

A photograph of two hands, palms up, holding a small, pink, anatomical model of a human thyroid gland. The background is a plain, light grey surface. The text is overlaid on the image in a bold, white, distressed font.

# **ALTERAÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREODIANOS E CORRELAÇÕES CLÍNICAS**

***Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Figueredo  
(Organizadores)***

Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Figueredo  
(Organizadores)

**ALTERAÇÕES DOS HORMÔNIOS TIREODIANOS E  
CORRELAÇÕES CLÍNICAS**  
1ª edição

**Editora Itacaiúnas  
Ananindeua - PA  
2023**

©2023 por Ana Emília Formiga Marques e Fernando Gomes Figueredo (Organizadores)

©2023 por diversos autores

Todos os direitos reservados

1ª edição

#### **Conselho editorial / Colaboradores**

Márcia Aparecida da Silva Pimentel – Universidade Federal do Pará, Brasil

José Antônio Herrera – Universidade Federal do Pará, Brasil

Márcio Júnior Benassuly Barros – Universidade Federal do Oeste do Pará, Brasil

Miguel Rodrigues Netto – Universidade do Estado de Mato Grosso, Brasil

Wildoberto Batista Gurgel – Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Brasil

André Luiz de Oliveira Brum – Universidade Federal de Rondônia, Brasil

Mário Silva Uacane – Universidade Licungo, Moçambique

Francisco da Silva Costa – Universidade do Minho, Portugal

Ofélia Pérez Montero - Universidad de Oriente – Santiago de Cuba, Cuba

Editora-chefe: Viviane Corrêa Santos – Universidade do Estado do Pará, Brasil

Editor e web designer: Walter Luiz Jardim Rodrigues – Editora Itacaiúnas, Brasil

Editor e diagramador: Deivid Edson Corrêa Barbosa - Editora Itacaiúnas, Brasil

Editoração eletrônica e capa: Walter Rodrigues

#### **Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBD**

A466 Alterações dos hormônios tireodianos e correlações clínicas [recurso eletrônico] / vários autores; organizado por Ana Emília Formiga Marques e Fernando Gomes Figueredo. - Ananindeua: Editora Itacaiúnas, 2023.  
74 p.: il.: PDF, 1,0 MB.

Inclui bibliografia e índice.

ISBN: 978-85-9535-237-7 (Ebook)

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7

1. Tireoide. 2. Hipotireoidismo. 3. Hipertireoidismo. 4. Alterações da Tireoide. 5. Endocrinologia I. Título.

CDD 610

CDU 61

#### **Índice para catálogo sistemático:**

1. Medicina e saúde 610
2. Medicina 61

E-book publicado no formato PDF (*Portable Document Format*). Utilize software [Adobe Reader](#) para uma melhor experiência de navegabilidade nessa obra.

---

O conteúdo desta obra, inclusive sua revisão ortográfica e gramatical, bem como os dados apresentados, é de responsabilidade de seus participantes, detentores dos Direitos Autorais.

Esta obra foi publicada pela **Editora Itacaiúnas** em agosto de 2023.

# SUMÁRIO

## **HIPOTIREOIDISMO NUTRICIONAL - CARÊNCIA DE IODO.....7**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_001

Thalyta Sousa de Oliveira  
Maria Clara Castelo  
Alice Maria Cavalcante  
Amanda Couto  
José Zito  
Deborah Lorena  
Ana Julia Fontelles  
Fernando Gomes Figueredo  
Ana Emília Formiga Marques

## **DOENÇA DE GRAVES: DESVENDANDO CARACTERÍSTICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA NO ÚLTIMO LUSTRO ..... 14**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_002

Ana Thereza Rocha Gonçalves  
Ana Vanessa Andrade de Figueiredo  
Ariane Rocha Gonçalves  
Carlos Wendel Gomes da Silva  
Cícera Monalisa Holanda Teles de Queiroz  
Davi Santos da Silva  
Kele Leandro Almeida  
Ana Emília Formiga Marques  
Dailon de Araujo Alves  
Pablo Antonio Maia de Farias  
Fernando Gomes Figueredo

## **EXAMES LABORATORIAIS APLICADOS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS TIREOIDIANAS .....24**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_003

Nadir Carvalho de Moraes  
Maria Eduarda Nogueira Feitosa  
Ludmila Violeta de Moraes  
Laís Maria Lopes de Oliveira  
Lizian Kelly Vieira Carvalho  
Patrícia da Silva Almeida  
Gabriela Coelho Machado Costa  
Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Figueredo  
Dailon de Araujo Alves  
Pablo Antonio Maia de Farias

**MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO BÓCIO MULTINODULAR .....34**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_004

Danielle Feitosa de Sousa  
Nívea Tainá Ramos Bitu  
Andrea Cecília Rodrigues Tavares Agra  
Josiene Almeida Freire  
Williane Albuquerque Araújo  
Livia Romão Belarmino  
Fernando Gomes Figueredo  
Ana Emília Formiga Marques  
Cintia de Lima Garcia  
Alice Rodrigues de Oliveira Araruna

**CORRELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CONSUMO DE SAL IODADO.....42**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_005

Ana Gabriela Amorim S. Lóssio  
Alexandra Cruz Pereira de Sá  
Cinthia Silva Callou  
David Benevides Alves  
Francisca Vívica Teixeira Costa  
João Hyvis Ferreira de Lucena  
Jociene Silva Oliveira  
Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Figueredo  
Alice Rodrigues de Oliveira Araruna  
Cintia de Lima Garcia

**HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NA PRIMEIRA INFÂNCIA E CONSEQUÊNCIAS PARA A VIDA ADULTA .....48**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_006

Thiago Tavares Benício de Alencar Mendes  
Emmanuel Vieira Carvalho Lima  
João Vitor Barreto Uchôa  
Francisco Savio de Noronha  
Italo Renan Soares Cruz  
Leonardo Paulo Leite de Oliveir  
Otávio Moraes Tavares  
Fernando Gomes Figueredo  
Ana Emília Formiga Marques  
Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin  
Francisco Antonio Vieira Dos Santos

**O HIPOTIREOIDISMO POR DÉFICIT DE TRH HIPOTALÂMICO .....63**

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_007

Jady Maria Xavier Fernandes

Geovanna Félix Carvalho Freire

Yarlla Cruz Silva

Isa Tenório Jacob Feitosa

Lívia Kariny Soares de Souza

Kamile Ferreira de Sousa Santana

Emmanuel Baruc Valdevino das Chagas Silva

## HIPOTIREOIDISMO NUTRICIONAL - CARÊNCIA DE IODO

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_001

Thalyta Sousa de Oliveira - <http://lattes.cnpq.br/4768303193233541>  
Maria Clara Castelo - <http://lattes.cnpq.br/5095463206464510>  
Alice Maria Cavalcante - <http://lattes.cnpq.br/2804028713266812>  
Amanda Couto - <http://lattes.cnpq.br/7744638550336834>  
José Zito - <http://lattes.cnpq.br/4091517104730004>  
Deborah Lorena - <http://lattes.cnpq.br/0811619468139252>  
Ana Julia Fontelles - <http://lattes.cnpq.br/3169277928945918>  
Fernando Gomes Figueredo - <http://lattes.cnpq.br/0478344615068015>  
Ana Emília Formiga Marques - <http://lattes.cnpq.br/5041426851854678>

### INTRODUÇÃO

A glândula tireoide pesa em torno de 10 a 20g em adultos, podendo variar de acordo com o sexo, a idade, a ingestão de iodo e o peso corporeo. É a responsável por produzir os hormônios tireoidianos, tri-iodotironina (T3) e tetraiodotironina (T4), ambas com a finalidade de estimular o metabolismo e o funcionamento das células, buscando sempre a homeostasia do organismo.(DIAS *et al.*, 2022)

O iodo é o elemento mais importante para a produção dos hormônios da tireoide, visto que a sua forma inorgânica é transportada através da corrente sanguínea para os folículos tireoidianos, onde sofreram organificação. No interior da célula, o iodeto (iodo inorgânico) liga-se a tirosina por meio da iodização e conjugação, dando origem a moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT) que formam os hormônios T3 e T4 (KATZUNG, Bertram G.,2017).

O hipotireoidismo é caracterizado pela carência da produção dos hormônios da glândula, afetando adultos de ambos os sexos, idosos, gestantes e sobretudo mulheres adultas. É a patologia mais comum que acomete a glândula, podendo ser conceituada em hipotireoidismo primário, em que ocorre o comprometimento da própria tireóide e, conseqüentemente, a diminuição da produção e da secreção de T3 e T4 e em hipotireoidismo secundário, o qual cursa devido ao acometimento da hipófise. (PEREIRA *et al.*, 2020)

A carência de iodo afeta, em especial, a saúde de mulheres gestantes e lactantes, além de fetos e crianças. As conseqüências dessa escassez depende de sua intensidade, na qual a deficiência grave sucede o aumento do risco de aborto espontaneo, o retardo mental em crianças e a mortalidade infantil. Além disso, o resultado do hipotireoidismo materno pode causar déficits psicomotores e neurocognitivos no seus descendentes. (BERG *et al.*, 2017)

O diagnóstico é realizado através de exames clínicos e laboratoriais que, apesar de ser tipicamente atribuído aos endocrinologistas, é comumente realizado por médicos de todas as especialidades. Embora seja uma síndrome bastante corriqueira, sua identificação é complexa, uma vez que a maioria dos seus sinais e sintomas podem ser facilmente confundidos com outras patologias como anemia, problemas cardíacos e depressão. Devido a isso, é necessário que sejam realizados exames laboratoriais, como a dosagem de TSH e T4 livre para confirmar o diagnóstico de hipotireoidismo, o qual cursa com a elevação de TSH maior que 10 mU/L (SGARBI *et al.*, 2013).



O tratamento, independentemente da origem do hipotireoidismo, consiste na administração de levotiroxina sódica (T4), que é convertida em T3, ou seja, o hormônio efetor. Com a finalidade de suprir as necessidades do organismo, é necessário que o medicamento seja ingerido todos os dias e em jejum, uma vez que o mesmo necessita de um pH ácido para melhor eficácia. O recurso terapêutico tem como propósito normalizar os níveis de TSH e melhorar os sintomas clínicos. (BRENTA *et al.*, 2013)

É de suma importância perceber e considerar certas deficiências nutricionais como causas do hipotireoidismo, visto que o iodo é um dos principais elementos para a produção dos hormônios da tireoide (HTs) e a sua carência provoca o aumento da secreção de TSH e, conseqüentemente, o desenvolvimento do bócio e do hipotireoidismo, além de fibrose e da destruição da glândula. À vista disso, a deficiência de iodo é a causa mais comum de hipotireoidismo no mundo, afetando cerca de 800 milhões de pessoas (MEZZOMO; NADAL, 2016).

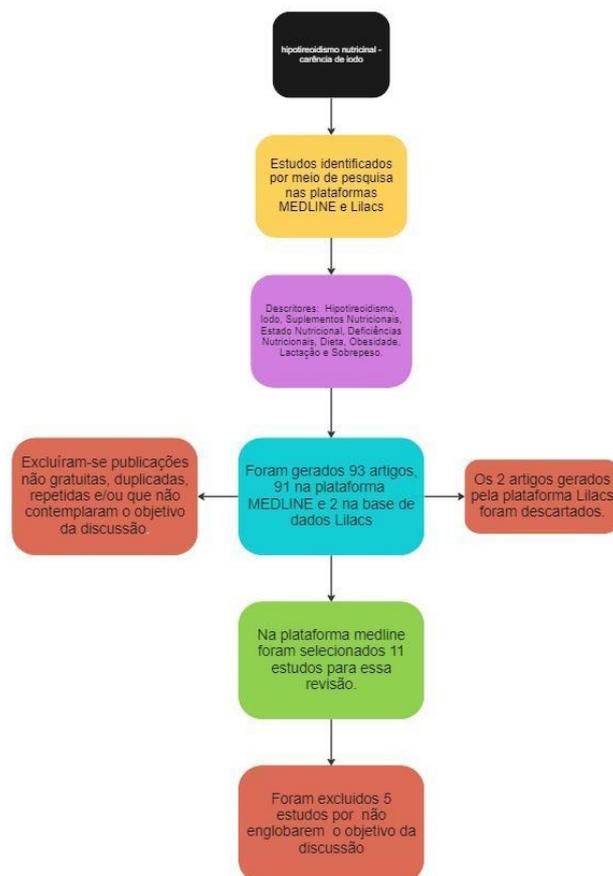
Com o intuito de diminuir as moléstias relacionadas à deficiência de iodo, o Ministério da Saúde, em 1995, passou a estabelecer a correta proporção de iodo no sal consumido pelos brasileiros. (KNOBEL; MEDEIROS-NETO, 2004)

Desse modo, o artigo objetiva, através da realização de revisão integrativa de literatura, conhecer e debater o hipotireoidismo nutricional como consequência da carência de iodo na pré-concepção, gestação, pós-parto e lactantes.

## **METODOLOGIA**

O estudo se trata de uma revisão de literatura com análise de resultados sobre a carência de iodo na manifestação de hipotireoidismo nutricional. Foram analisados artigos no período entre 2017 e agosto de 2022, com publicação em inglês, português ou espanhol, e houve a utilização de filtros de pesquisa, com a finalidade de excluir trabalhos que não fossem de acordo com o tema proposto.





miro

## RESULTADOS

A pesquisa bibliográfica do estudo foi efetuada nas plataformas de pesquisa MEDLINE e LILACS. Os descritores utilizados foram: Hipotireoidismo, Iodo, Suplementos Nutricionais, Estado Nutricional, Deficiências Nutricionais, Dieta, Obesidade, Lactação e Sobrepeso.

Dessa forma, com a aplicação dos filtros foram gerados, 91 artigos no MEDLINE, analisados com 11 utilizados nesta revisão. Na base de dados do LILACS foram encontrados 2 artigos sendo nenhum deles empregados neste trabalho. Excluíram-se publicações não gratuitas, duplicadas, repetidas e/ou que não contemplaram o objetivo da discussão. Esses dados foram analisados com base no tema para se tornarem objetos de estudo desta revisão de literatura.

Neste estudo, pôde-se observar que não foram encontrados artigos produzidos em português que investigassem a relação entre a suplementação de iodo na dieta de gestantes e seus efeitos, essa escassez de materiais literários deve-se, principalmente, pelo êxito no Brasil da política universal de iodização do sal, implementada desde a década de 50 (Ministério da Saúde).

O iodo é essencial para a síntese e a boa execução dos hormônios tireoidianos, desse modo, qualquer grau de deficiência deste micronutriente durante a gestação e lactação pode afetar a função da tireóide da mãe e do feto. O desempenho eficaz do eixo tireoideano é extremamente importante para o desenvolvimento fetal, principalmente no primeiro trimestre de gestação, quando a concentração do hormônio tireoideano do feto depende



diretamente da contribuição hormonal materna. (LIORENTE, COLOMER E BERMEJO, 2021).

A deficiência de iodo é a causa mais comum de hipotireoidismo e a causa mais evitável de comprometimento do desenvolvimento cerebral e da função mental do feto. Os hormônios tireoidianos tanto da mãe quanto do feto são cruciais para regular o desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso fetal, incluindo a criação e o crescimento de células nervosas, a formação de sinapses e a mielinização, podendo ser influenciados pelo estado de iodo e pela produção de hormônios tireoidianos antes da concepção. Caso as necessidades aumentadas de iodo durante a gravidez não sejam supridas, a concentração de T4 diminui (hipotiroxinemia) tanto na mãe quanto no feto, o que pode levar a danos cerebrais irreversíveis como, deficiência intelectual e anormalidades neurológicas. (HARDING et al. 2017).

Através da suplementação de iodo, é possível suprir as necessidades aumentadas deste nutriente para a produção e transferência de hormônios tireoidianos para o feto durante a gravidez e prevenir ou corrigir a sua deficiência. A ingestão de iodo através da suplementação, principalmente antes da concepção é imensamente importante principalmente em áreas severamente deficientes deste mineral, permitindo a correção desta deficiência, por aumentar as suas reservas e a produção de hormônios tireoidianos antes das demandas adicionais da gravidez. Contudo, mesmo em situações de deficiência menos grave, a ingestão adicional de iodo antes da gestação pode ser justificada porque os hormônios da tireóide são importantes para eventos de desenvolvimento do cérebro e do sistema nervoso que começam na sétima semana de gestação, quando as mulheres podem não saber que estão grávidas. (HARDING et al. 2017).

Além de aumentar o risco de déficits de desenvolvimento neurológico, a deficiência de iodo pode causar retardo de crescimento no feto, bem como aborto espontâneo e natimorto. A deficiência crônica e grave de iodo no útero causa cretinismo, que se trata de uma condição caracterizada por deficiência intelectual, perda auditiva, mutismo, espasticidade motora, crescimento atrofiado, atraso na maturação sexual e outras anormalidades físicas e neurológicas. (KANIKE et al, 2020)

Trabalhos propostos por Harding KB et-al (2017), demonstram que as deficiências de iodo graves podem causar intercorrências irreversíveis na mulher grávida, pois quando a concentração de T4 diminui (hipotiroxinemia) é fator precipitante para distúrbios intelectuais e outros prejuízos cerebrais maternos, sendo necessária sua suplementação pela forma de administração dietética.

Ainda segundo Harding KB et-al, há uma linha tênue entre as vantagens da suplementação, pois o uso excessivo também tem efeitos patológicos, por tornar essa tireóide hiperativa, cursando com hipertireoidismo, o que causará danos àquela mulher que deseja engravidar, à gestante e ao feto.

Em adição à discussão proposta, os trabalhos de Murillo-Llorente, et al (2021) postulam ainda vantagens sobre a suplementação de iodo materno como: menos risco de pré-eclâmpsia e eclâmpsia, e fatores negativos, pois foi observado que mulheres com níveis aumentados de TSH tem riscos maiores de complicações nas cesáreas e abortos espontâneos no primeiro trimestre.

A sua total carência nutricional ou ingestão inferior ao adequado, ou seja, uma suplementação inferior à 150 µg de iodo (Iodine Global Network), é danoso, pois durante o período gestacional a tireóide materna aumenta a necessidade de iodo para produção hormonal, visto precisar cobrir as exigências fisiológicas tanto da mãe quanto do feto. Uma das razões que justifica essa carência, decorre tanto pela a perda materna de iodo transferido via placentária, quanto pelo aumento de filtração glomerular. (Kusrini, 2020)



Além disso, é de conhecimento da comunidade científica que a deficiência dos ditos “Distúrbios de Deficiência de Iodo” (DDI) tem efeitos negativos na atuação fisiológica da tireoide, mas a deficiência grave ainda é mais rara que os demais graus de complicações da deficiência de iodo, o que diminui o espectro problemático dessa temática, haja vista que a deficiência de iodo de leve à moderada é bem mais frequente nas mulheres grávidas, Iodo Global Network (2017), propiciando sintomatologia menos amplas e letais nesse contingente.

Com o intuito de prevenir as deficiências supracitadas a suplementação de iodo é necessária durante a gravidez, mas também é importante nas mulheres que estão planejando engravidar, uma vez que há evidência de que a suplementação de iodo contribui para atingir os valores recomendados dos níveis de iodo no organismo. Se a suplementação só se iniciar na primeira visita pré-natal, poderá já ter sido ultrapassado o período relevante da gestação (PORTUGAL, Ministério da Saúde, 2021).

No tocante àquelas mulheres em período de pré-concepção e gestação que não tem acesso à suplementação pela extrema pobreza e fome, um estudo realizado com base na Grande Fome que assolou a China em 1959, concluiu que a exposição à fome na fase fetal foi associada ao aumento do nível de TSH na idade adulta, especialmente entre os residentes rurais. (GUO et al., 2021).

A Associação Americana de Endocrinologia Clínica (AACE) em 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a American Thyroid Association (ATA) em 2011 recomendaram a ingestão diária de iodo de 250 µg para todas as mulheres grávidas e lactantes, não apenas em regiões que possuem deficiência de iodo, mas também em locais com suficiência deste nutriente. (DELSHAD et al, 2021).

Em contrapartida, o Ministério da Saúde de Lisboa, segundo a Orientação 011/2013 da Direção Geral da Saúde de Lisboa, as mulheres em pré concepção, grávidas ou amamentando devem receber suplementação diária de iodo sob a forma de iodeto de potássio, de 150 a 200 µg/dia, desde o período que antecede a gestação até a amamentação (LISBOA, Ministério da Saúde, 2013). Mesmo que a ingestão diária recomendada de iodo possa ser prontamente alcançada em alguns países com consumo doméstico adequado de sal iodado, suplementos dietéticos são necessários em outras partes do mundo para esta população. (DELSHAD et al, 2021).

Relativamente aos suplementos vitamínicos pré-natais, há uma variação de acordo com os países. No Irã, recomendou-se o consumo diário de comprimidos de iodo fólico desde 3 (três) meses antes da concepção até o final do primeiro trimestre e, após esse período, uma cápsula multivitamínica de 150 µg, até o parto (DELSHAD et al., 2021). Por esse, dentre outros motivos, foi realizado um estudo com 1200 gestantes, em 12 províncias do Irã, que foram acompanhadas pelos três períodos gestacionais, nos três trimestres com a mesma quantidade de gestante entre cada um deles.

O estudo ainda revelou que ainda que o Irã seja considerado rico em iodo, em 2014 pesquisas iniciais sobre a ingestão de iodo entre mulheres iranianas grávidas indicaram uma contradição, pois apesar de ser geograficamente competente em iodo, esse grupo foi visto como vulnerável pela deficiência moderada de iodo.

Ademais, em um dos artigos analisados, Kusrini I, et al (2020) evidenciou que ao comparar dois subdistritos em Java Central, Indonésia, uma parcela com deficiência grave de iodo e outro com iodo-suficientes, percebe-se que o sal adequadamente iodado ainda é uma forma eficaz de prevenir a insuficiência de iodo em gestantes que vivem em áreas outrora afetadas por deficiência grave de iodo.

Segundo Kankine, nos Estados Unidos (EUA), a presença de iodo nos multivitamínicos pré-natais não é obrigatória, existindo uma imensa variação nas



concentrações de iodo em tais vitaminas. De 233 tipos de multivitamínicos pré-natais disponíveis nos EUA, apenas 51% contêm iodo (KANIKE et al., 2020).

Um estudo feito com mulheres grávidas no norte da Noruega indica que a maioria delas possuem deficiência de iodo e que o seu consumo apenas através da dieta não é adequado para atingir o nível recomendado. A disponibilidade de iodo durante a gravidez influencia a homeostase da tireóide materna, sendo um fator de risco no desenvolvimento fetal. Devido a isso, é importante monitorar o nível de iodo em adultos jovens e mulheres férteis para prevenir potenciais efeitos à saúde relacionados à tireoide em mulheres grávidas e fetos. (BERG et al, 2017).

Para Enke Baldini et al. (2019) ações dos diversos setores da sociedade devem contribuir para erradicar a deficiência de iodo na Itália, pois dados epidemiológicos atestam que, apesar da melhora desse perfil de ingestão por meio da atuação do Programa Nacional de Profilaxia de Iodo, as grávidas ainda continuam em uma zona de insegurança de iodo. Segundo o mesmo autor, os profissionais de saúde do país deveriam ter maior reparo no uso profilático do efeito do iodo na saúde da população pela via nutricional do sal iodado.

Em resultados primários, coletados a partir de um estudo, constatou-se que os lactentes/crianças que receberam a suplementação de iodo tiveram uma probabilidade de mortalidade perinatal reduzida em 34%, comparado aqueles que não tiveram suplementação de iodo. Em contrapartida, essa diferença não foi significativa no campo estatístico, e teve baixa qualidade de provas. Com isso, é importante destacar que as mortes perinatais, que foram analisadas no estudo, ocorreram em um ambiente de severa deficiência de iodo. (HARING KB et al, 2017)

As quantidades de iodo no leite materno estão diretamente ligadas a ingestão desse nutriente na dieta dessas mulheres. Portanto, as concentrações de iodo serão maiores em áreas que tenham a adição desse na rotina da população, seja por meio da suplementação, ou, seja por meio da adição universal de iodo no sal, por outro lado, em áreas deficientes de iodo, as concentrações desse no leite materno serão bem menores. Assim, caso a dieta materna possua uma adequada quantidade de iodo, apenas o leite materno pode ser suficiente para atender às necessidades fisiológicas dos lactentes. (HARING KB et al, 2017)

Os lactentes, recém nascidos, e também os prematuros, necessitam de uma atenção especial quanto à necessidade de suplementação de iodo, tendo em vista que são muito vulneráveis a deficiência desse micronutriente. A suplementação de iodo nessa população pode impedir o impacto na saúde dos lactentes, devido a hipotiroxinemia neonatal no desenvolvimento encefálico. Como solução para a deficiência de iodo, pôde-se destacar a nutrição enteral e a parenteral, como as principais fontes potenciais de iodo para esses bebês. (KANIKE et al, 2020)

O colostro se apresenta com uma quantidade maior de iodo, com concentrações altas, entre 200-400 mcg/L. Em contrapartida, à medida que o leite humano amadurece o teor de iodo começa a diminuir, geralmente por volta de 50 e 150 mcg/L. Dessa forma, de acordo com os resultados do estudo, independente da variação da quantidade de iodo no leite materno ou em fórmula, os lactentes alcançaram a suficiência de iodo aos 2 meses de idade, sendo a ingestão enteral desse micronutriente registrada em torno de 140mL/kg/dia, fato este que garantiu quantidade suficiente de ingestão de iodo. (KANIKE et al, 2020)

### Referências:

Harding KB, Peña-Rosas JP, Webster AC, Yap CMY, Payne BA, Ota E, De-Regil LM. Suplementação de iodo para mulheres durante o período pré-concepcional, gravidez e pós-



parto. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Edição 3. Art. No: CD011761.DOI: 10.1002/14651858.CD011761.pub2

Delshad H, Raeisi A, Abdollahi Z, Tohidi M, Hedayati M, Mirmiran P, Nobakht F, Azizi F. Iodine supplementation for pregnant women: a cross-sectional national interventional study. *J Endocrinol Invest*. 2021 Oct;44(10):2307-2314. doi: 10.1007/s40618-021-01538-z. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704696.

Kusrini I, Farebrother J, Mulyantoro DK (2020) O sal iodado adequadamente é uma estratégia importante para prevenir a insuficiência de iodo em mulheres grávidas que vivem em Java Central, Indonésia. *PLoS ONE* 15(11): e0242575.

Murillo-Llorente, MT; Llorca-Colomer, F.; Pérez-Bermejo, M. Relação entre o estado da tireóide durante o primeiro trimestre da gravidez e bem-estar neonatal. *Nutrientes* 2021, 13, 872. <https://doi.org/10.3390/nu13030872>

Kanike, N.; Groh-Wargo, S.; Thomas, M.; Chien, E.K.; Mhanna, M.; Kumar, D.; Worley, S.; Singh, R.J.; Shekhawat, P.S. Risco de Deficiência de Iodo em Recém-nascidos da idade gestacional extremamente baixa na nutrição parenteral. *Nutrientes* 2020, 12, 1636. <https://doi.org/10.3390/nu12061636>

Berg, V., Nøst, T., Skeie, G. *et al.* Homeostase da tireoide em pares mãe-filho em relação ao estado de iodo materno: o estudo MISA. *Eur J Clin Nutr* 71, 1002-1007 (2017). <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.83>

Delshad, H., Raeisi, A., Abdollahi, Z. et al. Suplementação de iodo para gestantes: estudo intervencionista nacional transversal. *J Endocrinol Invest* 44, 2307-2314 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01538-z>



# DOENÇA DE GRAVES: DESVENDANDO CARACTERÍSTICAS ENCONTRADAS NA LITERATURA NO ÚLTIMO LUSTRO

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_002

Ana Thereza Rocha Gonçalves  
Ana Vanessa Andrade de Figueiredo  
Ariane Rocha Gonçalves  
Carlos Wendel Gomes da Silva  
Cícera Monalisa Holanda Teles de Queiroz  
Davi Santos da Silva  
Kele Leandro Almeida  
Ana Emília Formiga Marques  
Dailon de Araujo Alves  
Pablo Antonio Maia de Farias  
Fernando Gomes Figueiredo

## RESUMO

A Doença de Graves caracteriza-se pela perda de tolerância imunológica à antígenos da tireoide, relacionada à suscetibilidade genética, aos fatores ambientais e/ou fatores endógenos. O presente artigo objetiva identificar as principais abordagens no manejo clínico no diagnóstico e tratamento da Doença de Graves. Trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizado a partir das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). O processo de seleção de estudos nessas três bases de dados resultou em 815 artigos identificados, 73 selecionados e 10 incluídos. Em relação aos critérios de inclusão, pode-se pontuar o período de janeiro de 2017 a agosto de 2022, texto completo de modo gratuito nas bases citadas acima; idioma português, inglês ou espanhol e que atendam aos descritores: doença de graves, hipertireoidismo e tireotoxicose, com uso do operador booleano "and". Quanto aos critérios de exclusão foram utilizados: artigos em comum nas bases de dados, artigos de revisões integrativas e sistemáticas, artigos com restrição de acesso, monografias, dissertações, teses e temáticas distintas do objetivo de estudo. Os principais resultados encontrados referem aos fatores externos que se relacionam ao diagnóstico e tratamento, tais como infecções virais, tabagismo e hábitos estressantes de vida; identificou-se expressiva ligação entre os elevados níveis de TRAb em gestantes com os números de casos de hipertireoidismo em neonatos e que a intervenção terapêutica precoce pode resultar em um bom prognóstico para este público e que as ferramentas mais frequentemente utilizadas incluem medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e a tireoidectomia. Portanto, fica evidente a importância de um protocolo de manejo diagnóstico e de tratamento adequado para a doença de graves a fim de evitar iatrogenias

**Palavras-chave:** Doença de Graves, Tireotoxicose, Hipertireoidismo.

## 1. INTRODUÇÃO

A Glândula Tireoide faz parte da camada endócrina das vísceras cervicais e tem como primordial função produzir Hormônios Tireoidianos (HT), com objetivo de atender às demandas periféricas (VILAR *et al*, 2020). Os principais HT são a triiodotironina (T3)



e a tetraiodotironina (T4), além da calcitonina que atua no metabolismo do cálcio. A síntese desses hormônios é controlada pela atividade do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoideano e sua disfunção poderá levar ao hipotireoidismo e hipertireoidismo que irão repercutir diretamente nas doenças sistêmicas relacionadas ao metabolismo corporal (MOORE *et al*, 2020; PONTES *et al*, 2022).

O hipotireoidismo é caracterizado como um estado clínico resultante da ausência de hormônios circulantes da glândula tireoide (LIMA *et al*, 2020; MARTINELLI *et al*, 2019). Em contrapartida, quando a glândula está produzindo excessivamente os HT ocorre o hipertireoidismo, tendo como principal manifestação a tireotoxicose, síndrome clínica decorrente da elevação hormonal (MARTINS *et al*, 2021).

Dessa forma, destacando-se como um dos tipos mais comuns de disfunção autoimune da Tireoide, relacionada ao hipertireoidismo, está a doença de Basedow-Graves (DG). Esta, caracteriza-se pela perda de tolerância imunológica a antígenos da tireoide, devido a suscetibilidade genética, fatores ambientais ou endógenos. Entre os antígenos atingidos temos o receptor do hormônio tireoestimulante (TSHR), logo, alterações sistêmicas importantes são ocasionadas em virtude dos desequilíbrios hormonais gerados pela disfunção desse receptor (DARÉ; PIROZZI, 2019).

Em termos epidemiológicos, esta doença predomina em mulheres em uma razão de 5 a 10 vezes maior do que em homens, geralmente em idade entre 35 e 60 anos, podendo se manifestar em qualquer faixa etária, com prevalência diminuída na raça negra, quando comparada a prevalência em asiáticos e caucasianos (BRENT, 2008 *apud* PINTO *et al*, 2020).

As manifestações clínicas presentes em aproximadamente 90% dos indivíduos com diagnóstico de Doença de Graves, envolvem um conjunto de sinais e sintomas relacionados diretamente aos efeitos adrenérgicos induzidos pela hiperatividade da tireoide. Logo, pode-se citar o nervosismo, a sudorese excessiva e a intolerância ao calor como principais sintomas e correlacionar com a taquicardia, o bócio e o tremor como os sinais mais frequentes (MAIA *et al*, 2013).

O diagnóstico da DG ocorre por meio da anamnese e do exame físico, e a confirmação deverá ser realizada a partir da dosagem sérica do Hormônio Tireoestimulante (TSH) e dos hormônios tireoideanos (MAIA *et al*, 2013). Dessa maneira, pode-se observar em casos clínicos típicos a supressão de TSH, a presença de Anticorpo Anti-receptor de TSH (TRAB) reagente e o aumento de T3 e T4 livres (UCHÔA *et al*, 2022; SAMUELS, 2021).

Seguindo as diretrizes atuais da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, a alteração fisiológica da DG possui a opção de três tratamentos: o uso de drogas antitireoideanas (DAT), a destruição de tecido tireoideano com iodo radioativo (<sup>131</sup>I) ou a tireoidectomia total (TT). Sendo que, os dois primeiros são considerados tratamentos mais pertinentes como recursos terapêuticos. (MAIA *et al*, 2013).

Visto que o cenário epidemiológico da Doença de Graves evidencia-se como um dos diagnósticos mais frequentes relacionado ao hipertireoidismo. Posto isto, observa-se a necessidade da realização desse estudo, como uma contribuição para área acadêmica médica, bem como, outras áreas da saúde. Uma vez que, as patologias relacionadas com a tireoide, em especial, a DG, afetam diretamente a qualidade de vida por envolver fatores fisiopatológicos sistêmicos.

A partir do exposto, o presente artigo tem como objetivo, a abordagem do manejo clínico no diagnóstico e tratamento da Doença de graves, através de uma revisão da literatura.



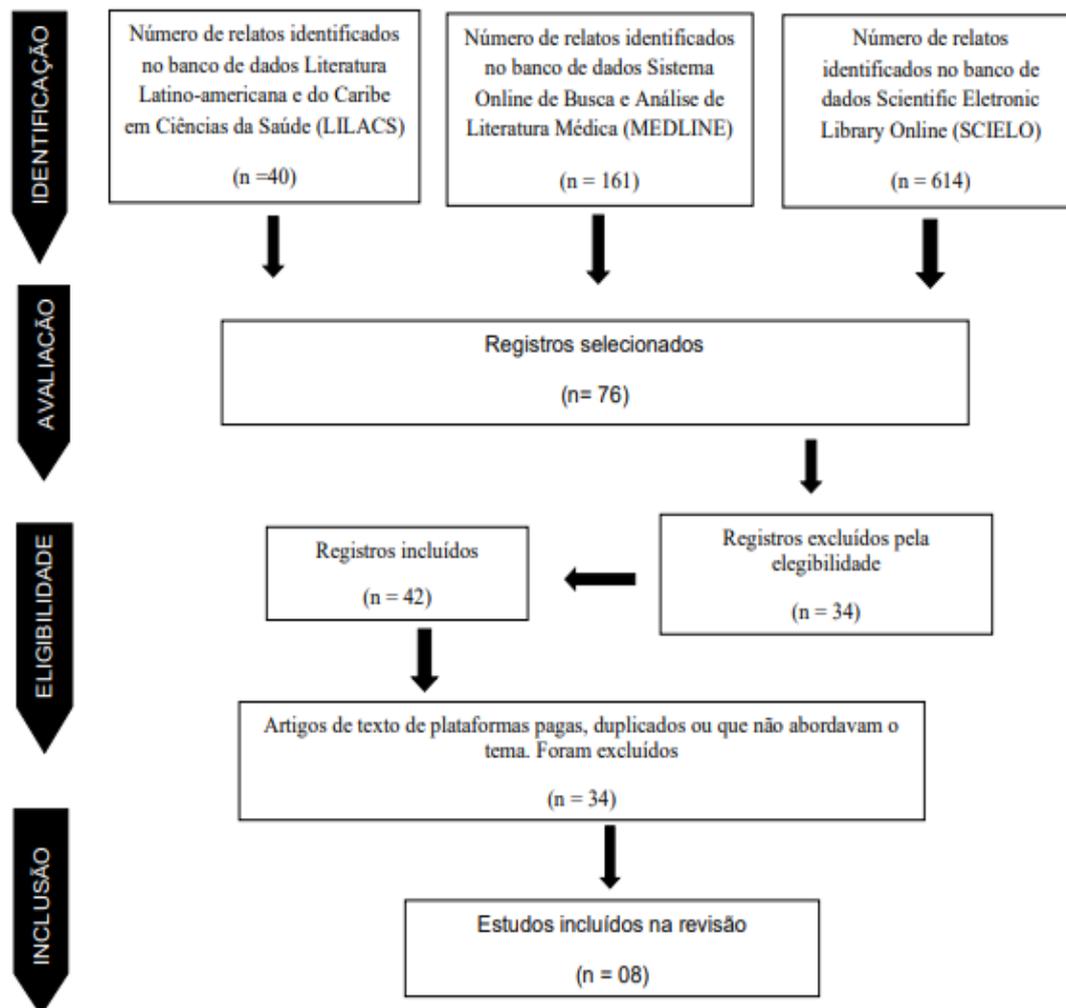
## 2. METODOLOGIA

O presente artigo trata-se de uma revisão integrativa de literatura realizado a partir das seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e Scientific Electronic Library Online (SCIELO). Em relação aos critérios de inclusão na seleção desses artigos, pode-se pontuar o período de janeiro de 2017 a agosto de 2022, texto completo de modo gratuito nas bases citadas acima; idioma português, inglês ou espanhol e que atendam aos descritores: doença de graves, hipertireoidismo e tireotoxicose, com uso do operador booleano "and". Quanto aos critérios de exclusão foram utilizados: artigos em comum nas bases de dados, artigos de revisões integrativas e sistemáticas, artigos com restrição de acesso, monografias, dissertações, teses e temáticas distintas do objetivo de estudo.

## 3. RESULTADOS

O processo de seleção de estudos ocorreu na base Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com 40 artigos identificados, 9 selecionados e 3 incluídos, na Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) com 161 artigos identificados, 62 selecionados e 6 incluídos e na Scientific Electronic Library Online (SCIELO) com 614 artigos identificados, 5 selecionados e 2 incluídos na pesquisa, conforme figura 1.

FIGURA 1. Fluxograma do processo de seleção de estudos.



O quadro abaixo, exhibe os principais resultados selecionados no presente estudo, bem como, analisados e discutidos sobre o transcorrer da abordagem do manejo clínico do diagnóstico e tratamento da Doença de Graves.

QUADRO 1: Principais temáticas dos estudos selecionados, relacionados à abordagem do manejo clínico do diagnóstico e tratamento da doença de Graves (DG).

<b>Título</b>	<b>Autor /ano</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados encontrados</b>
<b>Hipertireoidismo neonatal: uma urgência endocrinológica que devemos conhecer e reconhecer</b>	DUJOVNE <i>et al</i> , 2022	Estudo descritivo-retrospectivo	Descrever a população de pacientes com hipertireoidismo neonatal que chegam ao Hospital de Pediatria Juan P. Garrahan.	O hipertireoidismo neonatal é uma emergência endocrinológica que deve ser reconhecida e tratada a tempo para evitar consequências graves a curto e longo prazo. A maioria dos casos é secundária à doença de Graves materna devido à passagem transplacentária de anticorpos estimuladores do receptor de TSH durante a gravidez, levando à superativação do receptor de TSH (TSHR) e superprodução de hormônios tireoidianos no feto.
<b>Levantamento da atual administração de tiamazol para hipertireoidismo no Japão pela Associação Japonesa de Tireoide</b>	WATANABE; NOH; AKAMIZU; YAMADA, 2022	Estudo prospectivo de coorte	Esclarecer a administração de Tiamazol como primeira escolha de medicamentos antitireoidianos, pelos membros da Associação de Tireoide do Japão (JTA)	O seguinte estudo obteve que regime terapêutico mais comum foi de 15 mgs de Tiamazol uma vez por dia para o tratamento inicial, e aproximadamente 90% das pacientes pós-parto tratadas, foram autorizadas a amamentar, em concordância com as diretrizes para o tratamento da doença de Graves pelo JTA. Além disso, foi percebida a necessidade de uma maior veiculação dessas diretrizes entre profissionais não membros da JTA.
<b>A associação do anticorpo do receptor de TSH com os parâmetros clínicos e laboratoriais em pacientes com hipertireoidismo de Graves recém-diagnosticado: experiência de um centro de referência</b>	ZUHUR <i>et al</i> , 2021	Estudo de coorte retrospectivo	Investigar a associação do TRAb no diagnóstico inicial da DG com os parâmetros clínicos e laboratoriais em um grande número de pacientes com DG e comparar os parâmetros clínicos e laboratoriais entre	Os níveis de TRAb foram significativamente maiores em pacientes do sexo masculino em relação ao feminino e em fumantes em comparação aos não fumantes. Pacientes do sexo masculino fumantes apresentaram os maiores níveis de TRAb. Na análise de regressão, tamanho do bócio, sexo masculino, tabagismo, orbitopatia de Graves, fT3 e níveis de anticorpos anti-TPO foram independentemente associados a altos níveis de



<b>terciário incluindo um grande número de pacientes com anticorpos do receptor de TSH negativos pacientes com hipertireoidismo de Graves</b>			pacientes com níveis elevados de TRAb e pacientes TRAb-negativos.	TRAb, enquanto a idade ao diagnóstico e os níveis de FT4 não foram independentemente associados a altos níveis comparação com pacientes com altos níveis de TRAb. Além disso, o hábito de fumar foi significativamente menor nos pacientes com DG TRAb-negativo.
<b>Radioiodoterapia e doença de Graves - Mitos e realidade</b>	PLAZINSKA et al, 2020.	Estudo retrospectivo de prontuários de pacientes tratados em dois ambulatorios na Polônia.	Analisar o efeito do tabagismo na eficácia da atividade da radioiodina(131I) em pacientes com GD.	Dentre os resultados encontrados, sugere-se eu o tabagismo diminui a eficácia terapêutica do tratamento em pacientes com Doença de Graves.
<b>Agranulocitose induzida por propiltiouracil como complicação rara de drogas antitireoidianas em paciente com doença de Graves.</b>	RABELO, <i>et al</i> , 2019.	Relato de caso	Descrever o caso de paciente jovem, sexo masculino, com DG, e o tratamento do hipertireoidismo, as tionamidas são opções efetivas. A agranulocitose induzida por DATs é uma complicação rara, definida como a ocorrência de contagem de granulócitos <500/mm <sup>3</sup> após uso de dats.	A agranulocitose induzida por drogas antitireoidianas é uma complicação rara. Com a contra-indicação às DATs, RAI e cirurgia são opções terapêuticas definitivas para DG. Os betabloqueadores, glicocorticoides, CL, iodo e a colestiramina podem ser uma terapia adjuvante para o hipertireoidismo.
<b>Hashitoxicose induzida por estresse: relato de caso e sorotipo e genótipo HLA relativos.</b>	VITA,Roberto ;CERNARO, Valeria; BENVENGA, Salvatore;(2019).	Relato de caso.	Mostrar o estresse como um fator provocativo para a doença de Graves, sua relação com a tireoidite de Hashimoto é mais controversa. Estudos sobre esse tema são escassos. O objetivo deste artigo é relatar um caso de Hashitoxicose induzida por estresse.	Este caso demonstra que, similarmente à doença de Graves, também a Hashitoxicose pode ser desencadeada por eventos estressantes da vida (angústia, desapontamento, decepção, sensação de fracasso), por não concluir a graduação no tempo correto.



<b>Regurgitação Mitral Grave por Hipertireoidismo na Ausência de Dilatação do Ventrículo Esquerdo</b>	JORGE <i>et al.</i> , 2018.	Relato de caso	Relatar caso de uma mulher grávida com DG que apresentou tireotoxicose e IC com grave disfunção mitral no final da gestação, porém sem dilatação ventricular.	O estudo descreve as alterações cardiovasculares, insuficiência cardíaca e insuficiência mitral grave, como consequências do uso irregular de medicamentos de uso rotineiro na terapêutica instituída na DG. Alterações essas, demonstradas através do relato de caso de uma gestante de 37 semanas que passou por recuperação significativa da IC e da IM após a instituição da terapêutica adequada para DG.
<b>Padrões de prescrição de medicamentos antitireoidianos em uma população da Colômbia</b>	MACHADO-ALBA, <i>et al.</i> , 2018	Estudo de coorte transversal	Determinar os padrões de prescrição dos antitireoidianos e variáveis associadas a seu uso em uma população da Colômbia.	O estudo contribui ao descrever a terapêutica farmacológica predominante na Colômbia. Relatando que os pacientes portadores de DG são manejados predominantemente com metimazol e propranolol como terapia de apoio. Relata os principais eventos que cursam como sintomas associados à DG como a frequência com que os pacientes sofrem hipertensão arterial, diabetes mellitus e depressão, evidenciando ainda as drogas de apoio utilizadas como sintomáticos. Aponta-se ainda, neste estudo, a prevalência da terapêutica medicamentosa (antitireoidianos) no tratamento da DG em relação a outros tipos de terapia, inclusive comparando com outros países.

Fonte: Dados da pesquisa, 2022

A partir da leitura dos estudos expostos, evidenciou-se que a DG é uma patologia autoimune da tireoide, bastante significativa em relação aos demais casos em que se tem como principal característica o hipertireoidismo. Esse sinal, no caso da DG, faz referência ao excesso de síntese de hormônios tireoidianos, devido ao aumento da atividade da glândula tireóidea pela estimulação de receptores de TSH pelos anticorpos que se assemelham ao próprio hormônio que os estimularia, são os anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) (2 artigos, incluindo DJUVONE, 2022).

Em geral, o diagnóstico da doença de graves se baseia nos sinais, sintomas e resultados de exames laboratoriais. Dujovne (2022) relata sobre os anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb), este é um exame no qual se avalia a presença de anticorpos desse tipo no sangue, caracterizando assim um portador de DG. Em relação à fisiopatologia da DG e diagnóstico, uma importante associação está na encontrada nos resultados apresentados ainda por Dujovne (2022), entre os altos níveis de anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb) em gestantes e como consequência, o número de casos de hipertireoidismo em neonatos, inclusive levando alguns a desenvolverem a DG ou mesmo sequelas devido a exposição continuada a altos níveis hormonais.



As estratégias de manejo da DG, incluem medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo, cirurgia de tireoide e tratamento para o controle de sintomas. Para os medicamentos antitireoidianos podem ser usados como tratamento primário ou até como preparação antes de radioterapia ou tireoidectomia. Esses medicamentos são os de primeira escolha em pacientes com a DG.

Inclusive também foram utilizados no estudo abordado por Djuvone (2022), o tratamento durante a gestação ocorre sobre o uso de drogas antitireoidianas como: metimazol e propiltiouracil, preferencialmente. Os resultados encontrados nos estudos, após o tratamento das gestantes com o uso de drogas antitireoidianas, além do tratamento com radioiodo foi o de que alguns neonatos tiveram recuperação completa, outros apresentaram sequela de hipertireoidismo central. Devido a isso, a terapêutica de forma precoce pode resultar em um bom prognóstico para os neonatos. Necessitando assim, de um olhar voltado para tais evidências, juntamente com sinais e sintomas clínicos sugestivos, levando a um diagnóstico precoce e manejo medicamentoso apropriado sobre os diversos cenários existentes.

Assim a utilização de protocolos terapêuticos estabelece uma melhor abordagem ao paciente com DG, diminuindo assim o quadro sintomático. Assim como foi apontado no estudo de Machado-Alba *et al.* (2018), a DG é uma das causadoras da tireotoxicose, uma síndrome sistêmica que necessita de intervenção para evitar danos nos diversos órgãos. Para tanto, o estudo foi direcionado para identificar o protocolo terapêutico utilizado no tratamento da tireotoxicose na Colômbia, correlacionando as demais localidades com dados estabelecidos nos estudos analisados.

As estratégias mais utilizadas para manejo da tireotoxicose incluem medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e cirurgia (tireoidectomia). No entanto, o uso dos antitireoidianos foi a estratégia mais escolhida na população de estudo, o Metimazol foi prescrito em 95,4% dos casos e o Propiltiouracil em 4,6%. As preferências de manejo das drogas antitireoidianas (DATs) variam de acordo com a região geográfica, sendo prescrita nos Estados Unidos (40.5%), na Europa (85.7%), na América Latina (73.8%) e na Ásia/Oceania (70.6%).

Durante muito tempo, o principal tratamento para a Doença de Graves (DG) nos Estados Unidos foi a terapia com iodo radioativo. Porém, WATANABE *et al.* (2022) mostra que se tem analisado um crescimento considerável no uso de DATs para o tratamento dessa patologia. Seguindo assim a conduta que inúmeros países da Ásia e Europa já adotavam há um certo tempo. Um grande exemplo disso, são as guidelines publicadas pela Japan Thyroid Association que definem o metimazol como DAT de primeira escolha em pacientes com DG.

Depois de confirmada a utilização de protocolo terapêutico, seja no uso de DATs ou nas demais terapias, em diversas partes do mundo, nota-se a importância do cumprimento dessas medidas para evitar os achados relacionados ao manejo inadequado dessas terapias. Segundo Jorge *et al.* (2018), o manejo terapêutico inadequado pode ter consequências cardiovasculares. Nesse sentido, o estudo por eles construído evidenciou o relato de uma gestante de 37 semanas, com história prévia de DG, que apresentou quadro de infecção pulmonar e IC associado à regurgitação mitral grave.

Na DG descompensada a IC é uma rara manifestação e representa um desafio diagnóstico devido à baixa suspeição clínica desta etiologia. O entendimento dos potenciais agravos à saúde do portador de DG, devido ao uso inadequado das medicações, torna-se essencial para a prevenção de agravos que comprometam o bem-estar físico do portador dessa enfermidade. Além disso, o estudo do caso pôde evidenciar a fisiopatologia das alterações cardiovasculares, bem como analisar a possibilidade de reversão desses agravos a partir da correção da terapêutica estabelecida.



Os fármacos utilizados para a estabilização dos níveis hormonais da paciente foram os já utilizados de modo rotineiro na DG: tapazol 20 mg/dia e propranolol 80mg/dia. No entanto, os sintomas apresentados pela portadora da DG evidenciaram sintomas estabelecidos em uma alteração cardiovascular importante, sendo necessário a associação de medicamentos sintomáticos que resolvessem também o desconforto expresso pelas alterações/lesões já estabelecidas pela irregularidade do uso da medicação de escolha para tratamento inicial do hipertireoidismo, propiltiouracil.

Nesse caso, houve uma relação entre os níveis de hormônio tireoideano circulante e a gravidade da insuficiência mitral (IM) e da IC. O emprego de medicamentos sintomáticos como diuréticos e agentes antitireoideanos levou à regressão do quadro clínico em uma semana, com desaparecimento da IM, além disso, mantendo a paciente com classificação 1 na NYHA (New York Heart Association), uma classificação funcional usada para prever o prognóstico e a sobrevida de pacientes com IC. Diante disso, nota-se a importância de um protocolo de tratamento para a doença de graves com finalidade de evitar iatrogenias.

O uso de medicamentos sintomáticos no manejo da DG se faz extremamente necessário, visto que surgem sintomas relacionados as diversas partes do corpo. Segundo Plazinska *et al* (2020), a DG caracteriza-se como uma patologia autoimune, na qual, suas reações não se localizam apenas na glândula tireoide, mas também, junto as pálpebras, tecido conjuntivo orbitário e músculos extraoculares.

Ressalta ainda, que tais sintomas referentes ao globo ocular, são influenciados por fatores externos, como o tabagismo, por exemplo. Dessa forma, o presente estudo abordou sobre os efeitos do tabagismo junto a eficácia da atividade de terapias de radioiodo em um determinado grupo, associado ao diagnóstico de DG. Bem como, a intervenção do fumo e a eficácia da prevenção de oftalmopatia associado a tireoide (TAO) com uso de prednisona, após a radioiodoterapia (RIT), acompanhados durante o período de dois anos.

A pesquisa obteve como resultados que os sinais e sintomas do grupo equivalente aos não fumantes após a RIT, foram menos constantes, se o paciente realizou o tratamento preventivo na forma de prednisona oral. Então, constata-se como resultados de tal estudo, que o tabagismo diminui a eficácia terapêutica do tratamento em pacientes com DG. Bem como, afirmou a eficácia da profilaxia por meio dos esteróides em combate com a exacerbação de TAO após uso de RIT.

Ademais, ainda relacionado ao surgimento de sintomas associados a DG, os resultados de ZUHUR *et al*. (2021), mostram que os níveis de TRAb no diagnóstico inicial de DG estão associados de forma diferente a parâmetros clínicos e laboratoriais. Pacientes do sexo masculino e pacientes fumantes com DG tenderam a ter níveis consideravelmente mais altos de TRAb e de hipertireoidismo clínico mais grave. Com isso, além de outros fatores contribuintes, o sexo masculino e o tabagismo têm potencial de afetar os níveis de TRAb e, conseqüentemente, a gravidade do hipertireoidismo em pacientes com DG. Além disso, há a certificação de que o sexo masculino e o tabagismo podem ter efeito sinérgico nos níveis de TRAb e, também, na gravidade do hipertireoidismo em pacientes com DG.

Assim, ainda que não mostre aumento do TRAb ou não se conheça essa relação no estudo, Vita, Cernaro e Bevenga(2019) afirmam que o estresse pode ser um fator desencadeador da DG. Este estudo aborda um caso de uma paciente de 29 anos com histórico de tireoidite que apresentou quadro de fadiga moderada e palpitações após evento de stress severo, sendo diagnosticada posteriormente com Hashitoxicose. Viu-se, portanto, que este estudo nos mostrou que a Hashitoxicose pode ser causada por estresse, de forma parecida com a doença de Graves, no entanto, estudos mais abrangentes são necessários para avaliar marcadores genéticos dessa suscetibilidade.



Além disso, pode-se observar que os sintomas associados ao tratamento regular ou irregular, bem como sua gravidade decorrente de comportamentos extremos, temos também os efeitos adversos do uso das medicações padronizadas para o tratamento de DG. Segundo RABELO, *et al*, (2019) o uso de propiltiouracil pode levar a consequências ruins como a agranulocitose, complicação rara, mas potencialmente fatal desta terapia. Neste estudo, relatou-se a agranulocitose induzida por propiltiouracil (PTU) e as dificuldades do manejo clínico em um paciente com DG. Essa complicação pode ser amenizada com o diagnóstico precoce, mostrando ao paciente quais são os sinais e sintomas, para que sejam evitadas e minimizadas as possíveis complicações.

#### 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Doença de Graves apresenta múltiplas abordagens, no cenário mundial, em relação ao manejo clínico do diagnóstico e tratamento da doença de Graves. Assim, evidenciou que a DG é uma patologia autoimune da tireoide e apresenta como principal característica o hipertireoidismo. Sob essa perspectiva, pode-se correlacionar fatores externos que influenciam direto e/ou indiretamente no manejo dessa doença, tais como o tabagismo e os hábitos estressantes de vida. Logo, observa-se a relação do tabagismo com a diminuição da eficácia terapêutica do tratamento em pacientes com DG, bem como a associação do elevado nível de estresse como fator desencadeador dessa patologia.

Além disso, identificou-se expressiva ligação entre os elevados níveis de TRAb em gestantes com os números de casos de hipertireoidismo em neonatos e que a intervenção terapêutica precoce pode resultar em um bom prognóstico para este público. De modo similar, pode-se relacionar que o manejo terapêutico inadequado pode reverberar em graves consequências cardiovasculares, como a insuficiência mitral. Neste sentido, estudos clínicos demonstraram uma relação entre os níveis de hormônio tireoideano circulante e a gravidade da insuficiência mitral (IM) e da Insuficiência Cardíaca.

No tocante ao tratamento, estudos indicam que as ferramentas mais frequentemente utilizadas incluem medicamentos antitireoidianos, iodo radioativo e a tireoidectomia. No entanto, a estratégia mais escolhida na população de estudo foi o uso das drogas anti-tireoidianas, com destaque para o Metimazol como primeira escolha, seguida do Propiltiouracil. Assim, a partir do exposto fica evidente a importância de um protocolo de tratamento adequado para a doença de graves a fim de evitar iatrogenias. No entanto, convém ressaltar que tais evidências necessitam de estudos similares no intuito de tentar validar esses achados e garantir o manuseio oportuno quanto ao diagnóstico e o tratamento clínico.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALLELEIN, Stephanie; SCHOTT, Matthias. Update Morbus Basedow. Dmw - Deutsche Medizinische Wochenschrift, [S.L.], v. 144, n. 03, p. 152-155, 31 jan. 2019. Georg Thieme Verlag KG. <http://dx.doi.org/10.1055/a-0660-6046>

DARÉ, G.O. PIROZZI, F. F. Esquema de bloqueio e substituição no tratamento da doença de graves: relato de caso. Revista Corpus Hippocraticum, São Paulo, v.1, n.1, 2019.

GUYTON, Arthur C.; HALL, John E. Tratado de fisiologia médica. 13º ed. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

KAHALY, George J.; BARTALENA, Luigi; HEGEDÜS, Lazlo; LEENHARDT, Laurence; POPPE, Kris; PEARCE, Simon H.. 2018 European Thyroid Association



Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *European Thyroid Journal*, [S.L.], v. 7, n. 4, p. 167-186, 2018. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1159/000490384>.

MAIA, A. L.; SCHEFFEL, R. S.; MEYER, E. L. The Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 57: 205-32, 2013.

Maia, Ana Luiza et al. Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2013, v. 57, n. 3 [Acessado 18 Agosto 2022], pp.205-232. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>>. Epub 10 Maio 2013. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>.

MOORE, K. L.; DALEY II, A. F. Anatomia orientada para a clínica. 8ª. edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2020.

Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR, et al. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008;66:134-42.

PINTO, W. A mudança na apresentação clínica da Doença de Graves: um levantamento retrospectivo de 30 anos em um centro terciário acadêmico brasileiro. *Arq. Endocrinol. Metab.*, v. 5, n. 64, set- out 2020.

PLAZINSKA M. T. SAWICKA-GUTAJ, N. CZARNYWOJTEK, A. WOLINSKI. K. KOBYLECKA, M, KARLIŃSKA, M. PRASEK, K. ZGORZALEWICZ-STACHOWIAK, M. BOROWSKA, M. GUT, P. RUCHALA, M. KROLICKI, L. **Radioiodine therapy and Graves' disease - Myths and reality**. *PLoS One*, v. 1, n.15, jan 2020.

PONTES, Carla Daniele Nascimento *et al*, Síndrome do T3 baixo como fator prognóstico em pacientes na unidade de terapia intensiva: estudo de coorte observacional, *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 34, n. 2, 2022.

SAMUELS, M. H. Hyperthyroidism in Aging. *Endotext*. South Dartmouth, 9 ago 2021. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278986/>> Acesso: 16 de agosto de 2022.

Subekti I, Pramono LA. Current Diagnosis and Management of Graves' Disease. *Acta Med Indones*. 2018 Apr;50(2):177-182. PMID: 29950539.

UCHÔA, João Pedro Matos et al. Doença de graves–aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e manejo terapêutico Graves disease–epidemiological, pathophysiological aspects and therapeutic management. *Brazilian Journal of Development*, v. 8, n. 5, p. 34257-34268, 2022.

WATANABE, Natsuko; NOH, Jaeduk Yoshimura; AKAMIZU, Takashi; YAMADA, Masanobu. Survey of the actual administration of thiamazole for hyperthyroidism in Japan by the Japan Thyroid Association. **Endocrine Journal**, [S.L.], v. 69, n. 1, p. 35-43, 2022. Japan Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.ej21-0238>.



## EXAMES LABORATORIAIS APLICADOS NO DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS TIREOIDIANAS

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_003

Nadir Carvalho de Moraes  
Maria Eduarda Nogueira Feitosa  
Ludmila Violeta de Moraes  
Laís Maria Lopes de Oliveira  
Lizian Kelly Vieira Carvalho  
Patrícia da Silva Almeida  
Gabriela Coelho Machado Costa  
Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Figueredo  
Dailon de Araujo Alves  
Pablo Antonio Maia de Farias

### RESUMO

Este artigo objetiva discorrer sobre os principais diagnósticos na detecção de doenças de tireoide como: hipotireoidismo, hipotireoidismo subclínico, hipertireoidismo, doença de graves (DG), nódulos da tireoide, bócio, síndrome de Marine-Lenhart e diferenciação entre os tipos de carcinomas papilíferos. É uma revisão integrativa da literatura, com os seguintes descritores: Doenças da tireoide, exames tireoidianos e hormônios da tireoide. Elaborada a partir de 11 artigos, incluídos estudos de diagnóstico, estudos observacionais, fatores de risco e relatos de casos, excluindo-se teses, dissertações, monografias e revisões de literatura. Por meio de exames laboratoriais como dosagem de TSH e T4 livre, exames de imagem como a cintilografia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e ultrassonografia de tireoide, além da citologia usando punção aspirativa por agulha fina (PAAF). Foi identificado que a dosagem de TSH e T4 livre tem ampla abrangência para corroborar com a elucidação de diagnósticos de hiper e hipotireoidismo. No entanto, quando trata-se de doenças autoimunes, como a DG é necessário a dosagem sorologia de anticorpos como TRAb e antiTPO. Além disso, foi abordada a importância do desenvolvimento da imagiologia para diagnósticos raros e diferenciais, como também para a avaliação de carcinomas, o qual pode ter a malignidade avaliada pela PAAF.

**Palavras-chave:** Doenças da Glândula da Tireoide; Exames tireoidianos; Hormônios da tireoide.

### INTRODUÇÃO

A tireoide, conhecida popularmente como glândula borboleta devido ao seu formato, é uma das maiores glândulas do sistema endócrino. É formada por dois lobos e um istmo e localiza-se na região anterior do pescoço, abaixo da laringe. Sua função é regular o metabolismo do corpo e influencia o funcionamento do coração, cérebro, fígado e rins (SOARES *et al*, 2020; ORSI; GONTIJO; PAULA, 2021).

Os hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina) são secretados pela glândula e fundamentais para o controle do metabolismo humano. A produção dos hormônios tireoidianos é regulada por *feedback* negativo, no qual a hipófise produz o hormônio tireoestimulante (TSH), que induz a síntese dos hormônios T3 e T4 (ORSI; GONTIJO;



PAULA, 2021). A produção do TSH é regulada pelo hormônio estimulador de tireotrofina (TRH) produzido pelo hipotálamo (BARROS, 2018).

A dosagem de TSH, que determina seu nível na corrente sanguínea, é utilizada para o diagnóstico laboratorial de distúrbios da regulação hormonal, pois a secreção do hormônio pela hipófise ativa ou inibe o funcionamento da tireoide. Supondo que seja esse o caso, deve-se realizar a análise bioquímica da função reduzida da glândula tireoide em todos os pacientes que apresentam sintomas clínicos combinados ou isolados (BARROS, 2018; ORSI; GONTIJO; PAULA, 2021).

Desregulação na função fisiológica da glândula pode provocar hipotireoidismo. Observa-se na dosagem sérica, níveis reduzidos de T4 livre e níveis elevados de TSH que fundamentam o diagnóstico laboratorial. Classifica-se como hipotireoidismo primário, secundário e terciário (SOUZA et al, 2020; PINTO et al, 2022). Segundo Souza et al, (2020), a estimativa de prevalência da patologia varia de 4% a 10% da população em geral, sendo mais acometido mulheres e idosos.

No hipertireoidismo, há aumento no metabolismo geral do indivíduo, bócio e aumento significativo na glândula tireoidiana. Na dosagem sérica, detecta-se altos níveis de T4 livre e hormônio hipotalâmico (TRH) e baixos níveis de TSH (SOUZA et al, 2020; PINTO et al, 2022). No Brasil, a prevalência de hipertireoidismo varia entre 0,7% e 3,3% (BENSENOR, 2019).

Em se tratando de alteração estrutural patológica, a doença nodular da tireóide (bócio multinodular) é caracterizada por aumento excessivo do volume, estrutura e função glandular. É mais frequente em mulheres, idosos e em áreas com deficiência na ingestão de iodo, ocorrendo também em pessoas expostas à radiação (CAUSA-SOTERAS; CAUSA-GARCÍA; GONZÁLEZ-PÉREZ, 2021) O tratamento consiste na remoção cirúrgica de grande parte da tireoide (SOUZA et al, 2020).

Objetiva-se estudar os principais exames diagnósticos laboratoriais, de imagem e citológicos, associando à prática clínica da avaliação da tireoide.

## MÉTODOS

O estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura. Para a pesquisa foram utilizados como descritores: Doenças do Sistema Endócrino; Endocrine System Diseases; Doenças da Glândula Tireoide; Thyroid Diseases. O levantamento bibliográfico foi realizado pelas pesquisas nas bases de dados: Medline e LILACS, em que a busca de dados foi efetuada entre os meses de agosto a outubro de 2022.

Nas bases Medline e LILACS foram utilizados como filtros: neoplasias da glândula tireóide, testes de função tireóide, tiroxina, autoanticorpos, tireotropina, tiroxina, hormônios tireoidianos, tri-iodotironina, kit de reagentes para diagnóstico, tireoglobulina, ultrassonografia.

Foram incluídos na pesquisa: relatos de casos, estudos de diagnósticos, estudos de rastreamento, guias de prática clínica, ensaios clínicos controlados, fatores de risco e estudos de avaliação. Textos completos, com idiomas em português, espanhol e inglês, publicados nos últimos 5 anos, de 2017 a 2022. Assim como foram excluídos: revisões de literatura, monografias, teses, dissertações e artigos duplicados.

## Resultados

Essa revisão integrativa da literatura é constituída de onze artigos em inglês, selecionados pelos critérios de inclusão estabelecidos previamente, destes quatro foram encontrados na base de dados da Medline e sete na LILACS. Relacionados ao diagnóstico



de doenças tireoidianas por métodos laboratoriais, exames de imagem e citológicos. A tabela a seguir representa as especificações de cada artigo selecionado.

Estudo	Autores/ Ano	Objetivos	Metodologia	Resultados
Assessment of sensivity, Specitivity and Accuracy of Nuclear Medicines, CT scan and ultrasound in diagnosing Thyroid Disorders	Bafaraj, 2020	Investigar a especificidade, sensibilidade e precisão dos medicamentos nucleares, tomografia computadorizada e ultrassonografia para o diagnosticar doenças da tireoide	Estudo de diagnóstico; prognóstico	SPECT obteve 38,8% de sensibilidade e 22,22% de especificidade, em comparação com a tomografia computadorizada que obteve 70,96% de sensibilidade e 72,42% de especificidade
Initial evaluation of thyroid dysfunction - Are simultaneous TSH and fT4 tests necessary?	Schneider et al, 2018	Comparar a abordagem de duas etapas com uma etapa em uma população de estudo não selecionada da comunidade e desenvolver um score de previsão com base em parâmetros clínicos, baseado no critério de testar TSH primeiro, caso estiver fora do intervalo de referência avaliar T4	Estudo de prevalência	Dos 4.471 participantes 4.156 (93%) tinham TSH normal e não precisariam de mais testes, 35 (0,8%) hipotireoidismo manifesto, 86 (1,9%) hipotireoidismo subclínico, 170 (3,8%) hipertireoidismo subclínico e 23 (0,5%) hipertireoidismo evidente. O TSH e o T4 de um participante estavam ambos abaixo do intervalo de referência, o qual foi excluído devido à possível síndrome do doente eutireoidiano ou hipopituitarismo.
Tyroid disease: using diagnostic tools effectively	Croker; McGrath Rowe, 202	Auxiliar na identificação da sequência adequada de investigações para distúrbios da tireoide para evitar uma investigação excessiva.	Estudo de diagnóstico	Quando o TSH está normal podemos excluir hipótese diagnóstica de disfunção tireoidiana na maioria das vezes. Os níveis de anticorpos TPO e tireoglobulina não precisam ser monitorados em série, pois não são úteis para distinção entre etiologias.



The diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules is not affected by coexistent chronic autoimmune thyroiditis: results from a cyto-histological series of patients with indeterminate cytology.	Rotondi et al, 2021	Avaliar se a coexistência de tireoidite autoimune crônica afeta a precisão do diagnóstico por punção aspirativa por agulha fina	Estudo diagnóstico; observacional; Fatores de risco	Dos 189 nódulos de tireoide indeterminados, após exame histológico 46 (24,3%) eram malignos. Não foram observadas diferenças significativas em que possuía ou não gatos domésticos
Trends in thyroid function testing, neck ultrasound, thyroid fine needle aspiration, and thyroidectomies in North-eastern Italy.	Dal Maso et al, 2021	Explorar a aspiração por agulha fina da tireoide (PAAF), ultrassonografia do pescoço, frequência e tipo de cirurgia da tireoide por sexo entre as áreas e por sexo.	Estudo Ecológico	Na população do nordeste da Itália, as mulheres têm maior frequência nos exames de ultrassonografia cervical e de aspiração por agulha fina da tireoide do que os homens. Houve uma diminuição da tireoidectomias como consequência da redução da PAAF com taxas que não são alteradas da ultrassonografia por um maior rigor na seleção dos nódulos e que na PAAF e na ultrassonografia foi encontrada uma maior incidência de câncer na tireoide.
Thyroid papillary carcinoma with the 'snowstorm appearance': a clinicopathological analysis of three cases	Lei e Yang, 2022	Avaliar a clínico-patologia dos três casos de carcinoma papilífero de tireoide com aparência "tempestade de neve" na ultrassonografia	Relato de caso	A aparência "tempestade de neve" é, majoritariamente, resultado das microcalcificações no carcinoma papilífero.
A Case of Marine-Lenhart Syndrome with Predominance of Plummer Disease	Miyazaki et al, 2019	Analisar caso de massa na região cervical em paciente com 74 anos com hiperfunção tireoidea.	Relato de caso	Paciente diagnosticada com Síndrome de Marine-Lenhart e Doença de Plummer, confirmada por exame histopatológico.



Scintigraphy evaluation of hyperthyroidism and its correlation with clinical and biochemical profiles	Alswat et al, 2020	Avaliar a prevalência de várias etiologias de hipertireoidismo usando resultados de cintilografias e a relação com exames clínicos, bioquímicos, ultrassonografia.	Estudo retrospectivo	Os níveis de T4 livre, Proteína C Reativa, VHS, anticorpos antiperoxidases e antitireoglobulina foram elevados. O resultado da cintilografia foi inapropriado em casos de utilização de medicamentos que afetam as funções tireoidianas, em pacientes não devidamente orientados.
Evaluation of thyroid Zuckerkandl tubercle by computer tomography	Deniz et al, 2022	Investigar a incidência de túberculo de Zuckerkandl utilizando a tomografia computadorizada de pescoço.	Estudo retrospectivo	Foram identificados pacientes com túberculo de Zuckerkandl, sendo de 1000 pacientes, 22,2% possuíam unilateral direito, 13,1% unilateral esquerdo e 26,6% bilaterais. Nódulos nos túberculos foram encontrados em 13,1% dos pacientes.
Prevalence of antithyropoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study	Janovsky et al, 2019	Descrever a prevalência e a distribuição de anticorpos antiireoperoxidase positivos (TPOAb) mediante o sexo, estratos etários e presença de disfunção tireoidiana.	Estudo observacional de prevalência	O total de participantes foi 13.503 com 12% de prevalência de TPOAb. Os casos positivos de TPOAb foram em mulheres brancas.
Development and validation of an ELISA for a biomarker of thyroid dysfunction, thyroid peroxidase autoantibodies (TPO-Ab), in dried blood spots.	Geeta N et, al, 2020	Este estudo mostra o quanto as condições alérgicas e autoimunes têm aumentado devido à mudança do estilo de vida da população que estão favoráveis à exposição de doenças, e tornam-se limitadas devido à falta de biomarcadores. Por isso, este estudo detalha o uso de ELISA para avaliar a positividade de autoanticorpos (TPO-Ab)- indicador de Tireoide de Hashimoto, com base em amostra de sangue seco.	Fator de risco	Realizou um teste de peroxidase antitireoidiana com amostras de DBS de picada do dedo e venoso e amostra de plasma de 182 adultos. Nas amostras foram confirmados 12 casos de TPO-Ab positivos, em seguida realizaram ELISA interno para medir os níveis de TPO-Ab dos indivíduos, pelo fato de ser um método econômico.



#### 4.1 Exame laboratoriais

Os testes de função de tireoide estão entre os procedimentos laboratoriais mais solicitados, pois a maioria das vezes são considerados parte de uma investigação padrão em muitas situações com sintomas semelhantes, como o diagnóstico de disfunção tireoidiana que requer medições de TSH e T4. Nessa linha, o TSH é um marcador extremamente sensível à disfunção tireoidiana, porque pequenas alterações em T4 podem desenvolver grandes alterações no TSH. (SCHNEIDER et al, 2018)

Segundo as Diretrizes de Associação da Tireoide da Europa de 2015, é recomendado uma abordagem laboratorial de 2 etapas. Primeiro deve ser medido o TSH, caso esteja fora do intervalo de referência, em seguida deve ser medido o T4, caso houver suspeita de secreção anormal de TSH.

Ainda que as recomendações sejam claras, a prática clínica varia muito, mesmo entre especialistas e associações nacionais de tireoide. Um estudo nos Estados Unidos com pacientes ambulatoriais mostrou que metade das medidas de TSH foram acompanhadas por T4. Do mesmo modo, estudos na Inglaterra mostram que metade das medições de TSH também acompanham T4. Isso representa um fardo desnecessário para os pacientes e os sistemas de saúde, visto que os laboratórios cobram alto valor para avaliar os níveis de T4. (SCHNEIDER et al, 2018)

De acordo com Crocker; McGrath; Rowe (2021) através dos exames laboratoriais podemos analisar os níveis de hormônios da tireoide e distinguir os distúrbios da tireoide. Quando o TSH está fora do valor de referência e o T4 está normal, pode-se definir como uma disfunção tireoidiana subclínica comum principalmente nos idosos. Enquanto o hipotireoidismo subclínico implica na ausência de sintomas e fazer o diagnóstico é complicado, pois tem pouca correlação com a deficiência de TSH.

Já o hipertireoidismo é sintomático e apresenta uma maior correlação clínica e bioquímica. Com o TSH suprimido deve-se verificar o T4 e T3, caso estejam acima do intervalo de referência diagnóstica hipertireoidismo primário. Uma vez que o TSH esteja levemente baixo, é possível ser hipertireoidismo leve ou subclínico devido à interferência de outros medicamentos. (CROCKER, E. E; MCGRATH, S. A; ROWE, C. W. 2021)

Nas mulheres grávidas, o TSH acima do intervalo de referência relacionado ao trimestre, deve levar a uma revisão imediata e encaminhamento a um especialista. Conforme Crocker; McGrath; Rowe (2021), recomenda-se que os níveis de TSH, T4 e os anticorpos da tireoide peroxidase (TPO) sejam verificados ao iniciar a terapia com levotiroxina, e realizar os testes de função tireoidiana repetidos quatro vezes por semana até atingir os níveis normais.

A presença de anticorpos séricos antitireoperoxidase (TPOAb) é fundamental para diagnosticar as doenças associadas a disfunção da tireoide como hipotireoidismo evidente e subclínico devido à tireoidite de hashimoto autoimune. Um estudo transversal brasileiro avaliou a prevalência de TPOAb positivo em 12% da população, sendo a maioria em mulheres brancas. Esse achado está ligado com o fator importante para o desenvolvimento de doença autoimune, que é estar associado a presença de iodo. Desse modo, o Brasil é uma das áreas consideradas com iodo suficiente, pois a iodação do sal é obrigatória. (JANOVSKY et al, 2019).

Segundo Eick et al (2020) foi realizado um estudo pelos antropólogos biológicos norte americanos sobre distúrbios autoimune da tireoide (DAITs). Apresentando interesse no assunto pelo fato do mecanismo da glândula tireoide ter uma relação direta com a regulação da temperatura corporal. Pois, as elevações na produção de hormônios tireoidianos aumentam a produção interna de calor, isso é fundamental para as populações que moram nas regiões polares. A partir disso, desenvolveram um ELISA interno, um método de triagem



de baixo custo para detectar a presença potencial de DAITs que será útil para populações com pouco acesso à saúde.

O ELISA interno avalia a positividade para TPOAb que é o biomarcador de DAITs, com base na medição dos níveis de TPOAb em uma amostra de 3 mm de sangue seco (DBS). Além disso, este ensaio DBS pode ser usado também para diagnosticar hipotireoidismo em adultos, visto que a tireoidite autoimune crônica tem como a principal causa de hipotireoidismo em adultos em áreas com iodo suficiente e a existência de TPOAb antecede o desenvolvimento de disfunção da tireoide. (EICK et al,2020).

Dessa forma, os anticorpos positivos para o receptor de TSH que é o TRAb, refere-se para um diagnóstico específico para doença de Graves, em casos de níveis elevados o TRAb só deve ser medido se o TSH estiver suprimido e persistentemente abaixo do valor de referência. Caso o TRAb seja negativo ou existam dúvidas sobre o diagnóstico, a cintilografia da tireoide com pertecnetato de Tc-99m é indicado para estabelecer a etiologia do hipertireoidismo em adultos não grávidas. (CROCKER, E. E; MCGRATH, S. A; ROWE, C. W. 2021)

## 4.2 Exames de imagem

O desenvolvimento da imagiologia contribuiu para auxiliar na avaliação das patologias tireoidianas, promovendo melhores diagnósticos, além de, rastreo da recorrência e da malignidade. Em vista disso, diferentes técnicas foram desenvolvidas, como a cintilografia nuclear, a ultrassonografia, a ressonância magnética e a tomografia computadorizada (BAFARAJ, S. M, 2020).

A cintilografia é um ramo da medicina nuclear e baseia-se na retenção de compostos análogos ao iodeto e na síntese de hormônios pela glândula (BAFARAJ, S. M, 2020). Essa ferramenta contribui para o sucesso de diagnósticos diferenciais, o qual é indispensável para prescrição medicamentosa adequada. Além disso, é um método não invasivo, sem utilização de radiação beta e apresenta curto tempo de retenção do pertecnetato de tecnécio - 99m (ALSWAT et al, 2020). Esse apresenta-se concentrado no leite materno, o que leva a uma restrição de amamentação de 26 horas após a cintilografia e por isso é contraindicado durante a gestação. Ademais, não deve ser utilizada para diagnóstico do hipotireoidismo descomplicado sem nódulo palpável. (CROCKER, E; MCGRATH, S. A; ROWE C. W., 2021).

Outrossim, é possível observar a utilização da cintilografia associada a ultrassonografia (USG) e exames laboratoriais e físicos em diagnósticos de síndromes como a de Marine-Lenhart, a qual consiste na manifestação combinada da Doença de Graves (DG) e de nódulos tireoidianos funcionantes. No relato de caso de uma idosa de 74 anos foi observado maior captação do tecnécio-99m no nódulo e menor absorção, caracterizada de forma difusa, na área extra nodular. (MIYAZAKI et al , 2019).

A ultrassonografia (USG) é outro tipo de exame necessário para avaliar nódulos da tireoide, quanto a espessura e identificação dos não palpáveis, câncer e linfadenopatia cervical associada (BAFARAJ, SM, 2020). Somado a isso, algumas indicações específicas para a utilização do exame são: determinar malignidade de nódulos previamente conhecidos; antes de cirurgias a fim de avaliar metástases; após cirurgias para averiguar recidivas locais. Vale ressaltar, que existe um sistema de pontuação o "American college of radiology thyroid imaging reporting and data system" (TI-RADS) com o fito de determinar se o acompanhamento do nódulo deverá ser feito por biópsia de aspiração por agulha fina (PAAF) ou por USG (CROCKER, E; MCGRATH, Shaun A; ROWE, C W., 2021).



Outrossim, vale citar a USG como método no diagnóstico de carcinoma papilífero da tireoide, a imagem do exame possui aparência de “tempestade de neve”, devido às microcalcificações difusas presentes no tumor. (LEI, R; YANG H, 2022).

Além dos mecanismos já citados, existem a Tomografia Computadorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RM), que quando comparadas, demonstram maior especificidade (71,42%) e sensibilidade (70,96%) da RM em relação a TC, no que tange aos achados imagiológicos. Essa, no entanto, contribui significativamente para analisar a tireóide, em casos pré-cirúrgicos e a interação entre estruturas topograficamente próximas. (BAFARAJ, SM, 2020). Tal aspecto pode ser exemplificado a partir da identificação por meio da TC do Tubérculo de Zuckerkandl (ZT) (figura abaixo), a qual é uma projeção póstero-lateral dos lobos da tireóide e pode auxiliar na localização do Nervo Laríngeo Recorrente (RLN) durante uma cirurgia da tireóide, com a finalidade de evitar lesões nessa estrutura (DENIZ, MA, 2022).

#### 4.2 Exame citológico

Recomendações internacionais e nacionais sobre o manejo das doenças da tireoide estão disponíveis, mas o excesso de testes pode levar a um tratamento inadequado (DAL MASO, et al. 2021). No entanto, a maneira mais usada para o diagnóstico do carcinoma papilífero de tireóide antes da cirurgia é a biópsia de aspiração de agulha fina (LEI, R; YANG H, 2022).

De acordo com um estudo de coorte que incluiu 189 pacientes com nódulo citologicamente indeterminado que fizeram um exame diagnóstico pela citologia aspirativa por agulha fina, foi avaliado se a alteração folicular induzida por a citologia aspirativa por agulha fina poderia alterar os resultados citológicos indeterminados dos nódulos benignos e não receberam um resultado de confusão relacionada com a tireoidite autoimune crônica (TAC), mesmo os 67 nódulos da tireoide subclassificados em TIR3A e os 122 subclassificados como T13A não obtiveram a diferenças significativas na taxa de malignidade histológica e que não influencia na acurácia diagnóstica.(ROTONDI, et al.2021)

No estudo realizado no nordeste da Itália, a frequência de PAAF em mulheres foi três vezes maior do que em homens, mas que as tireoidectomias foram realizadas a cada 4,5 PAAF. Entretanto houve uma redução geral da PAAF devido às recomendações contra a PAAF das diretrizes da ATA de 2015 que indicam que só deve ser realizada se o nódulo da tireoide for maior que 10 mm de diâmetro, mesmo com suspeita da ultrassonografia por causa um diagnóstico menos agressivo em relação com os pequenos tumores de tireoide, o que fez com que as taxas tivessem queda de tireoidectomias totais e houvesse um crescente de tireoidectomias parciais (DAL MASO, et al. 2021).

#### Conclusão

Este artigo demonstra a necessidade da adequada avaliação dos testes laboratoriais para a avaliação de alteração do funcionamento da tireoide, de teste de imagem para avaliar o tamanho da glândula, de cintilografia para identificação da atividade de um nódulo e o teste citológico para a identificação da malignidade no manejo das patologias da tireoide, doenças bastante frequentes na população e conseqüentemente nas rotinas de consultórios de endocrinologistas.

É importante sabermos a indicação de cada teste, bem como de suas particularidades, a fim de obter melhores resultados, mais esclarecedores das patologias existentes. Algumas diretrizes podem auxiliar a avaliação, mas é importante que o clínico avalie cada paciente sempre de forma individualizada, e considere o contexto clínico em conjunto com todos os



exames complementares para evitar procedimentos desnecessários nos pacientes, especialmente laboratoriais.

### Referências

ALSWAT, Khaled; ASSIRI, Sara Ahmad; ALTHAQAFI, Raad M. M.; ALSUFYANI, Atheer; ALTHAGAFI, Abaad; ALREBAIEE, Sara; ALSUKHAYRI, Najd. Scintigraphy evaluation of hyperthyroidism and its correlation with clinical and biochemical profiles. *Bmc Research Notes*, [S.L.], v. 13, n. 1, 324, 6 jul. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13104-020-05164-5>.

BAFARAJ, Saeed Mohammed. Assessment of Sensitivity, Specificity, and Accuracy of Nuclear Medicines, CT Scan, and Ultrasound in Diagnosing Thyroid Disorders. *Current Medical Imaging Formerly Current Medical Imaging Reviews*, [S.L.], v. 16, n. 3, p. 193-198, 2 mar. 2020. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1573405614666180904122912>.

CROCKER, Emma E; MCGRATH, Shaun A ; ROWE, Christopher W. Thyroid disease: Using diagnostic tools effectively. 2021. Formerly Australian Family Physician (AFP). Disponível em: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/january-february/thyroid-disease-using-diagnostic-tools-effectively>. Acesso em: 19 out. 2022.

DENIZ, Muhammed A; TURMAK, Mehmet; HATTAPOĞLU, Salih; AKBUDAK, İbrahim; TAY, Muhyettin. Evaluation of thyroid Zuckerkandl tubercle by computed tomography. *Surgical And Radiologic Anatomy*, [S.L.], v. 44, n. 6, p. 907-912, jun. 2022. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00276-022-02963-2>.

EICK, Geeta N., CEPON-ROBINS, Tara J. ; DEVLIN, Maureen J.; KOWAL, Paul; SUGIYAMA, Larry S ; SNODGRASS, J. Josh . Development and validation of an ELISA for a biomarker of thyroid dysfunction, thyroid peroxidase autoantibodies (TPO-Ab), in dried blood spots. 2020. *Journal of Physiological Anthropology*. Disponível em: <https://jphysiolanthropol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40101-020-00228-8>. Acesso em: 31 out. 2022.

JANOVSKY, Carolina C. P. S; BITTENCOURT, Marcio S; GOULART, Alessandra C.; SANTOS, Itamar S; ALMEIDA-PITITTO, Bianca; LOTUFO, Paulo A.; BENSEÑOR, Isabela M. Prevalence of antithyroperoxidase antibodies in a multiethnic Brazilian population: The ELSA-Brasil Study. 2019. *Arch. endocrinol.metab.(Online)*. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/h7nFkmLKQgXtFwmTCgV5Ttv/?lang=en>. Acesso em: 31 out. 2022.

LEI, Ruixue; YANG, Haijun. Thyroid papillary carcinoma with the ‘snowstorm appearance’: a clinicopathological analysis of three cases. *Journal Of International Medical Research*, [S.L.], v. 50, n. 7, p. 030006052210994, jul. 2022. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/03000605221099465>.

MASO, L. dal; PANATO, C.; PAOLI, A. de; MATTIOLI, V.; SERRAINO, D.; ELISEI, R.; ZOPPINI, G.; GOBITTI, C.; BORSATTI, E. FELICE, E. di. Trends in thyroid function testing, neck ultrasound, thyroid fine needle aspiration, and thyroidectomies in North-eastern Italy. *Journal Of Endocrinological Investigation*, [S.L.], v. 44, n. 8, p. 1679-1688, 18 jan.



2021. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-020-01475-3>

MIYAZAKI, Megumi; OKADA, Yosuke; TORIMOTO, Keiichi; TANAKA, Yoshiya. A Case of Marine-Lenhart Syndrome with Predominance of Plummer Disease. *Journal Of Uoeh*, [S.L.], v. 41, n. 2, p. 165-170, 1 jun. 2019. The University of Occupational and Environmental Health, Japan. <http://dx.doi.org/10.7888/juoeh.41.165>.

ROTONDI, Mario; MOLTENI, Martina; CAPPELLI, Carlo; CROCE, Laura; CAPUTO, Alessandro; GROPELLI, Gloria; LIBOÀ, Federico; GUAZZONI, Valeria; VILLANI, Laura; ZEPPA, Pio. The diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology for thyroid nodules is not affected by coexistent chronic autoimmune thyroiditis: results from a cyto-histological series of patients with indeterminate cytology. *European Journal Of Endocrinology*, [S.L.], v. 185, n. 2, p. 201-208, 1 ago. 2021. Bioscientifica. <http://dx.doi.org/10.1530/eje-21-0094>.

SCHNEIDER, Cláudio; Feller, Martin; Bauer, Douglas C.; Collet, Tinh-Hai; Costa, Bruno R. da; Auer, Reto; Peeters, Robin P; Brown, Suzanne J.; Bremner, Alexandra P. O'Leary, Peter C.; Feddema, Peter ; Leedman, Peter J.; Aujesky, Drahomir; Walsh, John P.; Rodondi, Nicolas. Initial evaluation of thyroid dysfunction - Are simultaneous TSH and ft4 tests necessary? 2018. *PLoS One*. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0196631>. Acesso em: 19 out. 2022.



## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS DO BÓCIO MULTINODULAR

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_004

- Danielle Feitosa de Sousa - <http://lattes.cnpq.br/1851228868184813>  
Nívea Tainá Ramos Bitu - <http://lattes.cnpq.br/0549937224165847>  
Andrea Cecília Rodrigues Tavares Agra - <http://lattes.cnpq.br/9737446851005984>  
Josiene Almeida Freire - <http://lattes.cnpq.br/5759863481252382>  
Williane Albuquerque Araújo - <http://lattes.cnpq.br/1714207646204721>  
Livia Romão Belarmino - <http://lattes.cnpq.br/7121063641777824>  
Fernando Gomes Figueredo - <http://lattes.cnpq.br/0478344615068015>  
Ana Emília Formiga Marques - <http://lattes.cnpq.br/5041426851854678>  
Cintia de Lima Garcia - <http://lattes.cnpq.br/3751153985632945>  
Alice Rodrigues de Oliveira Araruna - <http://lattes.cnpq.br/9129462470573533>

### INTRODUÇÃO

A glândula tireoide consiste em dois lóbulos conectados por um istmo. Localiza-se adiante da traquéia, entre a cartilagem cricóide e a incisura supra esternal. Ela produz dois hormônios que se relacionam, a Tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). Esses hormônios atuam na diferenciação celular durante o desenvolvimento e auxiliam a manter a homeostase termogênica e metabólica no adulto. Os principais distúrbios da tireoide são o hipertireoidismo (produção excessiva de hormônios) e o hipotireoidismo (deficiência hormonal). Além disso, nódulos e várias formas de câncer podem surgir na tireoide (FAUSI et al., 2017)

A doença nodular da tireoide é comum, ocorrendo em cerca de 3 a 7% das pessoas quando avaliadas pelo exame físico. Os nódulos da tireoide podem ser solitários ou múltiplos, funcionantes ou não (FAUSI et al., 2017).

O bócio multinodular de tireoide (BMN) pode se apresentar sob duas formas clinicamente: não tóxico, também chamado de atóxico ou tóxico (BMNT). O BMN é caracterizado por um aumento progressivo da glândula da tireoide de forma nodular. O aumento manifesta-se na ausência de patologia autoimune, maligna ou inflamatória, clinicamente associada a presença de mais de um único nódulo e que se configura tóxico quando há excesso de produção de hormônios tireoidianos, enquanto o atóxico não excede na produção hormonal glandular. Fatores genéticos e ambientais são as principais causas, sendo a mais importante a deficiência do elemento iodo (VILAR, 2016).

O BMNT é uma doença de alta prevalência epidemiológica, acomete principalmente mulheres (6 mulheres: 1 homem), representando a segunda causa mais frequente de hipertireoidismo, atrás apenas da doença de Graves, sendo frequentemente uma complicação tardia da BMN (VILAR, 2016). Encontrada em sua grande maioria em pacientes idosos e com déficits de iodo endógeno (CEBOLA, 2021). Quando um ou os dois lobos tireoidianos crescem em direção que adentra a cavidade torácica, tem-se o chamado bócio mergulhante ou intratorácico (VILAR, 2016).

A sintomatologia de pacientes com BMN podem apresentar disfunção tireoidiana com longo tempo de evolução, sendo a mais frequente o hipertireoidismo instalado de forma insidiosa, encontrado em torno de 10% desses pacientes num prazo de 7 a 12 anos (GRAF, 2004). Além do volume nodular compressivo podem apresentar sintomas como disфонia, disfagia e dispneia. Em pacientes idosos podem sobressair manifestações cardíacas como arritmias e insuficiência cardíaca mais aparentes que as clássicas



manifestações hipertireoidianas (como irritabilidade, insônia, perda de peso, nervosismo, tremores etc.). O hipertireoidismo no BMNT só se prolifera quando a quantidade de folículos autônomos ultrapassa a produção normal dos hormônios da glândula, expressos pela ascensão progressiva dos níveis séricos de T3 e T4 (VILAR,2016).

Os critérios diagnósticos do BMN são baseados na USG tireoidiana (evidenciando dois ou mais nódulos tireoidianos); na cintilografia com Iodo 131 sendo bastante útil para avaliação funcional da doença nodular; a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) úteis para fornecer uma visualização tridimensional da tireoide e com boas indicações para casos de bóciós mergulhantes e melhor avaliação substernal; a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada por US sugere informações mais diretas e específicas da doença, além de evidências laboratoriais de hipertireoidismo e hipertireoidismo subclínico; em caso de um doseamento de TSH reduzido, para distinguir nódulos hiperfuncionantes (nódulos quentes) dos hipofuncionantes (nódulos frios), a cintilografia está indicada. Encontrados nódulos frios, faz-se necessário excluir doença maligna, principalmente se o nódulo apresentar grande volume (GRAF,2004; CEBOLA, 2021).

Por acometer mais a população idosa, a presença de comorbidades associadas pode dificultar o tratamento para o BMNT. A escolha do tratamento se dá pelo controle do estado hipertireóide com fármacos antitireoidianos, seguidos de radioiodoterapia ou cirurgia (MARTINS et al., 2017).

Diante do exposto, esta revisão tem por objetivo analisar as principais manifestações clínicas do bócio multinodular no intuito de esclarecer dúvidas sobre os aspectos relacionados a etiologia, a fisiopatologia, os sinais e os sintomas, o diagnóstico, complicações, possíveis formas de tratamento e prevenção.

## MATERIAIS E MÉTODOS

---

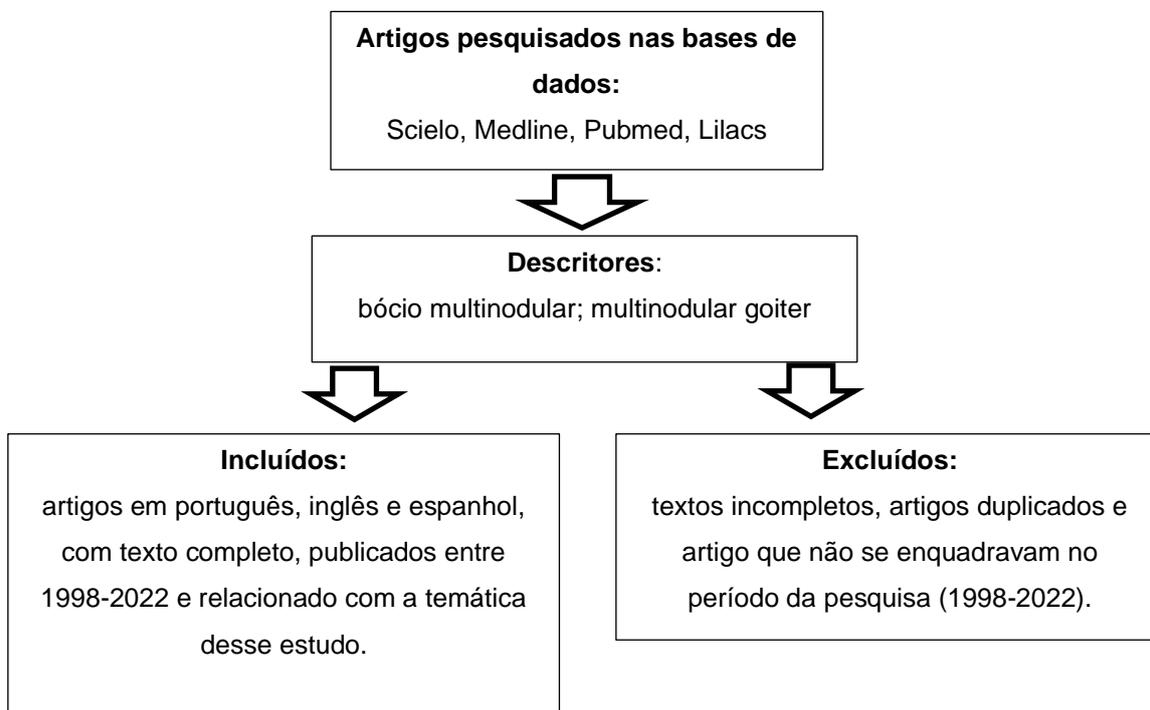
O presente estudo trata-se de uma pesquisa de revisão integrativa de literatura com abordagem de natureza descritiva e exploratória. Utiliza a bibliografia como temática específica, resumindo as informações encontradas de forma crítica.

Os dados foram coletados através do levantamento das produções científicas sobre bócio multinodular, sua etiologia, fisiopatologia, sinais e sintomas, diagnóstico, complicações e possíveis formas de tratamento e prevenção. As bases utilizadas para a coleta de dados foram os bancos de dados Scielo, Lilacs, Medline e Pubmed. A busca bibliográfica foi realizada aplicando-se o recurso booleano “and” e utilizando-se com descritores as palavras “bócio multinodular” e “multinodular goiter”.

Foram encontrados 52 (cinquenta e dois) artigos, dos quais após a leitura restaram apenas 12 (doze) que se adequaram a proposta do estudo. Foram critérios de inclusão para a pesquisa artigos em inglês, português e espanhol, com texto completo, publicados entre 1998-2022 e relacionado com a temática desse estudo. Em contrapartida, foram excluídos da pesquisa textos incompletos, artigos duplicados e artigos que não se enquadravam no período da pesquisa (1998-2022). O fluxograma abaixo, elaborado pelos autores, demonstra como a coleta de dados foi realizada.



Figura 1. Fluxograma de síntese do procedimento metodológico realizado para seleção de artigos.



Fonte: elaborado pelos autores

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### A) ETIOLOGIA E PATOGÊNSE

A formação do bócio multinodular é ocasionada por vários fatores etiológicos, dentre eles os agentes bociogênicos, a heterogeneidade funcional inerente dos nódulos tireóideos, os fatores de crescimento, a disponibilidade de iodo e anormalidades genéticas (MEYER et al., 2009). Os agentes bociogênicos alimentares podem explicar a ocorrência de bócios regionais. A nutrição diária pode conter alimentos potencialmente bloqueadores de síntese hormonal o que ocasiona o aumento do TSH e, portanto, gera condições que induzem o bócio. Essas substâncias bociogênicas encontradas nos alimentos são em sua maioria, flavonoides derivados da degradação de plantas ou madeira (MEDEIROS NETO, G., 1998).

A prevalência do bócio e da doença nodular tireoidiana é inversamente proporcional à ingestão de iodo da população (DELANGÉ et al., 2001). A deficiência crônica de iodo ocasiona o aumento da secreção endógena de TSH (Hormônio Tireotrófico) e, conseqüentemente, estimula o crescimento em todas as células foliculares da tireoide. A heterogeneidade intrínseca das células foliculares implica na resposta amplamente variável ao estímulo, acarretando a formação de nódulos a partir das células com elevado potencial para o crescimento (MEYER et al., 2009).

A carência relativa ou absoluta de iodo não é fator único para o desenvolvimento do bócio isso porque o paciente que apresenta bócio com crescimento progressivo seria aquele



que teria uma incapacidade de aproveitar o iodo, seja pela baixa captação de iodo pela tireoide ou pela excreção aumentada de iodo na urina. Desse modo, existem pessoas que, geneticamente, apresentam melhor capacidade de reter iodo. Assim, quando expostos a carência marginal de iodo (100 µg/dia) alguns desenvolvem bócio e outros não (MEDEIROS NETO, G., 1998).

A presença de BMN em áreas sem carência de iodo sugere uma base molecular e/ou genética para a doença. A identificação molecular do bócio familiar demonstrou a presença de mutações em vários genes que são envolvidos no processo da hormonogênese tireoidiana. A presença de bócio congênito e hipo ou eutireoidismo podem ser explicados pela presença de mutações em genes da tireoperoxidase (TPO), da tiroglobulina (Tg), da pendrina (22-26), do co-transportador de sódio e iodeto (NIS), redução da atividade da NADPH oxidase (enzima responsável pela geração de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), e raramente estão associados às mutações germinativas do receptor do TSH (FIGUEIREDO et al., 2001); (MEYER et al., 2009).

A patogênese do bócio multinodular ainda não está totalmente esclarecida. O TSH e outros fatores de crescimento, como o fator de crescimento epidérmico (EGF) e o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-I) regulam o crescimento das células tireoidianas. A explicação sobre o receptor do TSH e dos seus mecanismos intracelulares através da proteína G e da ligação entre a cascata do AMPc e o sistema efetor intracelular da família do receptor IGF, tem gerado um consenso sobre a participação do TSH na formação do bócio. Porém, o conceito de que o TSH teria um papel principal na regulação do crescimento das células foliculares vem sendo revisado (MEYER et al., 2009).

Estudos demonstram mecanismos dependentes e independentes do TSH e acredita-se que esse hormônio possa ser um elo na complexa rede de transmissão de sinais que modula e controla o crescimento e diferenciação da célula tireoidiana. O TSH está envolvido no controle de funções diferenciadas, incluindo a expressão de genes específicos da tireoide como também na regulação da expressão dos fatores de crescimento e de seus receptores. Pesquisas com cultura de células de bócio multinodular e nódulos autônomos demonstram que a sinalização independente do TSH e dependente de IGF-I e/ou EGF pode ter uma grande relevância na regulação do crescimento de tireócitos humanos. Além da via AMPc/proteína quinase A (PKA), a cascata proteínatirosina-quinase e a via fosfolipase C – proteína quinase C (PKC) estão envolvidas na transdução do sinal que controla o crescimento e a função das células tireoidianas humanas (DERWAHL et al., 1999).

## B) SINAIS E SINTOMAS

A história natural do bócio é caracterizada clinicamente pelo crescimento da tireoide, formação de nódulos e o desenvolvimento de autonomia funcional. O BMN é uma doença de duração longa que pode permanecer estável ou crescer lentamente por anos. No entanto, o crescimento rápido de um ou mais nódulos também é descrito (MEYER et al., 2009). O BMN pode apresentar-se de forma assintomática, síndrome compressiva, hipertireoidismo e como câncer de tireoide. A forma assintomática se apresenta como a maioria dos casos no BMN. Geralmente apresenta-se com perfil tireoidiano normal, portanto, o paciente pode não apresentar nenhuma manifestação metabólica com o bócio (Causa-Soteras et al, 2020).

A maioria dos pacientes apresentam a tireoide aumentada no exame físico e os pacientes costumam procurar atendimento médico devido os sintomas compressivos característicos da Síndrome compressiva, é causada principalmente quando o bócio cresce em direção à entrada torácica superior e pode causar problemas respiratórios como a dispnéia, desconforto no pescoço, mandíbula ou orelha, disfagia e rouquidão. Esses bócios se desenvolvem de forma insidiosa, e são mais frequentes em idosos com bócios de longa evolução. Uma manobra semiológica útil é a extensão dos braços acima da cabeça, fazendo



com que o bócio obstrua o retorno venoso com a compressão das veias jugulares e subclávias, levando à pletora facial e distensão de veias cervicais (Sinal de Pemberton) (GRAF, 2004).

Alguns pacientes podem apresentar um quadro característico de tireotoxicose, mas a gravidade dos sintomas é menor do que na Doença de Graves. O hipertireoidismo pode estar presente em 10% dos casos de BMN, e pode estar associado ao acometimento do aparelho cardiovascular. Dentre os sintomas que podem surgir, encontra-se arritmias, insuficiência cardíaca congestiva, aumento do apetite e insônia (Causa-Soteras et al, 2020). O câncer de tireoide pode aparecer após anos da ocorrência do BMN e a prevalência de carcinoma de tireoide é de aproximadamente 5% nos BMN. o BMN é uma neoplasia benigna da tireoide, sendo composto predominantemente por nódulos clonais. No entanto, a presença de nódulos benignos não protege do surgimento de neoplasias malignas na mesma glândula (FRATES et al., 2006).

### C) DIAGNÓSTICO

A heterogeneidade funcional e morfológica do BMN é avaliada clinicamente através do TSH sérico e dos exames de imagem. A ultrassonografia (US) da tireoide é de fundamental importância na avaliação morfológica dessa doença pois determina o tamanho e as características dos nódulos ou do bócio; a presença de nódulos não-palpáveis e auxilia na punção aspirativa com agulha fina (PAAF). Podem coexistir na mesma glândula nódulos císticos, sólidos e mistos com tamanhos e localizações diferentes. A ultrassonográfica (US) do bócio pode determinar quais são os nódulos que devem ser puncionados. A US de alta resolução distingue de forma clara lesões sólidas de císticas e detecta 5 vezes mais nódulos do que a palpação tireoidiana e 2 vezes mais quando são considerados apenas nódulos maiores que 2cm. (WIEST et al., 1998).

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) fornecem visualização tridimensional da tireoide e são indicadas apenas na investigação subesternal dos bócios mergulhantes, esses exames possibilitam a avaliação planimétrica do volume glandular, especialmente útil em bócios aumentados de forma irregular (JENNINGS, 2001). Dosar o TSH sérico definirá o status tireoidiano. Em pacientes com TSH suprimido, a dosagem sérica do T4 livre e do T3 definirá o grau de hipertireoidismo. O hipertireoidismo subclínico é determinado laboratorialmente com TSH suprimido e níveis normais de T4 e T3. Em pacientes com TSH elevado, a tireoidite de Hashimoto, a deficiência de iodo, o uso de drogas antitireoidianas e os defeitos na síntese hormonal devem ser considerados. A cintilografia da tireoide pode ser útil na avaliação funcional do BMN e é indicada nos pacientes com hipertireoidismo. A captação do radionuclídeo pode ser heterogênea com áreas normocaptantes, hipo ou hipercaptantes espalhadas pelo parênquima glandular. Os nódulos com elevados níveis de captação quase nunca são malignos e geralmente, não necessitam de avaliação adicional (GRAF, 2004).

### D) COMPLICAÇÕES

A tempestade da tireoide ocorre quando os hormônios da tireoide são liberados causando um estado hiperadrenérgico, resultando em efeitos cardio-respiratórios potencialmente fatais. A causa mais comum de tempestade de tireoide é a tireoxipse secundária à doença de Graves. Alternativamente, a tireoidite subaguda (SAT) é geralmente uma condição auto-limitada que consiste em inflamação dolorosa da glândula tireoide, frequentemente associada à doença viral (NEWMAN, K. et al., 2022).



## E) TRATAMENTO

Nos casos de bócio nodular ou multinodular tóxico a terapia deve ser a ablativa. Esta terapia pode ser realizada de três formas: cirurgia, radioiodoterapia ou através de injeção percutânea de etanol (MAIA, A. et al, 2013).

Se o paciente exibir um bócio multinodular, que, além de hiperfuncionante levando à quadro de tirotoxicose, também está levando à sintomas e sinais de compressão, a conduta mais indicada é a ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente não é difícil e levará a uma normalização do tecido adjacente que estava inibido. Como estes pacientes estão em tirotoxicose é necessário a preparação prévia com anti-tiroideanos e agentes beta-adrenérgicos. O uso de iodo inorgânico por 7 dias antes (TAMBASCIA, M. A., 1998).

O tratamento com radioiodo (I131) é ativo tanto quanto a cirurgia. Como não existem aqui os riscos anestésico e cirúrgicos, alguns serviços consideram esta a melhor opção de terapia ablativa definitiva. Pacientes com nódulos grandes ou múltiplos necessitam de altas doses de I131, o que nos leva à preocupação do efeito da radiação no tecido extra-nodular. Embora passível de aumentar a ocorrência de carcinoma de tiróide na área adjacente, este efeito não é encontrado na clínica e na literatura (TAMBASCIA, M. A., 1998).

Como regra, geralmente os pacientes mais jovens e os com nódulos maiores são encaminhados à cirurgia e os mais idosos e com nódulos menores são indicados à terapia ablativa com radioiodo (MEDEIROS NETO, G., 1998).

Se o paciente apresentar bócio multinodular, hipercaptante, porém sem quadro clínico de tirotoxicose e sem sinais compressivos, a melhor opção é a expectante, pois nem todos os casos irão evoluir para a toxicidade. Se o paciente for idoso e com nódulos maiores que 3 cm a probabilidade de tirotoxicose futura é maior, assim uma conduta com radioiodoterapia ou mesmo cirúrgica deve ser considerada (MAIA, A. et al, 2013).

Após a terapia ablativa estes pacientes devem ser avaliados periodicamente, no sentido de se diagnosticar um nódulo não hiperfuncionante que adquire autonomia e, portanto, recidiva do hipertiroidismo ou mesmo hipotiroidismo tardio. Recomenda-se avaliações com TSH e níveis dos hormônios tiroideanos anualmente (MEDEIROS NETO, G., 1998).

Nos últimos 5 anos, na Europa, houve uma revitalização do tratamento de bócio multinodular com radioiodo. Doses muito altas, de 100 a 200 mCi, podem ser utilizadas no bócio intratorácico. Uma parcela muito grande desses pacientes é constituída por idosos (>60 anos) e como já foi dito a cirurgia pode ser de grande risco. Muitas vezes não se consegue ter ponto de clivagem para retirar o tumor e podemos afirmar que se trata de operação de razoável porte (MEDEIROS NETO, G., 1998).

## CONCLUSÃO

Os nódulos tireoidianos são frequentemente observados na prática clínica. Seja qual for a causa, é fundamental um acompanhamento quando uma pessoa é diagnosticada com bócio multinodular. Há diversas possibilidades de tratamento para essa patologia. Há predileção pela cirurgia se houver sintomas compressivos, o bócio for muito grande ou mergulhante. A opção de qual caminho a seguir deve ser discutido pelo médico e paciente para que juntos encontrem o tratamento mais eficiente.



## REFERÊNCIAS

CAUSA-SOTERAS et al. **Bocio multinodular gigante. Revisión de la literatura a propósito de un caso**. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1123221>. Acesso em: 3 out. 2022.

CEBOLA, J. S. **Hipertireoidismo**. Disponível em: <[http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2182-51732021000100036&lang=pt](http://www.scielo.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732021000100036&lang=pt)>. Acesso em: 20 ago. 2022.

DELANGE et al. **Iodine deficiency in the world: where do we stand at the turn of the century?** Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11396702/>>. Acesso em: 3 out. 2022.

DERWAHL et al. **Thyrotropin may not be the dominant growth factor in benign and malignant thyroid tumors**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10084556/>>. Acesso em: 5 out. 2022.

FAUSI, A. S. et al. **Medicina Interna de Harrison**. 19ª edição. São Paulo: Artmed, 2017.

FIGUEREDO et al. **Goiter and hypothyroidism in two siblings due to impaired Ca(+2)/NAD(P)H-dependent H(2)O(2)-generating activity**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11600551/>>. Acesso em: 5 out. 2022.

FRATES MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES et al. **Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16835280/>>. Acesso em: 5 out. 2022.

GRAF, H. **Doença nodular de tireoide**. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/abem/a/KdPgr6xPQsbhvRFvXC9SmHP/?lang=pt#>>. Acesso em: 20 ago. 2022.

JENNINGS, A. **Evaluation of substernal goiters using computed tomography and MR imaging**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11444168/>>. Acesso em: 5 out. 2022.

MAIA, A. et al. **Consenso brasileiro para o diagnóstico e tratamento do hipertireoidismo: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000300006>>. Acesso em: 11 out. 2022

MARTINS, M. de A. et al. **Manual do residente de clínica médica**. 2ª edição. São Paulo: Manole. 2017.

MEDEIROS NETO, G. **Bócio multinodular**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27301998000400008>>. Acesso em: 11 Out 2022.

MEYER et al. **ASPECTOS PATOGÊNICOS E CLÍNICOS DO BÓCIO MULTINODULAR**. Disponível em: <<https://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/9919/6930>>. Acesso em: 3 out. 2022.



NEWMAN, K. et al. **A Case of Thyroid storm caused by Thyroiditis**. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36196952/>. Acesso em: 10 out. 2022.

TAMBASCIA, M. A. **Bócio multinodular tóxico: aspectos clínicos e conduta**. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-27301998000400007>>. Acesso em: 11 out. 2022.

VILAR, L. **Endocrinologia Clínica**. 6ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

WIEST PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, et al. **Thyroid palpation vs. high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules**. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9697951/>>. Acesso em: 5 out. 2022.



## CORRELAÇÃO ENTRE A TIREOIDITE DE HASHIMOTO E O CONSUMO DE SAL IODADO

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_005

Ana Gabriela Amorim S. Lóssio  
Alexandra Cruz Pereira de Sá  
Cinthia Silva Callou  
David Benevides Alves  
Francisca Vivia Teixeira Costa  
João Hyvis Ferreira de Lucena  
Jociene Silva Oliveira  
Ana Emília Formiga Marques  
Fernando Gomes Fiqueredo  
Alice Rodrigues de Oliveira Araruna  
Cintia de Lima Garcia

### RESUMO

O hipotireoidismo, atualmente é considerado um dos extremos da classificação da doença autoimune da tireoide. O presente artigo objetivou correlacionar a tireoidite de Hashimoto e o consumo de sal iodado. Esse estudo trata-se de uma revisão de artigos científicos publicados. Verificou-se, expor os conhecimentos atuais que ligam a tireoidite de Hashimoto com o consumo de sal, que permita correlacionar os benefícios e malefícios comuns às duas condições, uma vez que o iodo é um elemento químico essencial para os hormônios da tireoide. Por fim, chegamos à conclusão que existem evidências científicas que sugerem que o consumo elevado de iodo pode está relacionado com a tireoide de Hashimoto.

**Descritores:** Tireoidite Autoimune. Hipotireoidismo. Doença Hashimoto. Sal iodado.

### INTRODUÇÃO

A tireoide é a primeira glândula endócrina a aparecer durante o desenvolvimento embrionário. Ela começa a se desenvolver aproximadamente 24 dias após a fertilização a partir de um espessamento endodérmico mediano no assoalho da faringe primitiva, em posição imediatamente caudal ao futuro local do brotamento lingual mediano. Esse espessamento logo forma uma proliferação em direção inferior conhecida como divertículo tireóideo. O divertículo tireóideo cresce rapidamente e divide-se em dois lobos. Os lobos direito e esquerdo são ligados por um istmo que repousa na face anterior dos segundo e terceiro anéis traqueais. Pela sétima semana, a glândula tireoide, em geral, já atingiu sua posição final na porção inferior do pescoço (KUHNERT, 2013).

O hormônio estimulador da tireoide (TSH) estimula a síntese e a secreção dos dois hormônios tireoidianos, tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), ambos produzidos pela glândula tireoide (TORTORA, 2010). De acordo com o Ministério da Saúde, 2017, os hormônios produzidos pela tireoide regulam o funcionamento de vários órgãos, atuando no crescimento físico, neurológico e na manutenção do fluxo normal de energia (metabolismo basal, principalmente na manutenção do calor do corpo).

Neste contexto, a tireoidite de Hashimoto é uma das tireoidites mais frequentes, sendo uma doença autoimune específica do órgão, classicamente caracterizada pela



produção de anticorpos anti-tireóideos que bloqueiam a síntese de hormônios tireóideos conduzindo ao hipotireoidismo. A sua incidência anual estimada é de 0,3 - 1,5 casos por cada 1 000 pessoas e constitui a causa mais comum de bócio e hipotireoidismo em países em que a alimentação fornece um aporte de iodo suficiente. Ocorre com prevalência superior no sexo feminino, com uma relação sexo feminino/ masculino na ordem dos 8 - 9:1 (MORAIS *et al.*, 2016).

O hipotireoidismo autoimune, descrito em 1912 por Hashimoto, atualmente é considerado um dos extremos da classificação da doença autoimune da tireoide. Caracteriza-se por vários graus de disfunção tireoidiana, anticorpos circulantes contra antígenos tireoidianos e infiltração da glândula por células mononucleares e fibrose. A patogênese do hipotireoidismo autoimune é bastante complexa e muito ainda há para ser compreendido (SOARES *et al.*, 2001).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia-SBEM (2018), existem fatores genéticos, já que há uma herança de predisposição ao desenvolvimento de doenças autoimunes, mas esse desenvolvimento acontece devido a elementos que estão no meio ambiente e fazem parte de nossas vidas. Um desses elementos – e que é considerado um dos principais desencadeadores das doenças autoimunes – é o iodo. Encontrado no sal de cozinha e em produtos manufaturados (alimentos enlatados, embutidos, relacionados ao mar como algas, peixes, mariscos e comidas japoneses, salgadinhos, sopas pré-preparadas e até mesmo no pão), o excesso de iodo pode culminar em lesões nas células tireoidianas.

O objetivo deste trabalho é expor os conhecimentos atuais que ligam a tireoidite de Hashimoto com o consumo de sal iodado, realizando uma revisão integrativa da literatura que permita correlacionar os benefícios e malefícios comuns às duas condições.

## METODOLOGIA

O presente artigo de revisão de literatura utilizou como base bibliográfica artigos científicos. Para sumarizar a correlação entre a tireoide de hashimoto e o consumo de sal iodado, buscou-se implementar sites de buscas como BVS e PUBMED que apresentassem dados para solidificar o presente trabalho.

Os termos empregados para a pesquisa desse estudo foram conseguidos através do DeCS, Descritores em Ciências da Saúde. Para a busca dos artigos e demais documentos foram usados os seguintes descritores na língua portuguesa: “Tireoidite Autoimune”, “Autoimmune Thyroiditis”, “Tioiditis autoimune”, “hipotireoidismo”, “hipothyroidism”, “hipotireoidismo”, “doença Hashimoto”, “Hashimoto disease”, “enfermedad de hashimoto”, “sal iodado”, “iodized salt” e “sal yodada”.

Os dados foram selecionados de acordo com o grau de pertinência ao projeto dessa revisão e serviram como base para os resultados e discussões. Os critérios de inclusão foram artigos científicos em português, inglês e espanhol, encontrados em banco de dados como Medline, Pubmed que foram publicados entre 2004 e julho de 2022, que retratam sobre a tireóide, a tireoidite de hashimoto, doença autoimune que a acomete e o sal iodado como fator permissível para que o indivíduo desenvolva a doença. Os critérios de exclusão foram: artigos em comum nas bases de dados, artigos de revisões sistemáticas, integrativas ou plataformas das quais não tivessem acesso disponível e estudos que não reunissem o tema apresentado.

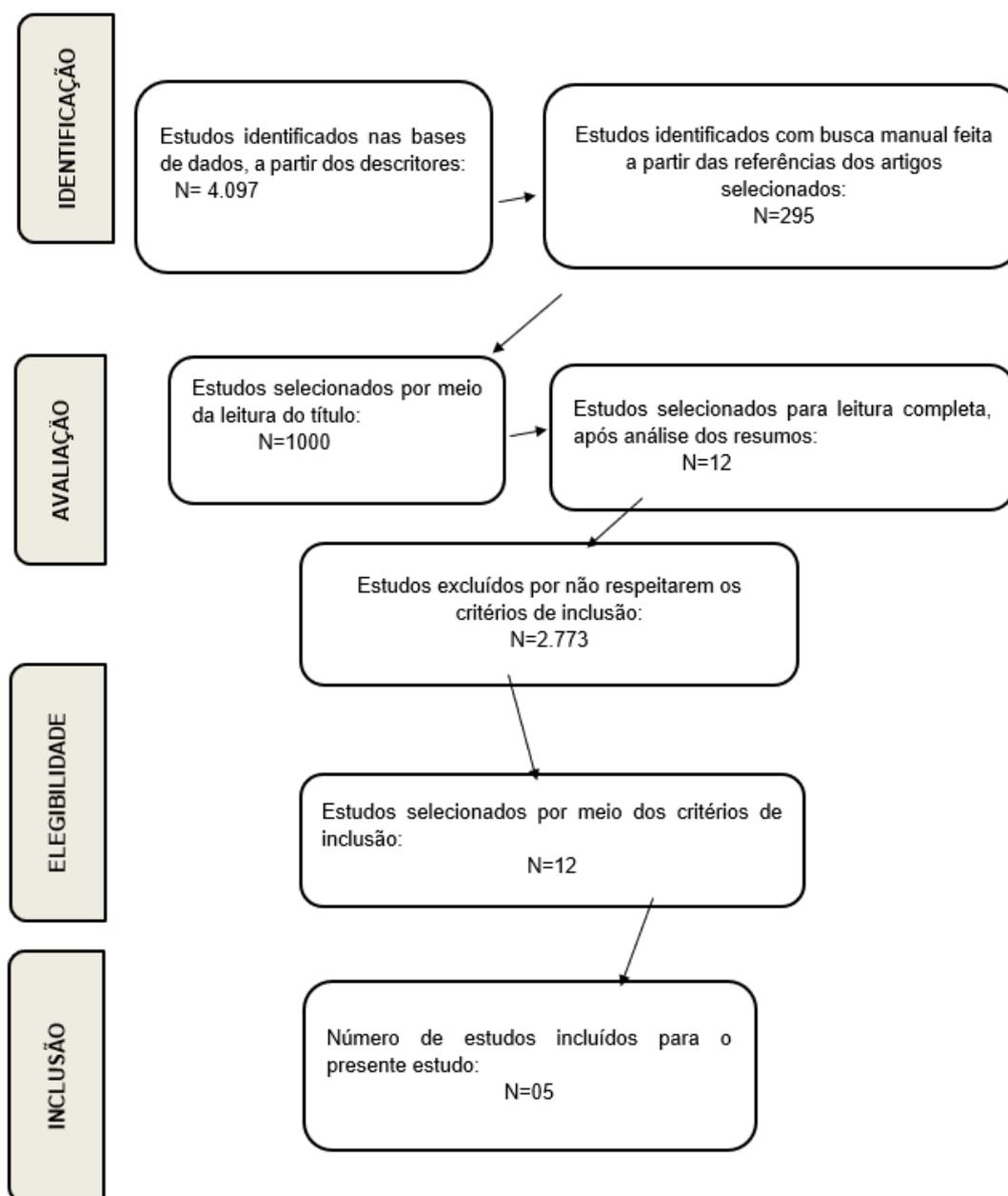
Primordialmente, procedeu-se à leitura dos títulos e resumos dos artigos para a seleção das publicações ao critério de inclusão. Logo após, em mais uma etapa, realizou-se a análise completa e criteriosa dos estudos selecionados para compor a pesquisa realizada até setembro de 2022.



## Resultados

Na base de dados Medline foram encontrados 3.012 artigos a partir dos seguintes filtros: tireoidite autoimune; tireoidite iodo ;hipotireoidismo ;doença Hashimoto e na base Pubmed foram encontrados 1.895, após as buscas pelos estudos, foram encontrados 12 artigos na Medline e 8 Pubmed, depois da análise criteriosa foi realizada uma leitura prévia dos resumos dos artigos e aplicados os critérios de inclusão e exclusão. Os critérios de inclusão foram os artigos relacionados com abordagem sobre o tema em questão: tireoidite de Hashimoto e consumo do sal iodado, já, os critérios de exclusão foram todos os artigos que não tinham uma correlação com o tema proposto. Restando-nos uma amostra de 05 artigos, dos quais 02 foram de base Medline e 3 da Pubmed que se enquadravam nos critérios de avaliação pré-estabelecido, conforme pode ser visto no fluxograma abaixo (figura01):

FIGURA 01: Fluxograma do processo de seleção dos artigos



Fonte: AUTORES, 2022



## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Observa-se que o iodo na fisiologia da tireóide constitui um significativo componente na síntese dos hormônios T3 e T4, especialmente pela interação com o sódio no processo de regulação da concentração nas células foliculares da tireóide, Liontiris e Mazokopakis (2017),

A tireoidite de Hashimoto (HT) é uma doença autoimune comum da tireoide. Nos últimos anos, evidências crescentes têm comprovado que a incidência de TH está associada à ingestão excessiva de iodo pelo organismo, Jiameng Liu (2019).

De acordo com Liontiris e Mazokopakis (2017), o aumento na ingestão de iodo pode estar associado ao aumento da prevalência de doenças autoimunes da tireóide, em razão do apoptose das células foliculares tireoidianas decorrente da inibição da atividade autofágica. Neste contexto, infere-se que a ingestão excessiva de iodo pode desencadear a autoimunidade da tireoide.

Segundo Luo et al. (2014), o excesso de iodo pode contribuir para o desenvolvimento de doença autoimune da tireoide induzindo dano oxidativo no tecido tireoidiano, estimulando respostas linfocitárias na tireoide e afetando a autoantigenicidade da tireoglobulina.

Ainda Segundo Luo et al. (2014), considerando que o excesso de espécies reativas de oxigênio produzidas durante a captura, oxidação e organização do excesso de iodo nas células da tireoide, possui potencial de estresse oxidativo que podem estimular as células da tireoide a produzir e secretar citocinas e quimiocinas, recrutando linfócitos e autoantígenos, como a tireoglobulina. Assim, o excesso de iodo pode alterar a conformação da molécula de tireoglobulina, podendo desencadear à intolerância patológica aos autoantígenos da tireoide e ao desenvolvimento de tireoidite.

De acordo com (MEDEIROS-NETO, 2009), até o ano de 1956 o sal iodado não estava disponível para toda a população brasileira, em 1974, o teor de iodo no sal comestível humano foi regulamentado em 10 mg de iodo a cada 1kg de sal e em 1995, o Ministério da Saúde determinou que todo sal comestível deveria ser iodado na concentração de 40 a 60 mg de iodo a cada 1kg de sal.

No período de 1998 a 2003 foram realizados estudos acerca da excreção urinária de iodo correlacionado ao teor de iodo no sal, observou-se que nesse intervalo de superexposição houve a alta prevalência de TH e de hipertireoidismo induzido por iodo (MEDEIROS-NETO, 2009).

Em 2013, o Comitê da Academia da ANVISA aprovou uma faixa de iodo em sal de 15mg a 45mg a cada 1kg de sal (ANVISA, 2013). Seguindo a perspectiva dos autores destacados neste trabalho, analisa-se este aumento da concentração de iodo como um possível fator contributivo para o aumento da prevalência de tireoidite autoimune.

## CONCLUSÃO

Dentre os estudos analisados, chegamos a conclusão que existem evidências científicas que sugerem que o consumo elevado de iodo pode está relacionado com a tireoide de Hashimoto. Ultrapassar essa ingestão de sal é de extrema facilidade devido ao nosso consumo diário, além de alimentos que também possuem iodo e medicamentos que tenham essa composição. É importante o controle na ingestão desse mineral, bem como associar a exames regulares para averiguar o correto funcionamento da glândula tireoide e possíveis patologias associadas. Neste contexto, o iodo deve ser consumido de acordo com



as recomendações estabelecidas, de modo a prevenir distúrbios relacionados a sua deficiência bem como ao seu excesso.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Publicada a norma sobre iodação do sal para consumo humano.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/programas-nacionais-de-monitoramento-de-alimentos/iodacao-do-sal-para-consumo-humano>. Acesso em: 09 outubro de 2022.

BOASQUEVISQUE, Paulo César Ribeiro *et al.* **Correlação entre níveis de iodo na urina e alterações anatomopatológicas em tireoide.** *Arq Bras Endocrinol Metab*, Espírito Santo, p. 727-732, 06 jan. 2014. Acesso em 25 de outubro de 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Conheça a importância do consumo moderado de sal iodado** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-que-ro-me-alimentar-melhor/noticias/2017/conheca-a-importancia-do-consumo-moderado-de-sal-iodado> Acesso em 22 de agosto de 2022.

COUTO, André *et al.* **Bócio endêmico e estado de deficiência de iodo entre crianças em idade escolar da Guiné-Bissau.** *Revista Européia de Nutrição Clínica*, 28 dez. 2017. Acesso em 20 de outubro de 2022.

DUARTE, Glaucia C. *et al.* Avaliação ultra-sonográfica da tireóide e determinação da iodúria em escolares de diferentes regiões do Estado de São Paulo. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v. 48, p. 842-848, 06 dez. 2004. Acesso em 25 de outubro de 2022. DOI: 10.1967/s002449910507. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28315909>. Acesso em: 10 outubro 2022.

IKOMI, Chijioke *et al.* **Hypothyroidism and Iodine Deficiency in Children on Chronic Parenteral Nutrition.** *Pediatrics*, [S.L.], v. 141, n. 4, p. 2-6, 1 abr. 2018. American Academy of Pediatrics (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2017-3046>. Acesso em 15 de outubro de 2022.

KUHNERT, Lia Rafaella Ballard. **TIREOIDITE DE HASHIMOTO, ASPECTOS FUNDAMENTAIS E IMPORTÂNCIA DA DIFERENCIAÇÃO DE MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ESPÉCIES IMUNOLÓGICAS E HORMONAIS.** 2013. 39 f. TCC (Graduação) - Curso de Biomedicina, Universidade Federal Fluminense, Niteroi, 2013. Acesso em 20 de agosto de 2022.

LIONTIRIS, M. I.; MAZOKOPAKIS, E. E. **A concise review of Hashimoto thyroiditis (HT) and the importance of iodine, selenium, vitamin D and gluten on the autoimmunity and dietary management of HT patients.** Points that need more investigation. *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 51-56, 2017.

LIU, J *et al.* **Excessive Iodine Promotes Pyroptosis of Thyroid Follicular Epithelial Cells in Hashimoto's Thyroiditis Through the ROS-NF- $\kappa$ B-NLRP3 Pathway.** *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 20;10:778. doi: 10.3389/fendo.2019.00778. PMID: 31824415; PMCID: PMC6880659. Acesso em 15 de outubro de 2022.



LUO, Y.; KAWASHIMA, A.; ISHIDO, Y.; YOSHIHARA, A.; ODA, K.; HIROI, N.; ITO, T.; ISHII, N.; SUZUKI, K. **Iodine excess as an environmental risk factor for autoimmune thyroid disease.** International Journal of Molecular Sciences, [s. l.], v. 15, n. 7, p. 12895-12912, 2014. DOI: 10.3390/ijms150712895. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25050783>. Acesso em: 10 outubro 2022.

MEDEIROS-NETO, Geraldo. Iodine **nutrition in Brazil: where do we stand?**. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia, São Paulo, v. 53, n. 4, p. 470-474, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27302009000400014>. Disponível em: [https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302009000400014&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-27302009000400014&script=sci_arttext). Acesso em: 12 outubro 2022.

MORAIS, Ana; RESENDE, Marta; PEREIRA, José. **Tireoidite de Hashimoto e Doença Periodontal: Uma Revisão Narrativa Acta Med Port 2016 Oct;29(10):651-657** <http://dx.doi.org/10.20344/amp.6704> Acesso em 21 de agosto de 2022.

SOARES, Débora V.; VAISMAN, Mário. Imunopatogenia da tireoidite de Hashimoto. **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, São Paulo, p. 155-164, 2001. Acesso em 20 de agosto de 2022.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA. **Tireoidite.** < <https://www.tireoide.org.br/tireoidite-de-hashimoto/> > Acesso em 20 de agosto de 2022.

TORTORA, Gerard J. **Princípios de anatomia e fisiologia** / Gerard J. Tortora, Bryan Derrickson; [revisão técnica Marco Aurélio Fonseca Passos, Patrícia Cristina Lisboa da Silva; tradução Alexandre Lins WemeckJ.- Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.



# HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO NA PRIMEIRA INFÂNCIA E CONSEQUÊNCIAS PARA A VIDA ADULTA

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_006

Thiago Tavares Benício de Alencar Mendes-: <http://lattes.cnpq.br/4407479982339212>  
Emmanuel Vieira Carvalho Lima- <http://lattes.cnpq.br/1212461293916445>  
João Vitor Barreto Uchôa- <http://lattes.cnpq.br/6514570987540955>  
Francisco Savio de Noronha- <http://lattes.cnpq.br/6514570987540955>  
Italo Renan Soares Cruz- : <http://lattes.cnpq.br/4113835119146278>  
Leonardo Paulo Leite de Oliveira- <http://lattes.cnpq.br/6292136907035539>  
Otávio Moraes Tavares- <https://lattes.cnpq.br/86246960413797267>  
Fernando Gomes Figueredo, <http://lattes.cnpq.br/0478344615068015>  
Ana Emília Formiga Marques, <http://lattes.cnpq.br/5041426851854678>  
Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin, <http://lattes.cnpq.br/3630330074974294>  
Francisco Antonio Vieira Dos Santos, <http://lattes.cnpq.br/0418241318984605>

## RESUMO

O hipotireoidismo congênito é uma doença endócrina que ocorre na glândula tireoide e que pode levar a consequências indesejadas devido a deficiência hormonal de T3 e T4 se não for detectada precocemente, como no caso da disgenesia e disormonogênese. Essa doença acomete 1:2000 a 1:4000 nascidos vivos no mundo e, dentre eles, possuem uma quantidade relativa de pessoas com problemas adversos, em outros órgãos ou sistemas, que podem ser em decorrência ou influência dessa disfunção tireoidiana. Os sintomas em pacientes não tratados consistem em uma diversidade de disfunções sistêmicas, por exemplo, bradicardia, hipotonia muscular, deficiência no desenvolvimento ósseo, anemia, déficits neurológicos, dentre outros. Nesse sentido, é importante que sejam realizados diagnósticos precoces para iniciar, o quanto antes, o tratamento com reposição de levotiroxina. Para isso, existe a triagem neonatal que demonstra alta eficiência na detecção em recém-nascidos, podendo tratar com antecedência e evitando o desenvolvimento dos demais sintomas, demonstrando que se toda ou, quase toda a população realizasse o teste do pezinho, haveriam diagnósticos mais precoce e, conseqüentemente, haveria um melhor prognóstico para todos aqueles afetados. Logo, é muito importante um melhor entendimento da população a respeito das características, desenvolvimento, detecção e manejo do hipotireoidismo congênito.

## INTRODUÇÃO:

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é uma doença endócrina que afeta neonatos e é considerada uma emergência médica. A alteração se apresenta como uma disfunção da glândula tireoide, sendo esta responsável pela produção de hormônios que afetam diretamente o metabolismo humano e, quando se encontram reduzidos, podem afetar de forma drástica as reações no metabolismo do recém-nascido. É considerada a principal enfermidade causadora de retardo mental, afetando entre 1:2000 a 1:5000 dos nascidos vivos na Europa e em países como o Japão e os Estados Unidos. A detecção precoce do HC pode evitar as formas mais graves da doença, bem como suas consequências, que, em estados avançados, podem levar ao retardo mental irreversível (NAZARI et al., 2021).



A sintomatologia do HC é ampla e depende de fatores como a intensidade da deficiência na produção dos hormônios tireoidianos e o metabolismo do neonato. Entre os principais sintomas, podem ser destacados: aumento anormal na circunferência da cabeça, fontanelas aumentadas, macroglossia, alterações na alimentação, presença de mixedema, constipação, atraso no ganho de peso, letargia, alterações do sono, hipotermia, hipotonia, choro rouco, xerodermia, icterícia prolongada com hiperbilirrubinemia, face grosseira e hérnia umbilical (RUSSEL, 2020).

O conhecimento acerca da vasta gama de exames e de testes relacionados com a patologia é necessário para que haja uma boa triagem e o monitoramento do *status* da doença, abrangendo os estágios etários e suas particularidades. Para o neonato, a investigação começa desde a triagem neonatal, com a análise clínica do paciente, da progenitora e com o Teste de Guthrie, que complementa a avaliação com verificação da dosagem dos hormônios tireoidianos. Além disso, podem ser solicitados exames complementares como Ultrassonografia, Ressonância Magnética e Cintilografia da Tireóide (MARR et al., 2021).

É necessário que a detecção da doença ocorra de forma precoce, garantindo um maior suporte para que a intervenção seja efetiva, com o objetivo de proporcionar um prognóstico mais favorável para que o neonato não desenvolva as consequências mais graves relacionadas ao Hipotireoidismo Congênito. Além disso, é de extrema importância que, durante a triagem, haja a notificação dos casos positivos, a fim de que os dados epidemiológicos sejam atualizados para que políticas de saúde sejam realizadas de forma direcionada para cada região (BAJPAI, 2021).

Um acompanhamento clínico-laboratorial individualizado é de grande importância para haver a manutenção dos níveis dos hormônios tireoidianos em taxas adequadas para o desenvolvimento físico e mental do neonato e da criança, assim como a manutenção no adulto, enquadrando o caso aos parâmetros estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e, com isso, reduzindo possíveis consequências geradas por um tratamento ineficaz (NAAFS et al., 2021).

O tratamento do HC como um todo, variando desde os casos diagnosticados na maternidade até os que culminaram em um desfecho de maior impacto, com os diversos comprometimentos de origem neurológica e cognitiva, tem como base a reposição do hormônio tireoidiano (levo-tiroxina L14), que é encontrado no medicamento Levotiroxina (LT4), que é feito em geral com o uso de comprimidos diários que tendem a ser diminuídos com o avanço da idade e a melhora do prognóstico do paciente (LAUFFER, P. et al., 2021).

O presente artigo tem como objetivo discutir acerca do Hipotireoidismo Congênito, abordando a sintomatologia, o diagnóstico e o tratamento, assim como os impactos gerados na primeira infância e as consequências que este indivíduo, ao se tornar adulto, poderá desenvolver caso o tratamento não seja estabelecido no tempo e da forma adequada.

## **METODOLOGIA:**

Para esta revisão integrativa de literatura, foram realizadas pesquisas com base em artigos selecionados, em que se destacou a abrangência em diversas frentes sobre o Hipotireoidismo Congênito.

A busca bibliográfica foi feita por meio da base de dados MEDLINE em 14 de setembro de 2022, utilizando-se o descritor “Hipotireoidismo Congênito”, restringindo a pesquisa pelos seguintes aspectos: complicações, tratamentos farmacológicos, etiologia, mortalidade, patologia, fisiopatologia, diagnóstico, epidemiologia, genética, prevenção e controle. Foram selecionados artigos a partir do dia 1 de janeiro de 2017 até o dia 14 de setembro de 2022, pertinentes às exigências.

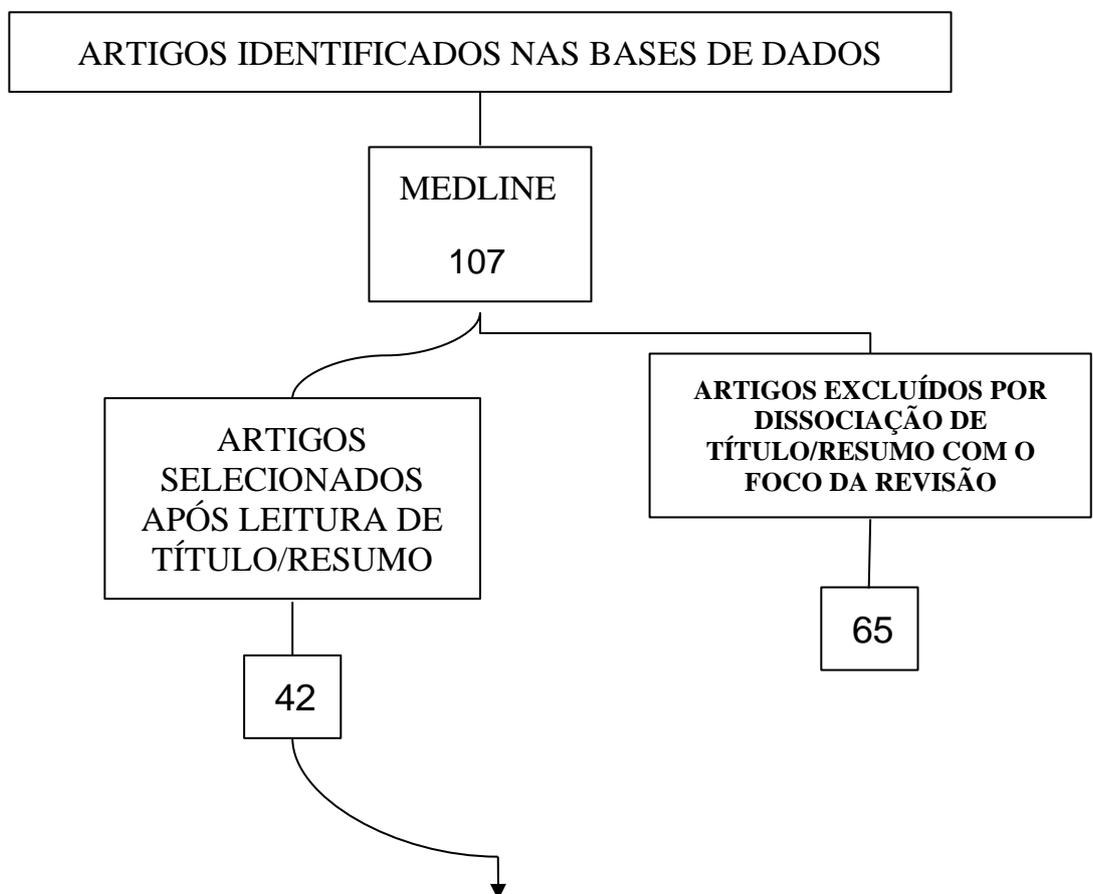


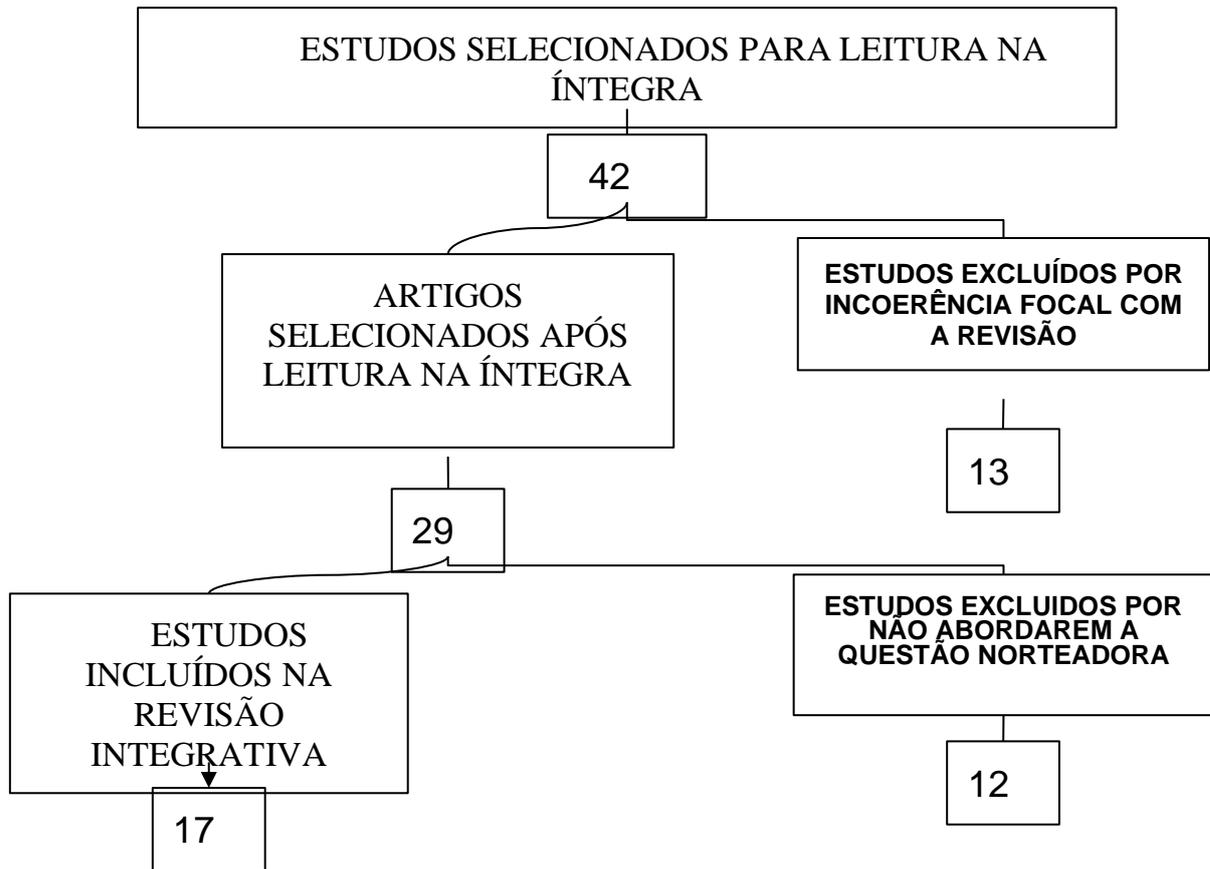
Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos em inglês, português e espanhol, que obedecessem o recorte temporal, enquadrando-se nos assuntos principais “hipotireoidismo congênito” e “triagem neonatal” e nas seguintes delimitações de estudo: estudo diagnóstico, estudo prognóstico e estudo de etiologia, com disponibilidade de texto completo em suporte digital.

Os critérios de exclusão foram: artigos de plataformas pagas, monografias, dissertações, teses, capítulos de teses, anais de congressos ou conferências, relatórios técnicos e científicos.

## RESULTADOS:

Seguindo esses critérios, foram encontrados um total de 107 artigos, dos quais 42 foram escolhidos, após análise, com base em título/resumo coerentes com a discussão. Desses, seguidamente à leitura com texto completo, foram selecionados 29, sendo excluídos 12 por não abordarem a questão norteadora, incluindo-se 17 na revisão integrativa.





A seguir, realizou-se uma breve descrição de cada artigo escolhido e incluído na revisão integrativa, evidenciando pontos a serem destacados dos mesmos, tais como: Título, Autor/ano, Tipo, Objetivo, Resultados Encontrados.



Título do Estudo	Autor/Ano	Objetivo	Resultados
Crescimento e desenvolvimento físico e mental em crianças com hipotireoidismo congênito: um estudo caso-controle.	Nazari et al., 2021	Comparar o desenvolvimento físico e mental de crianças com HC permanente ou transitório com crianças saudáveis	Não houve diferenças significativas observadas na média do QI verbal ( $P=0,77$ ) não verbal ( $p=0,81$ ) e geral ( $P=0,66$ ) entre crianças com HC e saudáveis. Além disso, não houve diferença significativa entre a média das faixas do teste ASQ, aos 12 meses e 42 meses ( $P<0,05$ ). Concluindo que o desenvolvimento físico e mental de crianças com HC permanente ou transitório não tem grande diferenciação em relação a crianças saudáveis.
Diagnóstico e Tratamento do Hipotireoidismo Congênito Central.	Lauffer et al., 2021	fornece uma atualização sobre a etiologia e prognóstico do HC central e uma abordagem prática para o diagnóstico e tratamento desta condição intrigante.	Com base em dados de programas de NBS baseados em T4 e FT4 que detectam HC central, sua incidência é atualmente estimada em cerca 1:13.000. Aproximadamente 60% das crianças têm HC central como parte da DCC e as demais têm HC Central isolado.
Alto rendimento diagnóstico do sequenciamento direcionado de próxima geração em uma coorte de pacientes com hipotireoidismo congênito devido à disormonogênese.	Athanasia Stoupa et al., 2021	Elucidar a causa molecular em uma coorte bem caracterizada de pacientes com Hipotireoidismo Congênito (HC) e Disormonogênese (DH) usando sequenciamento direcionado de próxima geração (TNGS).	O TNGS com priorização de variantes e avaliação detalhada identificou mutações prováveis causadoras da doença em 10 pacientes (53%). Os defeitos monogênicos mais frequentemente envolviam <i>TG</i> , seguidos por <i>DUOXA2</i> , <i>DUOX2</i> e <i>NIS</i> e eram geralmente homocigotos ou heterocigotos compostos.
Uma análise detalhada dos fatores que influenciam o TSH neonatal: resultados de um programa de triagem de hipotireoidismo congênito de 6 anos	Giulia Di Dalmazi et al., 2020	O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito de fatores maternos e neonatais sobre os níveis de TSH neonatal e oferecer recomendações práticas de triagem.	A maioria dos neonatos apresentou TSH normal e sem indicações clínicas para uma segunda triagem. Uma minoria apresentou TSH elevado no DBS inicial, o que foi confirmado em uma segunda triagem. Os demais neonatos tiveram um TSH inicial normal, mas foram submetidos a um segundo teste de acordo com os protocolos de triagem, e encontraram elevação tardia do TSH. Esses recém-nascidos, considerados altamente suspeitos para HC primário, foram encaminhados ao pediatra para exames confirmatórios e excluídos da análise posterior de fatores que influenciam os níveis de TSH.



<p>Características clínicas e genéticas de crianças holandesas com hipotireoidismo congênito central, detectado precocemente pela triagem neonatal</p>	<p>JC Naafs et al., 2020</p>	<p>Avaliar as características clínicas de pacientes com hipotireoidismo congênito central (HC), detectado no programa holandês de triagem neonatal. Isso incluiu pacientes com HC central isolado, mas a maioria tem múltiplas deficiências hormonais da hipófise (MPHD).</p>	<p>Durante o período de 20 anos, 154 pacientes com HC central foram detectados. Após excluir pacientes falecidos, sindrômicos graves e transitórios, pacientes elegíveis foram incluídos. Sessenta e um pacientes foram hospitalizados antes que os resultados da triagem fossem relatados, mas o HC central foi diagnosticado por motivos clínicos em apenas três deles.</p>
<p>Impacto da redução do nível de corte de TSH para 6 mUI/L na triagem neonatal para hipotireoidismo congênito em Santa Catarina: resultados finais</p>	<p>Marilza Leal Nascimento et al 2020</p>	<p>Avaliar as implicações da alteração do nível de corte de TSH de 10 para 6 mIU/L.</p>	<p>Entre as crianças triadas, 435 foram reconvocadas por apresentarem TSH entre 6 e 10 mUI/L na primeira amostra, 28 permaneceram TSH &gt; 6 mUI/L na segunda amostra. Dentre estes, 11 tiveram diagnóstico final de disormonogênese, dois de tireoide ectópica, dois de hipoplasia de tireoide e um de hipotireoidismo transitório. Dez crianças apresentaram níveis normais de TSH na primeira avaliação médica e duas perderam o seguimento.</p>
<p>Descontinuação do tratamento dentro de 3 anos após o início da levotiroxina entre crianças diagnosticadas com hipotireoidismo congênito.</p>	<p>Kemper et al., 2020</p>	<p>Medir as taxas de imagem da glândula tireoide e a descontinuação de LT4 e para avaliar se a descontinuação foi monitorada com teste de TSH.</p>	<p>263 crianças com seguro privado e 241 crianças inscritas no Medicaid preencheram os critérios de inclusão. Mais crianças com seguro privado do que Medicaid tiveram exames de imagem entre a primeira prescrição preenchida e 180 dias após a última prescrição preenchida (24,3% vs. 12,9%; <math>P = 0,001</math>). Aos 36 meses, 35,7% descontinuaram o LT 4, sem diferença por status de seguro (<math>P = 0,48</math>).</p>



<p>A identificação precoce do hipotireoidismo congênito central resulta em melhores resultados?</p>	<p>Donaldson, Malcolm David Cairns et al., 2021.</p>	<p>Tem como objetivo identificar se houve uma melhora nos resultados do paciente por um diagnóstico precoce.</p>	<p>Os autores descobriram que em 35 crianças com HC central isolado detectado por NBS na Holanda, o QI foi semelhante aos controles de irmãos, enquanto 52 crianças com deficiências hormonais da hipófise anterior tiveram pontuações de QI em média 10 pontos menores do que seus irmãos. A normalização do QI em crianças com HC central isolado detectado por NBS é considerada por Naafs et al. como o efeito provável do diagnóstico e tratamento precoces.</p>
<p>Qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com hipotireoidismo central congênito detectado precocemente.</p>	<p>Naafs, Jolanda C et al., 2021.</p>	<p>Avaliar a QVRS e fadiga em crianças e adultos jovens com HC central, bem como as perspectivas dos pais .</p>	<p>Oitenta e oito pacientes e 52 irmãos participaram, resultando em 98 auto-relatos e 115 relatos de pais . Pacientes isolados com HC central (n=35) e irmãos apresentaram escores semelhantes em todas as subescalas, tanto no autorrelato quanto no relato dos pais . Para pacientes com MPHD (n=53), os escores auto-relatados foram semelhantes aos dos irmãos . Os pais relataram QVRS total e os escores de fadiga foram significativamente mais baixos em pacientes com MPHD em comparação com os irmãos (diferenças médias -10,2 e -9,4 pontos; <math>P &lt; 0,01</math>), assim como os escores de funcionamento físico , funcionamento social e fadiga geral.</p>
<p>Triagem para hipotireoidismo congênito – hora de elevar o nível?</p>	<p>Anurag Bajpai, 2021.</p>	<p>Comparar o padrão de desenvolvimento físico e mental de crianças com Hipotireoidismo Congênito com crianças saudáveis.</p>	<p>Os resultados indicam que não houve diferença significativa entre a média verbal (<math>P=0,77</math>), não-verbal (<math>P=0,81</math>) e geral (<math>P=0,66</math>) no QI em pacientes permanentes, transitórios e indivíduos saudáveis. Além disso, não houve diferença significativa entre a média pontuada no teste ASQ (incluindo comunicação, movimentos delicados e amplos, resolução de problemas e socialização) entre 12 e 42 meses (<math>P &lt; 0,05</math>). De acordo com o teste Bayley, não houve diferença significativa entre os casos (permanentes e transitórios) e controle nas categorias de cognição (<math>P=0,42</math>) e expressão (<math>P=0,38</math>). A diferença foi significativa nas categorias de percepção (<math>P=0,011</math>), movimentos amplos (<math>P=0,03</math>) e delicados (<math>P=0,04</math>).</p>



Hipotireoidismo Congênito Transitório vs Permanente em Ontário, Canadá: Fatores Preditivos e Sistema de Pontuação.	Alexa Marr et al., 2021.	Este trabalho tem como objetivo identificar os preditores do HC transitório (HC-T) e estabelecer uma ferramenta preditiva para sua diferenciação precoce de HC permanente (HC-P).	Dos 469 casos, 360 (76,8%) foram diagnosticados com HC-P. As doses de levotiroxina que predizem HC-T foram inferiores a 3,9 µg/kg aos 6 meses de idade, inferiores a 3,0 µg/kg às idades de 1 e 2 anos e inferiores a 2,5 µg/kg aos 3 anos. Estatísticas descritivas e modelagem logística multivariável demonstraram várias medidas-chave divergentes entre pacientes com HC-T vs HC-P, com estratificação ideal na idade de 1 ano. A imagem da tireoide foi o preditor mais forte ( $P < ,001$ ). Excluindo a imagem, os preditores significativos no primeiro ano de vida incluíram dose/kg de tiroxina ( $P < .001-.002$ ), aumento da tirotrófina (TSH) acima do intervalo de referência durante o tratamento ( $P = .002$ ), triagem de TSH ( $P = 0,03$ ) e história de doença tireoidiana materna ( $P = ,02$ ). Com base no modelo de 1 ano sem imagem, um escore de risco foi desenvolvido para identificar crianças com HC-T que podem se beneficiar de uma tentativa diferente de terapia, para reduzir o excesso de medicalização e custos de saúde.
Hipotireoidismo congênito: diagnóstico e tratamento de pacientes	Mansoor, Sumreena, 2020	Determinar a frequência de pacientes com hipotireoidismo atendidos no hospital terciário de Islamabad no Paquistão durante os últimos 5 anos.	Doze pacientes foram diagnosticados com hipotireoidismo congênito e apesar de visitas regulares para cuidar do peso, altura, desenvolvimento e saúde no geral foram registrados 1 caso de retardamento e 2 casos de atraso no desenvolvimento, concluindo que é necessário mais observações.
Incidência de hipotireoidismo congênito primário e relação entre categorias diagnósticas e malformações associadas	Tuli et al., 2021	Estabelecer a incidência de HC na região italiana do Piemonte e verificar a relação entre os diagnósticos de HC e malformações associadas.	A incidência de HC aumentou para 11.090 no período de 2014-2019. Defeitos de disormonogênese foram encontrados em 55 dos 105 casos. Anomalias extra tireoidianas congênitas foram identificadas em 33 dos 105 recém-nascidos, sendo 17 no sistema cardíaco, 7 no trato urogenital, 5 no trato gastrointestinal e 5 no musculoesquelético.



<p>Triagem neonatal para hipotireoidismo congênito: melhora no seguimento em curto prazo por auditoria e monitoramento</p>	<p>Majid et al., 2020</p>	<p>Avaliar a triagem neonatal de tireoidismo congênito por dosagem de TSH</p>	<p>O limite crítico foi definido como TSH sérico (<math>\geq 20 \mu\text{IU/ml}</math>) após consulta com endocrinologista pediátrico.. Durante o período de auditoria foram realizados 27.407 exames, 0,7% com valor <math>\geq 20 \mu\text{IU/ml}</math>, destes apenas 62% foram relatados ao pediatra geral ou neonatologista. Medidas corretivas foram tomadas e uma nova auditoria foi feita. Durante o período de reauditoria, foram realizados um total de 22.985 testes, 0,6% com valor <math>\geq 20 \mu\text{IU/ml}</math>. Destes, 77% foram encaminhados ao pediatra geral ou neonatologista. O relatório de resultados críticos e o serviço laboratorial de triagem de HC foram aprimorados após a auditoria.</p>
<p>Componentes endócrinos da triagem neonatal</p>	<p>Russel M., 2020</p>	<p>Avaliar os métodos diagnósticos utilizados para hipotireoidismo congênito e hiperplasia adrenal congênita. Levando em conta possíveis alterações nos resultados.</p>	<p>O processo de triagem de recém-nascidos para doenças congênitas é importante para a detecção precoce e tratamento de múltiplas condições médicas, como o Hipotireoidismo Congênito. O tratamento precoce dessa condição pode prevenir deficiência intelectual. Resultados falsos positivos e negativos podem ocorrer. O conhecimento dos protocolos de teste pode ajudar na interpretação de resultados anormais e estes podem variar de acordo com o estado.</p>
<p>Triagem neonatal e perfil de variação de nucleotídeo único de genes candidatos TSHR, TPO, TG e DUOX2 para hipotireoidismo congênito</p>	<p>Kollati et al., 2020</p>	<p>Avaliar múltiplos testes diagnósticos, dosagens de referência, comparar seus resultados e discorrer sobre as condutas feitas a partir do diagnóstico.</p>	<p>Em recém-nascidos com triagem negativa, os percentis 2,5 a 97,5 de TSH nesta coorte foram 0,5-12,2 mU/L. Os dados foram segregados com base no sexo (masculino e feminino) e nascimento, peso (<math>&lt; 2,0 \text{ kg}</math>, <math>2,0-3,5 \text{ kg}</math> e <math>&gt; 3,5 \text{ kg}</math>) para explorar variações fisiológicas no TSH. Foi observado que os neonatos com inferior (masculino: 0,30–12,0 mU/L; feminino: 0,92–10,36 mU/L) ou superior (masculino: 0,55–12,34 mU/L; feminino: 0,5–12,24 mU/L) peso ao nascer apresentam um ligeiro aumento nos níveis de TSH em comparação com aqueles com peso ideal. No entanto, esse aumento é não estatisticamente significativo.</p>



Triagem neonatal nos países em desenvolvimento	Therrell et al., 2018.	Foram revisadas publicações de triagem neonatal (NBS) dos países em desenvolvimento para identificar o progresso global na melhoria da saúde infantil.	O treinamento em aconselhamento genético na Ásia e na África está aumentando e será útil como parte do NBS. Para construir programas de triagem bem-sucedidos, são essenciais parcerias entre profissionais de saúde, pais, formuladores de políticas e partes interessadas do setor.
--	------------------------	--	---

### DISCUSSÃO:

O Hipotireoidismo Congênito (HC) é uma patologia endócrina que acomete a glândula tireoide. Nessa doença, a disgenesia é a forma mais prevalente, com 65% dos casos, e que consiste em uma má-formação da glândula durante a embriogênese. Suas formas são ectopia, agenesia ou hipoplasia (STOUPA et al., 2021). Outra causa de HC é a disormonogênese, com os 35% restante, que consiste na deficiência da síntese hormonal da referida glândula, com ou sem bócio. O eixo hipotálamo-hipófise, quando não suficientemente excitado, também pode gerar o HC, porém é uma causa mais rara da doença (NAAFS et al., 2020).

No HC, a seqüela principal é a deficiência mental, sendo possível evitá-la, quando diagnosticada logo nos primeiros dias de vida da criança. Realizando, então, o tratamento imediato, com maiores chances de obter melhor prognóstico (NASCIMENTO et al., 2020).

### Demonstração em números do Hipotireoidismo Congênito

O Hipotireoidismo Congênito pode ser classificado em primário, secundário e terciário. Porém, quando não há deficiência de iodo no sangue, geralmente destaca-se a primária, que ocorre quando há uma falha na glândula, sendo a disgenesia tireoidiana com ectopia sendo prevalente em 85% dos casos e a disormonogênese tireoidiana em 15% (MINISTÉRIO; SAÚDE, 2016).

Outro fato importante é que, de acordo com algumas literaturas, o HC primário pode estar associado a outras malformações congênitas. Fato que pode ser observado em um estudo feito na Itália, onde mostra que 31,4% dos recém-nascidos com HC apresentaram outras anomalias extra tireoidianas congênitas, envolvendo principalmente o sistema cardíaco, representando 16,1% dos casos, o trato urogenital 6,7%, gastrointestinal 4,8% e musculoesquelético 4,8% (TULI et al., 2020). Podendo estar diretamente ligado também na dificuldade de desenvolvimento neuropsicomotor, onde 40% dos indivíduos afetados e que não possuíram um tratamento precoce, pode apresentar QI inferior a 70 e 19% apresenta QI inferior a 55, sendo que a média geral é 80 (MINISTÉRIO; SAÚDE, 2016).

Todavia, o HC possui estratégias para ser combatido e evitados, como a triagem neonatal feita em recém-nascidos, onde a média de detecção é em torno de 90% (MINISTÉRIO; SAÚDE, 2016).

### Diagnóstico do hipotireoidismo congênito

Programas de triagem neonatal são muito importantes para a detecção de doenças que necessitam de tratamento precoce, como é o caso do HC. Caso esta patologia não seja tratada nas primeiras semanas de vida do recém-nascido, há grande probabilidade da criança vir a desenvolver alterações graves. É esperado que em 2 a 4 semanas o tratamento



seja iniciado. No entanto, a dosagem de TSH nas primeiras horas de vida não é indicada por conta de serem mais prováveis resultados falso-positivos no que diz respeito à secreção de TSH, pois nascidos de mães que possuem níveis anormais de TSH podem também apresentar tal alteração (MAJID, et al., 2020).

Ao redor do mundo, a maioria dos programas de detecção de hipotireoidismo congênito recomendam somente a dosagem de TSH. Já outros recomendam a dosagem tanto do TSH quanto do T4 livre. Ou somente a medição da concentração deste se a daquele estiver alterada (RUSSELL 2020). Na maioria dos casos, o diagnóstico de HC é feito com a dosagem de TSH e T4. Caso o TSH esteja acima do valor de referência (40 mU/L) e o T4 esteja abaixo do valor de referência (10 µg/dL), há uma probabilidade muito grande de a criança ser portadora da disfunção. Contudo, este não é o único método diagnóstico possível. Existe, também, a possibilidade de se realizar ultrassonografia de tireoide, palpação e escaneamento. Além disso, mapeamento genético também é uma possibilidade para estabelecer relações diagnósticas (KOLLATI, et al., 2020).

Os distúrbios avaliados pela triagem neonatal devem ter confiáveis testes de triagem. Isso significa que deve existir a menor probabilidade possível de haverem resultados falsos positivos ou negativos. Ainda assim, há a necessidade da disponibilidade rápida de outro teste para comprovar o resultado, para que seja possível iniciar o quanto antes o tratamento. Além dos testes diagnósticos, a própria clínica tem um papel de importância na detecção do HC. Os sintomas da síndrome já se apresentam em poucas semanas de vida em 95% dos portadores. A circunferência da cabeça pode aumentar anormalmente, pode haver mixedema, má alimentação, atraso no ganho de peso, constipação, letargia, sono prolongado, hipotermia, hipotonia, choro rouco, pele seca, icterícia prolongada com hiperbilirrubinemia, fontanelas grandes, macroglossia, face grosseira e hérnia umbilical (RUSSEL, 2020).

A NBS (Triagem Neonatal) para hipotireoidismo congênito, hoje em dia, recomenda colocar o sangue obtido na punção do calcanhar em um filtro especial. O objetivo é detectar elevação da concentração de TSH e redução da concentração de T4 livre. Se o resultado for positivo, exames complementares podem ser levados em conta. Captação, varredura e ultrassonografia de tireoide, além da dosagem de tireoglobulina sérica também são importantes na detecção da doença (LAUFFER, et al., 2021). Entretanto, é importante salientar que deficiência de iodo, exposição excessiva ao iodeto, anticorpos e exposição intrauterina a medicamentos antitireoidianos podem modificar transitoriamente a função tireoidiana e confundir o diagnóstico (RUSSEL, 2020).

A presença ou ausência da glândula tireoide pode ser comprovada por ultrassom ou cintilografia (usando  $^{99m}\text{Tc}$  ou  $^{123}\text{I}$ ). O que pode ajudar a diferenciar uma disgênese (hipotireoidismo congênito é um exemplo) ou uma dishormogênese de tireoide (KEMPER, 2020).

### **Tratamento do Hipotireoidismo Congênito**

A triagem neonatal para hipotireoidismo congênito (HC) permite a identificação e o tratamento precoce dos lactentes afetados, levando ao virtual desaparecimento da deficiência intelectual moderada ou grave devido ao hipotireoidismo neonatal. As complicações clínicas do HC, como distúrbios, lesões cerebrais e retardo do crescimento nervoso geralmente são mais sutis e não são bem distinguíveis nos neonatos. Além disso, podem ser somente reconhecidas quando é tarde demais para tratamento e prevenção. Logo, a triagem de recém-nascidos é eficaz no que diz respeito ao diagnóstico de HC, possibilitando o tratamento precoce (NAZARI et al., 2021).



Embora a maioria das crianças com HC não apresente inicialmente sinais ou sintomas clínicos, a prevenção da deficiência intelectual a longo prazo requer tratamento imediato com reposição do hormônio tireoídiano levotiroxina (T4) (KEMPER et al.,2020). De acordo com as recomendações da *American Academy of Pediatric Endocrine Society*, lactentes com HC devem ser tratados o mais rápido possível com T4, idealmente dentro de duas semanas após o nascimento, com monitoramento frequente para ajuste de dosagem e avaliação do crescimento e desenvolvimento. (KEMPER et al.,2020).

De acordo com as diretrizes de consenso do HC recentemente atualizadas, o tratamento do HC central consiste na administração de T4 uma vez ao dia (por via oral; comprimidos ou preparação líquida). No HC central grave (T4 livre sérico antes do tratamento  $<5$  pmol/L), a dose inicial de T4 deve ser de pelo menos  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  por dia, a fim de trazer rapidamente o T4 livre para o intervalo de referência específico para a idade. Para reduzir o risco de sobre-tratamento, uma dose inicial mais baixa ( $5-10 \mu\text{g}/\text{kg}$  por dia) pode ser usada em formas mais leves. O objetivo bioquímico de longo prazo com T4 é trazer e manter o T4 livre sérico na metade superior do intervalo de referência específico para a idade. Embora faltem ensaios clínicos randomizados testando essa abordagem em crianças, dados de estudos em adultos apoiam essa abordagem (LAUFFER et al.,2021).

A maior diferença entre o tratamento do HC primário e central está no monitoramento do tratamento, sendo o T4 livre, em vez do TSH, o parâmetro mais importante. Se o TSH antes do tratamento estiver baixo, as medições subsequentes de TSH podem ser omitidas. No que diz respeito ao monitoramento do tratamento, o acompanhamento clínico e bioquímico é semelhante ao HC primário. A primeira avaliação deve ser agendada de uma a duas semanas após o início do tratamento. As avaliações subsequentes devem ocorrer a cada duas semanas até a normalização do T4 sérico. A partir daí, a frequência pode ser reduzida para uma dosagem de um a três meses até a idade de 12 meses, a cada dois a quatro meses durante o segundo e terceiro anos de vida e a cada três a seis meses a partir de então (LAUFFER et al., 2021).

Quando a suspeita de sub ou sobretratamento, a medição de TSH e T3 livre ou total pode ser útil. O subtratamento deve ser considerado quando o T4 livre estiver próximo do limite inferior do intervalo de referência, principalmente se  $\text{TSH} > 1,0$  mUI/L. O tratamento excessivo deve ser considerado quando o T4 livre estiver próximo ou acima do limite superior do intervalo de referência e acompanhado de sinais clínicos de tireotoxicose ou alta concentração de T3 livre (LAUFFER et al., 2021).

Desde o início da NBS para HC, o prognóstico do neurodesenvolvimento de crianças diagnosticadas e tratadas com o HC primário melhorou drasticamente (LAUFFER et al., 2021). Em 1980, Klein relatou QI médio de 76 observado em mais de 800 pacientes com HC primário diagnosticado clinicamente antes da era da NBS (LAUFFER et al.,2021). Mais recentemente, em uma pesquisa e revisão sistemática de literatura, encontrou-se quatro estudos populacionais conduzidos em países de alta renda onde foi observado um QI médio um pouco mais alto, de 85 entre crianças com diagnóstico clínico de HC primário, antes da introdução da NBS. Além disso, 8-28% destas crianças foram classificadas como portadoras de deficiência intelectual (LAUFFER et al.,2021).

Em contraste, os últimos estudos de acompanhamento de longo prazo em pacientes com HC primário mostram que quando o tratamento com LT4 é iniciado antes da idade média de 10 dias com uma dose inicial de pelo menos  $10 \mu\text{g}/\text{kg}$  por dia, as crianças afetadas têm um resultado de neurodesenvolvimento semelhante ao de irmãos não afetados na segunda década de vida. (LAUFFER et al.,2021). Embora não tenham sido realizados ensaios clínicos randomizados, os resultados desses estudos indicam que detecção precoce e o tratamento adequado de LT4 de recém-nascidos com HC primário previne danos cerebrais e atraso no desenvolvimento.



## Evolução da doença em pacientes não tratados

O hipotireoidismo congênito é uma doença genética de causa majoritariamente idiopática. Com isso, torna-se difícil definir a parte genômica que gera a mutação da patologia. Atualmente, já se pode identificar algumas origens dos distúrbios patológicos, como mutação em proteínas do receptor de TSH e no gene  $G\alpha$  (Osteodistrofia hereditária de Albright) que vão gerar uma maior resistência ao TSH nos receptores de membrana celular. Outro exemplo são os genes PAX-8, NKX2-1 e NKX2-5, cujas alterações podem ter como consequência a disgenesia da tireoide, gerando anormalidades cerebrais e pulmonares (KUMAR et al., 2015).

Como já discutido nesse artigo, o teste do pezinho com poucos dias de vida é extremamente importante para o diagnóstico de hipotireoidismo congênito, assim como de outras doenças. Segundo pesquisas, apenas 1 terço da população mundial tem acesso ao teste do pezinho (THERRELL; PADILLA, 2018). No caso da África, esse número é ainda menor. Com isso, a chance de uma criança crescer com uma doença congênita, como é o caso do HC, é extremamente alta. Por isso, o debate a respeito dos sinais e sintomas de neonatos que nasceram sem o diagnóstico para hipotireoidismo congênito é muito importante.

Cerca de 95% dos neonatos afetados pelo HC não apresentam nenhum sintoma nos primeiros dias. Quando há sintomatologia, as mais comuns são icterícia neonatal prolongada, choro rouco, letargia, movimentos lentos, constipação, macroglossia, hérnia umbilical, fontanelas amplas, hipotonia e pele seca (Donaldson et al., 2021). No Brasil, a incidência de HC varia de 1:2595 a 1:4795 o que é inferior à média mundial de 1:2000 a 1:4000 (Therrell et al., 2018).

A deficiência do Hormônio tireoidiano é de difícil diagnóstico, sem exames genéticos complementares e pode levar ao retardo mental e ao baixo desenvolvimento do cérebro. O que poderia ser diagnosticado apenas anos depois com o desenvolvimento deficitário da criança (LAUFFER et al., 2021). Com isso, os diagnósticos genéticos se tornam um diferencial e são considerados padrão ouro na prevenção de danos cerebrais permanentes, melhorando a qualidade e a expectativa de vida da criança.

Em pacientes adultos com HC, o sintoma mais comum encontrado foi a fadiga. É válido ressaltar que dificilmente se encontra pacientes com HC sem tratamento na sua fase tardia para colher informações, visto que é uma doença que pode deixar várias sequelas e com uma alta taxa de mortalidade caso não seja tratado. Em pacientes adultos sob tratamento, um fato importante a ser discutido é fardo da dor da aplicação da injeção de GH diariamente, o que para 54% dos pacientes contribui para uma redução da qualidade de vida (Naafs et al., 2021).

Diante disso, é de suma importância o rastreamento precoce para o diagnóstico de HC e, com isso, evitar um grave comprometimento cognitivo, uma baixa velocidade de processamento visuoespacial e grandes dificuldades motoras, sendo todos esses sintomas visto em pacientes com um diagnóstico tardio para HC (DONALDSON; GROSSE, 2021). Dessa maneira, quanto mais precoce o diagnóstico, maiores serão as chances de prevenir os agravos provocados pela condição.

## CONCLUSÃO

Este estudo revelou que o Programa de Triagem Neonatal para detecção precoce e tratamento dos casos de Hipotireoidismo Congênito tem alcançado sucessos consideráveis. Nesse sentido, para conter as complicações do HC nas crianças atingidas, é preciso



implementar as medidas de triagem, tratamento e acompanhamento de forma padronizada e coerente em todo o país, com base nas diretrizes nacionais e da OMS. Além disso, também é necessário identificar as fraquezas e ameaças do programa e fornecer informações sobre suas deficiências, direcionando a formulação de políticas e canalizando alocações de recursos. Nota-se que a detecção precoce do HC, seguida pelo diagnóstico e tratamento adequado possibilita às crianças obterem um melhor prognóstico, com neurodesenvolvimento adequado.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BAJPAI, A. Screening for Congenital Hypothyroidism—Time to Raise the Bar? **Indian Journal of Pediatrics**, v. 88, n. 11, p. 1063–1063, 21 set. 2021.

DI DALMAZI, G. et al. A Detailed Analysis of the Factors Influencing Neonatal TSH: Results From a 6-Year Congenital Hypothyroidism Screening Program. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 456, 17 jul. 2020.

DONALDSON, M. D. C.; GROSSE, S. D. Does Early Identification of Central Congenital Hypothyroidism Result in Improved Outcomes? **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 106, n. 5, p. e2373–e2375, 23 abr. 2021.

KEMPER, A. R. et al. Treatment Discontinuation by 3 Years After Levothyroxine Initiation among Children Diagnosed with Congenital Hypothyroidism. **The Journal of pediatrics**, v. 223, p. 136–140, ago. 2020.

Kollati, Y., Akella, R., Naushad, S. M., Borkar, D., Thalla, M., Nagalingam, S., Lingappa, L., Patel, R. K. Reddy, G. B., & Dirisala, V. R. (2020). Newborn screening and single nucleotide variation profiling of TSHR, TPO, TG and DUOX2 candidate genes for congenital hypothyroidism. **Molecular biology reports**, 47(10), 7467–7475. <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05803-x>

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. C. **Robbins & Cotran Patologia - Bases Patológicas das Doenças**. 9th. ed. [s.l.] Elsevier Editora Ltda., 2015.

LAUFFER, P. et al. Diagnosis and Management of Central Congenital Hypothyroidism. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 686317, 9 set. 2021.

Majid, H., Ahmed, S., Siddiqui, I., Humayun, K., Karimi, H., & Khan, A. H. (2020). Newborn screening for congenital hypothyroidism: improvement in short-term follow-up by audit and monitoring. **BMC research notes**, 13(1), 563. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05400-y>

MANSOOR, S. Congenital Hypothyroidism: Diagnosis and management of patients. **Journal of the Pakistan Medical Association**, n. 0, p. 1, 2020.

MARR, A. et al. Transient vs Permanent Congenital Hypothyroidism in Ontario, Canada: Predictive Factors and Scoring System. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 107, n. 3, p. 638–648, 2 nov. 2021.

MINISTÉRIO, D.; SAÚDE. **Manual Técnico**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/triagem\\_neonatal\\_biologica\\_manual\\_tecnico.pdf](https://bvsm.sau.de.gov.br/bvs/publicacoes/triagem_neonatal_biologica_manual_tecnico.pdf)>.



NAAFS, J. C. et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Early-Detected Central Congenital Hypothyroidism. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 106, n. 10, p. e4231–e4241, 30 mar. 2021.

NAAFS, J. C. et al. Clinical and genetic characteristics of Dutch children with central congenital hypothyroidism, early detected by neonatal screening. **European Journal of Endocrinology**, v. 183, n. 6, p. 627–636, dez. 2020.

NASCIMENTO, M. L. et al. Impact of the reduction in TSH cutoff level to 6 mIU/L in neonatal screening for congenital hypothyroidism in Santa Catarina: final results. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 64, p. 816–823, 26 out. 2020.

NAZARI, J. et al. Physical and mental growth and development in children with congenital hypothyroidism: a case–control study. **Orphanet Journal of Rare Diseases**, v. 16, n. 1, 23 set. 2021.

RUSSELL, M. Endocrine components of newborn screening. **Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care**, v. 50, n. 3, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.005>.

STOUPA, A. et al. High Diagnostic Yield of Targeted Next-Generation Sequencing in a Cohort of Patients With Congenital Hypothyroidism Due to Dyshormonogenesis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 545339, 22 fev. 2021.

THERRELL, B. L. J.; PADILLA, C. D. Newborn screening in the developing countries. **Current Opinion in Pediatrics**, v. 30, n. 6, p. 734–739, dez. 2018.

TULI, G. et al. Incidence of primary congenital hypothyroidism and relationship between diagnostic categories and associated malformations. **Endocrine**, p. 122–129, 2021.



# O HIPOTIREOIDISMO POR DÉFICIT DE TRH HIPOTALÂMICO

DOI: 10.36599/itac-978-85-9535-237-7\_007

Jady Maria Xavier Fernandes<sup>1</sup>

Geovanna Félix Carvalho Freire<sup>1</sup>

Yarlla Cruz Silva<sup>1</sup>

Isa Tenório Jacob Feitosa<sup>1</sup>

Lívia Kariny Soares de Souza<sup>1</sup>

Kamile Ferreira de Sousa Santana<sup>1</sup>

Emmanuel Baruc Valdevino das Chagas Silva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Acadêmicos de Medicina da Faculdade Estácio de Juazeiro do Norte - IDOMED*

**Fernando Gomes Figueredo<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>*Prof. Me. da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte - IDOMED*

**Ana Emília Formiga Marques<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>*Prof. Me. da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – IDOMED*

**Francisco Antonio Vieira dos Santos<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>*Prof. Me. da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – IDOMED*

**Ana Luiza de Aguiar Rocha Martin<sup>2</sup>**

<sup>2</sup>*Prof. Me. da Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte – IDOMED*

## INTRODUÇÃO

Ao longo dos anos, é notório que as doenças tireoidianas vêm causando inúmeras perturbações ao bem-estar dos cidadãos em todo o mundo, provocando modificações no estilo de vida em várias faixas etárias. Partindo desse tema, é perceptível que a produção hormonal da tireoide é um fator essencial para a homeostase corporal, posto que tais substâncias proteicas desempenham um papel fundamental para o crescimento, a especialização e a regulação da atividade dos tecidos e dos órgãos. (SOARES et al., 2017)

Em vista disso, nota-se a importância de aprofundar os conhecimentos acerca das implicações dos distúrbios tireoidianos para a população. Ademais, é importante ressaltar que a produção tireoidiana é controlada pelo hormônio liberador de tireotrofina (TRH), secretado no hipotálamo, e pelo hormônio tireoestimulante (TSH), fabricado na hipófise. Partindo desse tema, a tireoide produz triiodotironina (T3), o principal hormônio dessa glândula, e a tiroxina (T4), que é secretada em maior quantidade. (BERNE; LEVY, 2018)

Outrossim, a maior parte do T3 circulante é proveniente da desidiação do T4, fato que evidencia a importância da regulação desses dois hormônios para o metabolismo, uma vez que a maior parte dos tecidos apresentam receptores para esses constituintes. Em vista dessas informações, as disfunções tireoidianas estão associadas a várias modificações no funcionamento do organismo. (ROSÁRIO, 2020)

Com base nisso, o hipertireoidismo corresponde ao aumento dos níveis circulantes de T3 e T4 livres associado à deficiência de iodo, à doença autoimune da tireoide e à redução do tecido dessa glândula para o tratamento da Doença de Graves. Outrossim, é válido destacar que o hipotireoidismo consiste em uma condição marcada pela ausência ou produção insuficiente desses hormônios, provocada pela redução dos níveis de TRH ou pela diminuição da ação do TSH. (GUYTON, 2017)

A partir desse cenário, é possível destacar que o hipotireoidismo é uma das doenças endócrinas mais comuns, estando presente em cerca de 5% da população e sendo



amplamente reconhecido por seus efeitos sobre os diferentes sistemas orgânicos, interferindo nos batimentos cardíacos, no humor, no ciclo menstrual e no ritmo do intestino. (NUNES, 2003)

Essa disfunção na glândula tireoide se configura pela diminuição na produção dos hormônios T3 (triiodotironina) e T4 (tiroxina), ocasionando assim a redução generalizada dos processos metabólicos (hipometabolismo). Sendo assim, o distúrbio pode ser classificado como congênito ou adquirido, dependendo do momento em que ocorreu, como primário, secundário ou terciário, a ser definido pelo local da lesão, e como subclínico ou clínico, mediante a sua intensidade. (SILVERTHORN et al., 2017)

Epidemiologicamente, tal patologia acomete mais a população do sexo feminino do que a do sexo masculino, e a incidência expande de forma proporcional à idade, sobretudo após os 50 e 60 anos. Entretanto, pode comprometer qualquer pessoa independente do gênero ou idade e pode ter uma característica familiar, como atingir vários membros de uma mesma família. (ROSÁRIO, 2020)

Diante disso, será abordado o hipotireoidismo secundário (central), que ocorre devido ao déficit de TRH hipotalâmico, em que o hipotálamo é um pequeno centro de comando no cérebro que fica próximo à hipófise. A função dessa região do encéfalo é gerar impulsos nervosos e produzir o hormônio TRH, que, por meio do eixo hipotalâmico-hipofisário, atua na hipófise, induzindo a liberação do TSH. (MOLINA et al., 2021)

Nessa perspectiva, disfunções hipotalâmicas, como tumores, podem cursar com a produção insuficiente de TRH, resultando numa deficiência no estímulo da glândula hipofisária para que ela produza o TSH e, conseqüentemente, há também diminuição do estímulo para a tireoide, ocasionando o hipotireoidismo central. (ABUCHAM; VIEIRA, 2005)

Portanto, o presente trabalho tem o objetivo de detalhar as implicações dos distúrbios tireoidianos, com enfoque para o hipotireoidismo associado ao déficit de TRH, correlacionando a sintomatologia e as modificações funcionais dessa patologia com a fisiologia hormonal da tireoide. Por conseguinte, esse estudo faz uma avaliação sobre o hipotireoidismo, tendo como base as formas de diagnóstico, a epidemiologia e o tratamento dessa disfunção.

## MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa vigente se trata de uma revisão de literatura baseada na utilização de artigos científicos, haja vista que esses artigos possibilitam a análise de temáticas intrinsecamente relacionadas ao hipotireoidismo. Nesse contexto, foi empregada a pesquisa básica como método primordial, uma vez que tem como intuito promover a compreensão de novos conhecimentos por meio da investigação teórica.

Outrossim, também foi utilizada a pesquisa explicativa, a qual tem como função aprofundar informações sobre as causas dos fenômenos estudados, no que tange ao presente artigo, explicações sobre a correlação entre a deficiência do TRH e o hipotireoidismo secundário. Nessa perspectiva, as seguintes bases de dados foram essenciais: Sistema online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Coleção SUS.

Para a realização desse processo, foram utilizados descritores para a busca e a seleção dos artigos, que foram identificados pela plataforma virtual Descritores em ciências da saúde (DeCS/MeSH). Dentre eles, estão: “Hipotireoidismo”, “TRH” e “Hipotálamo”.

Os critérios de inclusão foram referentes ao emprego de artigos gratuitos, disponíveis online, publicados em inglês, espanhol e português, e que estivessem

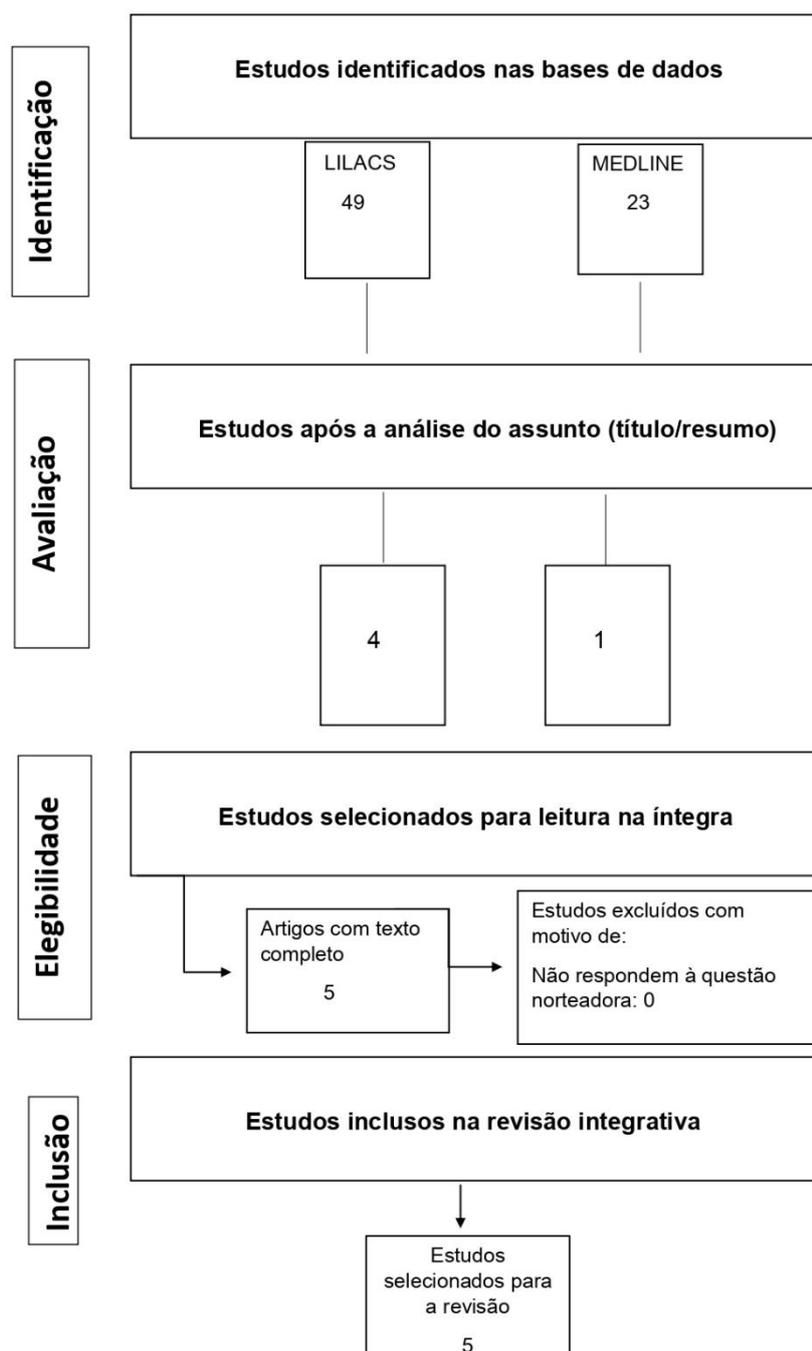


vinculados diretamente à temática abordada. Diante desse contexto, não foram aplicados na pesquisa estudos incompletos, duplicados, monografias, trabalhos de conclusão de curso (TCC), teses ou que não possuíssem intrínseca associação com a abordagem estabelecida.

## RESULTADOS

Neste estudo, através dos descritores supracitados, foram encontrados 2826 artigos. Desses, após restrições, foram selecionados 73 artigos, dos quais foram selecionados 5 para a análise, visto que se encaixavam nos critérios de inclusão. Ademais, houve a criação de um fluxograma para evidenciar o processo de seleção, escolha e exclusão dos materiais encontrados e de uma tabela contendo variáveis referentes a cada estudo: autor, ano da publicação, título, propósitos da pesquisa, tipologia e principais resultados obtidos.

Figura 01 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos.



QUADRO 01 - Exposição da síntese dos artigos inseridos na Revisão de Literatura por meio de um quadro, de forma a sintetizar as principais informações referentes ao hipotireoidismo por déficit de TRH hipotalâmico, sendo incluído: Título, Autor/ Ano, Tipo de estudo, Objetivos e Resultados encontrados.

Autor /Ano	Título	Objetivos	Principais Resultados Encontrados
Chagas et al., 2016	Triagem de hipotireoidismo em crianças - Visão dos médicos da atenção primária à saúde de um município de médio porte.	Avaliar quais parâmetros os médicos da atenção primária à saúde do município de São Carlos, SP, Brasil, adotam para realizar a triagem da função tireoidiana em crianças e adolescentes, quais exames complementares são solicitados e qual a conduta diante dos resultados laboratoriais alterados, observando-se a notoriedade que o funcionamento correto da tireoide ocasiona para o organismo humano.	As situações clínicas mais frequentes apontadas pelos participantes como indicações de avaliação tireoidiana foram: obesidade, com 23 respostas (88,5%); baixa estatura, com 16 (61,5%); e síndrome de Down, com 8 (30,8%). A conduta mais frequente diante de um resultado alterado foi o encaminhamento ao endocrinologista pediátrico, com 14 respostas (53,8%), justificando-se a importância do bom funcionamento tireoidiano, o qual é controlado pelo TRH e pelo TSH.
Couto; Cavichioli, 2018	Doenças da tireoide na gestação.	Entender que as doenças da tireoide são relativamente frequentes durante a gravidez e que há uma grande relação entre a tireoide materna e a fetal.	Observou-se que o hipotireoidismo ocorre em 0,2% a 1% das grávidas em áreas com ingestão adequada de iodo. Notou-se ainda que o padrão de referência do TSH durante a gravidez é reduzido em relação à mulher não grávida e que a maior redução é observada durante o primeiro trimestre, por causa dos níveis elevados do hCG sérico, que estimulam diretamente os receptores de TSH, estimulados pelo TRH, e aumentam a produção hormonal.
Oliveira; Cabral, 2020	Perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres acima de 50 anos atendidas em um laboratório de referência de Serrinha-BA.	Caracterizar o perfil dos hormônios tireoidianos, TSH e TRH de mulheres com idade maior ou igual a 50 anos atendidas no Laboratório Municipal de Referência Regional de Serrinha (LMRRS) no ano de 2017.	Foi encontrada uma prevalência moderada de disfunções tireoidianas, alterando os níveis de TSH, TRH, T3 e T4, sendo 58,62% de casos de hipotireoidismo e 41,38% de hipertireoidismo.
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017	TeleCondutas: hipotireoidismo.	Caracterizar o hipotireoidismo como a doença tireoidiana mais comum, investigando os sinais e sintomas mais frequentes e a importância do seu diagnóstico laboratorial. Foi diferenciado os tipos de hipotireoidismo, as formas de tratamento	Como resultados encontrados observou-se que o hipotireoidismo é a doença tireoidiana mais comum, em que o TSH só deverá ser solicitado para pacientes com suspeita de disfunção tireoidiana, o qual é estimulado pelo TRH, sendo necessário o acompanhamento do paciente, monitorando-se o TSH a cada 8 semanas após o início do tratamento até atingir a normalidade.



		associadas com o acompanhamento e o monitoramento do TSH, auxiliando na análise do TRH.	
Yavuz et al., 2013	A resposta hipofisária dinâmica ao teste de estimulação com dose crescente de TRH em pacientes com hipotireoidismo tratados com terapia de reposição de liotironina ou levotiroxina.	Foi caracterizado o eixo hipófise-tireóide em pacientes com hipotireoidismo recebendo doses equivalentes de L-T3 ou L-T4 pelo teste de estimulação de TRH em dose escalada	Treze pacientes com idade de $51,2 \pm 8,29$ anos completaram o teste de estimulação de TRH em dose crescente. Nenhuma diferença significativa entre os tratamentos L-T3 e L-T4 foi observada em TSH Cmax ou área sob a curva. L-T4 resultou em um Tmax pequeno, mas significativamente mais curto em comparação com L-T3 ( $3,5 \pm 0,73$ min na dose de $200 \mu\text{g}$ de TRH, $P < 0,03$ ). Além disso, a dose de $5 \mu\text{g}$ de TRH em comparação com $200 \mu\text{g}$ resultou em um Tmax mais curto em ambos os braços de tratamento ( $6,9 \pm 0,59$ min L-T3, $4 \pm 0,3$ min L-T4; $P = 0,0002$ ).

## DISCUSSÕES

O hipotálamo é uma área encefálica localizada abaixo do tálamo e próximo à hipófise. Apesar de ser uma região pequena, possui alta relevância para a homeostase do organismo, haja vista que realiza uma integração direta entre os sistemas endócrino e nervoso. Essa região é considerada como o principal regulador do metabolismo, uma vez que controla, a partir de núcleos próprios, mecanismos envolvidos na ingestão de alimentos (como a sede e o apetite), temperatura, emoções, sono e vigília. (AGUILERA; LIU, 2012)

Ademais, o hipotálamo é responsável por sintetizar hormônios que vão controlar a ação da hipófise, ativando ou inibindo sua atividade, e que vão interferir em diversas estruturas corporais. Dentre as várias células neuronais responsáveis pela produção hormonal, os neurônios parvocelulares do núcleo paraventricular vão produzir o Hormônio Liberador de Tireotrofina, o TRH, o qual estimula a liberação do Hormônio Tireoestimulante (TSH) e da prolactina. (AGUILERA; LIU, 2012)

Nesse sentido, Brenta et al (2013) complementam que o TSH, ou tireotrofina, é uma glicoproteína produzida e secretada pela adenohipófise que possui a função de controlar a glândula tireoide. Os hormônios tireoidianos (T3 e T4) realizam feedback negativo no eixo hipotálamo-hipófise-tireóide e controlam o metabolismo dessa glândula endócrina. Portanto, a diminuição dessas substâncias produzidas pela tireoide estimula a liberação de mais TSH. (BRENTA et al., 2013)

Acresça-se ainda que os tireotrofos da adeno-hipófise liberam a tireotrofina devido à estimulação hipotalâmica pelo TRH. Além disso, Moura e Moura (2004) também afirmam que o TRH é o hormônio que estimula a secreção do TSH. Esse, por sua vez, tem diversos alvos endócrinos e afeta funções cognitivas, gerando vários efeitos que podem ser considerados tanto tireoidianos quanto não tireoidianos. Diante disso, alguns efeitos internos (como doenças) ou externos (como produtos químicos) podem interferir nos níveis de TRH. (DUNTAS et al., 1999)

A exemplo disso, Duntas et al. (1999) mencionam a “Síndrome do doente eutireoideiano”, a qual ocorre em pessoas que apresentam uma função tireoideiana normal, porém os resultados dos exames estão alterados. Os níveis de T3 e T4 estão reduzidos, o TSH pode estar normal, o pró-TRH está diminuído e a degradação do TRH no sangue também está reduzida. Esse quadro indica que há comprometimento da regulação dos



hormônios tireoidianos diante de alguma forma de estresse fisiológico, devido a intervenções cirúrgicas, déficits de carboidratos, insuficiência renal ou hepática. (DUNTAS et al., 1999)

O hipotireoidismo propriamente dito é uma das doenças mais comuns entre aquelas que acometem a glândula tireoide. Em meio à população geral, possui prevalência de 2% e 15% em indivíduos com idade superior a 60 anos. Nunes (2003) afirma que o hipotireoidismo mostra-se presente em aproximadamente 5% da população mundial, sendo reconhecido por seus efeitos relacionados aos sinais e sintomas em diversos sistemas do organismo humano. Em 95% dos casos, o hipotireoidismo apresenta-se como uma disfunção na glândula tireoide (hipotireoidismo primário), mas também pode ser um comprometimento hipofisário (hipotireoidismo secundário) ou hipotalâmico (hipotireoidismo terciário). (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017)

Nessa perspectiva, o hipotireoidismo primário é a forma mais comum da doença e ocorre devido a disfunções na glândula tireoide ou devido ao uso em excesso de medicamentos, sendo caracterizado pelo aumento de TSH e pela diminuição de T4 livre ou total. É causado, geralmente, por doenças autoimunes, como a tireoidite de Hashimoto. (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017)

Já o hipotireoidismo central, também conhecido como secundário, pode ser resultado de deficiências tanto na síntese, quanto na secreção do TSH pela hipófise ou do TRH pelo hipotálamo. Apresenta diversas causas, dentre elas estão tumores, traumas e infecções infiltrativas, inflamatórias ou congênitas. Além disso, outro fator a ser considerado é a presença de defeitos funcionais na produção ou na liberação do TSH em decorrência de mudanças genéticas e da utilização de algumas drogas, como dopamina e glicocorticóides. (BRENTA et al., 2013)

Outrossim, há também a classificação do hipotireoidismo em duas apresentações: o hipotireoidismo declarado e o subclínico. O hipotireoidismo declarado, também conhecido como franco, é manifestado devido à uma grave deficiência da glândula tireoide em produzir seus hormônios. Por outro lado, o hipotireoidismo subclínico (HS) é uma forma moderada da doença, em que os níveis dos hormônios tireoidianos têm uma discreta diminuição, porém continuam dentro da faixa normal de valores, e a concentração de TSH fica levemente elevada. Sendo assim, raramente o HS apresenta sinais e sintomas. (BRENTA et al., 2013)

Dessa forma, Lopes e Santos (2017) caracterizam o hipotireoidismo pelos níveis diminuídos dos hormônios triiodotironina (T3) e tiroxina (T4) no sangue. Quando os níveis dessas moléculas se encontram abaixo do normal, os processos realizados no corpo também ficam reduzidos, já que esses hormônios são sistêmicos e comprometem todas as funções do sistema orgânico. (LOPES; SANTOS, 2017). Por outro lado, Oliveira e Cabral (2020) acrescentam que essa disfunção também pode ser causada pela diminuição do TSH e do hormônio estimulador da tireotrofina (TRH). (OLIVEIRA; CABRAL, 2020)

O déficit de TRH, embora seja uma forma bastante incomum de hipotireoidismo, ocorre devido a, principalmente, doenças e tumores que afetam o hipotálamo ou o conjunto hipotálamo-hipófise, que vão impedir a produção e, conseqüentemente, a liberação desse hormônio para a execução de suas atividades endócrinas relacionadas à síntese e à secreção dos hormônios tireoidianos. Outrossim, suas causas podem estar vinculadas a outros órgãos que possuam ligação com o eixo hipotalâmico-hipofisário. (OLIVEIRA; CABRAL, 2020)

Com base nisso, Pinto e Bronstein (2008) ressaltam que os tumores hipofisários, adenomas, em sua grande maioria, representam de 10% a 15% de todas as neoplasias intracranianas e podem ser classificados em microadenomas (<10 mm) ou macroadenomas (>10 mm), afetando a produção dos hormônios tireoidianos. (PINTO; BRONSTEIN, 2008)



Além disso, tais tumores benignos são os tipos de neoplasias que mais prejudicam essa região, uma vez que o aumento dessas células pode atingir o hipotálamo e interferir na produção hormonal dessa glândula. Os adenomas funcionantes (secretores) são aqueles que secretam hormônios de forma exagerada, já os adenomas não funcionantes (não secretores) são aqueles que não têm produção hormonal, fato confirmado por Mendes et al. (2015). (ABUCHAM; VIEIRA, 2005)

Partindo desse tema, o desenvolvimento de adenomas hipofisários pode alterar a produção do hormônio liberador de tireotrofina, posto que os pacientes que apresentam essa neoplasia possuem uma redução da resposta do TSH ao TRH, evidenciando que esse hormônio torna-se insuficiente para estimular a produção de tireotrofina, corroborando os estudos de Holanda et al. (2016). Com isso, nota-se a importância dos tumores que afetam o eixo hipotalâmico-hipofisário e, conseqüentemente, a secreção de TRH. (ABUCHAM; VIEIRA, 2005)

As manifestações clínicas mais comuns dessa disfunção endócrina ocorrem devido à diminuição dos hormônios tireoidianos, os quais reduzem as funções metabólicas como um todo. Nesse viés, os hormônios da tireoide são necessários para o crescimento fisiológico e, quando estão diminuídos, podem acarretar prejuízos para o desenvolvimento corporal do indivíduo. (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017)

Diante disso, Chagas et al. (2016) citam os déficits no crescimento, como a baixa estatura, atrasos no desenvolvimento ósseo, neuropsicomotor e escolar. Também são notáveis sintomas como bradicardia, palidez, obstrução intestinal, astenia, dispneia, intolerância ao frio, atrasos na puberdade, irregularidade menstrual, queda de cabelo, aumento de peso e bócio. (CHAGAS et al., 2016) Com relação aos sintomas específicos do hipotireoidismo secundário, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul (2017) corrobora com essa sintomatologia e acrescenta ainda a presença de pele e cabelos secos, despigmentação, macroglossia, atrofia das mamas e hipotensão. (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017)

Além disso, Chagas et al. (2016) alegam que pacientes que possuem outras comorbidades que podem ter relação com a disfunção da glândula tireoide também devem ser investigados, mesmo que não apresentem sintomas, a exemplo da síndrome de Turner, síndrome de Down, diabetes mellitus tipo 1 e dislipidemias, casos esses em que pode haver diagnóstico diferencial. (CHAGAS et al., 2016)

É válido ressaltar que Oliveira e Cabral (2020) apoiam o pressuposto, haja vista que o hipotireoidismo subclínico, que raramente apresenta sintomas, pode evoluir tanto para um hipotireoidismo franco (declarado), com uma sintomatologia mais evidente, quanto para outros distúrbios envolvidos com o metabolismo, como alterações nos lipídios, carboidratos, dislipidemias e doenças cardiovasculares, haja vista que os hormônios tireoidianos estão intrinsecamente relacionados ao metabolismo de lipídios, pois regulam suas atividades e as das enzimas envolvidas no metabolismo das lipoproteínas. (OLIVEIRA; CABRAL, 2020)

Em adição a isso, Chagas et al. (2016) afirmam que estudos não relatam que haja uma relação sobre a obesidade ser um fator causal para essa enfermidade, e sim que o hipotireoidismo subclínico é mais comum em pacientes que possuem níveis elevados de colesterol total do que naqueles que estão com o perfil lipídico normal. (CHAGAS et al., 2016)

Ademais, há também o coma mixedematoso, que é caracterizado como uma forma grave de hipotireoidismo e está ligado à diminuição da função da glândula tireoide, ocorrendo principalmente devido à falta de tratamento dessa disfunção endócrina ou em decorrência de uma terapêutica inadequada. Além disso, é considerada uma situação de



emergência, devendo ser tratada rapidamente, visto que possui altos índices de letalidade. (ESTEVES; SCHMITT; ALMEIDA, 2014)

Dentre os sintomas mais comuns citados por Esteves, Schmitt e Almeida (2014), estão hipoxemia, hipercapnia, hipotermia, diminuição do débito cardíaco e a redução da função de diversos órgãos, uma vez que há o decréscimo do metabolismo e da termogênese. Nessa perspectiva, González et al. (2022) corroboram com essas manifestações clínicas e acrescentam que a alteração eletrolítica considerada como mais relevante é a hiponatremia, a qual cursa com convulsões generalizadas, diminuição da consciência e até a progressão para o coma. (GONZÁLEZ et al., 2022)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, há a recomendação do rastreio do hipotireoidismo para alguns grupos de risco, como mulheres grávidas, idosas acima de 60 anos e pacientes submetidos à radiação da tireoide ou com disfunção anterior da glândula. (CHAGAS et al., 2016)

Segundo Pinheiro e Nunes (2019), a alteração da função da tireoide é considerada o segundo distúrbio endócrino que mais ocorre nas pacientes que estão em idade reprodutiva. Ao encontro disso, Lopes e Santos (2017) destacam que durante a gravidez a glândula tireoide sofre modificações decorrentes da hiperplasia tecidual e do aumento da sua vascularização. Sabe-se que nesse período os níveis dos hormônios tireoidianos, do TSH e do TRH possuem valores normais e típicos, utilizando parâmetros específicos para cada trimestre gestacional. (COUTO; CAVICHIOLLI, 2018)

O diagnóstico do hipotireoidismo, de forma geral, exige um grande índice de suspeitas em cenários clínicos diferentes. É importante que haja um alerta médico no que tange à detecção dos sinais e sintomas mais frequentes, como bradicardia, pele seca, fraqueza, edema palpebral e pele fria. Contudo, muitas dessas características clínicas são inespecíficas, principalmente em idosos. (BRENTA et al., 2013)

Segundo Brenta et al. (2013), depois da análise dos aspectos clínicos, para confirmar ou excluir o diagnóstico, é necessário uma avaliação bioquímica para verificar os valores do TSH e T4 livre. Entretanto, Chagas et al. (2016) referem que a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que em adultos com suspeita de hipotireoidismo deve ser realizada, primeiramente, a dosagem de TSH e, caso seus valores estejam alterados, após cerca de 2 a 3 meses o T4 livre deve ser dosado. (CHAGAS et al., 2016)

Nessa perspectiva, se o paciente apresentar sinais e sintomas característicos de hipotireoidismo sem alterações nos valores de TSH, é recomendado repetir os exames e haver a suspeita de hipotireoidismo secundário. Após a confirmação bioquímica dessa disfunção endócrina, é preciso identificar a etiologia, e isso ocorre através de uma análise criteriosa da história familiar e pessoal, somada à existência do bócio e ATPO positivos. (UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL, 2017)

Embora o TRH não seja tão relevante para análise das disfunções tireoidianas, seus análogos são muito utilizados para o tratamento da doença degenerativa espinocerebelar. Apesar disso, a estimulação desse hormônio com aplicação de cerca de 200 a 400 µg por via intravenosa, 1 mg por via intranasal ou 40 mg por via oral, pode ser empregada para diagnóstico de distúrbios da tireoide quando os níveis hormonais ainda estão normais. Logo, os valores de TSH aumentam com a aplicação de TRH em indivíduos normais. (BAEZ-JURADO et al., 2019)

Esse ensaio de estimulação do TRH pode ser indicado para detecção de hipotireoidismo quando os níveis ainda estão normais. Sua principal aplicabilidade é na diferenciação entre os tumores hipofisários secretores de TSH e a variante hipofisária da resistência aos hormônios tireoidianos, e para o rastreamento de tumores hipofisários. (BAEZ-JURADO et al., 2019)



Além disso, Yavuz et al. (2013) reiteram que o objetivo do tratamento nos casos de hipotireoidismo é atingir níveis de TSH e TRH dentro dos valores normais de referência e a resolução dos sintomas clínicos. Em vista disso, a levotiroxina é comumente utilizada, sendo considerada o fármaco padrão de atendimento. (YAVUZ et al., 2013)

## CONCLUSÃO

Portanto, partindo do que foi supracitado, percebe-se que o hipotireoidismo por déficit de TRH hipotalâmico agrupa-se como uma das manifestações do hipotireoidismo secundário, no qual o hipotálamo sintetiza o TRH de forma insuficiente, ocasionando a reduzida produção do TSH. É observável que a diminuição dos hormônios tireoidianos prejudicam a função sistêmica do organismo humano, causando alterações e manifestações clínicas como sonolência, intolerância ao frio, bradicardia, fadiga, ganho de peso e letargia.

Conclui-se que o hipotireoidismo por déficit de TRH hipotalâmico, apesar de incomum, é uma disfunção tireoidiana que necessita de grande atenção na contemporaneidade social, sendo relevante o estudo sobre a epidemiologia, o diagnóstico e o tratamento, promovendo a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos acometidos por essa disfunção tireoidiana.

## REFERÊNCIAS

ABUCHAM, Julio; VIEIRA, Teresa C.. **Adenomas Hipofisários Produtores de Glicoproteínas: Patogênese, Diagnóstico e Tratamento.** Arq Bras Endocrinol Metab, São Paulo, v. 49, n. 5, p. 657-673, ago. 2005.

AGUILERA, Greti, e Ying Liu. “The Molecular Physiology of CRH Neurons”. *Frontiers in Neuroendocrinology*, vol. 33, nº 1, janeiro de 2012, p. 67–84. *ScienceDirect*, <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.08.002>.

BAEZ-JURADO, E.; et al. **Molecular mechanisms involved in the protective actions of Selective Estrogen Receptor Modulators in brain cells.** *Frontiers In Neuroendocrinology*, [S.L.], v. 52, n. 0, p. 44-64, jan. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.09.001>

BERNE e LEVY – **Fisiologia** - Tradução da 7a Edição. Editores Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton. Editora Elsevier, Rio de Janeiro, 2018.

BRENTA, Gabriela et al. **Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo.** Arq Bras Endocrinol Metab, Buenos Aires, v. 4, n. 57, p. 265-299, abr. 2013.

CHAGAS NB, Antonelli L, Furino V, Melo DG, Germano CMR. **Triagem de hipotireoidismo em crianças - Visão dos médicos da atenção primária à saúde de um município de médio porte.** Rev Bras Med Fam Comunidade. 2016;11(38):1-10. [http://dx.doi.org/10.5712/rbmf11\(38\)1088](http://dx.doi.org/10.5712/rbmf11(38)1088)

COUTO E, Cavichioli F. **Doenças da tireoide na gestação.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo – Obstetrícia, no 49/Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).



DUNTAS, Lh, et al. “**Changes in metabolism of TRH in euthyroid sick syndrome**”. *European Journal of Endocrinology*, outubro de 1999, p. 337–41. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1530/eje.0.1410337>.

ESTEVES, Vanessa Sinott; SCHMITT, Ana Paula Victor; ALMEIDA, Sérgio Lérias de. **Diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso**. *Acta Médica, Porto Alegre*, v. 35, n. 6, p. 139-144, 2014.

GONZÁLEZ Calderón, I. C., López Mejia, P. A. ., Saavedra Ortiz, M. A. ., González, N. A. . ., & Herrera Acero, S. . (2021). **Urgencias endocrinológicas: coma mixedematoso**. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*, 31(1), 89–93. <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1003>

GUYTON, A.C. e Hall J.E.– **Tratado de Fisiologia Médica**. Editora Elsevier. 13a ed., 2017.

HOLANDA, Maurus Marques de Almeida, et al. “**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DOS TUMORES DE HIPÓFISE E AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS CIRÚRGICOS NA CIDADE DE JOÃO PESSOA**”. *REVISTA SAÚDE & CIÊNCIA*, vol. 5, nº 3, dezembro de 2016, p. 22–31. [rsc.revistas.ufcg.edu.br, https://doi.org/10.35572/rsc.v5i3.226](https://doi.org/10.35572/rsc.v5i3.226).

LOPES, Fabiana Pires Rodrigues de Almeida, e Gessi Carvalho de Araújo Santos. “**Hipotireoidismo e Gestação: Importância Do Pré-Natal No Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento**”. *REME Rev. Min. Enferm*, 2017, p. [1-5]. [pesquisa.bvsalud.org, http://www.reme.org.br/exportar-pdf/1138/e1002.pdf](https://www.reme.org.br/exportar-pdf/1138/e1002.pdf).

MENDES, Brena Barros, et al. “**ADENOMA HIPOFISÁRIO: CORRELAÇÃO CLÍNICA, LABORATORIAL E RADIOLÓGICA**” DOI: <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1979>”. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde*, vol. 13, nº 1, junho de 2015, p. 256–69. Revisão bibliográfica narrativa, [periodicos.unincor.br, https://doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1979](https://doi.org/10.5892/ruvrd.v13i1.1979).

MOLINA, Patricia E. et al. **Fisiologia Endócrina**. 5. ed. Porto Alegre: AMGH, 2021

MOURA, Egberto G. de e Moura, Carmen C. Pazos de **Regulação da síntese e secreção de tireotrofina**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* [online]. 2004, v. 48, n. 1 [Acessado 7 Novembro 2022], pp. 40-52. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100006>. Epub 28 Maio 2004. ISSN 1677-9487. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302004000100006>.

NUNES, Maria Tereza. **Hormônios tiroideanos: mecanismo de ação e importância biológica**. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 639-643, dez. 2003. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-27302003000600004>.

OLIVEIRA, André Luis de Santana, e Milena Santana Cabral. “**Perfil dos hormônios tireoidianos de mulheres acima de 50 anos atendidas em um laboratório de referência de Serrinha-BA**”. *Rev. bras. anal. clin*, 2020, p. 238–42. [pesquisa.bvsalud.org, http://www.rbac.org.br/artigos/perfil-dos-hormonios-tireoidianos-de-mulheres-acima-de-50-anos-atendidas-em-um-laboratorio-de-referencia-de-serrinha-ba/](https://www.rbac.org.br/artigos/perfil-dos-hormonios-tireoidianos-de-mulheres-acima-de-50-anos-atendidas-em-um-laboratorio-de-referencia-de-serrinha-ba/).



PINHEIRO, Vitória Penedo, e Carlos Pereira Nunes. “**MANEJO TERAPÊUTICO NO HIPOTIREOIDISMO E GESTAÇÃO**”. *Revista de Medicina de Família e Saúde Mental*, vol. 1, nº 1, maio de 2019. [www.unifeso.edu.br](http://www.unifeso.edu.br), <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/1623>.

PINTO, Emilia M.; BRONSTEIN, Marcello D.. **Aspectos Moleculares da Tumorigênese Hipofisária**. *Arq Bras Endocrinol Metab*, São Paulo, v.52, n.4, p. 599-610, abr. 2008.

ROSARIO, Pedro Wesley. **TRH stimulation test in patients with repeatedly elevated TSH and normal FT4**. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, [S.L.], p. 1-4, jun. 2020.

SILVERTHORN, Dee Unglaub. et al. **Fisiologia Humana Uma Abordagem Integrada**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SOARES, Gabriel Victor Dantas et al. **Hipotireoidismo - Uma breve revisão sobre os distúrbios da tireoide**. 2017. Disponível em: [https://editorarealize.com.br/editora/anais/congrefip/2017/TRABALHO\\_EV069\\_MD1\\_SA1\\_ID191\\_03042017115457.pdf](https://editorarealize.com.br/editora/anais/congrefip/2017/TRABALHO_EV069_MD1_SA1_ID191_03042017115457.pdf). Acesso em: 24 ago. 2022.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL. Faculdade de Medicina. Programa de Pós Graduação em Epidemiologia. TelessaúdeRS (TelessaúdeRS-UFRGS). **TeleCondutas: hipotireoidismo**: versão digital 2020. Porto Alegre: TelessaúdeRS-UFRGS, 5 out. 2020. Disponível em: <https://www.ufrgs.br/telessauders/teleconsultoria/0800-644-6543/#telecondutas-0800>

YAVUZ, Sahzene; LINDERMAN, Joyce D.; SMITH, Sheila; ZHAO, Xiongce; PUCINO, Frank; CELI, Francesco S.. **The Dynamic Pituitary Response to Escalating-Dose TRH Stimulation Test in Hypothyroid Patients Treated With Liothyronine or Levothyroxine Replacement Therapy**. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, [S.L.], v. 98, n. 5, p. 862-866, 1 maio 2013. The Endocrine Society. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4196>



