wua et al., 2013).

O hipertiroidismo é causado por uma produção excessiva de T_4 e T_3 e afeta aproximadamente 2% de mulheres e 0,2% de homens o nível mundial (Kahaly et al., 2011).

A produção excessiva das hormonas tiroideias leva a um aumento de todo o metabolismo que é regulado pela glândula da tiróide e suas hormonas. Assim sendo, no hipertiroidismo os principais sintomas são intolerância ao calor, palpitações, tremor, ansiedade, fadiga, perda de peso, fraqueza muscular, diarreia, intolerância ao calor, dificuldade em dormir, irritabilidade e pele quente e húmida. Quanto aos sinais mais visíveis, verifica-se taquicardia, olhar fixo, retração palpebral, bócio, hiperreflexia. As manifestações mais raras, que podem ocorrer em menos de 1% dos indivíduos com hipertiroidismo são a dermopatia localizada, isto é, mixedema pré-tibial e o inchaço das extremidades dos dedos, denominada de acropaquia tiroideia (Jameson, 2008).

As principais causas de hipertiroidismo incluem a doença de Graves (doença autoimune), adenoma benigno ou neoplásico (que raramente promove uma hipossecreção hormonal), infeção viral (tiroidite), tumor hipofisário, tempestade tiroideia (libertação repentina de grande quantidades de hormonas tiroideias desencadeada por uma cirurgia, stress, infeção ou mesmo de causa desconhecida) (Brent, 2008).

4.3.2 Diagnóstico

O diagnóstico de hipertiroidismo será confirmado por exames laboratoriais de quantificação da concentração das hormonas T_4 , T_3 e TSH no sangue. Numa condição de hiperatividade tiroideia será possível verificar níveis de T_4 e T_3 elevados e uma vez que já existem elevadas concentrações de T_4 e T_3 os níveis de TSH estarão suprimidos. Se a causa de hipertiroidismo não for clara, existe sempre a possibilidade de realizar uma cintigrafia, de forma a conseguir detetar doença nodular ou tiroidite sub-aguda (Molina, 2007; Tierney et al., 2009).

4.3.3 Tratamento

Ao nível de tratamento, este vai variar consoante a causa do hipertiroidismo. No entanto, de uma forma geral, o tratamento pode incluir uma abordagem farmacoterapêutica com um bloqueador-beta adrenérgico não seletivo, como por exemplo o propranolol (Figura 13) para rápido controlo dos sintomas, medicamentos antitiroideos (metimazol ou propiltiouracilo) que diminuem a quantidade de hormonas tiroideias em circulação, iodo radioativo que permite lesionar as células da tiróide levando à diminuição da capacidade de produção de hormonas tiroideias, e ainda tiroidectomia subtotal (Figura 13) (Tierney et al., 2009).

Embora haja várias opções de tratamento, o hipertiroidismo pode trazer algumas consequências graves se não for tratado adequadamente, como arritmias cardíacas, osteoporose e alterações na visão (Longmore et al., 2007; Tierney et al., 2009).

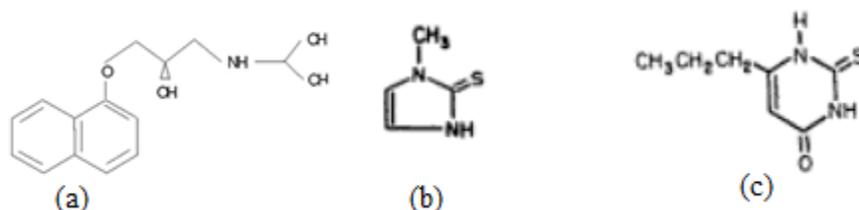


Figura 13. Estrutura do (a) Propranolol, (b) Metimazol e (c) Propiltiouracilo (adaptado de Nichols, 2003).

4.4 Doença de Graves

4.4.1 Caracterização e sintomas

A tirotoxicose é uma condição clínica desencadeada pelo excesso de hormonas tiroideias circulantes no organismo humano. A principal etiologia da tirotoxicose é o hipertiroidismo causado pela doença de Graves (em cerca de 60-80%), adenomas tóxicos, entre outras situações clínicas (Iagaru e McDougall, 2007; Nayak e Burman, 2006).

A prevalência da doença de Graves varia na população dependendo sobretudo da ingestão de iodo. Estudos confirmam que um aumento da ingestão de iodo promove um aumento de prevalência da doença de Graves. Esta condição clínica raramente é diagnosticada antes da

adolescência, isto é, a doença de Graves surge tipicamente entre os 20 e os 50 anos de idade, podendo também aparecer numa idade já mais avançada (Jameson, 2008).

A doença de Graves é uma patologia auto-imune em que parece existir uma deficiência ao nível dos linfócitos T específicos da tiróide, que de certa forma permite a formação de anticorpos IgG estimuladores da tiróide. Isto é, os linfócitos T ficam sensibilizados aos antígenos presentes na tiróide e acabam por estimular os linfócitos B a sintetizar anticorpos contra esses mesmos antígenos tiroideus. Os anticorpos terminam por se dirigir e ligar-se ao recetor da TSH ao nível da superfície das células tiroideias estimulando assim o crescimento e função das células tiroideias (Figura 14). Sendo assim, é normal e recorrente verificar a presença de anticorpos anti-TPO e anti-Tg na corrente sanguínea de um indivíduo com doença de Graves.

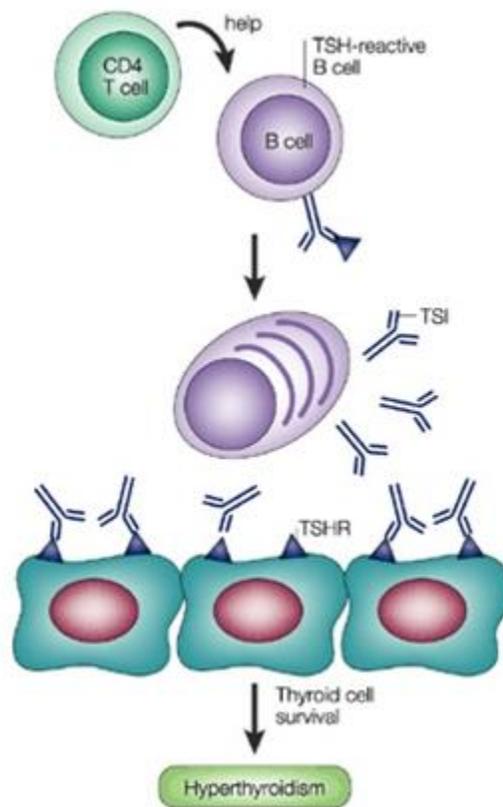


Figura 14. Processo auto-imune na doença de Graves (adaptado de Stassi e De Maria, 2002).

Existem determinados fatores que podem estimular o processo auto-imune, entre eles encontra-se a gravidez, o excesso de iodo, o tratamento com iodo, infecções víricas e bacterianas e ainda a suspensão do tratamento com corticóides (Brent, 2008).

Os sinais e sintomas evidenciados na doença de Graves incluem características próprias assim como outras comuns a qualquer outra situação de tirotoxicose. A apresentação clínica depende da gravidade da tirotoxicose, da duração da doença, da idade do indivíduo e respectiva suscetibilidade às elevadas concentrações de hormonas tiroideias. Os sintomas mais evidenciados são hiperatividade, irritabilidade, disforia, sudação, intolerância ao calor, palpitações, fadiga, fraqueza, perda de peso com aumento do apetite, diarreia, entre outros. Quanto aos sinais são a taquicardia, tremor, bócio, fraqueza muscular e retração palpebral (Jameson, 2008; Longmore et al., 2007a).

No caso típico da doença de Graves, a glândula da tiróide está aumentada, geralmente de forma simétrica, devido à hipertrofia e hiperplasia difusa das células foliculares tiroideias, sendo que pode estar associada ou não à oftalmopatia infiltrativa, acropaquia tiroideia e mais raramente ao mixedema localizado (Figura 15) (Goroll et al., 1997).



Figura 15. Características físicas da doença de Graves (Jameson, 2007).

(A- oftalmopatia infiltrativa; B- acropaquia tiroideia; C- mixedema localizado).

A oftalmopatia infiltrativa é um problema que acompanha cerca de 40% dos indivíduos com doença de Graves (Cooper, 2003). O aparecimento desta oftalmopatia tem início com o período de hipertireoidismo, e acredita-se que seja consequência da inflamação e infiltração mediada pelos anticorpos. Esta oftalmopatia é descrita pelo aumento das dimensões dos músculos extra-oculares, devido ao infiltrado inflamatório e que conseqüentemente leva à proptose ao deslocarem anteriormente o olho e edema orbital ao comprimirem as veias orbitais. Esta condição provoca desconforto ocular, prurido, excesso de produção lacrimal e fotofobia (Jameson, 2007).

O mixedema pré-tibial é um processo imunologicamente menos comum, que afeta ocasionalmente os indivíduos com doença de Graves. O início ocorre anos após o tratamento do hipertireoidismo, habitualmente em doentes com oftalmopatia. Esta condição caracteriza-se pelo aparecimento de placas eritematosas (duras mas não dolorosas) ligeiramente descamativas limitadas à pele dos tornozelos e à área pré-tibial. Normalmente acabam por se resolver de forma espontânea (Cooper, 2003; Kumar et al., 2010).

4.4.2 Diagnóstico

Ao nível do diagnóstico e exames laboratoriais, a TSH está caracteristicamente suprimida e os níveis totais e fracções livres das hormonas T₃ e T₄ aumentados. Quando se verifica um aumento apenas de T₄ assume-se que o hipertireoidismo é induzido pelo excesso de iodo. A pesquisa dos anticorpos demonstra ser vantajosa para um diagnóstico diferencial (Longmore et al., 2007a; Tierney et al., 2009).

4.4.3 Tratamento

As opções terapêuticas atualmente utilizadas no tratamento do hipertireoidismo de Graves incluem os fármacos antitireoideos, a cirurgia e o iodo radioativo (¹³¹I). Nenhuma delas é considerada ideal, visto que não atuam diretamente na etiologia/patogénese da disfunção. A escolha do tratamento é influenciada por diferentes fatores como a idade do paciente, o volume da tiróide, a gravidade do hipertireoidismo, a preferência do paciente e do médico, dos recursos disponíveis e da prática médica local (Cooper, 2003). O tratamento de primeira escolha difere

entre os diferentes países ou até mesmo regiões, no entanto, o ^{131}I tem sido cada vez mais utilizado como primeira opção terapêutica, por se tratar de um tratamento definitivo, de fácil administração e seguro (Andrade et al., 2004).

4.5 Bócio

4.5.1 Caracterização e sintomas

O termo “bócio” descreve qualquer aumento da glândula da tiróide, que ocorre em 4 a 10% da população adulta, em qualquer das suas formas (Rosa et al., 2006). Esta situação clínica pode ser causada por nódulo único, nódulos múltiplos ou por um alargamento regular de alguma parte ou de toda a glândula (Constantinides e Palazzo, 2013).

O bócio pode ser classificado segundo a sua epidemiologia, etiologia, características anatómicas e morfológicas, estado funcional ou até mesmo a associação destas diferentes características (Constantinides e Palazzo, 2013). O bócio pode apresentar dois tipos de morfologia, difusa ou multinodular, e ainda pode ser considerado endêmico, esporádico ou familiar, tendo em conta a sua epidemiologia. Etiologicamente o bócio pode surgir em situações de deficiência de iodo, doença de Graves, tiroidite de Hashimoto e neoplasia. Pode ainda exibir uma anatomia retroesternal ou cervical e um estado de função tóxico ou eutiróide (Constantinides e Palazzo, 2013; Rosa et al., 2006).

O bócio pode ser simples, isto é, não tóxico, assim como tóxico, sendo que o bócio tóxico normalmente é nodular e está associado ao hipertireoidismo, enquanto o bócio simples pode ser difuso ou multinodular (Constantinides e Palazzo, 2013).

Os principais acontecimentos ou fatores que podem desencadear o desenvolvimento de bócio são a deficiência hereditária de enzimas da via de síntese da T_4 , doenças inflamatórias (como por exemplo a tiroidite de Hashimoto e a doença de Graves), tumores na tiróide, deficiência de iodo e outros agentes bociogénicos (Constantinides e Palazzo, 2013; Khan e Nosé, 2010).

Ao longo dos tempos, tem-se verificado uma maior prevalência de bócio ao nível do sexo feminino do que do masculino, sendo que este vai aumentando com a idade até à idade adulta

onde começa a ocorrer um decréscimo da prevalência, mais evidente no sexo masculino (Khan e Nosé, 2010).

4.5.2 Diagnóstico

Para diagnosticar uma situação de bócio é necessário recorrer a exames laboratoriais assim como a um exame físico. Neste último exame, o clínico deverá examinar a tiróide, por toque e assim procurar identificar o tamanho, a consistência, nódulos e sensibilidade (Goroll et al., 1997; Rosa et al., 2006). No que diz respeito aos exames laboratoriais é necessário analisar o doseamento das hormonas TSH e T₄ livre. Níveis baixos de TSH, muito provavelmente sugerem doença de Graves (ou também denominada de bócio (multi)nodular tóxico). Quando os níveis de TSH estão elevados e a T₄ livre normal ou reduzida é indício de uma situação de hipotireoidismo, como se verifica na tiroidite de Hashimoto. Uma vez que o bócio pode ser identificado numa situação de tiroidite de Hashimoto, é importante também verificar a presença de anticorpos anti-Tg e anti-TPO. Para além destes exames, o clínico pode achar necessária a realização de exames complementares como ecografia, radiografia ao tórax e cintilografia da tiróide (Goroll et al. 1997; Rosa et al., 2006).

4.5.3 Tratamento

O tratamento de indivíduos com bócio tem como objetivo não só aliviar os sintomas, como também prevenir a progressão da situação clínica e o tratamento da disfunção hormonal se esta existir. No caso de existirem nódulos na tiróide, nenhum exame físico/laboratorial demonstra ser suficiente, e por isso os indivíduos são referenciados para a cirurgia. Para o tratamento do bócio, a farmacoterapia vai depender da causa e do tipo de bócio, no entanto podem ser utilizados fármacos anti-tiroideus e/ou propanolol e iodo (Longmore et al., 2007a). O tratamento com levotiroxina pode suprimir o crescimento dos nódulos benignos ou do bócio multinodular e causar a sua regressão. No entanto, a levotiroxina está contra-indicada se a TSH estiver baixa (Rosenthal e Oertli, 2007; Tierney et al., 2009).

4.6 Síndrome de doença eutiróide

4.6.1 Caracterização e sintomas

O termo síndrome de doença eutiróide (SES) identifica anomalias nos exames de avaliação da função da tiróide em indivíduos com doenças sistémicas não tiroideias e naqueles submetidos a cirurgia. O termo de síndrome da doença não tiroideia (NTIS) tem sido utilizado para descrever essas mesmas anomalias (Abeal e Piedras, 2009).

De uma forma geral as anomalias nos exames de avaliação da função da tiróide podem resultar de diversas situações, geralmente reversíveis, como distúrbios no eixo hipotálamo-pituitária-tiróide, na ligação das hormonas tiroideias às proteínas do soro, na absorção pelos tecidos das hormonas da tiróide e/ou no metabolismo das próprias hormonas (Camacho e Dwarkanathan, 1999; Chopra, 1997; Mciver e Gorman, 1997). Estas alterações reduzem a biodisponibilidade assim como a atividade das hormonas da tiróide, criando assim uma situação clínica de hipotiroidismo (Abeal e Piedras, 2009).

O reconhecimento apropriado e oportuno de alterações da função da tiróide em várias doenças sistémicas não tiroideias tem suma importância, uma vez que resultados anormais aos testes de função da tiróide podem, por vezes, imitar ou mascarar as alterações bioquímicas observadas em pacientes com doença da tiróide intrínseca.

4.6.2 Diagnóstico

O diagnóstico de SES é um desafio, uma vez que a história clínica do indivíduo pode ser limitada, para além de que muitas vezes os próprios indivíduos apresentam múltiplas perturbações metabólicas. Os recursos úteis a considerar no diagnóstico incluem a história prévia de doenças da tiróide e análises de avaliação da função da tiróide, avaliação do curso da doença aguda do indivíduo, gravidade e tempo, documentação de medicamentos que o indivíduo possa estar a tomar e que podem afetar a função da tiróide ou os níveis de hormonas tiroideias e ainda doseamento da T_3 reversa junto com a fração livre e TSH. O diagnóstico de SES é frequentemente presuntivo, dado o contexto clínico e o padrão dos valores laboratoriais (Jameson, 2008; Sattar, et al., 2003).

O padrão hormonal mais comum no SES é a diminuição dos níveis de T_3 livre e total com níveis normais de T_4 e TSH. A magnitude da diminuição da T_3 encontra-se relacionada com a gravidade da possível situação clínica do indivíduo. A conversão de T_4 em T_3 por desidatação periférica está comprometida, conduzindo a um aumento da T_3 reversa. Apesar deste efeito, a redução da depuração em vez de aumento da produção é a principal razão para o aumento da T_3 reversa (Jameson, 2008). Vários padrões de variação das hormonas tiroideias e TSH têm sido relatados. Chopra (1997) divide esses padrões em quatro tipos principais:

- Síndrome com níveis de T_3 baixos. A anomalia mais comum, observada em cerca de 70% dos indivíduos hospitalizados. A T_3 sérica total diminui de forma rápida e progressiva em pouco tempo após o início da doença causadora do SES. A velocidade desta redução reflete a gravidade da doença. Os níveis variam desde indetectáveis a normais, e o valor médio é de cerca de 40% do nível normal. Caracteristicamente a concentração de T_3 livre está normal ou ligeiramente baixa e a produção diária de T_3 encontra-se diminuída, enquanto a sua depuração se mantém inalterada. As concentrações séricas de TSH e TRH encontram-se normais. A concentração sérica de T_3 reversa está aumentada (pela reduzida metabolização), exceto nos casos de insuficiência renal e lesão cerebral traumática.
- Síndrome com níveis de T_3 e T_4 baixos. Observada em indivíduos gravemente doentes. Aproximadamente 30 a 50% dos indivíduos apresentam níveis subnormais de T_3 e T_4 . A concentração de T_4 desce. No entanto, os valores da fração livre de T_4 estão frequentemente dentro dos limites normais. Esta disparidade deve-se à diminuição da ligação de T_4 à sua proteína transportadora. A concentração sérica de TSH é frequentemente baixa. Vários fatores podem contribuir para o desenvolvimento deste tipo de síndrome: redução de proteínas de ligação, TBG anormal, circulação de inibidores de ligação competitiva de T_4 à proteína transportadora e diminuição de TSH no soro.
- Síndrome com níveis de T_4 elevados. Observada em cerca de 1% dos doentes e caracteriza-se por elevados níveis de T_4 , sobretudo em situações clínicas de porfíria, doenças hepáticas (hepatite crónica ativa e cirrose biliar primária), doenças psiquiátricas agudas, farmacoterapia com amiodarona e agentes radiológicos. O nível de T_4 sérico elevado é geralmente resultado do aumento da TBG no soro, enquanto isso os níveis

séricos de T_3 podem estar normais ou aumentados, mas a concentração da fração livre está normalmente diminuída. A hormona TSH encontra-se geralmente muito baixa ou mesmo indetetável.

- Anomalias na TSH. Estudos demonstram uma redução nos níveis de TSH noturnos, provavelmente relacionado com a desregulação do hipotálamo. Para além disso, algumas evidências sugerem uma diminuição da atividade da TSH devido a alguma anomalia estrutural nesta hormona.

A resposta hormonal no SES representa uma resposta adaptativa à doença, pelo que o tratamento destas doenças sistémicas com tiroxina não é muito útil. Mais ainda, a gravidade e natureza das mudanças na função da tiróide têm implicações no prognóstico destes casos (Sattar et al., 2003).

4.6.3 Tratamento

A grande maioria dos indivíduos com SES basta recuperarem das suas doenças subjacentes, que num curto espaço de tempo também têm uma recuperação do eixo hipotálamo-hipófise-tiróide e, portanto, não necessitam de qualquer tratamento. Em caso de doença mais grave, com evidências de hipotiroidismo, uma intervenção farmacológica pode ser necessária. No entanto, o tratamento do SES com as hormonas da tiróide é controverso, mas a maioria das autoridades recomendam monitorizar os exames de avaliação da função da tiróide durante a recuperação, sem a administração de hormonas da tiróide, a menos que haja evidência histórica ou clínica (Jameson, 2008).

4.7 Osteoporose

4.7.1 Caracterização e sintomas

A osteoporose é uma doença de saúde pública. Cerca de 52 milhões de americanos têm osteoporose e reduzida massa óssea. Estudos sugerem que uma em cada duas mulheres e um em cada quatro homens com 50 ou mais anos de idade vão sofrer uma fratura óssea devido a osteoporose. As relações das fraturas entre os sexos feminino e masculino são 7:1 na coluna vertebral, 1,5:1 no antebraço distal e 2:1 no quadril (Hamdy e Lewiecki, 2013).

A osteoporose é uma doença dos ossos. Esta mesma doença pode resultar de uma perda excessiva de osso, diminuição da produção de osso ou de ambas as causas. Como resultado, os ossos tornam-se cada vez mais frágeis e facilmente quebráveis por uma queda menor ou por ações simples como espirrar ou ir contra móveis (Shoback, 2008).

Osteoporose significa "osso poroso" e caracteriza-se por uma deterioração do tecido ósseo, conduzindo a uma redução da massa óssea e consequente fragilidade óssea (Figura 16).

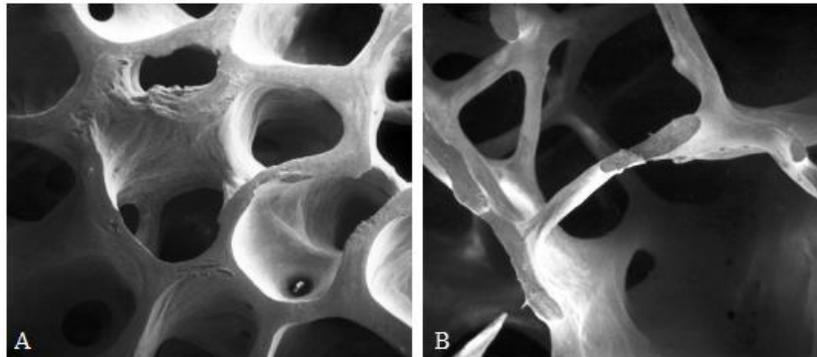


Figura 16. Micrografia de (a) osso normal e (b) com osteoporose (adaptado de Hughes et al., 2010).

A osteoporose pode ser classificada em primária ou secundária. O conceito de osteoporose primária representa duas condições: a osteoporose tipo I, que se caracteriza pela perda de osso trabecular devido à falta de estrogénio, já a osteoporose tipo II caracteriza-se pela perda de osso cortical e trabecular em homens e mulheres devido à ineficiência prolongada da remodelagem, deficiência dietética e ativação do eixo da paratiróide com a idade. A osteoporose secundária é causada por doenças sistémicas ou por determinados medicamentos como é o caso dos glucocorticóides ou fenitoína (Brunton et al., 2012).

Todas as mulheres na fase da pós-menopausa e homens com 50 ou mais anos de idade devem ser avaliados clinicamente para o risco de osteoporose, a fim de determinar a necessidade de testes de densidade média óssea (DMO). Em geral, quanto maior o número de fatores de risco presentes no indivíduo, maior o risco real de fratura. A osteoporose é evitável e tratável, mas uma vez que não existem sinais de alerta antes de uma fratura, muitas pessoas não são diagnosticadas a tempo de receber uma terapia eficaz durante a fase inicial da doença (Brunton et al., 2012; Hughes et al., 2010). Muitos fatores têm sido associados ao risco de fraturas relacionadas com a osteoporose, como os assinalados na Tabela 4.

Tabela 4. Fatores de risco de osteoporose (adaptado de Hughes et al., 2010).

Estilo de vida	Medicamentos	Outros distúrbios
Pouco consumo de cálcio	Anticoagulantes (heparina)	Fibrose cística
Insuficiência em vitamina D	Lítio	Hemocromatose
Excesso de vitamina A	Ciclosporina	Homocistinúria
Imobilização	Inibidores da aromatase	Síndrome Riley-Dale
Magreza	Barbitúricos	Mal absorção intestinal
Álcool	Anticonvulsiantes	Lupus
Tabaco	Glucocorticóides	Artrite reumatóide
Elevado consumo de cafeína		Doença celíaca

4.7.2 Diagnóstico

A nível clínico, o diagnóstico de osteoporose baseia-se na história clínica do indivíduo com episódios de fraturas ósseas assim como a utilização do raio-X, técnica esta com reduzida sensibilidade e especificidade. Outras estratégias de diagnóstico baseiam-se na realização de uma densitometria óssea, no doseamento dos iões Ca^{2+} e PO_4^{3-} (Longmore et al., 2007b).

4.7.3 Tratamento

Os tratamentos para a osteoporose são concebidos para reduzir a perda óssea e/ou aumentar a formação de osso. A dieta enriquecida com cálcio e vitamina D pode aumentar a absorção de cálcio e promover a formação de osso. Recomenda-se doses diárias de 1000-1500 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D. O exercício físico como andar ou usar pesos leves, também parecem ser eficazes na redução da perda de massa óssea como também no seu aumento. É importante adotar estratégias de prevenção de quedas. A nível terapêutico, e em determinadas situações, os clínicos aconselham uma terapêutica anti-reabsortiva do osso, que inclui difosfatos (como alendronato e risedronato), uma terapia com modeladores seletivos dos recetores de estrogénios ou até mesmo uma terapêutica de reposição hormonal. Embora a reposição hormonal seja realmente benéfica para os ossos, os estrogénios aumentam o risco de cancro da mama (Longmore et al., 2007b; Tierney et al., 2009).

Não há muito tempo, a calcitonina, mais precisamente a calcitonina de salmão, era utilizada no tratamento da osteoporose pós-menopáusia, com o intuito de reduzir o risco de fraturas

vertebrais (Longmore et al., 2007b). No entanto em 2012, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) concluiu que existe um ligeiro aumento do risco de cancro em utilizações prolongadas de medicamentos que contenham calcitonina. Atualmente, o Comité de Medicamentos de Uso Humano da EMA recomenda apenas a utilização de medicamentos com calcitonina em tratamentos de curta duração, nos tratamentos de doença de Paget, de perda óssea aguda resultante de imobilização súbita e de hipercalcemia causada por cancro (Infarmed, 2012).

V. Conclusão

Todas as funções e atividades vitais do nosso organismo são influenciadas pelo sistema endócrino. Assim sendo, pode-se afirmar que este é pequeno ou pouco significativo quando comparado com as suas importantes funções num organismo saudável. As diversas glândulas endócrinas situadas nos diferentes pontos do nosso corpo são capazes de detetar mínimas variações hormonais e assim regular a secreção hormonal sempre com o intuito de manter a homeostasia.

No caso específico da tiróide, é possível concluir que as hormonas T_3 , T_4 , e ainda a calcitonina, desempenham funções importantes no metabolismo basal de um indivíduo. O metabolismo basal depende da provisão adequada de hormonas tiroideias, responsáveis por aumentar o metabolismo da glucose, das gorduras e das proteínas. As hormonas tiroideias conseguem modificar o número e atividade das mitocôndrias, resultando assim numa maior produção de calor e de ATP. Assim sendo, uma hipersecreção destas hormonas vai aumentar o metabolismo basal do indivíduo, enquanto a hipossecreção diminui a atividade basal, a temperatura corporal, a força muscular, entre outros.

Tendo em conta os efeitos evidenciados pelas hormonas tiroideias é possível comprovar o papel das mesmas no crescimento e maturação dos órgãos. Por exemplo, os ossos, o cabelo, os dentes, o tecido conjuntivo e o tecido nervoso requerem hormonas tiroideias para o seu normal crescimento e desenvolvimento. O desenvolvimento físico e cerebral de um feto depende da quantidade certa de hormonas tiroideias presentes na mãe, até à vigésima semana de gestação.

No que diz respeito à calcitonina, esta apresenta elevada importância na regulação das concentrações séricas do cálcio. A calcitonina diminui a reabsorção do osso ao mesmo tempo que aumenta a deposição de cálcio nos ossos, protegendo assim os indivíduos contra a osteoporose e suas sequelas.

Ao longo da vida certos problemas funcionais podem ocorrer no sistema endócrino, assim como nos outros sistemas funcionais. Os distúrbios da tiróide afetam 1 em 200 adultos, sendo mais comuns nas mulheres e com o aumento da idade. Como tal, é importante entender as situações clínicas retratadas, como o hipotiroidismo, a tiroidite de Hashimoto, o hipertiroidismo, a doença de Graves, o bócio, o síndrome de doença eutiróide e a osteoporose, e as suas causas, de forma a

compreender quais os métodos de diagnóstico a aplicar, assim como o respetivo tratamento. Uma vez que as alterações funcionais da tiróide acabam por influenciar todo o organismo, torna-se evidente a necessidade de haver um diagnóstico rápido para que os problemas adjacentes não progridam.

VI. Bibliografia

- Abeal, J. L., Piedras, I. C. (2009). Nonthyroidal Illness Syndrome. *Hot Thyroidology*, pp. 1-17.
- Andrade, V. A., Gross, J. L., Maia, A. L. (2004). Iodo Radioativo no Manejo do Hipertireoidismo da Doença de Grave. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 48(1), pp. 159-165.
- Andriolo, A. (2005). Avaliação da Função Tireoidiana. In: Andriolo, A. *Guia de Medicina Laboratorial*. Brasil, Manole, pp. 86-89.
- Arvan, P., Di Jeso, B. (2005). Thyroglobulin structure, function, and biosynthesis. In: Braverman, L. E., Utiger, R. D. *Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text*. 9^{ed}. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 77-95.
- Beastall, G. H. *et alli*. (2006). UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. The Association for Clinical Biochemistry – British.
- Bhagavan, N. V., Ha, C. (2011). Endocrine Metabolism IV: Thyroid Gland. In: Bhagavan, N. V., Ha, C. *Essentials of Medical Biochemistry: With Clinical Cases*. 1^{ed}. California, Elsevier, pp. 425-434.
- Brent, G. A. (2008). Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*, 358, pp. 2594-2605.
- Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. (2012). Osteoporose. In: Brunton, L. L., Chabner, B. A., Knollmann, B. C. *As bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman&Gilman*. 12^o ed, São Paulo, pp. 1290-1295.
- Burch, W. M. (2009). Basic Information about thyroid gland. In: Burch, W. M. *100 Questions & Answers about Thyroid Disorders*. pp. 1-30.
- Camacho, P. M. (2011). Thyroid Disorders. In: Camacho, P. M. *Clinical Endocrinology & Metabolism*. London, Mason Publishing, pp. 9-38.

- Camacho, P. M., Dwarkanathan, A. A. (1999). Sick euthyroid syndrome. What to do when thyroid function tests are abnormal in critically ill patients. *Postgraduate Medicine*, 105(4), pp. 215-219.
- Caquet, R. (2001). TSH (TSH “ultra-sensível”). In: Caquet, R. *Guia Prático de Análises Clínicas*. Lisboa, Climepsi Editores, pp. 446-447.
- Chopra, I. J. (1997). Euthyroid Sick Syndrome: Is It a Misnomer?. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 82(2), pp. 329-334.
- Cipolla, C., Sandonato, L., Graceffa, G. (2005). Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid carcinoma. *American Journal of Surgery*; 71(10), pp. 874-878.
- Cohen-Lehman *et alii*. (2010). Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nature Reviews Endocrinology*, 6, pp. 34-41.
- Colin M. Dayan, C. M., Daniels, G. H. (1996). Chronic Autoimmune Thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 335, pp. 99-107.
- Constantinides, V., Palazzo, F. (2013). Goitre and thyroid cancer. *Medicine*, 41(9), pp. 546-550.
- Cooper, D. S. (2003). Hyperthyroidism. *Lancet*. 362(9382), pp.459-468.
- Cristino, M. (2011). Manual de Colheitas do Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar Lisboa Norte. 3ª ed, pp. 1-59.
- Dayan, C. M., Daniels, G. H. (1996). Chronic autoimmune thyroiditis. *New England Journal of Medicine*, 335(2), p. 99-107.
- Dayan, C. M., Panicker, V. (2009). Novel insights into thyroid hormones from the study of common genetic variation. *Nature Reviews Endocrinology*, 5, pp. 211-218.

Dimitriadis, G. D., Raptis, S. A. (2001). Thyroid hormone excess and glucose intolerance. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 109(2), pp. 225-239.

Direção Geral da Saúde – Nódulo da Tiróide. Norma da Direção Geral da Saúde. 20013, pp. 1-7.

Direção Geral da Saúde - Prescrição de Exames Laboratoriais para Avaliação e Monitorização da Função Tiroideia. Norma nº 039/2011 de 30/09/2011 atualizada a 26/12/2012 [Em Linha]. Disponível em: <http://www.dgs.pt/?cr=21212> [Consultado em 29/10/2013].

Dunlap, D. B. (1990). Thyroid Function Tests. *In: Walker, H. K., Hall. W. D., Hurst, J. W. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations*. 3º ed, pp. 666-676.

Dunn, J. T., Dunn, A. D. (1999b). The importance of thyroglobulin structure for thyroid hormone biosynthesis. *Biochimie*, 81, pp. 505–509.

Dunn, J. T., Dunn, A. D. (2000a). Thyroglobulin: chemistry, biosynthesis, and proteolysis. *In: Braverman, L. E., Utiger R. D. Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text* 8ºed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 91–104.

Ellis, H. (2003). Anatomy of the thyroid, parathyroid and suprarenal(adrenal) glands. *Surgery*, pp. 289-291.

European Thyroid Association. [Em Linha]. Disponível em: <http://www.eurothyroid.com/>. [Consultado em 29/10/2013].

Feher, J. (2012). The Thyroid Gland. *In: Feher, J. Quantitative Human Physiology: An Introduction*. Elsevier, pp. 787-798.

Gasbarri, A. *et alii*. (2004). Detection and molecular characterization of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *British Journal of Cancer*, 91(6), pp. 1096-1104.

Ghiselli, G., Jardim, W. F. (2007). Interferentes Endócrinos no Ambiente. *Química Nova*, 30(3), pp. 695-706.

Ginsberg, H. N., Illington, D. R. (2001). Postprandial Dyslipidemia: an atherogenic disorder common in patients with diabetes mellitus. *American Journal of Cardiology*, 88(6), pp. 9-15.

Goroll, A. H. *et alii*. (1997). Abordagem do doente com Hipertiroidismo. *In: Goroll, A. H. et alii. Cuidados Primários em Medicina*. 3º ed, Lisboa, Mc. Graw-Hill, pp.572-579.

Gray, H., Clemente, C. D. (1985). *Anatomy of the Human Body*. 30º ed. Philadelphia.

Grupo de Estudo da Tiróide - Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) [Em Linha]. Disponível em: <http://www.spedm-tiroide.org/website/27.htm> [Consultado em 29/10/2013].

Gusso, G., Lopes, J. M. C. (2012). Hipotiroidismo. *In: Gusso, G., Lopes, J. M. C. Tratado de Medicina da Família e Comunidade*. Artemed Editora, I, pp. 1445-1448.

Guyton, A. C. (1997a). Introducción a la endocrinología y hormonas hipofisarias. *In: Guyton, A. C. (1997). Tratado de Fisiología Medica* 5ª ed. México, pp. 982-998.

Guyton, A. C. (1997b). Hormonas tiroideas. *In: Guyton, A. C. (1997). Tratado de Fisiología Medica*. 5ª ed. México, pp. 982-998.

Gyory, F. *et alii*. (1999). Surgically treated Hashimoto's thyroiditis. *Acta chirurgica Hungarica*, 38 (3-4), pp. 243-7.

Hamdy, R. C., Lewiecki, E. M. (2013). Osteoporosis Definition and Epidemiology. *In: Hamdy, R. C., Lewiecki, E. M. Osteoporosis*. pp. 1-4.

Hirsch, P. F., Lester, G. E., Talmage, R. V. (2001). Calcitonin, an enigmatic hormone: does it have a function? *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 1(4), pp. 299-305.

Hueston, W. J., Carek, P. J., Allweiss, P. (2010) *In: South-Paul, J. E., Matheny, S. C., Lewis, E. L. Current: Medicina de Família e Comunidade*, 2º ed, McGraw Hill, pp. 392-396.

Hughes, B. D. *et alii*. (2010). Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis - National Osteoporosis Foundation. Bone Source, pp. 1-44.

Iagaru, A., McDougall, I. R. (2007). Treatment of Thyrotoxicosis. *Journal of Nuclear Medicine*, 48, pp. 379-389.

Infarmed. (2012). Circular Informativa nº165/CD/8.1.7 – Calcitonina e restrições da utilização. [Em Linha]. Disponível em: http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_ALERTAS/DETALHE_ALERTA?itemid=6499305htm [Consultado em 4/11/2013].

Jameson, J. L. (2008). Endocrinology. In: Fauci, A. S., Braunwald, E., Kasper D. L. *et al.* *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17^o ed. Mc Graw Hill, pp. 2187-2269.

Joshi, S. R. (2011). Laboratory Evaluation of Thyroid Function. *Supplement to Journal of the Association of Physicians of India*, 59, pp. 14-20.

Kahaly, G. J. *et alii.* (2011). Graves' disease: diagnostic and therapeutic challenges (multimedia activity). *The American Journal of Medicine*, 124(6), pp. S2-S3.

Kasagi, K. *et alii.* (1996). Clinical significance of measurements of antithyroid antibodies in the diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: comparison with histological findings. *Thyroid*, 6(5), pp. 445-450.

Khan, A., Nosé, V. (2010). Pathology of Thyroid Gland. In: Lloyd, R. V. *Endocrine Pathology: Differential Diagnosis and Molecular Advances*, 2^o ed, London, Springer, pp. 181-236.

Klieverik, L. P. *et alii.* (2009). Thyroid hormone modulates glucose production via a sympathetic pathway from the hypothalamic paraventricular nucleus to the liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(14), pp. 5966-5971.

Kopp, P. (2005). Thyroid hormone synthesis: thyroid iodine metabolism. In: Braverman, L. E., Utiger, R. D. *Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text* 9^oed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, pp. 52-76.

Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. (2010). O sistema Endócrino. In: Kumar, V., Abbas, A. K., Aster, J. C. *Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças*. Elsevier.

Lemarchand-Béraud, T., Vannotti, A. (1965). A radio-immunoassay for the determination of thyroid stimulating hormone. *Experientia*, 21(6), pp. 353-356.

Li, D. *et alii.* (2013). Th17 cell plays a role in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis in patients. *Clinical Immunology*, in press.

Liddle, G. W., Liddle, R. A. (1983). Endocrinología. *In: Smith, L. H., Thier, S. O. Fisiopatologia- Principios biológicos de la enfermedad.* Editorial Médica Panamericana, 1, pp. 521-569.

Longmore, M. *et alii.* (2007 a). Endocrinologia. *In: Longmore, M. et alii. Manual Oxford de Medicina Clínica.* 7º ed, Euromédice, pp. 188-225.

Longmore, M. *et alii.* (2007 b). Química Clínica. *In: Longmore, M. et alii. Manual Oxford de Medicina Clínica.* 7º ed, Euromédice, pp. 653-686.

Mciver, B., Gorman, C. A. (1997). Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid*, 7(1), pp. 125-132.

Michelangeli, V P., *et alli.* (1997). Evaluation of a new, rapid and automated immunochemiluminometric assay for the measurement of serum intact parathyroid hormone. *Annals of Clinical Biochemistry*, 34, pp. 97-103.

Miller, O., Gonçalves, R. R. (1999). Estudo Funcional da Tiróide. *In: Miller, O., Gonçalves, R. R. Laboratório para o Clínico*, 8º ed, Brasil, Editora Atheneu, pp. 203-209.

Molina, P. E. (2007). Glândula Tiroide. *In: Molina, P. E. Fisiologia Endócrina.* 2º ed, McGraw Hill, pp. 69-94.

Mukherjee, D. *et alii.* (2011). Calcitonin Functions Both as a Hypocalcemic Hormone and Stimulator of Steroid Production and Oocyte Maturation in Ovarian Follicles of Common Carp, *Cyprinus carpio.* *In: Aimaretti, G., Marzullo, P., Prodam, F. Update on Mechanisms of Hormone Action - Focus on Metabolism, Growth and Reproduction.* Intech, pp. 279-312.

- Nayak, B., Burman, K. (2006). Thyrotoxicosis and Thyroid Storm. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 35, pp. 663-686.
- Ness, G. C., Chambers, C. M. (2000). Feedback and Hormonal Regulation of Hepatic 3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzyme A Redutase: The Concept of Cholesterol Buffering Capacity. *Society for Experimental Biology and Medicine*, 224, pp. 8-19.
- Ness, G. C., Chambers, C. M. (2008). Feedback and Hormonal Regulation of Hepatic 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase: The Concept of Cholesterol Buffering Capacity. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 224(1), pp. 8-19.
- Nichols, W. K. (2003). Hormonas y antagonistas de las hormonas. In: Bellucci, S. *et alli. Remington Farmacia*, 20° ed, Argentina, Panamericana, pp. 1607-1655.
- Petit, W., Adamec, C. (2005). The endocrine System Works Around the Clock. In: Petit, W., Adamec, C. *The Encyclopedia of Endocrine Diseases and Disorders*. New York, pp. 12-13.
- Policeni, B. A., Smoker, W. R. K., Reede, R. L. (2012). Anatomy and Embryology of the Thyroid and Parathyroid Glands. *Seminars in Ultrasound CT and MRI*, 33, pp. 104-114.
- Ritchie, J. E., Balasubramanian, S. (2011). Anatomy of the pituitary, thyroid, parathyroid and adrenal glands. *Surgery*, 29(9), pp. 403-407.
- Rivolta, C. M., Targovnik, H. M. (2006). Molecular advances in thyroglobulin disorders. *Clinica Chimica Acta*, 374, pp. 8-24.
- Rodriguez, D. L., Scherer, B. S. (2011). Cálcio. In: Oliveira, J. R. *Alterações Clínicas e Laboratoriais do Metabolismo Iônico*. Porto Alegre, Edipucrs, pp. 85-122.
- Rosa, A. A. A., Soares, J. L. M. F., Barros, E. (2006). Bócio. In: Rosa, A. A. A., Soares, J. L. M. F., Barros, E. *Sintomas e Sinais na Prática Médica: Consulta Rápida*. Artmed, pp. 117-124.
- Rosenthal, R., Oertli, D. (2007). Multinodular and Retrosternal Goiter. In: Oertli, D., Udelsman, R. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands*. Germany, Springer, pp. 180-190.

Sacher, R. A., McPherson, R. A., Campos, J. M. (2002a). Interpretação Laboratorial dos Exames Endócrinos. In: Sacher, R. A., McPherson, R. A., Campos, J. M. *Widmann Interpretação Clínica dos Exames Laboratoriais*. 11º ed, Brasil, Editora Manole, pp. 739-824.

Sacher, R. A., McPherson, R. A., Campos, J. M. (2002b). Princípios de Imunologia e Métodos de Imunodiagnóstico. In: Sacher, R. A., McPherson, R. A., Campos, J. M. *Widmann Interpretação Clínica dos Exames Laboratoriais*. 11º ed, Brasil, Editora Manole, pp. 325-364.

Sattar, A. *et alii*. (2003). Euthyroid Sick Syndrome. *Journal of Pakistan Medical Association*, 53 (6). [Em linha]. Disponível em <http://www.jpma.org.pk/full_article_text.php?article_id=189> . [Consultado em 28/10/2013].

Schwartz, F. L. (2004). Drugs affecting Endocrine System. In: Craig, C. R., Stitzel, R. E. *Modern pharmacology with clinical applications*. 6º ed, London, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 754-762.

Seeley, R. R., Stephens, T. D., Tate, P. (2003). Glândulas Endócrinas. In: Seeley, R. R., Stephens, T. D., Tate, P. *Anatomia & Fisiologia* 6ª ed. pp. 609-625.

Sharma AK, Paliwal RK, Pendse AK. (1990). Hashimoto's thyroiditis - A clinical review. *Journal of Postgraduate Medicine*, 36(2), pp. 87-90.

Shia, Y., Ritchie, J. W. A., Taylor, P. M. (2002). Complex regulation of thyroid hormone action: multiple opportunities for pharmacological intervention. *Pharmacology & Therapeutics*, 94, pp. 235-251.

Shimizu, K. *et alii*. (2003). Surgical therapy in Hashimoto's thyroiditis. *Journal of Nippon Medical School*, 70(1), pp. 34-9.

Shoback, D. (2008). Osteoporose Clássica e osteoporose induzida pelos glicocorticoides. In: Imboden, J., Hellmann, D., Stone, J. *Current Diagnóstico e Tratamento – Reumatologia*. 2º ed, pp. 443-456.

Shoback, D. M., Sellmeyer, D. E. (2011). Distúrbios das paratiróides e do metabolismo do cálcio. In: McPhee, S. T., Ganong, W. F. *Fisiopatologia da doença*. 5º ed, Rio de Janeiro, pp. 411-436.

Spencer, C. A. (2013). Assay of Thyroid Hormones and Related Substances. *Thyroid Disease Manager*. [Em Linha]. Disponível em: < <http://www.thyroidmanager.org/chapter/assay-of-thyroid-hormones-and-related-substances/> > [Consultado em: 24-09-2013].

Stassi, G., De Maria, R. (2002). Autoimmune thyroid disease: new models of cell death in autoimmunity. *Nature Reviews Immunology*, 2, pp. 195-204.

Taurog, A. (2000). Hormone synthesis. In: Braverman, L. E., Utiger, R. D. *Werner and Ingbar's The thyroid: a fundamental and clinical text*. 8ºed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, p. 61-85.

Thyroid Association - British Thyroid Foundation (2006). [Em Linha]. Disponível em: < <http://www.british-thyroid-association.org/info-for-patients> > [Consultado em: 24-09-2013].

Tierney, L. M., Saint, S., Whooley, M. A. (2009). Distúrbios endócrinos. In: Tierney, L. M., Saint, S., Whooley, M. A. *Current Essência da Medicina*. 3º ed, Lisboa, McGraw-Hill, pp. 202-226.

Turner, J. (2002). Applied Physiology of the Endocrine Glands. *Surgery*, 20(4), pp.1-5.

Van Herle, A. J., Vassart, G., Dumont, J. E. (1979). Control of thyroglobulin synthesis and secretion. *New England Journal Medicine*, 301, pp. 239-249 e 307-314.

Vanderpump, M. P. J., Tunbridge W. M. G. (2008). The Thyroid Gland. In: Vanderpump, M. P. J., Tunbridge W. M. G. *Thyroid Diseases* 4º ed. Oxford, pp. 1-5.

White, S. S. (2010). Hypothyroism. In: Garber, J. R. *Thyroid Disease – Understanding Hypothyroidism and Hyperthyroidism*. Harvard Health Publications, pp. 14-30.

Woodhead, J. S., Weeks, I. (1985). Chemiluminescence immunoassay. *Pure and Applied Chemistry*, 57(3), pp. 523-529.

Wua, X. *et alii.* (2013). Efficacy and safety of methimazole ointment for patients with hyperthyroidism. *Environmental toxicology and pharmacology*, 36, pp. 1109-1112.

Young, B. *et alii.* (2007). Sistema Endócrino. *In: Young, B. et alii. Wheather Histologia Funcional.* 5ª ed. São Paulo. Elsevier, pp. 328-345.

Zaletel, K. (2007). Determinants of thyroid autoantibody production in Hashimoto's thyroiditis. *Expert Review of Clinical Immunology*; 3(2), pp. 217-23.