

26 de Março de 2008.
Professor Perseu.

Tireóide

Embriologia

A tireóide apresenta origem endodérmica: de um espessamento do assoalho da cavidade oral primitiva (faringe), a partir do 16 (décimo-sexto) dia intra-uterino.

Prolongamentos da 4 (quarta) bolsa branquial se inserem nas células da tireóide: são as células C que produzem calcitonina e que estão ligadas ao metabolismo do cálcio e do fósforo, mas não apresentam relação com a função tireoidiana. As células C podem dar origem ao carcinoma medular da tireóide (não muito comum; acomete principalmente pessoas da mesma família; pode estar associado a outras patologias endócrinas: adenomatose endócrina múltipla - tipos I e II). O DX é dado pela dosagem de calcitonina plasmática.

Por volta da sétima semana embrionária, a tireóide já está localizada na posição anatômica normal (sobre a traquéia, por cima da cartilagem cricóide). Essa localização acontece graças à migração da tireóide primitiva pelo conduto tireoglossos. Este se oblitera normalmente, mas pode persistir na vida adulta.

Nessa época, a tireóide já fabrica seus hormônios e o feto já é dependente deles uma vez que placenta bloqueia a passagem de hormônios tireoidianos da mãe para o feto.

Anatomia

A tireóide é constituída por dois lóbulos unidos pelo istmo. Ela é recoberta por uma cápsula fina.

Os nn laríngeos recorrentes (que inervam as cordas vocais) passam lateralmente.

O manuseio cirúrgico é delicado (apesar de a glândula ser superficial) porque sua vizinha anatômica é nobre.

É uma glândula de fácil acesso ao exame físico. Este deveria ser realizada em toda consulta médica uma vez que 30% da população possui nódulos tireoidianos, que merecem análise.

Histologia

O parênquima tireoideano é constituído por unidades esféricas, compostas por uma única camada de células cuboidais, que contém no seu interior uma substância de material glico-proteico, chamada Colóide. Uma proteína, a TIREOGLOBULINA (sintetizada pelas próprias células foliculares) é o principal componente do colóide.

Folículo Tireoidiano – A unidade funcional

São irrigados pelas artérias tireóideas (4 principais – 1 em cada pólo dos lobos), derivadas das carótidas internas.

Essas artérias recebem hormônios e os levam à circulação sistêmica.

Fisiologia

A Tireoglobulina é uma glicoproteína sintetizada nas células foliculares da tireóide. Contém 2769 AA, dos quais cerca de 120 são aminoácidos tirosina.

Estes AA serão halogenados, formando a base da síntese dos hormônios da Tireóide.

Tudo isso ocorre na dependência da ingestão do iodo.

Síntese e secreção dos Hormônios Tireoideanos

Divididas nas 5 etapas a seguir.

A captação do iodo é feita na extremidade externa da célula folicular, aquela em contato com o sinusóide. O iodo é captado e depois organificado; a seguir se incorpora à molécula de tireoglobulina dando origem aos hormônios.

Captação do iodo

A necessidade diária de iodo é pequena: deve haver uma oferta através da dieta de 50 a 100 ug/dia.

A absorção é intestinal.

A captação depende da “bomba de iodeto” da célula folicular na parte externa (em contato com os sinusóides). A quantidade de iodo nas células foliculares é 50 x do que no sangue periférico (daí a necessidade da bomba).

Oxidação: transformado em iodo atômico para ser acrescentado à molécula de tireoglobulina.

O iodo não é freqüente nos alimentos. Ele é abundante nos alimentos de origem marinha: daí os povos orientais ingerirem excesso de iodo e os moradores de regiões montanhosas ingerirem pouco. Tanto a ingestão insuficiente, quanto a excessiva, são causas de doenças.

Organificação

Os átomos de iodo são acrescentados aos radicais tirosina da molécula de tireoglobulina. Essa reação é mediada pela TPO (tireoperoxidase).

Forma-se assim a monoiodotirosina (MIT) e a diiodotirosina – DIT, que fazem parte da estrutura da tireoglobulina. Esses compostos são metabolicamente inativos.

Acoplamento

A união dos resíduos de MIT e DIT originam as iodotironinas. Dois resíduos DIT formam a tiroxina (T4) e um MIT com um DIT forma a triiodotironina (T3). Este processo ocorre na porção interna da célula e a molécula de tireoglobulina passa a ser armazenada no colóide tireoidiano.

Quando a molécula de Tireoglobulina é lançada no colóide apresenta as 4 substâncias: MIT, DIT, T3 e T4.

Liberação

O colóide é fagocitado pela célula tireóidea e englobado por um vacúolo. Por ação de enzimas lisossômicas a tireogloulina é degradada, liberando os hormônios tireoidianos na circulação capilar.

Desalogenação

MIT E DIT que não participaram do processo de acoplamento são desiodinados, pela ação das iodo-tirosina-desiodinase, liberando iodo e Tirosinas. O iodo é reaproveitado para ligação com novas moléculas de tireoglobulina e as tirosinas são usadas como substrato para síntese de nova molécula de Tireoglobulina.

A dosagem no sangue periférico de MIT e DIT é muito pequena (zero praticamente) porque a tireoglobulina é desiodinada.

Circulação

Proteínas de transporte

São proteínas de transporte: TBG - TBPA – Albumina

99,97% do T4 circulam ligados a proteínas.

O T3 tem menor afinidade pelas proteínas e assim sua fração livre é maior.

$T4 \text{ total} = T4 \text{ livre} + T4 \text{ ligado a proteína de transporte.}$

Alterações nos níveis das proteínas transportadoras podem afetar a dosagem de T4 total.

Situações que aumentem ou reduzam os níveis plasmáticos de proteínas de transporte podem aumentar ou reduzir os níveis de T4 total, mas o T4 livre permanece estável. Assim, para avaliar a função tireoidiana é mais indicado dosar o T4 livre (que é a fração útil). Veja os exemplos abaixo:

A) Síndrome Nefrótica: nesta situação, há aumento da excreção total de proteínas. Assim, o número de proteínas de transporte cai, reduzindo o T4 total. Tudo isso pode simular um hipotireoidismo.

B) Gravidez e uso de estrogênicos: o estrogênio é estimulador da síntese hepática dessas proteínas de transporte. Isso pode ocasionar aumento do T4 total e simular um hipertireoidismo.

Efeitos dos Hormônios Tireoidianos

- São fundamentais ao desenvolvimento do SNC, crescimento e maturação sexual.
- Estimulam a captação de glicose e aminoácidos por todas as células do organismo e favorecem a síntese protéica.
- Aumentam a ação dos receptores adrenérgicos.
- Regulam a termogênese.
- Atravessam a membrana celular e apresentam ação intra-nuclear principalmente, além de agirem na cadeia respiratória das mitocôndrias.

Regulação da Função da Tireóide

- TRH hipotalâmico estimula adenohipófise.
- TSH hipofisário estimula glândula tireóide (hormônio estimulador da tireóide – tireotrofina).
- T4 e principalmente T3 regulam TRH e TSH (somente a fração livre).

Efeitos celulares

Ocorre por meio de receptores nucleares.

Efeitos sobre o desenvolvimento

- Síntese do hormônio de crescimento.
- Desenvolvimento ósseo: hipotireoidismo gera deficiência na maturação do crescimento.
- Desenvolvimento do Sistema Nervoso Central: nos primeiros meses de vida há dependência completa para desenvolvimento do bebê. Crianças que nascem com hipotireoidismo podem desenvolver retardo mental congênito (cretinismo). Daí a necessidade do teste do pezinho.

Avaliação da função tireoidiana

- TSH plasmático: costuma sofrer alterações antes de T4 e T3.
- T4 total e T4 livre: T4 livre é mais fácil de interpretar e menos sujeito a erros por eliminar o problema das proteínas de transporte.
- T3.
- Anticorpos: anti-TPO e anti-TGB (a presença indica doenças auto-imunes).
- Tireoglobulina: a tireoglobulina só é fabricada por células tireoidianas. Assim, no rastreamento de MT de carcinoma diferenciado de tireóide após tireoidectomia total, a dosagem de tireoglobulina é importante.

Avaliação da função tireoidiana

- Teste de estímulo com TRH.
- Cintigrafia tireoidiana.
- US: mais utilizado.
- Biópsia por agulha: geralmente acompanha o US.

Hipertireoidismo e tireotoxicose

Hipertireoidismo é definido como a hiperfunção da glândula tireóide – aumento da produção de T3 e T4.

Tireotoxicose é a síndrome resultante do excesso de hormônios tireoidianos nos tecidos, que pode ocorrer com qualquer nível de função da glândula. No excesso de iodo oral pode haver tireotoxicose sem hipertireoidismo. Neste caso, a tireóide pode não estar nem mesmo funcionando porque o iodo pode estar bloqueando o TSH. Em algumas situações, alguns outros órgãos ou tecidos produzem produtos semelhantes aos hormônios tireoidianos, o que pode provocar tireotoxicose.

Hipertireoidismo primário

- ☐ Doença de Graves-Basedow (Bócio Difuso Tóxico): é a causa mais comum de hipertireoidismo primário (80%). A tríade clássica de Graves é: bócio difuso, hipertireoidismo e exoftalmia (depósito de substância no espaço retroorbitário).
- ☐ Bócio multinodular tóxico.
- ☐ Adenoma tóxico (bócio nodular tóxico).

As doenças abaixo são raras:

- ☐ MT funcionantes de ca de tireóide.
- ☐ Mutação do receptor de TSH.
- ☐ Struma ovarii: presença de tecido semelhante ao tireoidiano no ovário.
- ☐ Drogas – excesso de iodo. Ex. amiodarona pode induzir hipertireoidismo ou hipotireoidismo.

Causas de tireotoxicose

Sem hipertireoidismo

Tireoidite sub-aguda: a quantidade de hormônios no sangue periférico é aumentada.

Tireoidite silenciosa: indolor.

Ingesta de hormônios.

Destruição maciça da tireóide: ocorre liberação dos hormônios armazenados.

Hipertireoidismo secundário

Adenoma secretor de TSH.

Síndrome de resistência aos HT.

Tumores secretores de gonadotrofinas (LH e FSH): são semelhantes ao TSH e podem estimular os receptores da tireóide. O excesso de LH e FSH induzindo tireotoxicose também é encontrado em grávidas e em mulheres que fazem tratamento para engravidar.

Tireotoxicose gestacional.

Doença de Graves

Cerca de 80% dos casos de hipertireoidismo. Desordem auto-imune. Etiologia desconhecida.

Bócio difuso, oftalmopatia e hipertireoidismo.

5x a 8x mais comum em mulheres.

Pico de incidência na segunda à quarta década.

Oftalmopatia (só na Doença de Graves) presente em 20 a 40% dos casos.

Bócio em 97% dos casos.

Os anticorpos podem conduzir a um hipertireoidismo ou a um hipotireoidismo, dependendo do tipo que predomina em determinado momento. Assim, anticorpos anti-receptor de TSH conduzem a Graves; e anticorpos anti-TPO e anti-tireoglobulina levam ao hipotireoidismo (Tireoidite de Hashimoto). Desse modo, percebe-se que um paciente com Graves pode, posteriormente,

apresentar Hashimoto. O contrário também é verdadeiro, apesar de ocorrer em menor frequência.

Manifestações clínicas

Agitação psicomotora, nervosismo, irritabilidade, insônia, cansaço, palpitações, sudorese, perda de peso, tremores, sensação de calor, diarreias ou aumento do trânsito intestinal, alterações menstruais.

Taquicardia, pele quente e úmida, tremores de extremidades, hipertensão sistólica, retração palpebral, atrofia muscular.

Oftalmopatia

Alterações comuns ao hipertireoidismo.

Exoftalmia.

Comprometimento muscular: pode haver nistagmo e paralisia do globo ocular.

Comprometimento do nervo óptico: pode haver perda de visão (não freqüente).

Diagnóstico laboratorial

TSH suprimido.

T3, T4 e FT4 elevados.

Captação de iodo radioativo elevada (cintigrafia): não usa mais.

Presença de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb): fecha DX de hipertireoidismo auto-imune.

Tratamento

A) Clínico

Com Tioamidas:

- Propiltiuracil
 - 300-600 mg/dia
 - 100-300 mg/dia
- Metimazol
 - 30-60 mg/dia
 - 10-30 mg/dia

Duração do tratamento – 1 a 2 anos.

Índice de cura – 50%.

Provocam remissão da doença e não curam. O TTM é prolongado e na metade dos casos, após suspensão da droga, a doença volta.

Pode haver hepatite medicamentosa, alterações cutâneas e agranulocitose.

Pacientes em uso dessas drogas devem ser vigiados regularmente quanto a discrasias sanguíneas.

Efeitos cutâneos

- Rush cutâneo.
- Prurido.
- Artralgias.
- Alopecia.
- Hepatite medicamentosa – colestase.
- Leucopenia, trombocitopenia.
- Agranulocitose.

B) Cirúrgico – Tireoidectomia sub-total

Antes de ser operado o paciente deve estar compensado, sob o risco de morte.

Mortalidade – 1 a 3%.

Lesão de recorrente – 0 a 4%.

Hipotireoidismo – 4 a 30%.

Hipoparatiroidismo: 0 a 4 %.

Está sendo quase que deixada de lado, pois existe um processo mais eficiente e menos arriscado: iodo radioativo.

C) Iodo radioativo

TTM de escolha atualmente.

Agravamento inicial do hipertireoidismo: a destruição da glândula promove liberação do hormônio armazenado. Assim, é bom fazer beta-bloqueador antes porque bloqueia alguns dos sintomas do excesso de HT.

Tireoidite dolorosa.

Hipotireoidismo: o paciente deixa de ter hiperT e passa a ter hipoT.

Índice de cura – 80% com dose única.

Só não pode dar em gestante.

Hipotireoidismo

Síndrome clínica caracterizada pela produção e secreção insuficiente ou ação inadequada dos hormônios tireoidianos, causando lentificação generalizada dos processos metabólicos.

Classificação

- Primário – falência tireoidiana primária.
- Secundário – falência hipofisária na produção de TSH (Ex: adenoma não-secretor, trauma).
- Terciário – falência hipotalâmica.

Etiologia

Primário

- Auto-imune ou de Hashimoto ou atrófica: 50% dos casos de hipoT de primário.
- Iatrogênica: TTM cirúrgico ou iodo radioativo.
- Hipotireoidismo congênito: agenesia da tireóide.
- Deficiência de Iodo: hoje é rara.
- Doenças infiltrativas: sarcoidose (raras).
- Tireoidites crônicas não auto-imunes (Riedel): a glândula fica fibrosada e não há produção de anticorpos.

Central

- Hipopituitarismo: tumores, traumas, cirurgias, Síndrome de Sheehan.
- Deficiência isolada de TSH.
- Doença hipotalâmica: tumores, traumas, processo infiltrativos.
- Resistência periférica aos HT: raro. Há altos níveis de HT circulando.

Manifestações clínicas

Astenia, sonolência, intolerância ao frio, pele seca e descamativa, fala arrastada, voz rouca, constipação intestinal, palidez, edema (mixedema – endurecido, fibroso pela não degradação de mucopolissacarídeos), bradicardia, alterações menstruais, queda de pêlos, ganho de peso, anemia, dislipidemia, déficit de memória.

Hipotireoidismo subclínico: geralmente mulheres com um ou pouco sintomas que não melhoram e que apresentam TSH aumentado.

Crianças

Icterícia neo-natal prolongada, choro rouco, constipação, sonolência, problema com alimentação, hérnia umbilical, atraso no desenvolvimento e na maturação óssea, retardo mental irreversível.

O teste do pezinho é obrigatório ao nascimento para investigar fenilcetonúria (ocorrência de 1/20 mil nascidos vivos) e hipotireoidismo congênito (ocorrência de 1/4mil). Ele dosa TSH e T4 livre.

DX

- Dosagens hormonais
- Anticorpos
- Cintigrafia – US – BAF
- Teste com TRH: injeta TRH e dosa TSH; se o TSH subir demais a hipófise está liberada pelos hormônios tireoidianos. Caiu em desuso porque atualmente as dosagens dos HT são sensíveis.

TTM

Fácil, eficaz, barato e normaliza o indivíduo por completo.

Reposição de L-tiroxina

0 a 6 m – 8 a 19 ug/kg

7 a 12 m – 6 a 8 ug/kg

1 a 5 a – 5 a 6 ug/kg

6 a 10 a – 3 a 4 ug/kg

11 a 20 a – 2 a 3 ug/kg

Adultos – 1 a 2 ug/kg

A dosagem é ajustável: 30 depois de iniciado o tratamento, faz-se a dosagem hormonal e ajusta a dose.

TSH normal: 0,35 a 5,5.