



de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm

Caso clínico

Tempestade tiroideia – caso clínico

Luísa C. Teixeira*, Ana Araújo, Miriam Magalhães, Diana Fernandes,
Marta Gôja, Nuno Sousa, Alcina Ponte e Renato Saraiva

Serviço Medicina 1, Centro Hospitalar Leiria-Pombal, Leiria, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 15 de setembro de 2012

Aceite a 15 de outubro de 2013

On-line a 20 de março de 2014

Palavras-chave:

Tempestade tiroideia

Hipertiroidismo

Febre

Amiodarona

R E S U M O

A tempestade tiroideia (TT) é uma condição clínica grave, resultante da exacerbação abrupta e potencialmente fatal do hipertiroidismo. O principal fator precipitante são as infeções. O diagnóstico é fundamentalmente clínico. Entre as manifestações clínicas destacam-se a febre, taquicardia, agitação, delírio e coma.

Apesar de se tratar de uma situação rara, perante sua suspeita o tratamento deve ser instituído imediatamente, independentemente dos resultados laboratoriais, pois o seu atraso pode ser fatal.

Apresenta-se o caso clínico de uma doente de 53 anos, com fibrilhação auricular paroxística entre outros antecedentes pessoais, medicada com amiodarona há vários anos, que recorreu ao serviço de urgência por quadro clínico de febre e agitação psicomotora, cuja investigação clínica levou ao diagnóstico de TT secundária à amiodarona.

Os autores descrevem este caso clínico pela inespecificidade clínica, complexidade diagnóstica e uma vez que se trata de uma entidade clínica rara.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

Thyroid storm – clinic case

A B S T R A C T

Thyroid Storm is a severe clinical condition resulting from a sudden and potentially life-threatening exacerbation of hyperthyroidism. Underlying infection is the main precipitating factor. Diagnosis is mainly clinically-based. Among the clinical manifestations, fever, tachycardia, agitation, delirium and coma are of particular emphasis.

Although a rare disorder, when suspected, treatment should be instituted immediately, regardless of laboratory results, as delay may be fatal.

The authors describe a case study of a 53 year old patient, with paroxysmal atrial fibrillation and other personal antecedents, treated with amiodarone for several years, presented to the emergency service with fever and psychomotor agitation, whose clinical research has led to the diagnosis thyroid storm secondary to amiodarone.

The authors describe this clinical case by nonspecific clinical, diagnostic complexity and since it is a rare clinical entity.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Thyroid storm

Hyperthyroidism

Fever

Amiodarone

Introdução

A tempestade tiroideia, também conhecida por crise tiroideia ou hipertiroidismo acelerado, é uma condição relativamente rara que constitui uma exacerbação aguda do hipertiroidismo (HPE) clínico

ou subclínico e representa o grau máximo da expressão clínica do HPE, estimando-se que ocorra em 1% dos casos de HPE^{1,2}. Ocorre predominantemente em adultos, podendo ocorrer em crianças e adolescentes. A distribuição por sexo e idade é determinada pela etiologia do HPE (a doença de Graves ocorre sobretudo nas mulheres e o bócio multinodular tóxico é mais frequente nos idosos).

Apesar de poder desenvolver-se em indivíduos com longa história de HPE, manifesta-se mais frequentemente associada a eventos agudos, tais como infeção, trauma, cirurgia tiroideia ou não

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: luisa.cardoso.teixeira@gmail.com (L.C. Teixeira).

tiroideia, uso de contrastes iodados, tratamento com iodo radioativo, suspensão de fármacos antitiroideos, tratamento com hormonas tiroideias, uso de amiodarona ou trabalho de parto, entre outras. Pode, também, ocorrer em indivíduos cujo HPE não fora diagnosticado anteriormente^{1,3,4}.

As manifestações clínicas mais comuns incluem febre alta (temperatura axilar > 38,5 °C); taquicardia desproporcional à febre (> 140 bpm); insuficiência cardíaca congestiva, alterações gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e icterícia; alterações neuropsiquiátricas, nomeadamente agitação, delírio, psicose, estupor e coma; hipertensão seguida de hipotensão e choque¹.

A sua patogénese permanece desconhecida, no entanto, várias hipóteses têm sido propostas: a rápida elevação das concentrações de hormonas tiroideias (HT); aumento da resposta às catecolaminas e uma melhor resposta celular às HT^{1,3,4}.

De acordo com a literatura, as elevações das concentrações de T4 livre e T3 livre e a supressão de TSH são semelhantes às dos doentes com HPE não complicado. Em alguns doentes é possível encontrar níveis séricos normais de T3 livre com aumento de T4 livre e supressão dos níveis de TSH⁵.

A mortalidade associada a esta condição clínica varia entre 20-30%, contudo, quando não tratada evolui certamente para a morte^{1,2}.

Caso clínico

Doente de 53 anos de idade, sexo feminino, raça caucasiana, observada no serviço de urgência (SU) por quadro de febre (temperatura > 38 °C) e agitação psicomotora, com um dia de evolução e com agravamento progressivo.

Dos antecedentes salienta-se diabetes mellitus tipo 2 não insulinotratada, doença cerebrovascular com epilepsia vascular e síndrome demencial, fibrilhação auricular paroxística; medicada, habitualmente, com metformina+vildagliptina, ácido valpróico, oxibutinina, trazodona, sertralina, varfine e amiodarona 200 mg 2 tomas diárias em 5 dias da semana.

Ao exame objetivo, é de salientar a idade aparente superior à idade real e a inquietação/agitação no leito que dificultava a interação. Apresentava-se febril (38 °C) e com sinais de desidratação cutânea. O abdómen revelou-se doloroso à palpação da região do hipocôndrio direito, mas sem sinais de irritação peritoneal. Não foram evidentes alterações do exame neurológico, incluindo a pesquisa de sinais meníngeos.

Na abordagem inicial, realizou análises com hemograma, provas de coagulação, bioquímica, sumária de urina, gasometria arterial (GSA), serologias bacterianas e víricas, que revelaram INR 8,56, PCR 21,1 mg/dL e leucocitúria, sem outras alterações. Realizou eletrocardiograma (ECG) que mostrou fibrilhação auricular com frequência cardíaca de 125 bpm. Os restantes exames, nomeadamente a radiografia torácica, ecografia abdominal e tomografia computadorizada cranioencefálica (TC CE) não revelaram alterações agudas. Perante os achados, foi iniciado tratamento anti-hemorrágico, sintomático e antibioterapia empírica com ciprofloxacina ev.

A doente ficou internada no serviço de medicina, com a hipótese de diagnóstico mais provável de infeção do trato urinário. Ao esquema terapêutico iniciado no SU foi associado o antiarrítmico amiodarona. A doente mantinha-se febril e agitada. Procedeu-se a nova avaliação analítica que não revelou agravamento dos parâmetros inflamatórios. As hemoculturas, anteriormente colhidas, foram negativas. A urocultura revelou-se positiva, com isolamento de *Escherichia coli* resistente ao antibiótico iniciado, pelo que foi feito ajuste terapêutico de acordo com o antibiograma.

Nas 24 horas seguintes, apesar de antibioterapia dirigida, a doente evidenciou agravamento clínico com febre refratária aos

antipiréticos, prostrada e pouco reativa à estimulação verbal e dolorosa. Por essa altura, procedeu-se a investigação etiológica com o seguinte estudo: eletroforese das proteínas séricas com imunofixação e estudo autoimune sem alterações; avaliação da função tiroideia que foi compatível com HPE – TSH 0,01 µUI/mL (V.R.: 0,34-5,60 µUI/mL); FT4 438,9 pmol/L (V.R.: 7,9-14,4 pmol/L); FT3 11,2 pmol/L (V.R.: 3,8-6,0 pmol/L); tiroglobulina > 474 ng/mL (V.R.: 1,15-130,77 ng/mL) e anticorpos antitiroideos negativos. Foram realizados punção lombar e ecocardiograma transtorácico, que excluíram infeção do sistema nervoso central e endocardite bacteriana, respetivamente. A ecografia tiroideia mostrou uma glândula com morfologia globosa, de contornos bosselados, heterogeneidade difusa do parênquima e múltiplas formações nodulares hipocogénicas. A cintigrafia tiroideia com administração IV de 99mTC-pertecnetato mostrou reduzida captação do radiofármaco por toda a glândula.

A doente suspendeu a amiodarona e iniciou terapêutica com antitiroideu de síntese (propiltiouracilo) 200 mg 6/6 h, beta-bloqueante (propranolol) 40 mg 6/6 h e corticoide (hidrocortisona) 100 mg 8/8 h, em esquema de desmame. Sob a terapêutica instituída registou-se uma boa evolução clínica progressiva, tendo tido alta hospitalar ao fim de uma semana, com frequência cardíaca controlada, apirética e com diminuição discreta dos doseamentos das hormonas tiroideias. Em relação à terapêutica para ambulatório, optou-se por descontinuar a amiodarona e associar propranolol, propiltiouracilo e prednisolona 40 mg/dia à restante medicação crónica da doente.

No entanto, na semana seguinte à alta hospitalar a doente acabou por falecer, pelo que não foi possível manter o seguimento em consulta.

Comentário

O diagnóstico de TT é baseado em critérios clínicos, não havendo nenhum teste laboratorial específico que identifique tal condição clínica^{6,7}.

O quadro clínico é o de hipermetabolismo grave, caracterizado pelo início súbito de febre alta (temperatura superior a 38,5 °C, podendo atingir 41 °C); taquicardia sinusal ou supraventricular (fibrilhação auricular) desproporcionais à febre, por vezes complicadas de insuficiência cardíaca de alto débito ou de edema agudo do pulmão mesmo em indivíduos jovens sem patologia cardíaca prévia; sintomas gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e, mais raramente, icterícia (pode refletir lesão hepática por insuficiência cardíaca congestiva ou pelo próprio HPE, associando-se a mau prognóstico); alterações psiquiátricas como agitação psicomotora, delírio, labilidade emocional e psicose. Com a progressão do quadro há evolução para estupor, obnubilação, desidratação provocada pela febre, vômitos e diarreia; culminando em lesão renal aguda pré-renal, colapso cardiovascular, choque e coma. Muitas vezes o quadro clínico pode ser mascarado por uma infeção ou por outro fator precipitante.

Os achados laboratoriais são compatíveis com um estado de HPE, sendo que os níveis das HT não permitem fazer a distinção dos doentes com TT daqueles com HPE não complicado, mas os níveis de T4 livre e T3 livre podem encontrar-se mais elevados do que o habitual. Para além desses, podem ser encontrados outros achados laboratoriais inespecíficos, nomeadamente hiperglicemia (por aumento da glicogenólise e da absorção intestinal de glicose, facilitada pelas HT); hipercalcemia (por hemoconcentração e efeito das HT na reabsorção óssea); aumento dos níveis séricos das bilirrubinas, aspartato aminotransferase (TGO), alanina aminotransferase (TGP) e lactatodesidrogenase (LDH) (por disfunção hepática), aumento da fosfatase alcalina (por aumento da atividade osteoblástica em resposta à reabsorção óssea); leucocitose

Thermoregulatory dysfunction		Cardiovascular dysfunction	
Temperature (°F °C)		Tachycardia	
99-99.9 37.2-37.7	5	99-109	5
100-100.9 37.8-38.2	10	110-119	10
101-101.9 38.8-38.8	15	120-129	15
101-102.9 38.9-39.4	20	130-139	20
103-103.9 39.4-39.9	25	≥140	25
≥104.0 >40.0	30	Atrial fibrillation	10
Central nervous system effects		Heart failure	
Mild	10	Mild	5
Agitation		Pedal edema	
Moderate	20	Moderate	10
Delirium		Bibasilar rales	
Psychosis		Severe	15
Extreme lethargy		Pulmonary edema	
Severe	30	Precipitant history	
Seizure		Negative	0
Coma		Positive	10
Gastrointestinal-hepatic dysfunction		Pontuação = 60	
Moderate	10		
Diarrhea			
Nausea/vomiting			
Abdominal pain			
Severe	20		
Unexplained jaundice			

Figura 1. Sistema de Pontuação de Burch e Wartfosky, critérios de diagnóstico de TT.
Fonte: www.uptodate.com. 2011 uptodate.

com desvio à esquerda que pode ocorrer mesmo na ausência de infecção; trombocitopenia e anemia normocítica normocrômica^{1,4}.

Posto isto, não existem critérios clínicos e laboratoriais específicos para o diagnóstico de TT. Em 1993, Burch e Wartfosky criaram um sistema de pontuação baseado em critérios clínicos para diferenciar o HPE grave da TT^{6,7}. Uma pontuação superior ou igual a 45 é altamente sugestivo de TT, enquanto uma pontuação abaixo de 25 torna o diagnóstico improvável. Uma pontuação entre 25-44 é sugestiva de TT iminente. De referir que apesar deste sistema de pontuação (fig. 1) não ser muito específico, apresenta uma sensibilidade diagnóstica considerável, podendo constituir um guia útil⁷.

Em análise do caso exposto, o quadro clínico apresentado pela doente foi inicialmente mascarado por um processo infeccioso, nomeadamente a infecção do trato urinário identificada no estudo realizado no SU. No entanto, mesmo na presença de tratamento dirigido e ajustado ao antibiograma do exame bacteriológico de urina, a doente mantinha febre alta associada a taquicardia desproporcional e apresentava-se progressivamente mais prostrada. Prosseguiu-se no estudo para exclusão de outros processos infecciosos, tendo sido negativo.

Após revisão dos antecedentes patológicos da doente e respetiva medicação crónica, verificou-se que a doente encontrava-se habitualmente medicada com amiodarona na dosagem de 200 mg 2 vezes/dia, exceto ao fim de semana; apesar de não haver conhecimento de patologia tiroideia prévia, na presença dos achados

clínicos supracitados foi colocada a hipótese de disfunção tiroideia, nomeadamente de TT. Nesse sentido, procedeu-se ao cálculo do sistema de pontuação de Burch e Wartfosky, tendo-se obtido uma pontuação de 60 (fig. 1), sendo altamente sugestivo de TT.

Um aspeto importante a realçar neste caso clínico é a presença de tiroidite induzida pela amiodarona. Existem 2 tipos com mecanismos patogénicos e tratamentos diferentes. Na tiroidite tipo 1 ocorre reativação do HPE em doentes com doença tiroideia prévia devido à libertação de iodo pela amiodarona com aumento da síntese hormonal. Ocorre tipicamente em regiões geográficas com défice da ingestão de iodo na alimentação e tem um início mais insidioso. Os autoanticorpos são positivos, o ecodoppler da tiroide mostra hipervascularização e a cintigrafia revela hiperfixação do radiofármaco. A tiroidite tipo 2 ocorre em indivíduos sem patologia tiroideia prévia e resulta da destruição do epitélio folicular induzida pela amiodarona ou seus metabolitos, com libertação de HT para a circulação (tiroidite destrutiva). O início é mais abrupto. Os anticorpos antitiroideos negativos, a ausência de vascularização e a reduzida captação de radiofármaco sugerem este tipo. Alguns autores consideram ainda um tipo misto (tipo 3), quando coexistem os tipos 1 e 2⁸⁻¹¹.

Perante os achados de anticorpos antitiroideos negativos e reduzida captação de ^{99m}Tc-Perfecnetato na cintigrafia tiroideia, este caso poderia enquadrar-se na tiroidite tipo 2. No entanto, uma vez que não havia conhecimento da existência ou não de patologia

tiroideia prévia, optou-se por interpretar este caso como tiroidite tipo 3.

Na presença de quadro clínico compatível com TT, o tratamento deve ser imediatamente iniciado, não devendo ser atrasado pela confirmação laboratorial, pois quanto mais tardia for a intervenção inicial, pior o prognóstico do doente.

O tratamento englobando vários fármacos (tionamidas, beta-bloqueantes, perclorato de potássio, carbonato de lítio ou iodo, agentes de contraste iodados, corticoides) assenta em 4 passos fundamentais: diminuição dos níveis séricos das HT, inibição dos efeitos periféricos das HT, terapêutica de suporte e controlo do fator precipitante¹.

As tionamidas são os fármacos de eleição para inibir a síntese das HT. As opções são o metimazol 20-25 mg por via oral (PO) de 6/6 h e o propiltiouracil 200-400 mg PO de 6/8 h, ambos com eficácia semelhante. No entanto, o propiltiouracil é o fármaco preferido, uma vez que tem a vantagem de inibir a conversão periférica de T4 em T3^{1,12,13}.

Os beta-bloqueantes inibem os efeitos periféricos das HT e também bloqueiam conversão periférica de T4 em T3. O propranolol é beta-bloqueante de eleição, podendo ser administrado por via oral nas doses 60-80 mg e 80-120 mg a cada 4 ou 6 horas, respetivamente. Para a dosagem superior a 160 mg/dia, tem o efeito adicional de reduzir a conversão de T4 em T3^{1,4}.

Perante ineficácia das tionamidas, o perclorato de potássio pode ser ponderado como adjuvante. Atua como inibidor da captação de iodo, reduzindo o iodo tiroideu e melhorando a eficácia das tionamidas. A dose habitual é 300 mg, 3 vezes por dia, até 6 semanas.

O carbonato de lítio ou iodo inibe a secreção das HT. O iodo é a opção de escolha, devendo ser usado cerca 1-2 horas após a administração da tionamida. Se for usado antes desta serve como substrato para a síntese de HT e pode piorar a disfunção tiroideia. A forma de administração mais comum é a solução saturada de iodeto de potássio 5 gotas (1.250 mg) de 6/6 h ou solução de lugol 10 gotas (500 mg) 8/8 h. Em doentes intolerantes deve ser utilizado o carbonato de lítio^{1,14}.

Os agentes de contraste iodados, nomeadamente o ácido iopanoico 0,5-1 g/dia, têm sido úteis no tratamento de HPE grave ou na preparação dos doentes com HPE para cirurgia de urgência. Uma vez que são iodados, devem ser administrados 30-60 minutos após inibição eficaz da síntese de HT, de modo a evitar que sirva de substrato para a síntese de novas HT^{1,4}.

Os corticoides inibem a conversão periférica de T4 em T3, podendo ser utilizada a dexametasona 2 mg EV 6/6 h ou a hidrocortisona 300 mg em dose de ataque, seguido de 100 mg 8/8 h, em esquema de desmame progressivo. Podem ter o efeito adicional de tratar a insuficiência suprarrenal que frequentemente coexiste, com consequente melhoria da estabilidade vasomotora^{1,4}.

As medidas de suporte consistem na correção da hipertermia, da desidratação e dos distúrbios hidroeletrólíticos. Para a correção da hipertermia deve ser utilizado o paracetamol 1.000 mg PO 6-8 h. A aspirina deve ser evitada, uma vez que desloca a HT das proteínas plasmáticas, induzindo elevação de T4 livre e consequente agravamento do quadro clínico. A correção da desidratação, distúrbios eletrólíticos e hipotensão deve ser feita por meio da fluidoterapia com soro fisiológico ou glicosado, de acordo com a situação^{1,4}.

Perante as várias opções acima referidas, a identificação dos 2 tipos tiroidite pode fornecer uma base racional para a escolha do tratamento mais apropriado e, desse modo, melhorar o prognóstico.

O tratamento da tiroidite tipo 1 raramente responde à suspensão da amiodarona isoladamente, as tionamidas são os fármacos de eleição. Perante sua ineficácia, pode acrescentar-se à terapêutica o perclorato de potássio ou o carbonato de lítio. O tratamento da tiroidite tipo 2 consiste sobretudo em corticoides devido às suas propriedades anti-inflamatórias e estabilizadoras de membrana. Na tiroidite tipo 3 utiliza-se simultaneamente as terapêuticas anteriormente referidas.

No caso clínico em questão a amiodarona foi descontinuada definitivamente.

Perante a dificuldade em diferenciar o tipo de tiroidite e atendendo à gravidade da situação clínica, optou-se por um esquema terapêutico combinado com antitiroideu de síntese, beta-bloqueante e corticoides, admitindo tratar-se de tiroidite tipo 3, com melhoria clínica progressiva.

Com este caso clínico, os autores pretendem realçar a necessidade de monitorização da toxicidade da amiodarona. Apesar de não existirem guidelines bem definidas, seria plausível a realização de testes da função tiroideia antes de iniciar tratamento com amiodarona e, posteriormente, a cada 6 meses.

Conflito de interesses

Os autores não receberam suporte financeiro para elaboração do artigo.

Bibliografia

- Gomes R, Mealha R, Fernandes A, Oliveira L, Lança S, Almeida E. Thyrotoxic crisis – clinical report. *Rev Port Med Int.* 2009;16:31–5.
- Swinburne JL, Kreisman SH. A rare case of subacute thyroiditis causing thyroid storm. *Thyroid.* 2007;17:73–6.
- Sarlis NJ, Gourgiotis L. Thyroid emergencies. *Rev Endocr Met Disord.* 2003;4:129–36.
- Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:663–86.
- Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, et al. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22:661–79.
- Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993;22:263–77.
- Wartofsky L. Clinical criteria for the diagnosis of thyroid storm. *Thyroid.* 2012;22:659–60.
- Limbirt E. Endocrinologia. Metabolismo e nutrição tiróide e fármacos – Amiodarona. 2000:6–9.
- Marques P, Bugalho MJ. Disfunção tiroideia induzida pela amiodarona. *Rev Port Endocrinologia Diabetes e Metabolismo.* 2011;2:31–41.
- Campos MV. Efeitos da amiodarona na tiróide aspectos actuais. *Acta Médica Port.* 2004;17:241–6.
- Cohen-Lehman J, Dahl P, Danzi S, Klein I. Effects of amiodarone therapy on thyroid function. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:34–41.
- Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982;54:101.
- Hodak SP, Huang C, Clarke D, Burman KD, Jonklaas J, Janjicic-Kharic N. Intravenous methimazole in the treatment of refractory hyperthyroidism. *Thyroid.* 2006;16:691.
- Benua RS, Becker DV, Hurley JR. Thyroid storm. In: Bardin CW, editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism.* 5th ed. St Louis: Mosby; 1994. p. 75.