



## **Mestrado em Análises Clínicas**

**Julho 2009**

# **Tiróide e paratiróide - Diagnóstico laboratorial**

**Cláudia Sofia dos Santos Figueiro Santos**

Orientadores: Prof. Doutora Irene Rebelo e Dra. Anabela Silva

### **Declaração de reprodução**

É autorizada a reprodução integral desta monografia/dissertação apenas para efeitos de investigação, mediante declaração escrita do interessado, que a tal se compromete.

## **Agradecimentos**

Durante quase todo o Mestrado pensei que não ia conseguir terminar, no entanto, estou aqui quase a cortar a meta. Tirei muito tempo e atenção à minha família, em particular ao meu marido Vítor e aos meus filhos Artur e João, por isso o meu primeiro agradecimento vai para eles. Obrigada meus amores.

A verdadeira amizade vê-se nos momentos de aflição e num desses momentos um verdadeiro amigo apareceu. Quero agradecer ao Dr. Eduardo Lima da Costa todo o apoio que me deu na elaboração deste trabalho. Obrigada meu amigo.

A Prof. Doutora Irene Rebelo, minha orientadora na Faculdade, ajudou-me imenso no “polimento” do meu trabalho e a ela devo ter conseguido finalizar esta monografia. Obrigada Professora Irene.

A Dra. Anabela Silva, minha orientadora no CHPVVC, acompanhou a minha caminhada durante todo o Mestrado e sempre me incentivou para chegar ao fim. Obrigada Dra. Anabela.

Agradeço ao Conselho de Administração do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde por me ter facultado todos os dados que foram muito importantes para a elaboração deste trabalho.

Quero agradecer à Dra. Joana Barbosa, minha colega, por toda a disponibilidade e interesse que teve para comigo durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço ao Dr. Fernando Fonseca, Director do Serviço de Patologia Clínica e Imunohematologia do CHPVVC, Serviço onde foram efectuadas todas as determinações analíticas e onde realizei o meu estágio profissional.

**Muito obrigada a todos.**

## Resumo

A tiróide é uma das maiores glândulas endócrinas cuja função principal é produzir as hormonas tiroxina (T4) e triiodotironina (T3). Estas hormonas intervêm na regulação do metabolismo de muitos sistemas do organismo. A tiróide também produz a hormona calcitonina que tem um papel importante no metabolismo do cálcio. As disfunções da tiróide estão relacionadas com um funcionamento anormal da glândula, que pode produzir hormonas em excesso ou defeito dando origem a situações de hipertiroidismo e hipotiroidismo respectivamente. As paratiróides são pequenas glândulas próximas da tiróide que têm como função principal produzir a hormona da paratiróide ou paratormona que é responsável pelo equilíbrio do cálcio no nosso organismo. O teste laboratorial de 1ª linha para avaliação da função tiroideia é o TSH e o de 2ª linha o T4 livre. Para diagnóstico da etiologia da doença são efectuados os doseamentos dos anticorpos: anti-peroxidase, anti-tiroglobulina e mais raramente anti-receptores da TSH. Os marcadores tumorais da tiróide são a tiroglobulina e a calcitonina tendo esta última elevada importância no carcinoma medular da tiróide. Neste trabalho foi efectuada a análise estatística do estudo da função tiroideia no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde.

**Palavras-chave:** tiróide, paratiróide, tiroxina, triiodotironina, paratormona e TSH.

The thyroid is one of the largest endocrine glands whose function is to produce the hormones thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). These hormones regulate several metabolic mechanisms in the human organism. The thyroid also produces the hormone calcitonin whose role is to regulate calcium metabolism. The thyroid disorders are related to an abnormal function of the gland, with an excessive or insufficient production of hormones, which can lead to hyperthyroidism or hypothyroidism respectively. The parathyroid glands are small endocrine glands near the thyroid whose primary role is to produce parathyroid hormone which is responsible for the calcium balance in our organism. The first line laboratorial test for thyroid evaluation is the quantification of TSH, and the second line is the quantification of free T4. For the etiologic diagnosis of the disease the laboratory quantifies several antibodies: anti-peroxidase, anti-thyroglobulin and more rarely anti-receptors of TSH. The tumour markers for the thyroid are thyroglobulin and calcitonin which is highly important in thyroid medullar carcinoma. In this paper it's presented the statistical analysis for the study of the thyroid function in patients from the Centro Hospitalar Póvoa de Varzim e Vila do Conde.

**Key words:** Thyroid, parathyroid, thyroxine, triiodothyronine, parathyroid hormone and TSH

## Índice

Introdução	1
<b>Parte I - Tiróide e paratiróide</b>	
Anatomia e fisiologia da tiróide	3
Anatomia e fisiologia da paratiróide	5
Síntese das hormonas da tiróide	7
Controlo da síntese das hormonas da tiróide	10
Hipertiroidismo	12
Hipotiroidismo	14
Síntese e controlo da hormona paratiróide	16
Hiperparatiroidismo	18
Hipoparatiroidismo	20
Doença auto-imune da tiróide	21
Cancro da tiróide	23
Hereditariedade do cancro da tiróide e paratiróide	25
<b>Parte II - Diagnóstico laboratorial</b>	
Testes laboratoriais para a avaliação de hipertiroidismo e de hipotiroidismo	27
Testes laboratoriais para diagnóstico de doença auto-imune da tiróide	29
Marcadores tumorais da tiróide	30
Diagnóstico laboratorial de alterações da paratiróide	31
<b>Parte III - Estudo da função tiroideia no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde</b>	
Avaliação da função tiroideia no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde (CHPVVC)	33
Anticorpos anti-Tg e anti-TPO nos utentes do CHPVVC	42
Dados estatísticos de cirurgias da tiróide no CHPVVC	43
Conclusão	46
Bibliografia	47

## Índice de figuras

Fig. 1 Anatomia da tiróide	3
Fig. 2 Células da tiróide	4
Fig. 3 Anatomia da paratiróide	5
Fig. 4 Células da paratiróide	6
Fig. 5 Esquema da formação das iodotirosinas	7
Fig. 6 Estrutura das hormonas da tiróide	8
Fig. 7 Libertação das hormonas da tiróide	9
Fig. 8 Eixo hipotálamo – hipófise – tiróide	10
Fig. 9 Manifestações clínicas de hipertiroidismo	12
Fig. 10 Anticorpos anti-receptor TSH	13
Fig. 11 Manifestações clínicas de hipotiroidismo	14
Fig. 12 Acção da PTH	16
Fig. 13 Síntese da Vitamina D3	17
Fig. 14 Causas de hiperparatiroidismo	18
Fig. 15 Sequência dos passos da doença auto-imune da tiróide	22
Fig. 16 Representação gráfica dos testes laboratoriais no diagnóstico e terapêutica	28

## Índice de Tabelas

Tabela 1 Sintomas, sinais e complicações do hiperparatiroidismo	19
Tabela 2 Métodos de avaliação da tiróide	27
Tabela 3 Situações em que devem ser pedidos os anticorpos anti-tiroideus	29
Tabela 4 Relação cálcio / PTH	31
Tabela 5 Valores de referência	33
Tabela 6 Distribuição das requisições por género e anos	34
Tabela 7 Distribuição das requisições por idade	35
Tabela 8 Distribuição das requisições por serviços e anos	47
Tabela 9 Distribuição dos testes por serviços e anos	38
Tabela 10 Hipotiroidismo – comparação de valores	41
Tabela 11 Hipertiroidismo – comparação de valores	41
Tabela 12 Distribuição dos resultados positivos de TgAb e TPOAb por faixa etária	42
Tabela 13 Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2006	43
Tabela 14 Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2006	44
Tabela 15 Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2007	44
Tabela 16 Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2007	44
Tabela 17 Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2008	45
Tabela 18 Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano 2008	45

## Índice de gráficos

Gráfico 1 Distribuição das requisições por género e anos	34
Gráfico 2 Distribuição das requisições por idade	35
Gráfico 3 Distribuição das requisições por serviços em 2006	35
Gráfico 4 Distribuição das requisições por serviços em 2007	36
Gráfico 5 Distribuição das requisições por serviços em 2008	36
Gráfico 6 Distribuição dos testes por serviços em 2006	38
Gráfico 7 Distribuição dos testes por serviços em 2007	39
Gráfico 8 Distribuição dos testes por serviços em 2008	39
Gráfico 9 Distribuição dos resultados do T4 total por faixa etária	40
Gráfico 10 Distribuição dos resultados do TSH total por faixa etária	40
Gráfico 11 – Distribuição dos resultados positivos de TgAb e TPOAb por faixa etária	42

## Lista de abreviaturas

CAA – células apresentadoras de antigénio  
CaSR – receptores sensores do cálcio  
CD – *cluster* / agregados de diferenciação  
CMT – carcinoma medular da tiróide  
CTLA – 4 – associado a linfócito T citotóxico-4  
DIT – diiodotirosina  
GD – doença de Graves  
HLA – antigénio leucocitário humano  
HT – tiroidite de Hashimoto  
HTs – hormonas da tiróide  
IL - interleuquinas  
IF - interferão  
MEN – neoplasia endócrina múltipla  
MIT – monoiodotirosina  
NIS – NI symporter (co-transportador de sódio/iodeto)  
PTH – hormona da paratiróide ou paratormona  
T3 – triiodotironina  
T4 – tiroxina  
TBG – globulina ligante da tiroxina  
TBPA – pré-albumina ligante da tiroxina  
Tg – tiroglobulina  
TgAb – anticorpos anti-tiroglobulina  
TNF – factor de necrose tumoral  
TPO – tiroperoxidase  
TPOAb – anticorpos anti-peroxidase  
TRAb – anticorpos anti-receptor da TSH  
TRH – hormona libertadora da tirotropina  
TSH – hormona estimuladora da tiróide

## **Introdução**

As múltiplas patologias da tiróide e paratiróide, frequentemente associadas a uma clínica sutil e até inespecífica, são bons exemplos do papel fulcral que o estudo analítico pode assumir no correcto diagnóstico e seguimento destas doenças. À evidência indiscutível da enorme importância do laboratório na avaliação das patologias disfuncionais e auto-imunes destas glândulas, junta-se agora a eventual promessa de idêntica relevância no que respeita à patologia neoplásica. A detecção precoce e doseamento de novos potenciais marcadores moleculares relacionáveis com patologia oncológica abre novas perspectivas para um papel cada vez mais interventivo, podendo transportar o laboratório, até agora participante apenas no doseamento pós – operatório da tiroglobulina, para terrenos mais a montante no processo de decisão clínica oncológica.

A principal função da glândula tiróide é a produção de hormonas essenciais para a regulação do consumo energético, crescimento, desenvolvimento e maturação de vários órgãos. Para que haja uma produção normal de hormonas é necessário um desenvolvimento normal da glândula, um funcionamento e regulação adequados do mecanismo da sua biossíntese e um normal aporte de iodo, principal constituinte destas hormonas tiroideias.

Apesar de anatomicamente serem “vizinhas” da tiróide as glândulas paratiróides possuem funções distintas e não relacionadas. A sua principal função é a regulação dos níveis de cálcio no nosso organismo, mantendo a concentração sanguínea de cálcio dentro de valores que permitam o bom funcionamento dos sistemas nervoso e muscular.

Como acima se referiu, a clínica depende do apoio laboratorial para fazer diagnósticos sustentados e para promover tratamentos aferidos. Muitas vezes apesar das evidências clínicas indicativas de uma patologia da tiróide o diagnóstico só é conclusivo após serem efectuados testes laboratoriais. Nos casos de frequentes apresentações subclínicas e atípicas de disfunção tiroideia e paratiroideia, o diagnóstico torna-se totalmente dependente de testes laboratoriais. O apoio laboratorial também é importante para a monitorização do doente (no acompanhamento da terapêutica) e para detecção de recidivas no caso de neoplasias.

Os avanços verificados nos últimos anos nas metodologias analíticas referentes às patologias da tiróide têm um grande impacto no diagnóstico e monitorização dessas doenças.

# **Parte I**

## **Tiróide e paratiróide**

## Anatomia e fisiologia da tiróide

A glândula tiróide situa-se no terço inferior do pescoço, imediatamente por baixo da laringe, revestindo a parte anterior da traqueia, ao nível das vértebras C5 – T1. Localiza-se entre os músculos esterno-tiroideu e esterno-hióideu. É um órgão bastante vascularizado, suprido pelas artérias tiroideias superior e inferior, e drenado pelo plexo venoso tiroideu constituído pelas veias tiroideias superior, média e inferior. Os nervos da tiróide são derivados dos gânglios simpáticos cervicais superiores, médios e inferiores. A secreção endócrina desta glândula é controlada hormonalmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-tiróide. A sua forma assemelha-se a uma borboleta, pois é constituída por dois lobos laterais, cada um com cerca de 4 a 6 cm de comprimento, 1,5 cm de largura e 2 a 3 cm de espessura, situados em ambos os lados da traqueia e unidos por uma estreita porção de tecido, denominada istmo. Em alguns indivíduos, a glândula apresenta igualmente um pequeno prolongamento na parte superior, denominado lobo piramidal. Em condições normais, embora se encontre muito superficial, a tiróide não é palpável.

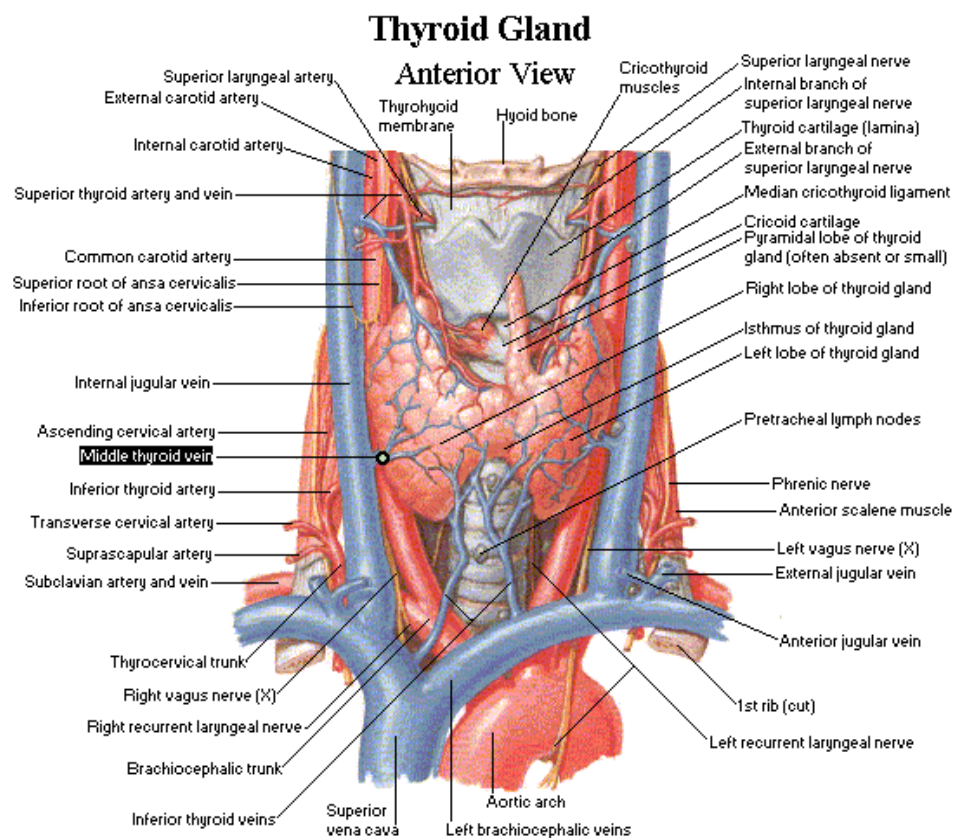
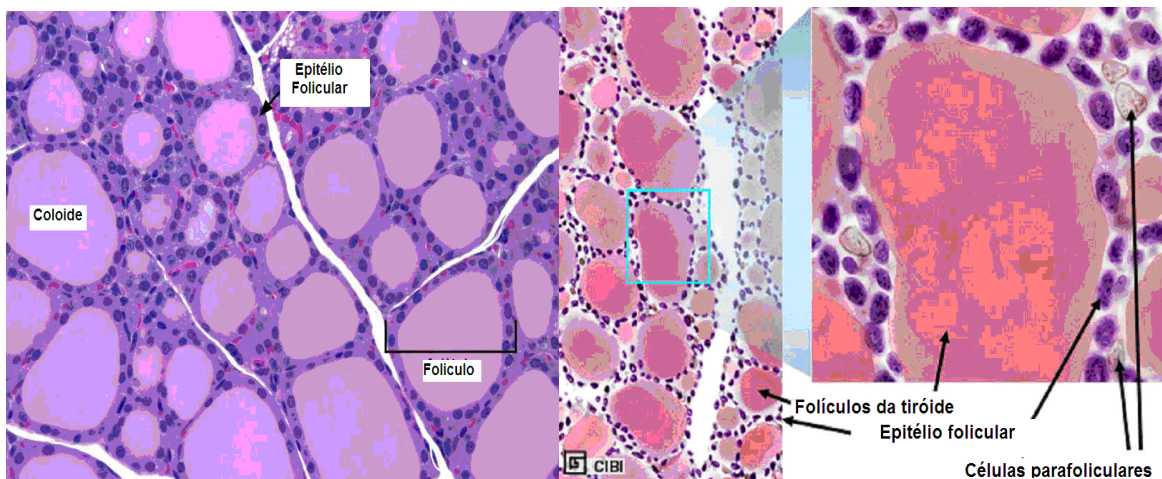


Fig. 1 Anatomia da tiróide (www.acweb.itr.maryville.edu).

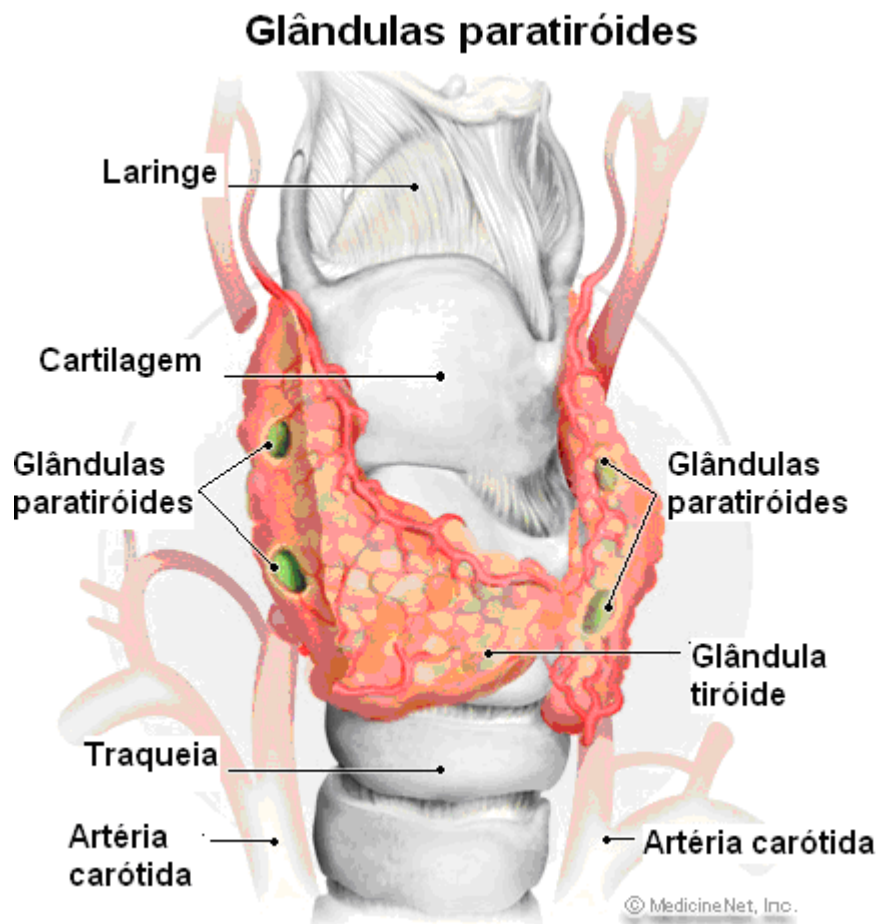
A glândula é rodeada por uma camada de tecido conjuntivo, da qual saem finos septos que atravessam o interior da tiróide e a dividem em inúmeros pequenos lóbulos. Por sua vez cada um destes pequenos lóbulos é constituído por dezenas de pequenas vesículas esféricas denominadas foliculos. São estas as verdadeiras unidades funcionais da glândula, cuja função é sintetizar as principais hormonas da tiróide – a tiroxina (T4) e a triiodotironina (T3). A tiróide, à semelhança de todas as glândulas, é um órgão extremamente vascularizado por uma extensa rede capilar sanguínea e linfática que rodeia os foliculos. Esta configuração facilita o transporte de substâncias entre as glândulas endócrinas e o sangue. Os foliculos tiroideos são pequenas esferas de cerca de 0,2 a 0,9 mm de diâmetro, formados por epitélio simples e a sua cavidade contém uma substância gelatinosa chamada colóide. Em cortes histológicos, as células dos foliculos variam de achatadas a colunares e os foliculos mostram diâmetros de dimensões variáveis. O aspecto dos foliculos varia com a região da glândula e com a sua actividade funcional. Outro tipo de células, as células parafoliculares ou células C, são encontrados na tiróide, fazendo parte do epitélio folicular ou formando agrupamentos isolados entre os foliculos tiroideos. A característica mais notável destas células é a presença de numerosos grânulos de cerca de 100 – 180 nm de diâmetro. Estes grânulos contêm uma hormona chamada calcitonina responsável por diminuir o nível de cálcio no sangue (Junqueira e Carneiro, 2004).



**Fig. 2** Células da tiróide ( [www.deltagen.com](http://www.deltagen.com)), ([www.drharper.ca/new\\_page\\_12.htm](http://www.drharper.ca/new_page_12.htm)).

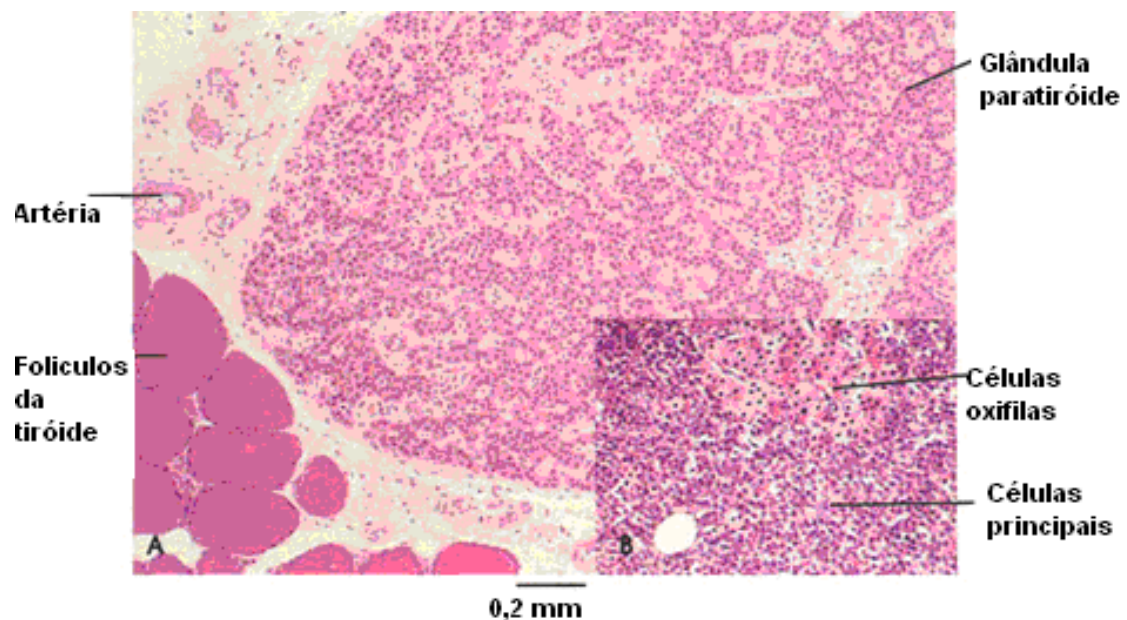
## Anatomia e fisiologia da paratiróide

As glândulas paratiróides são quatro pequenas formações arredondadas ou ovais medindo 3 x 6 mm, com um peso total de 25 a 40 mg. Individualmente são os órgãos mais pequenos de todo o corpo. Localizam-se na face posterior da tiróide, nos pólos superiores e inferiores da glândula, geralmente na cápsula que reveste os lóbulos da tiróide, embora algumas vezes se situem no interior da glândula. Cada glândula paratiróide está envolvida por uma cápsula de tecido conjuntivo. As paratiróides são irrigadas por uma vasta rede vascular responsável pela distribuição da paratormona no organismo.



**Fig. 3** Anatomia da paratiróide.

O parênquima da paratiróide é composto por células epiteliais dispostas em cordões separados por capilares sanguíneos. Há dois tipos de células nas glândulas paratiróides: as principais e as oxifílicas. As células principais são as predominantes e são de menores dimensões, de forma poligonal, têm núcleo vesiculoso e citoplasma fracamente acidófilo. Estas células são secretoras da paratormona. Na espécie humana as células oxifílicas aparecem por volta dos 7 anos e a partir daí o seu número aumenta progressivamente. São poligonais e maiores que as células principais, o seu citoplasma contém grânulos acidófilos que, em microscopia electrónica, revelam ser mitocôndrias anómalas (Junqueira e Carneiro, 2004).



**Fig. 4** Células da paratiróide (adaptado de [www.anatomyatlases.org](http://www.anatomyatlases.org)).

## Síntese das hormonas da tiróide

O iodo encontra-se na glândula tiróide unido covalentemente à tiroglobulina (Tg), uma glicoproteína com cerca de 660.000 daltons de peso molecular que serve de base para a síntese das hormonas da tiróide. A tiroglobulina tem na sua composição elevado número de resíduos do aminoácido tirosina (que se designam por resíduos tirosilo), que servem de precursores das hormonas da tiróide (Dunn e Dunn, 2001). O iodo liga-se aos anéis fenólicos dos resíduos da tirosina da tiroglobulina para dar origem às iodotirosinas: monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT), que são precursoras das hormonas da tiróide (HTs) (Capen, 2000).

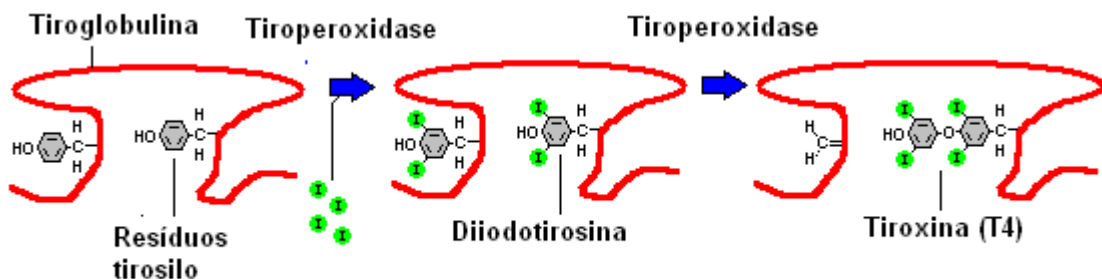


Fig. 5 Esquema da formação das iodotirosinas (adaptado de [www.drharper.ca/new\\_page\\_12.htm](http://www.drharper.ca/new_page_12.htm)).

No epitélio gastrointestinal o iodo ingerido é transformado em iodeto e absorvido. O transporte do iodeto para dentro das células foliculares é o primeiro passo para a síntese das HTs. A captação de iodeto circulante é realizada nas células foliculares por uma proteína situada na sua membrana que transporta dois iões simultaneamente (é um co-transportador ou *symporter*). Esta proteína, que movimenta ao mesmo tempo sódio e iodeto, é chamada co-transportador de Na/I (NI *symporter* ou Nis). Este processo está dependente de energia, proveniente da bomba de  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase, podendo este processo ser inibido pelo perclorato e o tiocianato (Vaisman, 2004). A concentração de iodeto na tiróide pode ser 50 vezes superior à sua concentração no plasma. Desta forma o organismo consegue manter a produção de HTs quando a ingestão de iodo na dieta é baixa. Além da tiróide pode ser encontrado iodeto nas glândulas salivares, mucosa gástrica, glândulas mamárias e placenta. O segundo passo para a síntese das HTs inicia-se com a oxidação do iodeto seguida da iodinação dos resíduos de Tg para dar origem

às iodotirosinas (MIT e DIT). O tecido da tiróide é o único capaz de oxidar o iodeto para um estado de valência mais elevado. Para isso é necessária a acção de uma peroxidase, a tiroperoxidase (TPO), que utiliza o peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ) produzido nas células da tiróide para oxidar o iodeto. A tiroperoxidase também está envolvida na reacção entre o iodeto oxidado e os resíduos tirosilo da tiroglobulina. A formação da T3 e T4 a partir das iodotirosinas é o passo seguinte. Uma molécula de DIT e uma molécula de MIT ligam-se para formar a T3 e duas moléculas de DIT ligam-se para formar a T4, sendo a TPO o catalisador destas reacções.

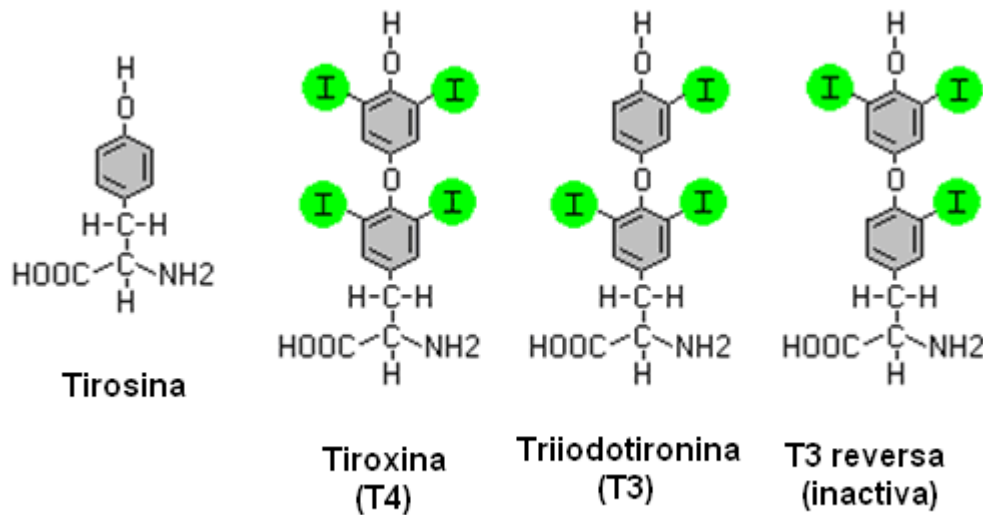
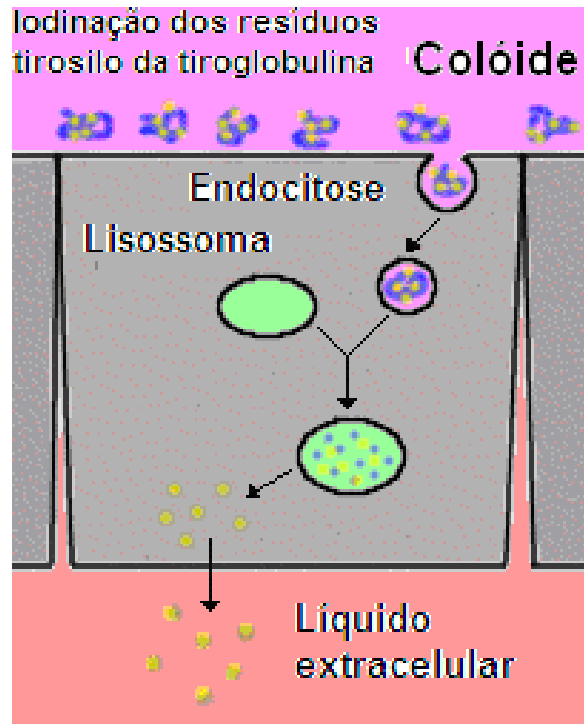


Fig. 6 Estrutura das hormonas da tiróide (adaptado de [www.uta.edu/biology](http://www.uta.edu/biology)).

As hormonas sintetizadas permanecem ligadas à tiroglobulina, apenas se libertam quando ocorre a reabsorção do colóide pela célula através de um mecanismo de endocitose. Pequenas gotículas de colóide, contendo Tg, formam-se na superfície apical da célula folicular. Estas gotículas entram na célula e fundem-se com lisossomas formando fagolisossomas. Enzimas proteolíticas intervêm neste processo para quebrar as ligações entre os aminoácidos iodinados e a Tg libertando a T3 e T4 para a circulação.



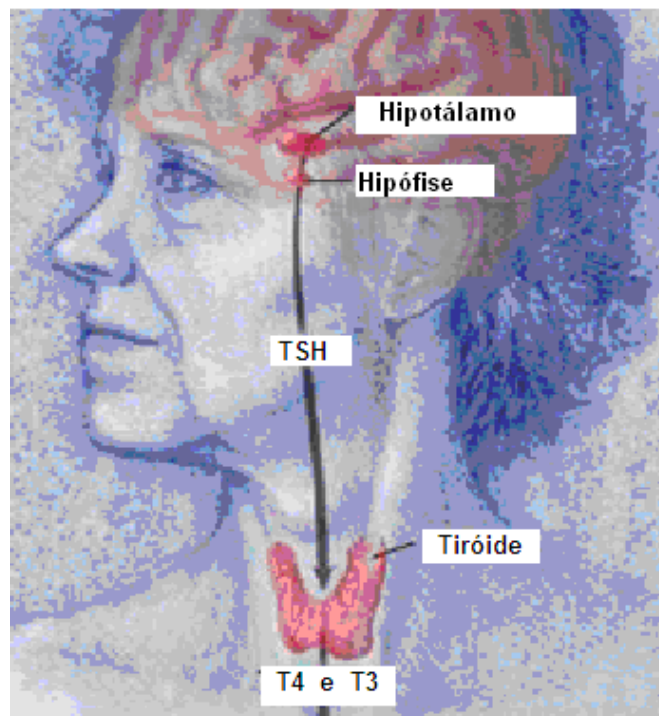
**Fig. 7** Libertação das hormonas da tiróide (adaptado de [www.drharper.ca/new\\_page\\_12.htm](http://www.drharper.ca/new_page_12.htm)).

As hormonas da tiróide são transportadas pelo sangue, ligadas a proteínas plasmáticas, a TBG (*thyroxin binding globulin*), a TBPA (*thyroxin binding pré-albumin*) ou à transterritina e à albumina. Apenas 20% de T3 circulante é secretada pela tiróide, sendo a restante produzida por desiodinação da T4 em tecidos periféricos especialmente fígado e rim por acção das enzimas desiodinases tipo I, II e III, da família das selenoproteínas, que retiram uma molécula de iodo à T4. Neste processo pode formar-se a T3 reversa (rT3) que é uma molécula inactiva (Bianco *et al*, 2002). A T4 e T3 não ligadas a proteínas transportadoras denominam-se por T4 livre e T3 livre, respectivamente.

A calcitonina também é uma hormona da tiróide, encontrando-se envolvida no equilíbrio do cálcio no organismo. Vai ser descrita no capítulo das hormonas das glândulas paratiróide que também intervêm no equilíbrio do cálcio.

## Controlo da síntese das hormonas da tiróide

A actividade da glândula tiróide é predominantemente regulada pela concentração da hormona hipofisária glicoproteica, hormona estimuladora da tiróide (TSH) (Magner, 1990). A TSH é uma hormona produzida pela hipófise, que recebe sinais do hipotálamo para estimular a libertação de HTs. A TSH apresenta receptores nas células da tiróide e estimula a glândula a produzir e libertar hormonas (Chin and Yen). Os efeitos da TSH incluem: aumento da transcrição de genes da Tg, da TPO e do NIS e aumento da produção de peróxido de hidrogénio. Por sua vez a síntese e libertação de TSH é estimulada pela hormona libertadora da tirotropina (TRH), um tripeptído que é secretado pelos neurónios hipotalâmicos e que apresenta receptores nas células da hipófise anterior. A produção de TSH e TRH é controlada pelos níveis de T3 e T4 no sangue por um mecanismo retroactivo negativo clássico (feedback negativo). Quando os níveis de T3 e T4 no sangue aumentam inibem a produção de TRH e TSH que assim deixam de estimular as células da tiróide diminuindo a síntese de HTs. Quando os níveis de T3 e T4 diminuem, o controlo retroactivo deixa de ter efeito na produção de TSH e TRH, voltando a existir estimulação das células da tiróide. A este mecanismo de controlo destas hormonas dá-se o nome de eixo hipotálamo – hipófise - tiróide (Greenspan, 2004).



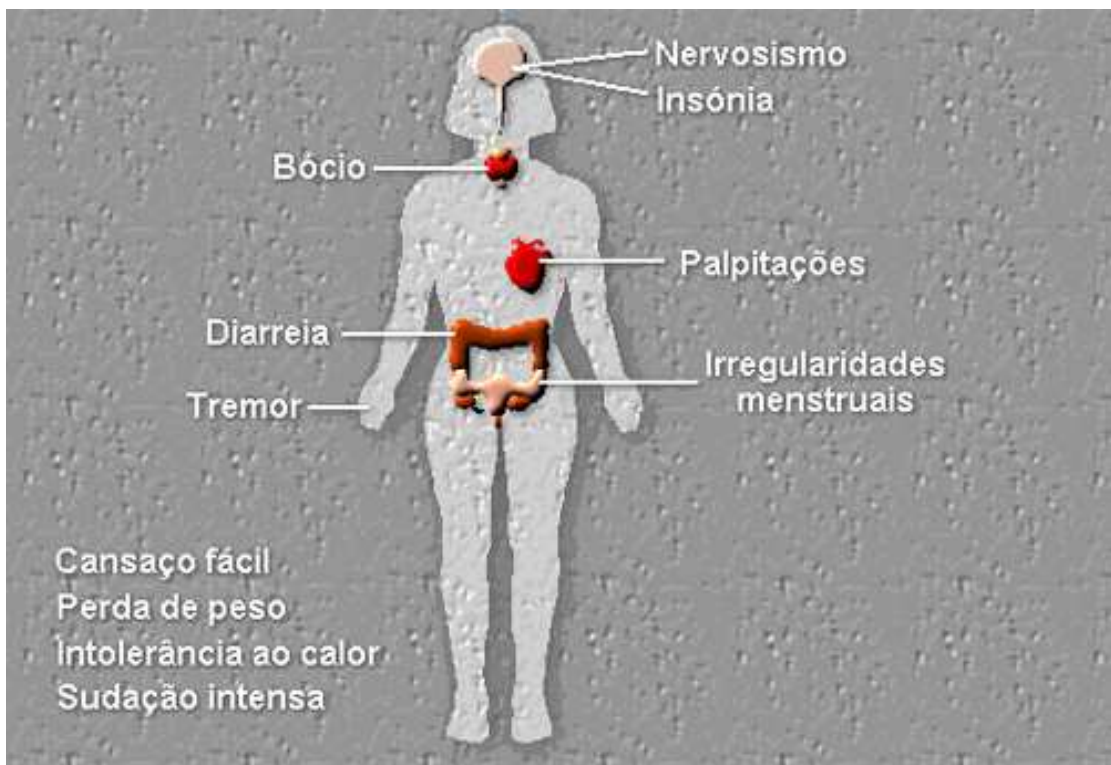
**Fig. 8** Eixo hipotálamo – hipófise – tiróide ([www.thyroidmanager.org](http://www.thyroidmanager.org)).

A disponibilidade de iodo é outro factor importante na regulação de síntese das HTs, alterando a sensibilidade da tiróide à TSH num processo de auto-regulação. Uma dieta pobre em iodo diminui a síntese das hormonas da tiróide o que dá origem a uma baixa concentração de T3 e T4 circulantes, que estimula a secreção de TSH pela hipófise.

## Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é o resultado de um aumento da actividade da tiróide e de uma produção hormonal excessiva. O hipertiroidismo está associado às seguintes patologias: bócio tóxico difuso ou doença de Graves (caracteristicamente associado a edema periorbitário e mixedema pré-tibial) (Philippe 2009), adenoma tóxico, bócio tóxico multinodular ou doença de Plummer, tiroidite subaguda dolorosa, tiroidite silenciosa que incluem as variantes linfocítica e pós-parto, hipertiroidismo induzido pelo iodeto (por exemplo relacionada com terapêutica com amiodarona), excesso de TSH hipofisiário ou doença trofoblástica e excesso de ingestão de HTs (Eckstein *et all*, 2009).

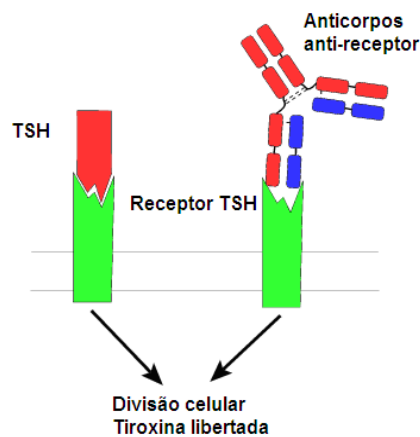
Os sinais e sintomas de hipertiroidismo são atribuídos aos efeitos do excesso de hormonas da tiróide na circulação. A gravidade dos sinais e sintomas pode estar relacionado com a duração de doença, a magnitude do excesso de hormonas e com a idade do doente. Alguns dos sintomas e sinais são: palpitações e taquicardia, perda de peso associado a um aumento de apetite, alterações na visão, fadiga e fraqueza muscular, aumento da glândula, paralisia súbita.



**Fig. 9** Manifestações clínicas de hipertiroidismo ([www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt/](http://www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt/)).

O diagnóstico do hipertiroidismo deve incluir a história clínica, exame físico minucioso (ritmo cardíaco, pressão arterial, palpação e auscultação da tiróide, exame dos olhos e da pele, etc.) e avaliação laboratorial. No diagnóstico laboratorial é efectuado o doseamento da TSH que está diminuída e a T4 livre e a T3 livre estão aumentadas. Se a TSH estiver diminuída, a T4 livre normal e a T3 livre normal ou diminuída podemos ter um hipertiroidismo subclínico (Diez e Iglesias, 2009). Quando a TSH está diminuída, a T4 livre normal e a T3 livre aumentada podemos estar na presença de um hipertiroidismo por aumento da síntese de T3.

A investigação laboratorial da causa do hipertiroidismo consiste na pesquisa de anticorpos anti-receptor de TSH (TRAb) que podem simular a acção da TSH e causar hipertiroidismo, o que se observa em 90% dos doentes com doença de Graves.



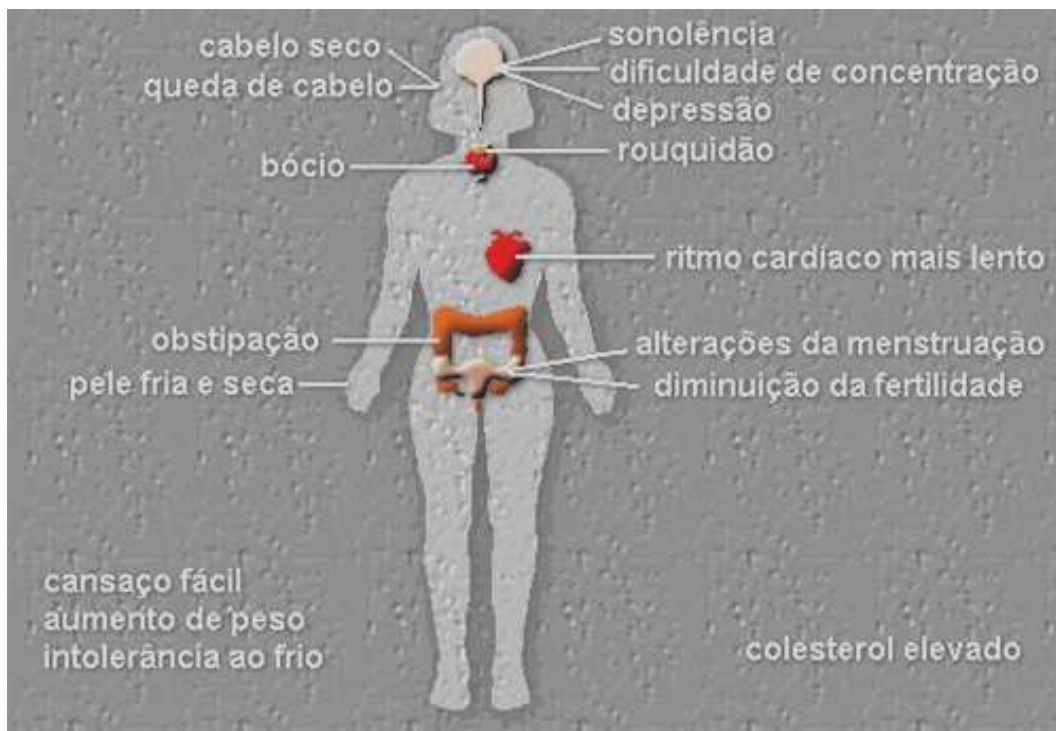
**Fig. 10** Anticorpos anti-receptor TSH (Holmes, 2001).

Existem vários tratamentos possíveis dependendo do tipo e gravidade do hipertiroidismo bem como da escola clínica e experiência prévia (assinalam-se aqui conhecidas diferenças de abordagem aquém e além Atlântico). Medicamentos conhecidos como anti-tiroideos, o metimazol e o propiltiouracilo, diminuem a quantidade de hormonas da tiróide em circulação. Sendo as suas doses de administração variáveis e dependentes de cada caso clínico. Outros fármacos conhecidos como beta-bloqueadores são úteis logo que é feito o diagnóstico porque melhoram alguns dos sintomas do hipertiroidismo. O iodo radioactivo permite lesar as células da tiróide originando na glândula uma menor capacidade de produzir hormonas. O tratamento cirúrgico pode ser uma opção no caso do nódulo tóxico, doença de Graves e bócio multinodular tóxico.

## Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é o resultado de uma produção insuficiente ou de ausência de produção de hormonas da tiróide, podendo este ser congénito ou adquirido. O rastreio do hipotiroidismo congénito faz, pela gravidade das suas consequências se não corrigido precocemente, parte da pesquisa de doenças metabólicas do “teste do pezinho”. O objectivo é detectar esta anomalia antes da manifestação clínica da doença para dar início imediato à terapêutica. As causas mais frequentes de hipotiroidismo adquirido primário são: remoção cirúrgica total ou parcial da glândula da tiróide (tiroidectomia total ou parcial), tiroidite auto-imune como a doença de Hashimoto e tratamentos com iodo radioactivo. O hipotiroidismo secundário pode manifestar-se devido a: disfunção da hipófise ou a excesso de iodo e pode ser induzido por alguns medicamentos como o lítio, o interferão e os anti-tiroideos (Grandgean e Aubry, 2009).

O défice de hormonas da tiróide, característico do hipotiroidismo, provoca no organismo uma série de alterações como: fadiga, aumento de peso e retenção de líquidos, pele seca, intolerância ao frio, pele amarela, queda de cabelo, bócio, obstipação, depressão, hiperlipidémia, bradicardia, mialgias, infertilidade e períodos menstruais irregulares, diminuição da capacidade concentração entre outros.



**Fig. 11** Manifestações clínicas de hipotiroidismo ( [www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt/](http://www.medicosdeportugal.saude.sapo.pt/)).

No diagnóstico laboratorial é efectuado o doseamento da TSH, da T4 e T3 livres. Verifica-se um aumento da TSH e uma diminuição da T4 livre e T3 livre. No hipotiroidismo subclínico a TSH está aumentada mas a T4 livre pode estar normal. A causa mais comum de hipotiroidismo é auto-imune, por isso devem ser pesquisados os anticorpos anti-peroxidase (TPOAb) e os anticorpos anti-tiroglobulina (TGAb). Auto-anticorpos da tiróide aparecem positivos em 95% dos doentes com tiroidite auto-imune (tiroidite de Hashimoto).

O tratamento do hipotiroidismo faz-se utilizando hormona tiroideia sintética (levotiroxina). A quantidade de medicamento deve ser ajustada para cada doente de acordo com o exame clínico e o doseamento hormonal seriado.

## Síntese e controlo da hormona paratiróide

As glândulas paratiróides produzem paratormona (PTH) que é responsável por manter a concentração de cálcio no sangue, de modo a manter a concentração cálcio / fósforo (Ca:P) em quantidades adequadas nos líquidos extra-celulares. O cálcio tem diversas funções fisiológicas: participa na coagulação do sangue (factor IV), actua na contracção muscular, na permeabilidade da membrana, na condução nervosa, na secreção do leite e na estrutura do osso. O equilíbrio homeostático do cálcio é regulado por 3 hormonas: duas hormonas hipercalcémicas (1,25 dihidrocolecalciferol ou vitamina D3 e a paratormona) e uma hormona anti-hipercalcémia (calcitonina).

A PTH é um polipeptídeo de cadeia simples com 84 aa e deriva da pró-paratormona. A parte proximal da molécula de PTH contém a extremidade amino-terminal, que é a porção biologicamente activa. A PTH actua no receptor do PTH/PTHrP (péptido relacionado ao PTH), receptor acoplado à proteína G. A hormona madura é armazenada no aparelho de Golgi, em vesículas secretoras, sendo libertadas posteriormente na corrente sanguínea por exocitose. A sua produção é contínua e o seu controlo está dependente dos níveis de cálcio na corrente sanguínea. É responsável por regular a concentração de cálcio e fósforo na corrente sanguínea, importante na excitação neuromuscular. Nos ossos, principal depósito de cálcio do organismo, a PTH promove a destruição do tecido ósseo ao estimular a actividade das células com essa função, os osteoclastos, e ao inibir a actividade das células responsáveis pela formação de um novo tecido, os osteoblastos, desta forma os ossos libertam cálcio que armazenam. O rim activa a eliminação de fosfatos, a reabsorção de cálcio nos túbulos renais e estimula a produção de vitamina D que, por sua vez, actua a nível do tracto digestivo, aumentando a absorção de cálcio.

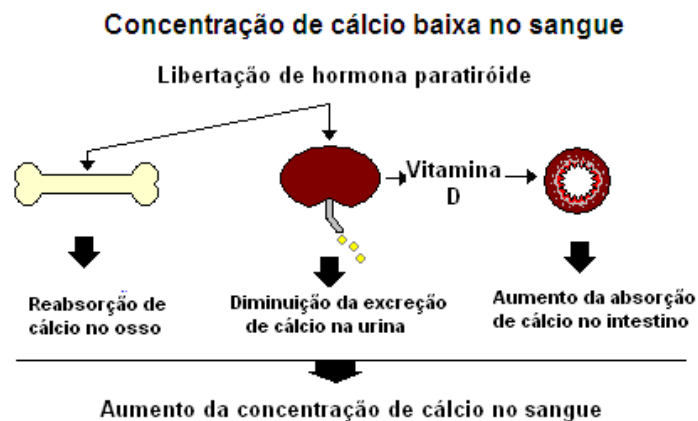
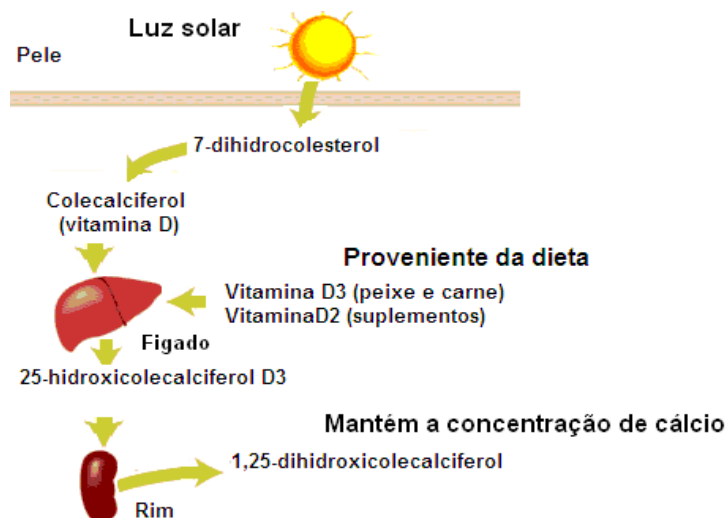


Fig. 12 Acção da PTH (adaptado de [www.drharper.ca/new\\_page\\_12.htm](http://www.drharper.ca/new_page_12.htm)).

O aumento da concentração de PTH tem como consequências: aumento da concentração de cálcio e fósforo no sangue, aumento da eliminação de fosfatos pela urina e diminuição na deposição no osso sob a forma de fosfato de cálcio. Um aumento da concentração de cálcio causa uma diminuição na produção da PTH que origina: um aumento de deposição de cálcio no osso e uma diminuição da excreção de fosfatos pelo rim (Brown E. M, 2002).

A vitamina D3 é uma hormona esteróide, sintetizada inicialmente na pele, onde a 7-dihidrocolesterol é transformada em colecalciferol (vitamina D3) pela acção dos raios solares ultravioletas. Depois, no fígado pela acção da enzima 25-hidroxilase é convertida em 25 hidroxicolecalciferol e finalmente no rim em 1,25-dihidroxicolecalciferol (forma activa) pela enzima 1 $\alpha$ -hidroxilase. Esta enzima, estimulada pela PTH assim como por um nível baixo de fosfato no sangue, tem como funções: actuar no metabolismo mineral e crescimento ósseo, facilitar a absorção intestinal de cálcio, magnésio e fósforo e estimular a diferenciação de osteoclastos (Marwaha, 2008).



**Fig. 13** Síntese da Vitamina D3 (adaptado de [www.hypoglycemia.asn.au/articles/research\\_hyp.](http://www.hypoglycemia.asn.au/articles/research_hyp.)).

A calcitonina é uma hormona hipocalcémica, constituída por um polipeptídeo contendo 32 aa e uma ligação dissulfureto, forma-se nas células parafoliculares ou células C da tiróide. A secreção de calcitonina depende dos níveis de cálcio no sangue, uma concentração baixa de cálcio no sangue diminui a secreção de calcitonina. As suas principais funções são: inibir a mobilização de sais minerais dos ossos (inibe a actividade osteoclástica) e aumentar a excreção urinária de sódio, cálcio e fosfatos (Fragu P, 2007). O seu papel real na homeostasia é, no entanto, ténue e a sua importância relativa limitada ao contrário do que acontece com a PTH.

## Hiperparatiroidismo

O hiperparatiroidismo caracteriza-se pela hiperfunção das glândulas paratiróides, originando assim um aumento da quantidade de paratormona em circulação, pode ser primário com hipercalcémia ou secundário a diminuições crónicas de cálcio no sangue. O aumento da PTH vai por sua vez originar um aumento de cálcio no sangue (hipercalcémia) e na urina (hipercalcúria). O aumento de cálcio na corrente sanguínea é devido à extracção de cálcio dos ossos o que origina osteoporose e osteomalácia. Os rins para tentar normalizar a quantidade de cálcio excretam grandes quantidades na urina o que é causa frequente de formação de cálculos renais. A maior parte de casos de hiperparatiroidismo deve-se a pequenos tumores benignos de uma ou mais glândulas paratiróides (adenomas), hiperplasia ou mais raramente carcinomas das glândulas paratiróides (Hindié E. *et all*, 2009).

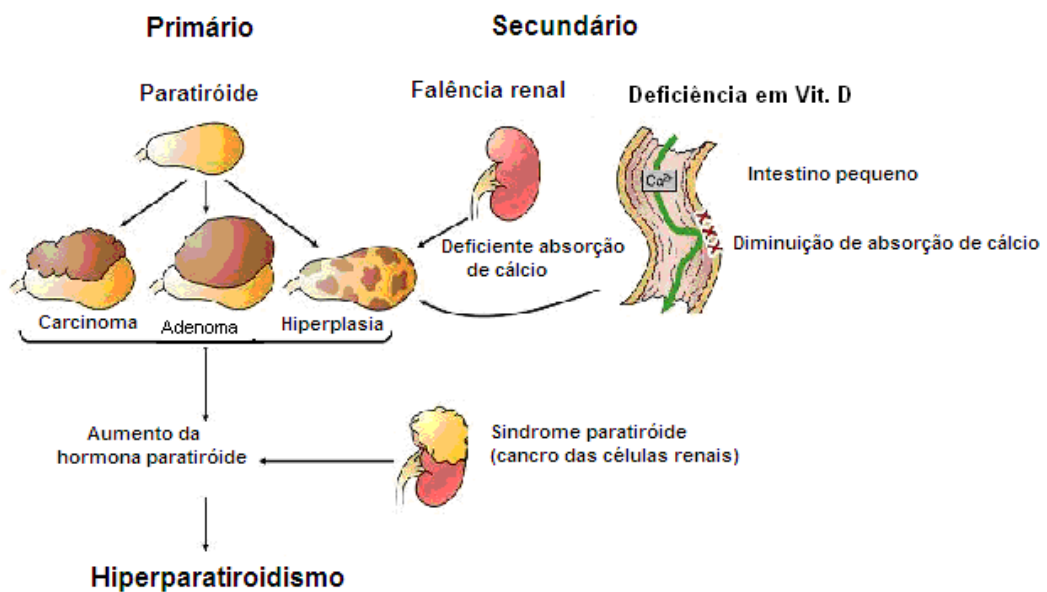


Fig. 14 Causas de hiperparatiroidismo (adaptado de <https://.../syndromes/hyperparathyroidism.htm>).

**Tabela 1** Sintomas, sinais e complicações do hiperparatiroidismo.

<b>Local de acção</b>	<b>Sinais, sintomas e complicações</b>
<b>Aparelho urinário</b>	O excesso de cálcio no sangue (hipercalcémia) pode aumentar a excreção de cálcio pela urina podendo originar cálculos no aparelho urinário e provocar insuficiência renal.
<b>Ossos</b>	A perda de cálcio pelos ossos causa osteoporose. Como resultado desta situação uma pequena queda pode provocar uma fractura.
<b>Cérebro</b>	A hipercalcémia pode causar depressão, comportamento anormal, alterações da personalidade, sonolência, fadiga, sede excessiva, confusão, convulsões ou coma.
<b>Tecidos moles</b>	Podem ocorrer calcificações (por exemplo nas articulações) e provocar pseudogota (tipo de artrite que provoca inflamação na articulação). Pode provocar fraqueza muscular.
<b>Tracto gastrointestinal</b>	Podem ocorrer: náuseas, vômitos, obstipação, dores abdominais, flatulência, obstrução intestinal, como resultado de hipercalcémia. Existe também o risco de pancreatite ou úlcera péptica.

Como se pode ser observado na tabela 1, o hiperparatiroidismo pode afectar vários órgãos e causar uma sintomatologia muito variada. No diagnóstico laboratorial do hiperparatiroidismo deve ser efectuado o doseamento da paratormona, que está aumentada, e o doseamento do cálcio, que no hiperparatiroidismo primário está aumentado e no secundário diminuído. A paratireoidectomia selectiva no adenoma paratireoideu e a paratireoidectomia subtotal com ou sem reimplante, são as opções cirúrgicas mais vulgarmente aceites. Se o tecido paratireoideu que subsistir após a cirurgia não for suficiente para manter as necessidades do organismo o doente pode precisar de tratamento para hipoparatiroidismo.

## Hipoparatiroidismo

O hipoparatiroidismo caracteriza-se por uma deficiente produção de PTH por parte das glândulas paratiróides. Este déficit vai originar uma diminuição dos níveis de cálcio no sangue (hipocalcémia), que se vai traduzir numa série de alterações principalmente ao nível da actividade neuromuscular. A principal causa de insuficiência nas paratiróides é a lesão ou a extracção destas glândulas numa cirurgia à tiróide como acontece na tireoidectomia total. Um hipoparatiroidismo transitório e benigno é frequentemente observado após esta cirurgia, fruto de alguma hipoperfusão das paratiróides no período pós-operatório. As glândulas paratiróides podem ser alvo de auto imunidade. Anticorpos direccionados para os receptores sensores de cálcio (CaSR) na superfície das células paratiróides foram recentemente detectados no soro de indivíduos com hipoparatiroidismo auto-imune (Brown EM, 2009).

A redução da concentração de cálcio no organismo provoca uma hiperexcitabilidade neuromuscular cujas repercussões variam com a intensidade da doença. Hipocalcémia brusca e significativa origina a denominada “crise de tetania”, que se caracteriza pelo aparecimento de formigueiros nas extremidades e em redor da boca, náuseas, vómitos cefaleias, nervosismo e contracções musculares espasmódicas. Em caso de redução moderada mas persistente, surgem sintomas como: debilidade muscular, cansaço, formigueiro nos membros que podem ser acompanhados de problemas neurológicos como movimentos anómalos ou crises convulsivas, estados depressivos ou angústia (Carragoso *et al*, 2008). O tratamento do hipoparatiroidismo consiste na ingestão de suplementos de cálcio e vitamina D para potenciar a sua absorção a nível intestinal (Grodski S, Serpell JI, 2008).

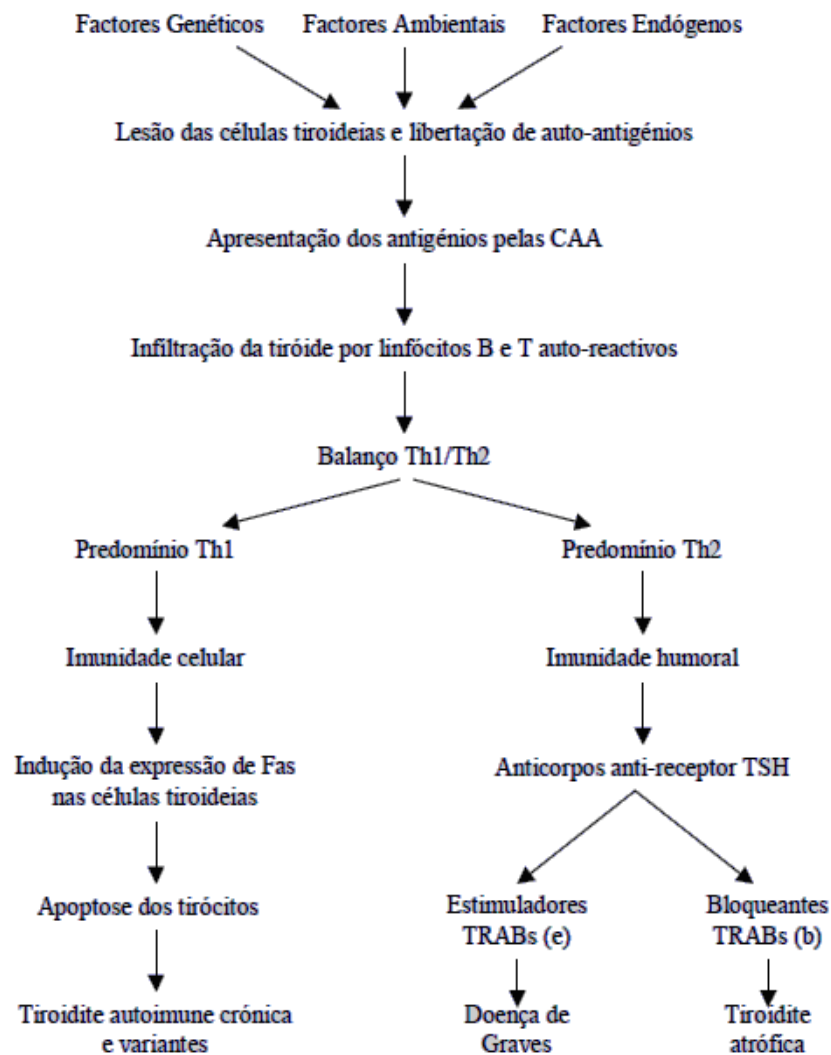
## **Doença auto-imune da tiróide**

A doença auto-imune da tiróide é uma doença multifactorial, para a qual contribuem factores genéticos, ambientais e endógenos que, em conjunto, vão levar ao distúrbio da tolerância imunológica e subsequente início do processo de agressão auto-imune. Tal acontece com frequência elevada, particularmente entre o género feminino.

Os factores genéticos são preponderantes, sendo-lhes atribuído um peso relativo superior a 50% (Weetman AP, 2003). A genética da auto-imunidade tiroideia é muito complexa. Estudos da ligação génica evidenciaram várias regiões em associação com a doença auto-imune da tiróide tais como: no cromossoma 13q33 (HT1) e no cromossoma 12q12 (HT2) para tiroidite de Hashimoto (HT), no cromossoma 14q31 (GD-1), no cromossoma 20q11.2 (GD-2) e no cromossoma xq21 (GD-3) para a doença de Graves (GD) (Dittmar e Kahaly, 2005). Nos indivíduos de raça branca os alelos mais estudados e que estão associados com a tiroidite auto-imune crónica e pós-parto são os alelos HLA-DR3, HLA-DR4 e HLA-DR5. Alguns polimorfismos do CTLA-4 (Citotoxic T lymphocyte-associated 4), gene envolvido na regulação da resposta imunitária e localizado no cromossoma 2q33, estão também associados a esta patologia. A combinação destes dois factores pode aumentar exponencialmente o risco: sabe-se que alguns polimorfismos do CTLA-4 aumentam por si só 1,5 vezes o risco de doença, enquanto que os alelos HLA descritos podem aumentar o risco de duas a quatro vezes; no entanto a presença dos dois factores parece aumentar o risco da doença claramente acima das cinco vezes (Miguel Melo, 2006).

O tabagismo é um dos factores ambientais que aumenta o risco de desenvolver qualquer patologia auto-imune da tiróide; o que poderá estar relacionado com a existência de tiocianatos no fumo do tabaco. A ingestão de iodo em quantidades superiores às necessárias predispõe para esta patologia, pensa-se que origina alterações da tiroglobulina que a tornam mais imunogénica. O stress e alguns fármacos como a amiodarona ou o lítio poderão também ter um papel no desenvolvimento da doença (Miguel Melo, 2006).

No que diz respeito a factores endógenos, a gravidez é o melhor caracterizado, estando associada a um aumento do risco de doenças auto-imunes. Sabe-se que durante a gravidez pode ocorrer acumulação de células fetais na tiróide materna e estas podem estar envolvidas no desencadear do processo auto-imune (Miguel Melo, 2006).



**Fig. 15** Sequência dos passos da doença auto-imune da tiróide ([www.actamedicaportuguesa.com](http://www.actamedicaportuguesa.com)).

Sinais inflamatórios produzidos nas células da tiróide aumentam o número de células apresentadoras de antigénio (CAA), que promovem a activação de células T *helper* específicas da tiróide implicando uma alteração dos mecanismos de tolerância imunológica. Podemos ter uma evolução no sentido de destruição auto-imune da tiróide como a doença de Hashimoto, ou no sentido da estimulação da glândula que levará à doença de Graves. Se houver predomínio de TH1 as citocinas presentes são: IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  e IL-2, vai existir predomínio de mecanismos de imunidade celular, com infiltração linfocitária da tiróide e citotoxicidade mediada por linfócitos T CD8 e complemento. A apoptose, através de mecanismos dependentes do receptor Fas ou CD95, contribui para a destruição da tiróide. Predomínios de TH2 estão presentes as citocinas: IL-4, IL-5 e IL-10 com mecanismos de imunidade humoral, com produção de anticorpos estimuladores dos receptores da TSH e escassa infiltração linfocitária.

## **Cancro da tiróide**

O mau funcionamento da glândula tiróide pode ser devido a causas imunológicas, carências nutricionais (dieta deficiente em iodo), fármacos, radiação mas também pode ser devido ao aparecimento de células malignas que dão origem ao cancro da tiróide. O carcinoma da tiróide é o tumor endócrino mais frequente mas, representa apenas 1% de todas as neoplasias malignas, 5% dos nódulos clínicos e 3% a 5% dos nódulos subclínicos. A prevalência de neoplasias da tiróide com tradução clínica é de apenas 0,1%, responsáveis por 0,3% das mortes anuais por cancro (Borges, 2006).

Os carcinomas da tiróide podem ser, de forma algo simplificada, classificados em carcinomas de células originalmente foliculares e parafoliculares (estes chamados de carcinomas medulares). Os primeiros podem ainda ser subdivididos em bem diferenciados (carcinomas papilares, foliculares e de Hurthle) e pouco diferenciados / indiferenciados (carcinoma anaplásico no término do espectro).

No nosso país, influência provável da riqueza em iodo da maioria do território, o cancro papilar é o mais frequente e representa 80% de todas as neoplasias da tiróide. É mais frequente na mulher do que no homem, razão 3/1. Tem uma incidência bimodal, sendo mais frequente nas 3<sup>a</sup> e 7<sup>a</sup> décadas de vida, e o seu prognóstico agrava-se no último pico. A cirurgia é o tratamento mais adequado, sendo a tireoidectomia total, por vezes associada a linfadenectomia, a solução consensualmente mais indicada. A utilização do iodo radioactivo complementa a cirurgia e melhora consideravelmente o prognóstico destes doentes. As células malignas da tiróide captam o iodo 131 e são por ele destruídas.

O cancro folicular representa 11% dos cancros da tiróide sendo mais frequente no idoso e nas mulheres. Ao contrário do carcinoma papilar o seu diagnóstico pré-operatório é excepção já que apenas a avaliação histológica da peça o diferencia do benigno adenoma. A solução terapêutica final é, no entanto, idêntica ao seu congénere papilar.

O tumor de células de Hürthle, uma forma ainda mais agressiva de carcinoma folicular, ocorre geralmente em pessoas com mais de 60 anos de idade e representa 3% dos cancros da tiróide. As células que o constituem são caracteristicamente oxifílicas e com menor apetência para o iodo 131 (eventual razão do pior prognóstico).

O cancro anaplásico representa 2% dos cancros da tiróide e surge maioritariamente nas mulheres idosas com bócios prévios. Cresce muito rapidamente e invade precocemente as estruturas cervicais, cerca de 80% dos doentes morre no primeiro ano. O tratamento com iodo radioactivo é inútil pois este tipo de cancro não o absorve sendo que quimioterapia associada a radioterapia e a cirurgia radical precoce, melhoram ligeiramente o prognóstico terrível desta lesão.

O cancro medular, representa 4% dos cancros da tiróide e é uma neoplasia associada a aumento da segregação de calcitonina que, nestas circunstâncias, funciona como marcador de recidiva / persistência tumoral. É um cancro que desenvolve metástases através dos sistemas linfático e sanguíneo para órgãos como por exemplo, o fígado os pulmões e os ossos. O tratamento exige a extracção completa da tiróide bem como linfadenectomia. Este cancro pode ter uma origem hereditária pelo que se aconselha o estudo genético dos familiares. Em casos de identificação de famílias portadoras da mutação as tiroidectomias profilácticas em idade infantil estão preconizadas (NCCN Guidelines, 2008).

## **Hereditariedade do cancro da tiróide e paratiróide**

Os modelos de carcinogénese da tiróide têm sido estudados com redobrado interesse pelo que de exemplo representam no que respeita aos processos de carcinogénese de outros tecidos. De facto, desde o carcinoma medular, verdadeiro paradigma do papel marcante da genética na génese tumoral (nas formas hereditárias é possível a correlação directa de determinadas mutações com o aparecimento do tumor, sua agressividade e idade de aparecimento, tornando possível a calendarização da tiroidectomia profiláctica de acordo com o comportamento biológico espectável da neoplasia) até ao carcinoma papilar (cuja variante familiar é rara – apenas cerca de uma dezena de famílias descritas em Portugal – definida por critérios clínicos e aparentemente relacionada com associação de polimorfismos genéticos), as neoplasias da tiróide têm servido para esclarecer os processos de carcinogénese na tentativa de identificar marcadores moleculares doseáveis e potencialmente úteis na detecção precoce e caracterização da doença (Lima da Costa, 2003).

A Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN) caracteriza-se pela ocorrência de dois ou mais tumores benignos ou malignos, envolvendo glândulas endócrinas. São reconhecidas duas formas principais: MEN1 e MEN2, cuja transmissão é feita de forma autossómica dominante. As mutações ocorrem nas células germinais, transformando as células endócrinas em células neoplásicas, quer pela perda de genes de supressão tumoral (como no caso da MEN1), quer pela presença de proto-oncogenes (na MEN2). A MEN1 associa tumores nas paratiróides, no pâncreas endócrino e na hipófise anterior. A MEN2 subdivide-se em MEN2A que se caracteriza pela presença de carcinoma medular da tiróide (CMT), feocromocitoma e tumores da paratiróide. A MEN2B caracteriza-se pelo aparecimento de CMT agressivo, feocromocitoma e neuromas mucosos. Apesar destas síndromas ocorrerem em entidades distintas, alguns doentes desenvolvem tumores associados aos dois tipos de MEN. O hiperparatiroidismo primário é a manifestação mais comum e precoce da MEN1, com uma incidência de 80 – 100% aos 40 anos, geralmente é assintomático, mas pode manifestar-se por nefrolitíase, úlceras pépticas e osteíte fibrose quística. O rastreio bioquímico faz-se pela determinação do cálcio sérico (preferencialmente o ionizado) e da paratormona (PTH). O carcinoma medular da tiróide é a manifestação mais comum na MEN2, sendo a calcitonina um excelente marcador e o seu valor sérico encontra-se aumentado nesta patologia. Actualmente a determinação da calcitonina tem maior relevância na monitorização pós-operatória porque um valor elevado pode indicar doença persistente ou recorrente, sendo que o tratamento destes tumores é cirúrgico (Joana Guimarães 2007).

# **Parte II**

## **Diagnóstico laboratorial**

## Testes laboratoriais para a avaliação de hipertiroidismo e de hipotiroidismo

A correlação clínica / laboratorial dos doseamentos hormonais depende de quatro factores primordiais: boa avaliação clínica, escolha acertada dos exames solicitados, execução laboratorial perfeita e interpretação correcta dos resultados. As provas de função tiroideia devem ser solicitadas a doentes com sintomas de disfunção e a populações de alto risco como: recém-nascidos, doentes e familiares com doenças auto – imunes, mulheres com mais de 50 anos, grávidas ou no pós – parto, cirurgia radical da laringe, traumatismo craniano importante, doença da tiróide, cirurgia à tiróide e doentes que tomam medicamentos com interferência funcional.

**Tabela 2** Meios de avaliação da função tiroideia.

<b>Avaliação morfológica</b>	<b>Avaliação do cancro e auto-imunidade</b>	<b>Avaliação funcional</b>
Cintilografia Ecografia da tiróide Punção aspirativa	Anti – Tg Anti – TPO Anti – TSHr Anti – T4 Anti – T3 Tiroglobulina Calcitonina	TSH T4 total e livre T3 total e livre Teste de estímulo com TRH Teste de supressão com T3 Cintilografia da tiróide Captação de iodo pela tiróide

Os objectivos dos exames laboratoriais para a função tiroideia são: identificar alterações da função tiroideia, classificar as doenças da tiróide, afastar doenças da tiróide e seguir o tratamento das doenças da tiróide. Na avaliação funcional da tiróide o TSH ultra – sensível (3ª geração) é um teste de 1ª linha. O doseamento do TSH não sofre influência de proteínas transportadoras, consegue diferenciar adequadamente os estados clínicos, dá o reflexo das alterações a nível tecidual, dá uma amplificação da resposta humoral, é de fácil execução e tem um custo operacional acessível. O doseamento do T4 livre é considerado um teste de 2ª linha e o T3 livre de 3ª linha na avaliação da funcional da tiróide.

Quando a função hipotálamo – hipófise é normal existe uma relação logarítmica / linear inversa entre a TSH e a T4 livre séricas devido a uma retroalimentação inversa negativa que é exercida pelas hormonas tiroideias inibindo a secreção de TSH. Por isso a função tiroideia pode ser determinada medindo a T4 livre ou indirectamente medindo o TSH que

reflecte a concentração de hormona tiroideia detectada pela hipófise. Por este motivo aceita-se a determinação da TSH sérica como o teste que oferece uma maior sensibilidade para a detecção de disfunção da tiróide. Numa primeira fase de disfunção da tiróide um valor alterado da TSH antecede um valor alterado da T4 livre porque a TSH responde de forma exponencial a alterações subtis de T4 livre que pode estar dentro dos valores de referência. No entanto quando o estado da tiróide é instável como por exemplo durante os 2 a 3 meses de tratamento de hipo e hipertireoidismo a determinação da T4 livre é um indicador mais fiável do que a TSH.

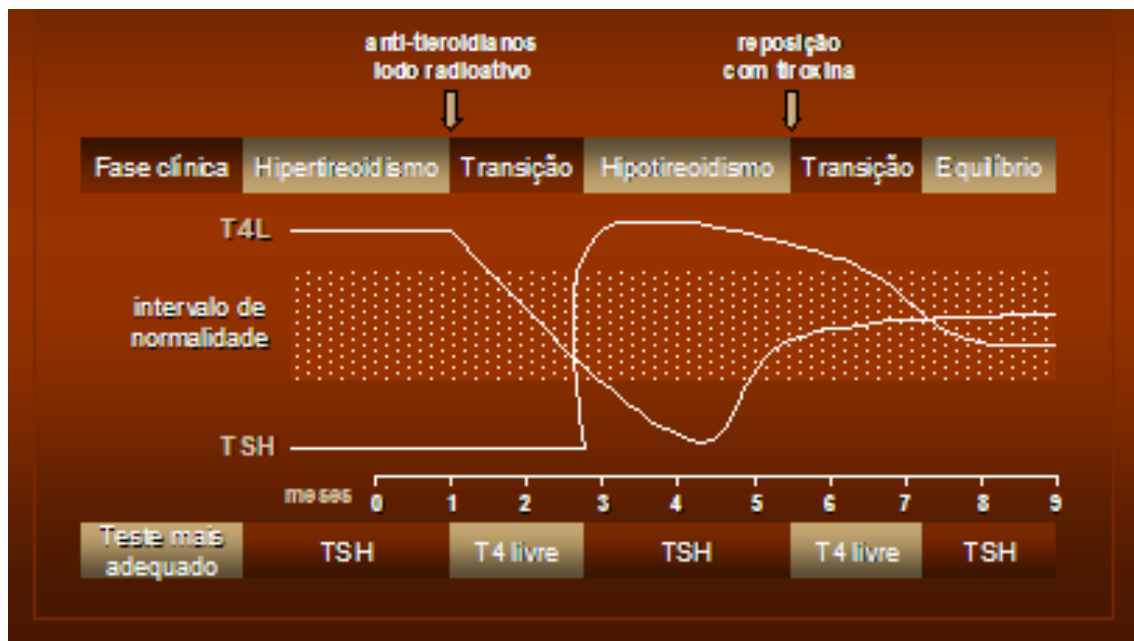


Fig. 16 Representação gráfica dos testes laboratoriais no diagnóstico e terapêutica.

Para a determinação das hormonas TSH, T3, T3 livre, T4, T4 livre estão disponíveis várias metodologias como: radioimunoensaio, imunoensaio enzimático, quimioluminescência, fluorescência e electroquimioluminescência.

### Testes laboratoriais para diagnóstico de doença auto-imune da tiróide

A avaliação laboratorial da doença auto-imune da tiróide baseia-se na resposta humoral com base na detecção e quantificação de anticorpos contra antígenos da tiróide. Vários anticorpos anti-tiroideus foram identificados, os mais frequentes e mais caracterizados são: anticorpos anti-peroxidase (anti-TPO), anticorpos anti-tiroglobulina (anti-Tg) e anticorpos anti-receptor da TSH (TRAb). Para a sua determinação estão disponíveis vários métodos como: hemaglutinação, radioimunoensaio e enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

**Tabela 3** Anticorpos anti-tiroideus (adaptado de <http://labtestsonline.org>).

<b>Anticorpos da tiróide</b>	<b>Sigla</b>	<b>Estão presentes em:</b>	<b>Indicações para a sua pesquisa</b>	<b>Outros factores</b>
<b>Anticorpos anti-peroxidase</b>	<b>TPOAb</b>	Tiroidite de Hashimoto; Doença de Graves	Hipotiroidismo; Uso de drogas que podem provocar hipotiroidismo a doentes com anticorpos anti-peroxidase; Doentes que fazem: lítio, amiodarona, interferão alfa ou interleuquina-2.	Dificuldades reprodutivas; Pré-eclampsia; prematuridade, fracasso na fertilização “in vitro” e aborto.
<b>Anticorpos anti-tiroglobulina</b>	<b>TgAb</b>	Cancro da tiróide; Tiroidite de Hashimoto	Sempre que é efectuado um doseamento de tiroglobulina; Doentes com cancro da tiróide fazem o doseamento da tiroglobulina periodicamente e devem também fazer os TgAb.	
<b>Anticorpos anti-receptor da TSH</b>	<b>TRAb</b>	Doença de Graves	Hipertiroidismo; Monitorização do tratamento com drogas anti-tiróide.	

### **Marcadores tumorais da tiróide**

A tiroglobulina (Tg) é uma glicoproteína produzida pelas células acinares tireoideias, sendo o principal constituinte do colóide dos folículos tiroideus.

O doseamento sérico de tiroglobulina é usado como um marcador tumoral para seguimento de pacientes com carcinoma de tiróide após tiroidectomia total. Depois desta intervenção o valor de tiroglobulina deve ser indetectável caso contrário podem existir metástases ou recidivas. A existência de anticorpos anti-tiroglobulina em alguns doentes é uma limitação ao seu doseamento. Deve ser utilizado um método que inactive estes anticorpos para posterior doseamento da tiroglobulina (Costante G, Filetti S.2009) (Clark PM. 2009).

A calcitonina é segregada pelas células parafoliculares ou células C como resposta aos aumentos séricos do cálcio, inibindo a sua libertação óssea.

O seu aumento está normalmente associado ao carcinoma medular da tiróide, que é de carácter familiar autossómico dominante. A sua determinação é útil na monitorização do tratamento, no despiste de recorrências, sendo correlacionável com o volume tumoral e metastização (Correia-Deur JE *et al* 2009).

### Diagnóstico laboratorial de alterações da paratiróide

A paratormona, hormona segregada pelas glândulas paratiróides, é de natureza proteica e participa no controlo dos níveis de cálcio no sangue. A colheita de sangue para o seu doseamento exige cuidados especiais. Deve ser centrifugado imediatamente em centrífuga refrigerada e o plasma ou soro resultante da separação deve ser congelado de imediato. As amostras não congeladas devem ser rejeitadas. O método utilizado para a sua determinação é a quimioluminescência.

Embora a maior parte do cálcio no sangue esteja ligada a proteínas ou complexada com espécies aniónicas mais pequenas, a fracção biologicamente activa de cálcio é o cálcio ionizado livre. O cálcio ionizado é medido por potenciometria de eléctrodo selectivo de ião.

**Tabela 4** Relação cálcio/PTH (adaptado de labtestsonline.org).

<b>Cálcio</b>	<b>PTH</b>	<b>Interpretação</b>
<b>N</b>	<b>N</b>	Sistema de regulação do cálcio a funcionar normalmente.
↓	↑	PTH a responder correctamente. Investigar outras causas para a hipocalcémia.
↓	<b>N</b> ↓	PTH não está a responder correctamente. Provável hipoparatiroidismo.
↑	↑	Glândula paratiróide a produzir demasiada PTH. Estudos imagiológicos para investigar hiperparatiroidismo
↑	↓	PTH a responder correctamente. Efectuar outros testes para procurar outras causas de hipercalcémia.

## **Parte III**

### **Estudo da função tiroideia no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde**

### **Avaliação da função tiroideia no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde (CHPVVC)**

No laboratório de Patologia Clínica do CHPVVC estão disponíveis várias determinações analíticas para avaliação da função tiroideia. O equipamento que efectua estas determinações utiliza a metodologia de electroquimioluminescência e os princípios do teste variam entre competição e *sandwich*. São efectuadas as seguintes determinações: TSH, T3 total, T3 livre, T4 total, T4 livre, e ainda as determinações referentes à etiologia da doença como: anticorpos anti-tiroglobulina e anticorpos anti-peroxidase. Os marcadores tumorais como a tiroglobulina e a calcitonina são enviados para um laboratório externo.

Na tabela 5 estão representados os valores de referência do nosso laboratório.

**Tabela 5** Valores de referência.

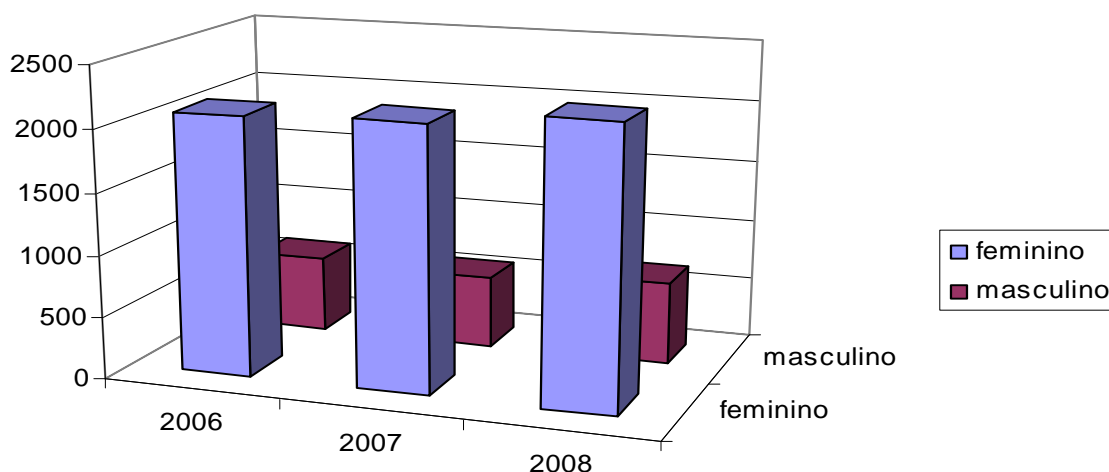
<b>Teste</b>	<b>Valores de referência</b>
TSH	0.27 – 4.200 uUI/ml (3ª geração)
T4 total	5.1 – 14.1 µg/dl
T4 livre	0.93 – 1.7 ng/dl
T3 total	0.8 – 2.0 ng/ml
T3 livre	1.8 – 4.6 pg/ml
A-Tg	< 115 UI/ml
A-TPO	< 34 UI/ml

Durante os anos de 2006, 2007 e 2008 entraram no laboratório do CHPVVC 8329 requisições de análises com um ou mais pedidos dos testes referidos na tabela 5 (2715 em 2006, 2712 em 2007 e 2902 em 2008). Dessas requisições 6464 foram de utentes do género feminino e 1865 do género masculino.

Na tabela 6 e no gráfico 1 podemos visualizar a distribuição das requisições por ano e por género.

**Tabela 6** Distribuição das requisições por género e anos..

Ano	Género feminino	Género masculino	Total
2006	2094	621	2715
2007	2133	579	2712
2008	2237	665	2902



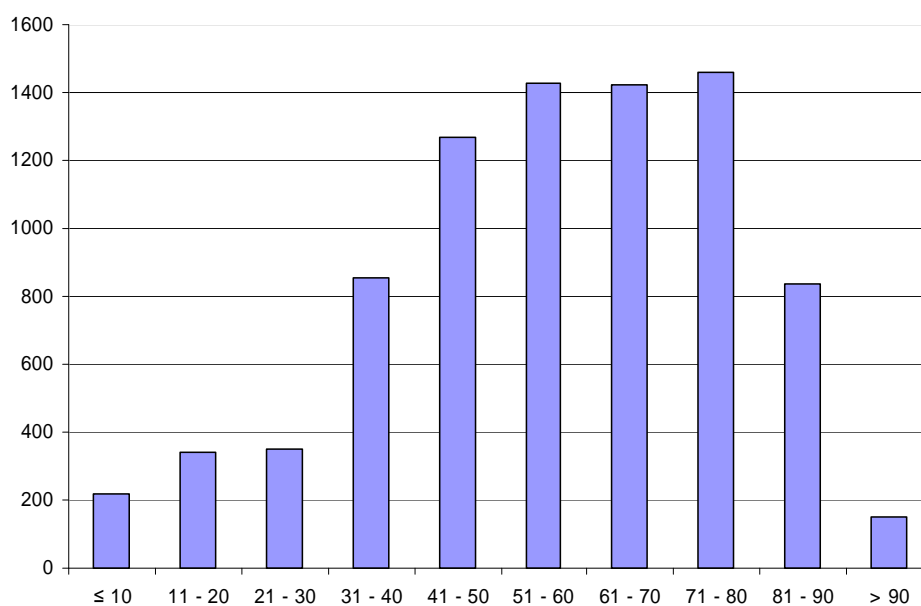
**Gráfico 1** Distribuição das requisições por género e anos.

A observação do número de pedidos analíticos, para a avaliação da função tiroideia, entre os dois géneros mostra que estes são efectuados em maior número no género feminino do que no género masculino porque as patologias da tiróide se manifestam mais no género feminino do que no masculino.

Na tabela 7 e no gráfico 2 podemos ver a distribuição desses pedidos pelas diferentes faixas etárias.

**Tabela 7** Distribuição das requisições por idade.

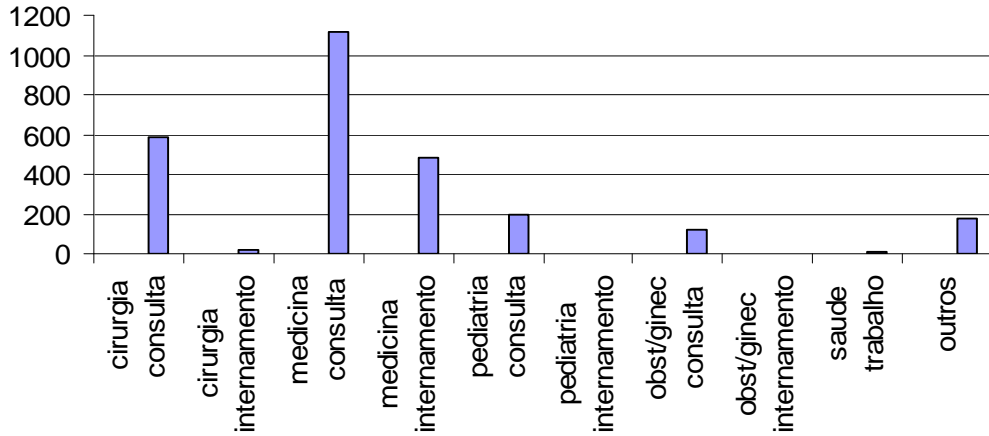
<b>Intervalos de idade</b>	<b>Número de requisições por idade</b>
<b>≤10</b>	216
<b>11 - 20</b>	339
<b>21 - 30</b>	352
<b>31 - 40</b>	854
<b>41 - 50</b>	1268
<b>51 - 60</b>	1429
<b>61 - 70</b>	1425
<b>71 - 80</b>	1457
<b>81 - 90</b>	838
<b>&gt;90</b>	151



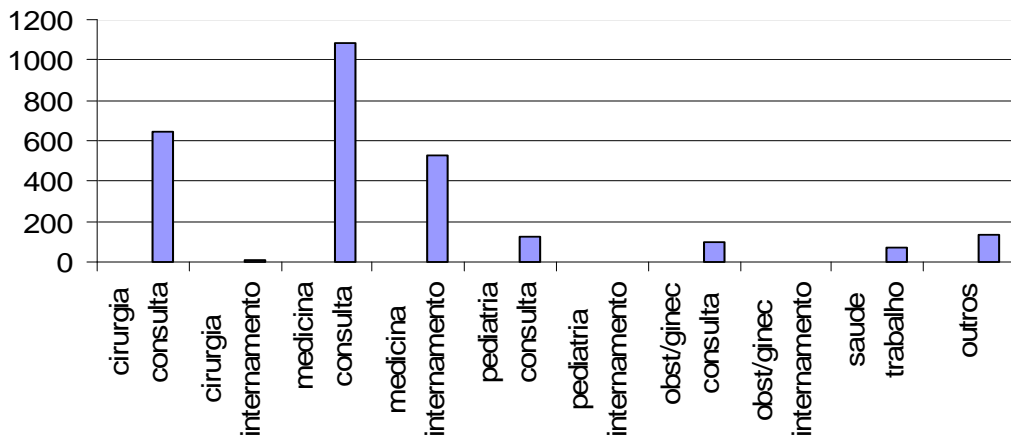
**Gráfico 2** Distribuição das requisições por idade.

O número de pedidos começa a aumentar depois dos quarenta anos e mantém-se até aos 80 anos.

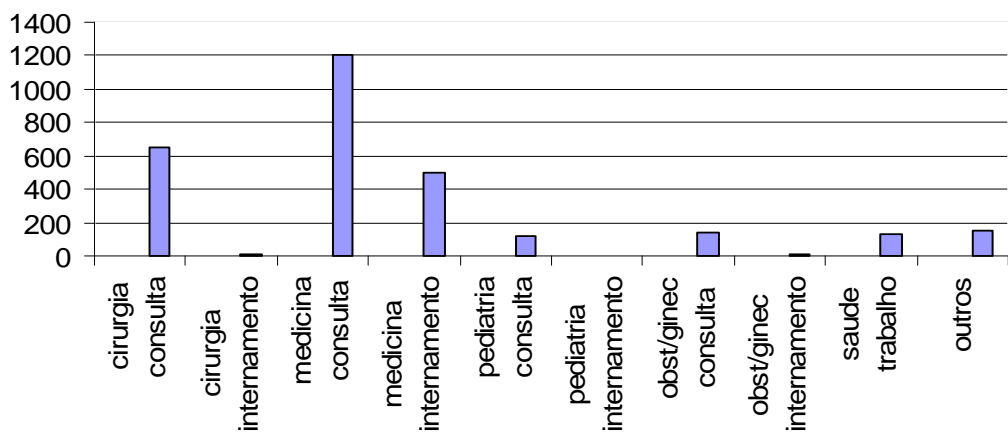
Nos gráficos 3, 4 e 5 podemos ver como se distribui a proveniência das requisições pelos diferentes serviços durante os anos de 2006, 2007 e 2008 que também se encontra representada na tabela 8.



**Gráfico 3** Distribuição das requisições por serviços em 2006.



**Gráfico 4** Distribuição das requisições por serviços em 2007.



**Gráfico 5** Distribuição das requisições por serviços em 2008.

**Tabela 8** Distribuição das requisições por serviços e anos.

<b>Serviços</b>	<b>2006</b>	<b>2007</b>	<b>2008</b>
<b>Cirurgia consulta</b>	585	646	653
<b>Cirurgia Internamento</b>	17	11	16
<b>Medicina consulta</b>	1114	1088	1208
<b>Medicina Internamento</b>	484	533	500
<b>Pediatria consulta</b>	198	125	137
<b>Pediatria internamento</b>	4	2	9
<b>Obstetrícia/Ginecologia consulta</b>	107	102	115
<b>Obstetrícia/Ginecologia internam.</b>	2	0	1
<b>Saúde Trabalho</b>	9	74	125
<b>Outros</b>	195	131	138
<b>Total</b>	2715	2712	2902

O Serviço de Medicina Interna é sem dúvida o maior utilizador dos meios laboratoriais para a avaliação da função tiroideia. É o único serviço que no internamento faz um grande número de pedidos, estes internamentos em geral são longos e os doentes podem ser estudados durante esse período. Quando os doentes são internados no Serviço de Medicina muitas vezes ainda se desconhece o diagnóstico e as disfunções da tiróide têm sintomatologia que é comum a outras patologias por isso é feito o seu despiste nestes doentes durante o internamento.

O Serviço de Cirurgia no internamento praticamente não avalia a função tiroideia, os doentes internados já têm o diagnóstico feito e o tratamento é cirúrgico. No entanto este serviço é o que faz mais pedidos de tiroglobulina utilizada como marcador tumoral no cancro da tiróide que é uma patologia tratada pela cirurgia. Durante estes 3 anos foram feitos 256 pedidos de doseamento de tiroglobulina, 237 dos quais pela consulta de Cirurgia.

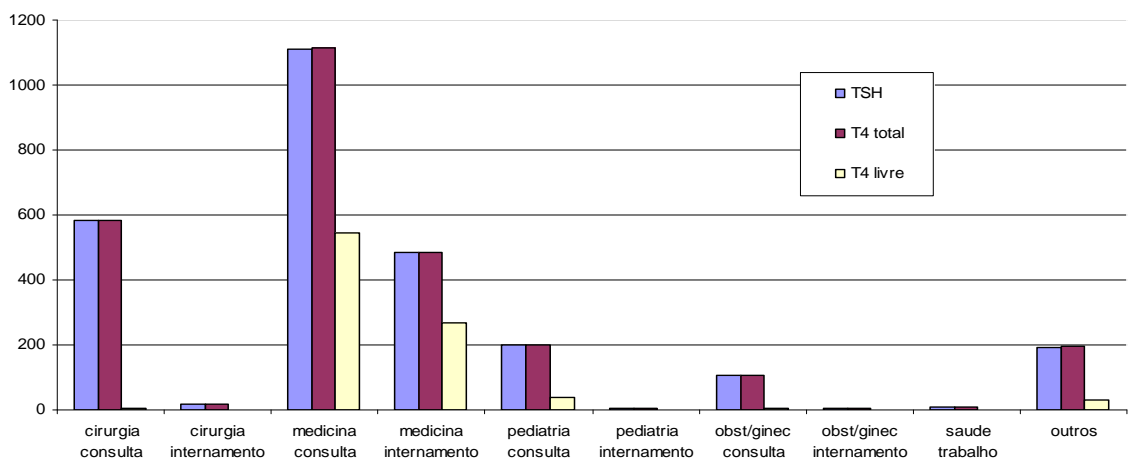
Os pedidos do Serviço de Obstetrícia/Ginecologia são praticamente todos provenientes da Ginecologia.

Como já foi descrito no capítulo sobre testes laboratoriais para a avaliação do hipertiroidismo e hipotiroidismo, o doseamento da TSH é o teste de 1ª linha para detecção de disfunção tiroideia e os serviços que o usam em maior quantidade são a Medicina e a Cirurgia. Já no que se refere à T4 livre como teste de 2ª linha o Serviço de Cirurgia praticamente não o utiliza como tal e o Serviço de Medicina apenas em metade dos pedidos mas pede-o em paralelo com o T4 total.

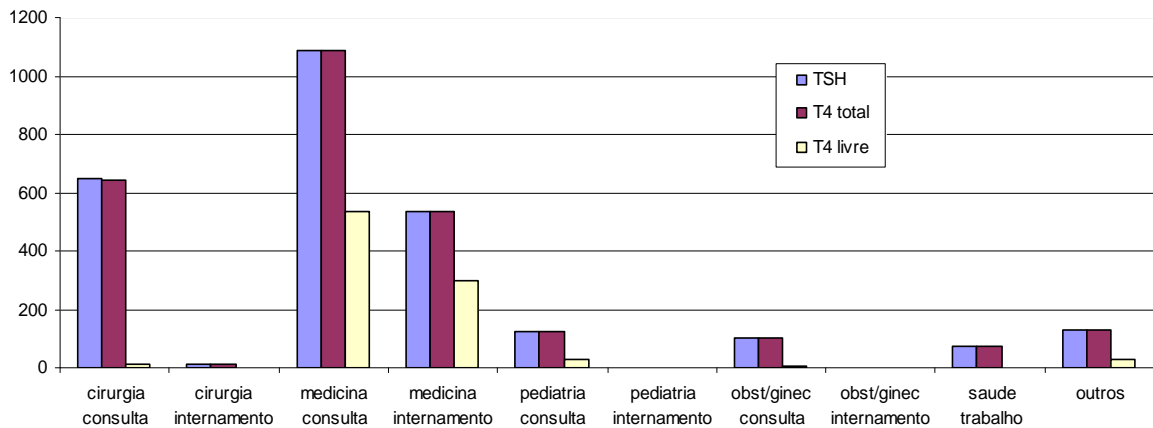
Na tabela 9 e nos gráficos 6, 7 e 8 podemos ver a distribuição dos testes (TSH, T4 total e T4 livre) por serviços nos anos de 2006, 2007 e 2008.

**Tabela 9** Distribuição dos testes por serviços e ano.

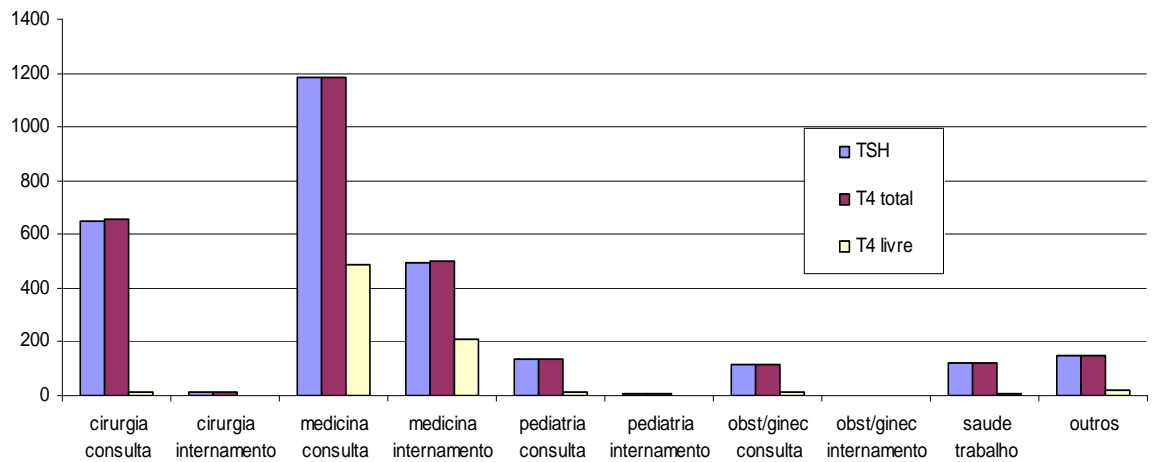
Serviços	2006			2007			2008		
	TSH	T4 total	T4 livre	TSH	T4 total	T4 livre	TSH	T4 total	T4 livre
<b>Cir. C.</b>	585	585	6	646	645	11	652	653	15
<b>Cir. I.</b>	17	17	2	11	11	2	16	16	2
<b>Med. C.</b>	1114	1114	544	1086	1088	534	1208	1208	483
<b>Med. I.</b>	484	484	269	533	533	300	497	500	207
<b>Ped. C.</b>	198	198	40	125	125	27	137	137	13
<b>Ped. I.</b>	4	4	1	2	2	0	9	9	1
<b>Obs./Gin. C.</b>	121	121	5	102	102	7	115	115	12
<b>Obs./Gin. I.</b>	3	3	2	0	0	0	1	1	0
<b>Saúde Trab.</b>	9	9	0	73	73	1	125	125	4
<b>Outros</b>	176	180	31	130	131	26	137	138	25



**Gráfico 6** Distribuição dos testes por serviços em 2006.



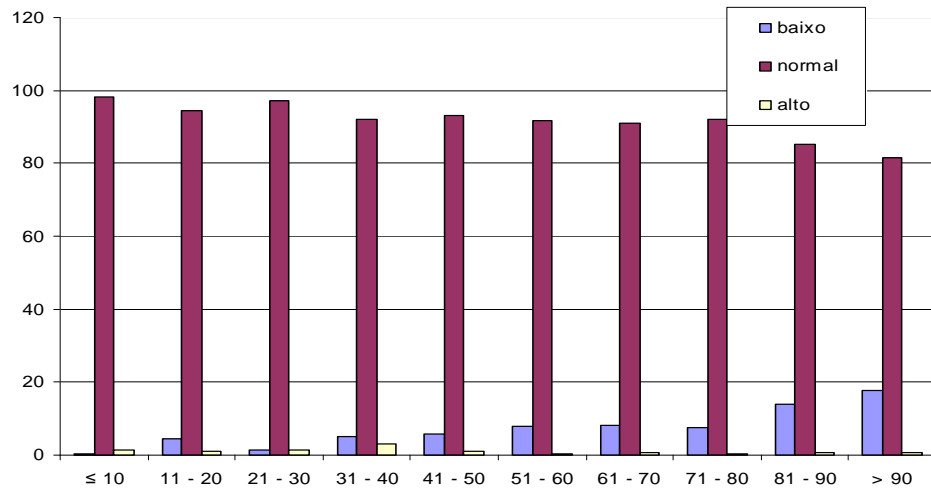
**Gráfico 7** Distribuição dos testes por serviços em 2007.



**Gráfico 8** Distribuição dos testes por serviços em 2008.

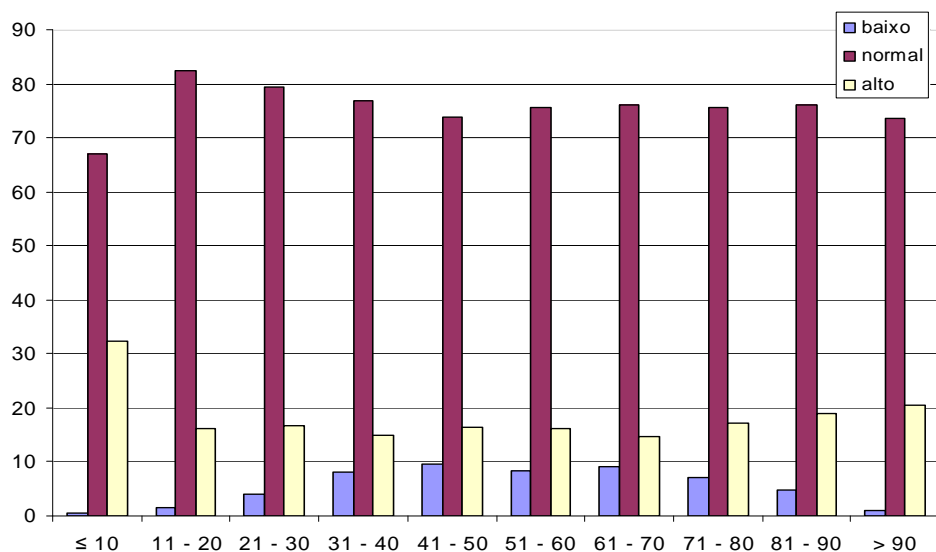
Nos três últimos gráficos estão representadas as distribuições dos pedidos de TSH, T4 total e T4 livre por serviços. Podemos verificar que tudo se manteve durante estes três anos e que os clínicos do CHPVVC não utilizam o T4 livre como teste de 2ª linha. Uma das explicações para pedirem o T4 total em vez do T4 livre pode ser o facto da nossa requisição ter o perfil da tiróide com: TSH, T4 total e T3 total. Esta requisição tem vários anos e nessa altura o nosso laboratório não determinava as fracções livres, no entanto, sempre que o médico necessitasse das fracções livres tinha que escrever manualmente num espaço reservado para outros testes. Este ano a consulta externa do CHPVVC foi informatizada e os pedidos de análises também. Uma das medidas que o Serviço de Patologia Clínica tomou foi actualizar os pedidos de análises colocando no perfil da tiróide TSH, T4 livre e T3 livre. Com esta medida as fracções livres vão ser pedidas por rotina e daqui a uns anos as estatísticas referentes às fracções livres e totais estarão invertidas.

Um valor normal de T4 total situa-se no intervalo de 5,1 a 14,1 µg/dl. No gráfico 9 podemos ver que a grande maioria dos nossos utentes se situa nesse intervalo, mas à medida que a idade avança aumenta o número de utentes com valores abaixo deste intervalo.



**Gráfico 9** Distribuição dos resultados do T4 total por faixa etária.

À medida que a idade avança, a glândula tiróide começa a produzir menor quantidade de hormonas como está representado no gráfico 9 que mostra um aumento da percentagem de valores abaixo do intervalo de normalidade. Em consequência disso a produção de TSH, que é controlada pelos níveis de T3 e T4 no sangue por um mecanismo retroactivo negativo clássico (*feedback* negativo), aumenta como podemos ver no gráfico 10, mas este aumento não é tão exponencial como seria de esperar porque, com a idade, a hipófise também começa a produzir menor quantidade de TSH.



**Gráfico 10** Distribuição dos resultados do TSH total por faixa etária.

Utilizando a amostra dos utentes do CHPVVC para mostrar que o doseamento do T4 livre em conjunto com o TSH pode fazer mais correctamente o diagnóstico de hipertiroidismo e hipotiroidismo procedeu-se da seguinte forma: da folha de cálculo onde estavam todos os resultados dos doentes foram seleccionados os que tinham TSH aumentado e T4 livre diminuído (hipotiroidismo) e dentro deste grupo os que tinham o T4 total diminuído. De seguida foram seleccionados todos os resultados com TSH diminuído e T4 livre aumentado (hipertiroidismo) e dentro deste grupo os que também tinham T4 total aumentado. Os resultados obtidos estão representados nas tabelas 10 e 11.

**Tabela 10** Hipotiroidismo – comparação de valores.

TSH aumentado	T4 livre diminuído	T4 total diminuído
106	106	49

**Tabela 11** Hipertiroidismo – comparação de valores.

TSH diminuído	T4 livre aumentado	T4 total aumentado
67	67	17

Os resultados representados nas tabelas mostram que a fracção livre da T4 detecta um maior número de valores fora do intervalo de referência. Se utilizarmos a T4 total em conjunto com a TSH corremos o risco de fazer diagnósticos errados de hipotiroidismo e hipertiroidismo sub-clínico.

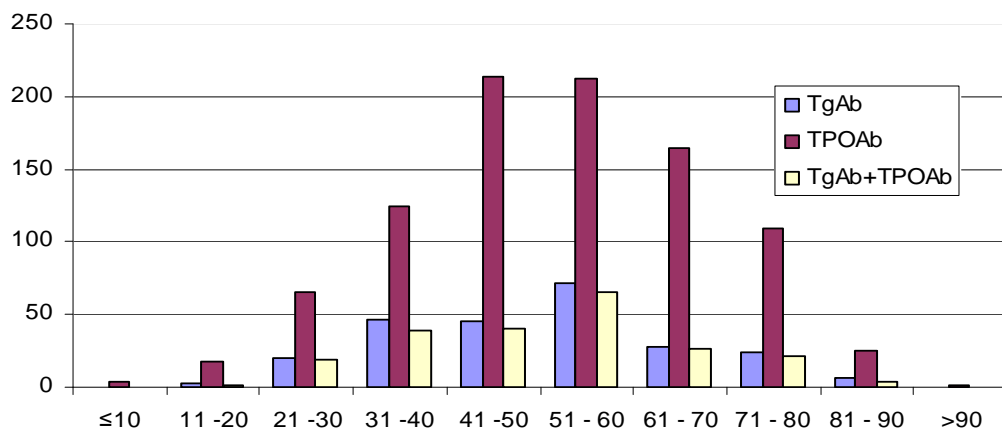
### Anticorpos anti-Tg e anti-TPO nos utentes do CHPVVC

No Serviço de Patologia Clínica do CHPVVC fazem-se determinações referentes aos anticorpos anti-Tg e anti-TPO utilizando a tecnologia de electroquimioluminescência. Os valores de referência do nosso laboratório para estes testes são: TPOAb <34 UI/ml e TgAb <115 UI/ml.

Durante os anos de 2006, 2007 e 2008 foram pedidos ao laboratório 1740 doseamentos de TgAb dos quais 243 (233 mulheres e 10 homens) tiveram um resultado superior ao valor de referência e 1735 doseamentos de TPOAb dos quais 935 (848 mulheres e 87 homens) foram superiores aos valores de referência. Verificou-se que 215 (209 mulheres e 6 homens) utentes tinham os resultados dos dois doseamentos em simultâneo superior aos valores de referência. Na tabela 12 e no gráfico 11 estão representados os resultados obtidos.

**Tabela 12** Distribuição dos resultados positivos de TgAb e TPOAb por faixa etária.

Idade	TgAb >115	TPOAb >34	TgAb+TPOAb
≤10	0	4	0
11 - 20	3	17	1
21 - 30	20	65	19
31 - 40	46	124	39
41 - 50	45	213	40
51 - 60	71	212	65
61 - 70	28	165	26
71 - 80	24	109	21
81 - 90	6	25	4
>90	0	1	0



**Gráfico 11** Distribuição dos resultados positivos de TgAb e TPOAb por faixa etária.

**Dados estatísticos de cirurgias da tiróide no CHPVVC**

Nas tabelas seguintes estão representadas as causas da cirurgia da tiróide e o tipo de cirurgia que foram efectuadas nos anos de 2006, 2007 e 2008. Estes dados foram fornecidos pelo Serviço de Estatística do CHPVVC.

Pela análise das tabelas podemos verificar que as mulheres lideram no tratamento cirúrgico para patologias da tiróide principalmente depois dos 40 anos. A tiroidectomia total é o tipo de cirurgia mais praticado.

**Tabela 13** Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2006.

Causas	15 – 25		26 -45		46 – 65		66 – 75	
	F	M	F	M	F	M	F	M
<b>Bócio multinodular não tóxico</b>			4	1	4	1	3	1
<b>Bócio não especificado</b>						1		
<b>Bócio nodular não tóxico, não especificado</b>			1		1			
<b>Bócio nodular tóxico (nódulo simples)</b>			1					
<b>Bócio simples ou não especificado</b>					4			
<b>Bócio uninodular não tóxico</b>					1			
<b>Cisto da tiróide</b>	4	1	3		19		4	1
<b>Neoplasia benigna da glândula tiróide</b>			2	1	3			
<b>Neoplasia maligna da glândula paratiróide</b>					1			
<b>Neoplasia maligna da glândula tiróide</b>			6		14		4	2
<b>Neoplasia maligna de glândulas endócrinas NCOP e estruturas afins</b>			1					
<b>Transtornos da tiróide NCOP</b>					1			
<b>Total</b>	4	1	17	3	48	2	11	4

**Tabela 14** Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2006.

Tipo de cirurgia	Feminino	Masculino	Total
<b>Intervenção cirúrgica nas gjândulas tiróide e paratiróide</b>	2	0	2
<b>Lobectomia unilateral da tiróide</b>	10	2	12
<b>Tiroidectomia parcial NCOP</b>	35	1	36
<b>Tiroidectomia total</b>	33	7	40
<b>Total</b>	80	10	90

**Tabela 15** Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2007.

Causas	15 – 25		26 -45		46 – 65		66 – 75		75 – 85	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
<b>Bócio multinodular não tóxico</b>	1		7		7	1	5	1		
<b>Bócio uninodular não tóxico</b>					2			1		
<b>Neoplasia benigna da glândula tiróide</b>			1		2	2				
<b>Neoplasia maligna da glândula paratiróide</b>			1			1				
<b>Neoplasia maligna da glândula tiróide</b>			25	5	26	5	6	3	3	
<b>Total</b>	1		34	5	37	9	11	5		

**Tabela 16** Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2007.

Tipo de cirurgia	Feminino	Masculino	Total
<b>Lobectomia unilateral da tiróide</b>	16	5	21
<b>Tiroidectomia parcial NCOP</b>	34	7	41
<b>Tiroidectomia total</b>	36	7	43
<b>Total</b>	86	19	105

**Tabela 17** Causas de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2008.

Causas	15 – 25		26 -45		46 – 65		66 – 75		75 – 85	
	F	M	F	M	F	M	F	M	F	M
Alterações da tiróide NCOP			2							
Bócio multinodular não tóxico			2		2					
Bócio não especificado							1			
Cisto da tiróide			1		3	1	1	1		
Neoplasia maligna da glândula paratiróide			2		1		1			1
Neoplasia maligna da glândula tiróide	1		27		26	3	10	1		4
<b>Total</b>	1		34	1	32	4	13	2		5

**Tabela 18** Tipo de cirurgia da tiróide distribuídas por género e idade no ano de 2008.

Tipo de cirurgia	Feminino	Masculino	Total
Lobectomia unilateral da tiróide	26	4	30
Tiroidectomia parcial NCOP	23	1	24
Tiroidectomia total	36	2	38
<b>Total</b>	85	7	92

## Conclusão

Da análise dos dados estatísticos referentes ao estudo da função tiroideia do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim Vila do Conde podemos tirar as seguintes conclusões:

- O género feminino lidera no número de pedidos analíticos para avaliação da função tiroideia, o que pode indirectamente demonstrar que as patologias da tiróide afectam mais as mulheres do que os homens.
- O número de pedidos analíticos começa a aumentar depois da 4ª década de vida, o que indirectamente pode demonstrar que as disfunções da tiróide aumentam depois desta idade e por isso é necessário o seu acompanhamento.
- O Serviço de Medicina é sem dúvida o maior utilizador dos testes analíticos para avaliação da função tiroideia, tanto na consulta como no internamento.
- O Serviço de Cirurgia é o maior utilizador dos marcadores tumorais da tiróide como a tiroglobulina.
- O Serviço de Medicina interna é o único serviço que utiliza a fracção livre da T4 como teste de 2ª linha, no entanto não prescinde do doseamento da T4 total.
- Através da análise dos resultados podemos verificar que a produção de T4 diminui com a idade e conseqüentemente verifica-se um aumento da TSH que não é tão exponencial como esperado porque a hipófise diminui a sua actividade com o avanço da idade.
- O doseamento da fracção livre da T4 e não da T4 total detecta maior número de disfunções da tiróide.
- Resultados positivos de anticorpos anti-tiroideus afectam mais o género feminino.
- O número de doentes com TPOAb positivos aumenta depois da 4ª década de vida e o número de doentes com TPOAb e TgAb positivos tem o seu pico na 5ª década de vida.
- O género feminino lidera nas cirurgias da tiróide e a tiroidectomia total é o tipo de cirurgia mais utilizado.

## Bibliografia

Junqueira L C, Craveiro J, Histologia Básica. 10ª Edição: Guanabara Koogan; 2004; 407 – 414

Capen, C. C. Comparative anatomy and physiology. In: BRAVERMAN, L.E.; UTIGER, R.D.; (Ed). Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Williams e Williams; 2000. p. 20-43.

Magner, J. A. Thyroid-stimulating hormone: biosynthesis, cell biology, and bioactivity. Endocr. Rev.v11, p354 - 362. 1990.

Bianco, A. C.; Salvatore, D. Geberden, B.; Berry, M. J. ; Larsen P. R. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. Endocr. Rev., Chevy Chase, MD, v.23, p.38-89, 2002.

Vaisman, Mário; Rosenthal, Doris; Carvalho, Denise P.  
Enzimas envolvidas na organificação tireoideana do iodo / Enzymes involved in thyroid iodide organification Arq. bras. E ndocrinol.metab;48 (1):9-15, fev. 2004. ilustr.

Thyroid - Anatomy: Encyclopedia II - Thyroid – Anatomy

Dunn JT, Dunn AD, Updat on intratyroidal iodine metabolism. Thyroid 2001; 11: 407 – 414

Greenspan F, Gardren D, Basis & Clinical Endocrinologui; 7ª edição; San Francisco 2004.

Peter H. K. Eng, Guemalli R. Cardona, Shih-Lieh Fang, Michael Previti, Sharon Alex, Nancy Carrasco, William W. Chin and Lewis E. Braverman. Escape from the Acute Wolff-Chaikoff Effect Is Associated with a Decrease in Thyroid Sodium/Iodide Symporter Messenger Ribonucleic Acid and Protein. Endocrinology Vol. 140, No. 8 3404-3410 Copyright © 1999 by The Endocrine Society

Brown EN.J Bone Miner Res.The pathophysiology of primary hyperparathyroidism 2002 Nov; 17 suppl 2: N24-9.

Marwaha RK, Sirpathyg. Vitamin D & bone mineral density of healthy school children in north india. Indian J Med Res. 2008 Mar; 127(3):239-44

Fragu P. Calcitonin's fantastic voyager: from hormone to marker of a genetic disorder. Indian J Med Res. 2008 Mar 127(3):239-44

Philippe J [Grave's disease in 2009]. Rev Med Suisse. 2009 Apr 8;5(198):764-8. French.

Eckstein A, Mann K, Kahaly GJ, Grussendorf M, Reiners C, Feldkamp J, Quadbeck B, Bockisch A, Schott M. Role of TSH receptor autoantibodies for the diagnosis of Graves' disease and for the prediction of the course of hyperthyroidism and ophthalmopathy. Recommendations of the Thyroid Section of the German Society of Endocrinology]. Med Klin (Munich). 2009 May 15;104(5):343-8. Epub 2009 May 16

Díez JJ, Iglesias P. An analysis of the natural course of subclinical hyperthyroidism. Am J Med Sci. 2009 Apr;337(4):225-32.

Grandjean EM, Aubry JM Lithium: Updated Human Knowledge Using an Evidence-Based Approach: Part III: Clinical Safety. CNS Drugs. 2009;23(5):397-418. doi: 10.2165/00023210-200923050-00004.

Alexandre Borges. Incidentaloma focal da tiróide, avaliação médica baseada na evidencia. Acta Med Port 2006; 19: 325-324.

Joana Guimarães. Neoplasias endócrinas múltiplas. Acta Med Port 2007; 20: 65 – 72.

Thyroid carcinoma. NCCN Practice Guidelines in Oncology, v.1. www.nccn.org

Lima da Costa. Carcinoma não-medular familiar da glândula tireóide – Identificação e caracterização de agregados familiares. Tese Mestrado da Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. 2003 Jun

Hindié E, Ugur O, Fuster D, Odoherly M, Grassetto G, Ureña P, Kettle A, Gulec SA, Pons F, Rubello D. 2009 EANM parathyroid guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 May 12.

Brown EM. Anti-parathyroid and anti-calcium sensing receptor antibodies in autoimmune hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2009 Jun;38(2):437-45, x.

Adelino Carragoso, José Roberto Silva, Joana Capero, Bernardo Faria, Orlando Gaspar. Hipotireoidismo idiopático e lúpus eritematoso sistémico associação rara. *Acta Med Port* 2008; 21: 607-609

Grodski S, Serpell J Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg.* 2008 Jul;32(7):1367-73

Weetman AP: Auto-imune Thyroid disease: propagation and progression. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(1): 1-9.

Dittmar M, Kahaly GJ: Immunoregulatory na susceptibility genes in thyroid and polyglândular autoimmunity. *Thyroid* 2005; 15 (3): 239 – 50.

Miguel Melo: Tireoidites auto-imunes. *Acta Med Port* 2006; 19: 387 -394.

Costante G, Filetti S. Diagnosis: Thyroglobulin in fine-needle aspirates-a clue to metastasis? *Nat Rev Endocrinol.* 2009 May;5(5):249-50.

Clark PM.. Laboratory services for thyroglobulin and implications for monitoring of differentiated thyroid câncer *J Clin Pathol.* 2009 May;62(5):402-6.

Correia-Deur JE, Toledo RA, Imazawa AT, Lourenço DM Jr, Ezabella MC, Tavares MR, Toledo SP. Sporadic medullary thyroid carcinoma: clinical data from a university hospital. *Clinics (Sao Paulo).* 2009 Oct;64 (5):379-86.

# Anexo

A 11  
D. Espinosa  
ho - f...  
inform...  
solu...  
C

26 JUN 2009

2119

Exm<sup>o</sup>. Sr. Presidente do

30 JUN 2009

Conselho de Administração do CHPVVC

**Gaspar Pais**

Presidente do C. A.

Claúdia Sofia dos Santos Figueiro Santos, Técnica Principal de Análises Clínicas e Saúde Pública, com o n.º mecanográfico 368, a exercer funções no Serviço de Patologia Clínica e Imunohemoterapia do CHPVVC, que frequenta o mestrado de Análises Clínicas na Faculdade de Farmácia do Porto, e estando a realizar o trabalho de dissertação sobre a "Tiróide, Paratiróide, Diagnóstico laboratorial", vem por este meio pedir, a V.ª Ex.ª, autorização para o fornecimento de dados estatísticos do CHPVVC referentes a este tema para serem incluídos no dito trabalho, tais como:

- N.º. total de doentes inscritos na consulta de Cirurgia, referentes aos anos 2006, 2007 e 2008, divididos por sexo e faixa etária;
- N.º. total de cirurgias da tiróide, referentes aos mesmos anos, divididas por sexo e faixa etária;
- Causa e tipo de cirurgia da tiróide referentes aos mesmos anos, divididos por sexo e faixa etária;
- N.º. de análises efectuadas durante os referidos anos: T3, T3 livre, T4, T4 livre, TSH, Anticorpos Anti-Peroxidase; Anticorpos Anti-Tiroglobulina, Tiroglobulina, Calcitonina e Parathormona.

2006-2008  
pede deferimento

Pede deferimento,

Póvoa de Varzim, 26 de Junho de 2009

2006-2008  
pede deferimento