

TESE DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PATOLOGIA CARDIACA
ASSOCIADA À TIROTOXICOSE**

Maria Raquel Marques Rodrigues Moreira da Cruz

Orientador: Dr. Carlos Lino

Junho 2009

TESE DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**PATOLOGIA CARDIACA
ASSOCIADA À TIROTOXICOSE**

Maria Raquel Marques Rodrigues Moreira da Cruz

Orientador: Dr. Carlos Lino

Junho 2009

“Not everything that can be counted counts, and not
everything that counts can be counted”

Albert Einstein

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer à minha mãe por todo o apoio que me dá e sempre deu, por todo o sacrifício e por me ajudar a alcançar mais uma etapa, um objectivo, um sonho.

Aos meus padrinhos, por estarem sempre presentes e me ajudarem sempre que precisei.

Aos meus primos, Ana e Manuel, por todos os conselhos e por sempre acreditarem em mim.

À Sandra, por estar sempre presente, por toda a ajuda que me deu nestes anos nos bons e nos maus momentos, todo o apoio, alegrias e amizade que uma pessoa pode oferecer.

À Inês e à Márcia, por todos os momentos bem passados, as aventuras partilhadas e amizade de quase toda uma vida.

À Né e família, por estarem sempre presentes na primeira fila a torcerem por mim.

Ao Dr. Carlos Lino, por aceitar apoiar-me nesta e noutras etapas, por sempre se encontrar disponível e pelo tempo que dispensou para me ajudar na realização deste trabalho.

Índice	
Introdução	1
Tiróide	2
Anatomia, histologia, embriologia	2
Fisiologia	5
Anomalias da síntese e libertação das hormonas tiroideias	13
Transportes das hormonas tiroideias	14
Controlo da função tiroideia	16
Efeitos da TSH nas células da tiróide	20
Tirotoxicose	22
Doença de Graves	23
Bócio uni ou multinodular tóxico	26
Tirotoxicose factícia	27
Tiroidites	27
Tratamento da tirotoxicose	28
Fármacos anti-tiroideus – tionamidas	29
• Efeitos secundários	30
Tratamento com iodo radioactivo	30
• Contra-indicações	31
Cirurgia	32
Manifestações cardíacas da tirotoxicose	33

Mecanismos celulares devidos a acção das hormonas tiroideias	33
Efeitos das hormonas tiroideias na hemodinâmica cardiovascular	38
Efeitos directos da hormona tiroideia no coração	41
Efeitos das hormonas tiroideias na regulação da pressão arterial	42
Patologia tiroideia e hipertensão pulmonar	42
Fibrilhação auricular	43
Insuficiência cardíaca	48
Síndromes coronários agudos	50
Derrame pericárdico	51
Conclusão	52
Bibliografia	55

Índice de figuras

Figura 1 – Plexo venoso da glândula tiroideia

Figura 2 – Corte horizontal do istmo da Glândula tiroideia

Figura 3 – Locais de acção da triiodotironina (T3) nos miócitos cardíacos

Figura 4 – Efeitos das hormonas tiroideias na hemodinâmica cardiovascular

Índice de tabelas

Tabela 1 – Causas da tirotoxicose

Tabela 2 – Classificação das alterações oculares da Doença de Graves

Tabela 3 – Regulação de genes que codificam proteínas cardíacas pelas hormonas tiroideias

Tabela 4 – Alterações na função cardiovascular associadas à patologia tiroideia

Lista de abreviaturas

cAMP – Adenina Monofosfato cíclico

DIT – Diidotirosina

IP3 – 1,4,5- trifosfato de inositol

MIT – Monoiodotirosina

PIP2 – 4,5 – bifosfato de fosfatidilinositol

T3 – Triiodotironina

T4 – Tetraiodotironina; Levotiroxina

TBG – globulina de ligação da tiroxina; Transtiretina

TBPA – Pré-albumina de ligação da tiroxina

Tg – Tiroglobulina

TPO – Tiroperoxidase

TRH – Hormona de libertação da tirotropina

TSH – Hormona estimuladora da tiróide; Tirotropina

TSH-R – Receptor específico da TSH

TSI – Imunoglobulina estimuladora da tiróide

Resumo

O trabalho que se apresenta resulta de uma revisão bibliográfica acerca da patologia cardíaca associada à tirotoxicose, que pretende reunir a informação mais relevante acerca do tema.

O objectivo deste trabalho é avaliar em que medida as doenças cardíacas se encontram associadas a doenças da tiróide, nomeadamente à tirotoxicose.

A glândula tiroideia é um dos maiores órgãos especializados em função endócrina do corpo humano.

As hormonas tiroideias contêm 59-65% de iodo.

A tiróide concentra e retém iodo e sintetiza e armazena as hormonas tiroideias sob a forma de tiroglobulina, que compensa a escassez de iodo. T3 e T4 são secretados pela glândula tiróide em resposta à TSH.

A tirotoxicose é definida como a situação clínica desencadeada pelo excesso de hormonas tiroideias circulantes, sejam estas endógenas ou exógenas.

As principais manifestações clínicas consistem em intolerância ao calor, palpitações, ansiedade, fadiga, perda de peso, fraqueza muscular, ciclos menstruais irregulares nas pacientes do sexo feminino, tremores, retracção palpebral, taquicardia, pele quente e húmida, diarreia

As causas de tirotoxicose podem ser extremamente variadas. Existem no entanto causas mais comuns para esta doença, sendo estas a Doença de Graves, o Bócio Uni ou Multinodular Tóxico, tirotoxicose factícia e tiroidites

A tiróide exerce efeitos marcados no coração e sistema cardiovascular

Muitas das manifestações do hipertiroidismo são devidas a capacidade das hormonas tiroideias alterarem a hemodinâmica cardiovascular

Em quase todos os casos, estas alterações cardiovasculares são reversíveis quando o distúrbio tiroideu subjacente é reconhecido e tratado

Os efeitos das hormonas tiroideias no coração e vasculatura periférica incluem uma resistência vascular sistémica diminuída e aumento da frequência cardíaca em repouso, contractilidade ventricular esquerda

volume sanguíneo, pressão de pulso alargada, pulso carotídeo e periférico débil, batimento cardíaco no apex hipercinético e S1 pronunciado. Em conjunto, estas alterações promovem um aumento do volume sanguíneo e da pré-carga.

No hipertiroidismo, estes efeitos combinados, aumentam o débito cardíaco [3], [4], [8], [9] de 50% a 300% mais do que em indivíduos normais.

O hipertiroidismo leva a hipertrofia cardíaca.

Foi sugerido que o efeito de diminuição da resistência vascular periférica não ocorre na vasculatura pulmonar.

A FA é a complicação cardíaca mais comum do hipertiroidismo. A FA na tirotoxicose encontra-se associada a elevada mortalidade e morbilidade resultante dos eventos embólicos.

A IC é uma complicação conhecida da tirotoxicose não controlada

Alguns autores sugeriram que existe mesmo uma cardiomiopatia tirotóxica, com redução da função miocárdica no estado hipertiroideu, sendo reversível após tratamento.

A relação entre o hipertiroidismo e a cardiopatia isquémica é bem conhecida, embora infrequente. No estado tirotóxico, ocorrem alterações a nível circulatório, que podem tanto aumentar como diminuir a probabilidade de desenvolver ou progredir a isquémia cardíaca em qualquer paciente.

O derrame pericárdico é uma complicação muito rara da tirotoxicose.

Palavras chave: Tirotoxicose, TSH, T3, T4, Doença de Graves, Bócio Uni ou Multinodular Tóxico, tirotoxicose factícia, tiroidites, Fibrilhação auricular, Insuficiência Cardíaca, cardiopatia isquémica, derrame pericardico.

Introdução

O trabalho que se apresenta resulta de uma revisão bibliográfica acerca da patologia cardíaca associada à tirotoxicose, que pretende reunir a informação mais relevante acerca do tema.

Para a elaboração desta revisão bibliográfica, realizou-se uma pesquisa em vários motores de busca disponíveis na internet, como o PubMed , o Google Académico, e o Medscape.

De todos os artigos encontrados, foram seleccionados os mais relevantes para o estudo do tema. Foram ainda inseridas neste trabalho outras referências consideradas úteis.

O objectivo deste trabalho é avaliar em que medida as doenças cardíacas se encontram associadas a doenças da tiróide, nomeadamente à tirotoxicose. Este objectivo faz todo o sentido, visto estes problemas cardíacos serem muitas vezes tratados como doença primária e não como sintomas, já que a doença tiroideia subjacente se encontra muitas vezes por diagnosticar.

Tiróide

Anatomia, histologia, embriologia

A glândula tiroideia é um dos maiores órgãos especializados em função endócrina do corpo humano.

A glândula tiroideia origina-se de uma saliência no assoalho da faringe, que cresce para baixo, à frente da traqueia. Bifurca-se na forma de uma série de cordões foliculares que formam minúsculas bolas ou folículos e se transformam nos dois lobos laterais da tiróide, interligados por um istmo fino ^{[51], [54]}.

A origem da glândula na base da língua é evidenciada pelo foramen cego. O trajecto da sua migração em direcção ao inferior é assinalado pelo ducto tireoglosso, que pode desaparecer ou deixar resquícios que podem persistir na vida adulta sob a forma de quistos do ducto tireoglosso, (estruturas repletas de muco e revestidas por epitélio pavimentoso). Em geral encontram-se localizadas na superfície anterior do pescoço, entre a cartilagem tiroideia e a base da língua. Um resquício da extremidade distal do ducto tireoglosso, é detectado no lobo piramidal ligado ao istmo da glândula ^[53].

O istmo da glândula está localizado pouco abaixo da cartilagem cricóide, a meia distância entre o ápice da cartilagem tiroideia (maçã de Adão) e a fúrcula supra esternal. Cada lobo tem formato de pêra, mede cerca de 2,4-4 cm de comprimento e 1,5-2 cm de largura, com

espessura variando entre 1-1,5 cm de espessura. No indivíduo normal, o peso da glândula, determinado com a ajuda da ecografia, varia dependendo da ingestão dietética de iodo, da idade e do peso corporal. Contudo, a tiróide pesa cerca de 10-20 g em adultos.

O crescimento da glândula tiróide para cima é limitado pela inserção do músculo esternocleidomastoideu à cartilagem tiroideia. No entanto o crescimento na direcção posterior e inferior não encontram obstáculos, de forma que o crescimento da tiróide (ou bócio), em geral, estende-se em direcção posterior e inferior, ou até mesmo por baixo do esterno.

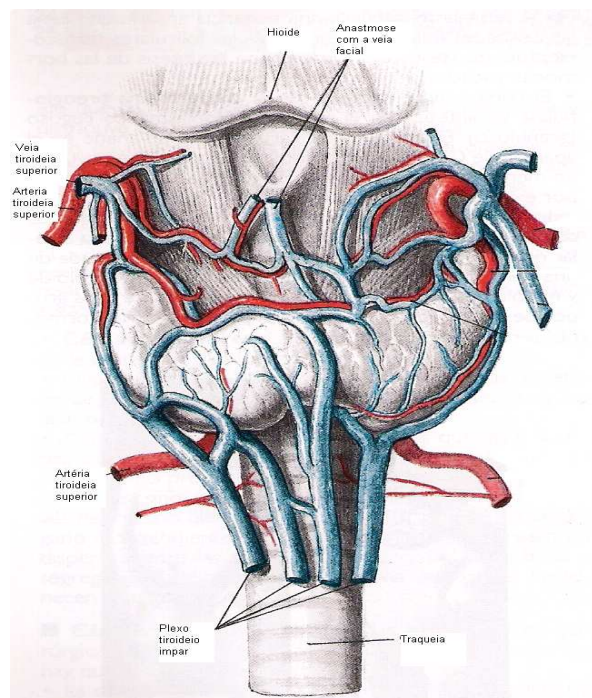


Figura 1 – Plexo Venoso da Glândula Tiroideia

Adaptado: 54

A glândula tiroideia tem uma irrigação sanguínea abundante.

A artéria tiroideia superior origina-se da artéria carótida comum ou externa. A artéria tiroideia inferior é um ramo do tronco tireocervical da artéria subclávia. A pequena artéria imã tiroideia, provém da artéria braquicefálica da crossa da aorta. A drenagem venosa é efectuada por meio de várias veias superficiais, que se reúnem para formar as veias tiroideias superiores, laterais e inferior. O fluxo sanguíneo da glândula é de cerca de 5 ml/g/min. No hipertiroidismo a irrigação sanguínea da glândula está significativamente aumentada, podendo ouvir-se um sopro e/ou um som sibilante, sobre os seus pólos inferiores. Em alguns pacientes, é também possível palpar uma vibração na mesma região.

Ao exame microscópico, a glândula tiroideia consiste numa série de folículos com dimensões variadas, que contêm material de coloração rósea (depois da aplicação dos corantes hematoxilina e eosina), conhecido como coloide, e estão circundados por uma camada fina de epitélio tiroideu. As células deste epitélio tornam-se colunares quando estimuladas pela TSH e tornam-se achatadas quando se encontram em repouso. As células foliculares sintetizam tiroglobulina, que é segregada para o lúmen do folículo. A biossíntese de T3 e T4 ocorre dentro da tiroglobulina, na interface célula-coloide ^[55].

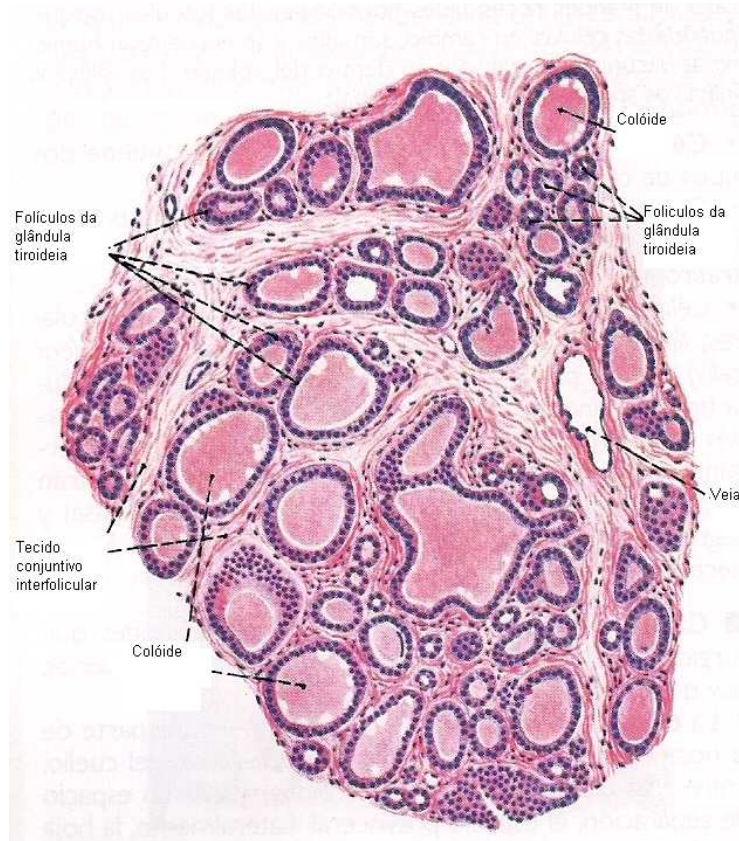


Figura 2 – Corte Horizontal do Istmo da Glândula Tiroideia

Adaptado: 54

Existem numerosas microvilosidades que se projectam para dentro do lúmen e participam da endocitose da Tg, que em seguida é hidrolisada na célula para libertar as hormonas tiroideias.

Fisiologia

As hormonas tiroideias contêm 59-65% de iodo ^[51].

As tironinas iodadas, são derivadas de iodação dos anéis fenólicos dos resíduos de tirosina da Tg para produzir mono e diiodotirosina,

que são acopladas para formar T3 ou T4. O iodo é absorvido pelo organismo a partir dos alimentos ou da água. Nas montanhas e ilhas, os níveis de iodo podem ser muito baixos, sendo encontrados em quantidades abundantes nas áreas costeiras.

A tiróide concentra e retém iodo e sintetiza e armazena as hormonas tiroideias sob a forma de Tg, que compensa a escassez de iodo. Se a ingestão de iodo for abaixo de 50µg por dia, a glândula não consegue manter a secreção hormonal adequada e sofre hipertrofia, com hipotiroidismo.

O iodo é rapidamente absorvido pelo tracto gastro-intestinal e distribuído para os líquidos extracelulares, bem como para as secreções salivares, gástricas e mamárias. Embora a concentração de iodo inorgânico no compartimento do líquido extracelular varie directamente com a ingestão do elemento, a concentração de iodo no líquido extracelular é muito baixa, devido à depuração rápida do iodo presente no líquido extracelular com a captação da tiróide e a depuração renal. Na glândula tiroideia, ocorre o transporte activo do iodo presente no soro através da membrana basal da célula tiroideia. A tiróide capta cerca de 115µg de iodo por 24 horas. Cerca de 75µg de iodo são usados para a síntese hormonal e armazenados na Tg. O restante volta para o compartimento do líquido extracelular. A quantidade de iodo orgânico armazenado na tiróide é muito elevado

(cerca de 8-10mg) e constitui uma reserva de hormonas e tirosinas iodadas, que protegem o organismo durante um período de carência de iodo. Como a maior parte do iodo ingerido com a dieta é excretada na urina, a excreção urinária de iodo em 24h é um indicador excelente da ingestão dietética.

A captação de iodo radioactivo pela glândula em 24h, é inversamente proporcional ao tamanho do comportamento do iodo inorgânico e directamente proporcional à actividade glandular.

T3 e T4 são secretados pela glândula tiroide em resposta à TSH ^[19].

A síntese de T3 e T4 pela tiroide estende-se por 6 etapas principais:

1. Transporte activo do iodo, através da membrana basal, para dentro da célula tiroideia (captação de iodo);
2. Oxidação do iodo e iodação dos resíduos tirosila da Tg;
3. Acoplamento das moléculas de iodotirosina à Tg, para formar T3 e T4;
4. Proteinólise da Tg, com libertação de iodotironinas e iodotirosinas livres;
5. Desiodação das iodotirosinas dentro da célula tiroideia, com conservação e reutilização do iodo libertado;
6. Em algumas circunstâncias ocorre 5'-desiodação intratiroideia da T4 em T3.

A síntese das hormonas tiroideias envolve uma glicoproteína (Tg) e uma enzima essencial (tireoperoxidase, ou TPO).

A Tg é uma glicoproteína grande. O teor de iodo da molécula pode variar entre 0,1-1% por unidade de peso. Existem 4 locais de tirosil para a hormonogénese na molécula de Tg: um, localizado na extremidade aminoterminal da molécula e os outros 3, situados numa sequência de 600 aminoácidos, na extremidade carboxiterminal.

A TSH estimula transcrição do gene da Tg, enquanto a hipofisectomia ou o tratamento com T3, reduz esse processo.

A peroxidase tiroideia é uma glicoproteína ligada à membrana, que é responsável pela oxidação do iodo e pela incorporação do iodo aos resíduos de tirosina presentes na Tg.

A biosíntese da peroxidase tiroideia é estimulada pela TSH.

O iodo é transportado através da membrana basal da célula tiroideia por uma proteína intrínseca da membrana conhecida como simporter Na^+/I^- (NIS). No bordo apical, uma 2ª proteína transportadora de iodo, conhecida como pendrina, transfere o iodo para dentro do coloide, onde é utilizado na génese hormonal. As NIS retiram a sua energia da Na^+-K^+ ATPase, responsável pelo processo de transporte. Esse sistema de transporte activo permite que a glândula mantenha a concentração de iodo livre em níveis de 30-40 vezes maior do que o plasmático. A NIS é estimulada pela TSH e pelo anticorpo estimulante

dos receptores da TSH, presente na doença de Graves. Essa proteína de transporte é saturada pelas quantidades abundantes de iodo e inibida por iões como ClO_4^- , SCN^- , NO_3^- e TcO_4^- . Alguns destes iões tem utilidade clínica. O perclorato de sódio desprende o iodo não-organificado ligado à NIS e tem sido utilizado para diagnosticar anomalias da organificação e no tratamento do hipertiroidismo induzido por iodo. O pertecnato de sódio Tc99m, é utilizado para possibilitar a visualização rápida da tiróide, quanto ao tamanho e à presença de nódulos funcionantes. A pendrina codificada pelo gene da síndrome de Pendred (PDS), é uma proteína transportadora de cloro e iodo. Embora o iodo seja concentrado pelos tecidos salivares, gástricos e mamários, tais estruturas não organizam nem armazenam iodo e não são estimuladas pela TSH.

Dentro da célula tiroideia, na interface entre esta e o colóide, o iodo é oxidado rapidamente por H_2O_2 , catalisado pelo tereoperoxidase e convertido num intermediário activo que é incorporado aos resíduos tirosil, na Tg. A H_2O_2 provavelmente é gerada por uma oxidase do fosfato dinucleotidio de diidronicotinamida-adenina (NADPH) em presença do Ca^{2+} , processo estimulado pela TSH.

A peroxidase tiroideia catalisa a iodação das moléculas de tirosil presentes em outras proteínas, além da tiroglobulina, entre elas a albumina e fragmentos da Tg. Contudo, nenhuma hormona activa é

produzida nestas proteínas. A proteína metabolicamente inactiva pode ser libertada para a circulação, esgotando as reservas de iodo da tiróide.

O acoplamento dos resíduos de iodotirosil na Tg também é catalisado pela tiroperoxidase. Aparentemente este mecanismo intramolecular envolve 3 etapas:

1. Oxidação dos resíduos de iodotirosil pela TPO, formando um composto activado;
2. Acoplamento dos resíduos de iodotirosil, activado dentro da mesma molécula de Tg para formar um intermediário de éter quinólico;
3. Desdobramento do éter quinólico para gerar iodo tironina, com conversão da cadeia lateral de lanina da iodotirosina original em diidroalanina.

Para que este processo ocorra, a estrutura dimérica da Tg é essencial. Dentro da molécula de Tg 2 moléculas de DIT podem unir-se para formar T4, ou uma molécula de NIT e outra de DIT podem conjugar-se para formarem T3. Os fármacos tiocarbamidicos – principalmente propiltiouracil, metimazol e carbimazol – são inibidores potentes de TPO e bloqueiam a síntese das hormonas tiroideias, sendo utilizadas na prática clínica para tratar o hipertiroidismo.

As enzimas lisossômicas são sintetizadas pelo retículo endoplasmático rugoso e acondicionadas em lisossomas pelo complexo de Golgi, estruturas envolvidas por uma membrana com interior ácido e repletas de enzimas proteolíticas, incluindo proteases, endopeptidases, hidrolases glicosílicas, fosfatases e outras enzimas. Na interface, entre as células e o coloide, esse material é envolvido dentro de uma vesícula coloidal por um processo de macropinositose ou micropinocitose e absorvido para dentro da célula tiroideia. Em seguida, os lisossomas fundem-se com a vesícula coloidal e há hidrólise de tiroglobulina, resultando da libertação de T4, T3, DIT, MIT, fragmentos peptídicos e aminoácidos. T3 e T4 são libertados para a circulação, enquanto DIT e MIT são desiodadas e o iodo é reaproveitado. A tiroglobulina com baixo teor de iodo é hidrolisada mais rapidamente que a tiroglobulina com grandes quantidades de iodo. Este processo pode ter um efeito benéfico nas regiões geográficas onde a ingestão de iodo natural é escassa. A secreção das hormonas tiroideias é estimulada pelo TSH (que activa adenilciclase) e por um análogo do cAMP, conhecido como Bu2AMPC, sugerindo que esse processo seja dependente do cAMP. A proteólise da Tg é inibida pelo excesso de iodo e pelo lítio, utilizado no tratamento dos distúrbios bipolares sobre a forma de carbonato de lítio. Uma quantidade pequena de Tg não hidrolisada, é também

libertada pela célula tiroideia, aumentando acentuadamente em algumas situações, como tiroidite subaguda, hipertiroidismo ou bócio induzido pela TSH. A Tg também pode ser sintetizada e libertada em algumas neoplasias malignas da tiróide, entre elas o carcinoma papilar ou folicular da tiróide, nas quais pode ser útil como marcador da doença metastática.

A MIT e a DIT, formadas durante a síntese das hormonas tiroideias, são desiodadas pela enzima desiodinase intratiroideia, uma flavoproteína dependente de NADPH encontrada nas mitocôndrias e nos microsomas, que actua sobre a MIT e a DIT, mas não sobre T3 e T4. O iodo libertado é reutilizado na sua maior parte na síntese hormonal, com uma quantidade pequena sendo libertada da tiróide para as reservas corporais. A tiróide segrega aproximadamente 85% de T4, que é posteriormente convertida em T3 pela 5'-desiodinase nos tecidos periféricos (fígado, rim e músculo esquelético) ^[19], também está presente na tiróide. Nas situações de deficiência de iodo, a actividade dessa enzima pode aumentar a quantidade de T3 secretada pela glândula, ampliando a eficiência metabólica da síntese hormonal.

*Anomalias da síntese e libertação das hormonas**tiroideias*

A ingestão dietética muito baixa de iodo, reduz a quantidade desse elemento na tiróide, aumenta a relação intratiroideia entre MIT e DIT, T3 e T4, diminui a secreção de T4 e eleva a secreção de TSH. Nos adultos, isso causa bócio com captação acentuada de iodo e hipotiroidismo moderado a grave; em recém-nascidos, pode causar cretinismo. A adaptação que ocorre mais tarde, envolve aumento da síntese T3 em comparação com T4 e estimulação da 5'-desiodinase intratiroideia de T4 e T3, visando produzir uma mistura hormonal mais activa.

Doses crescentes de iodo administradas quando há deficiência deste, induz inicialmente aumentos da organificação do iodo e da síntese das hormonas, até que se atinja um nível crítico no qual há inibição da organificação e redução da génese hormonal. É provável que esse efeito de Wolff-Chaikoff, se deva à inibição da formação de H_2O_2 , pela alta concentração de intratiroideia de iodo. Esse efeito é transitório e a glândula tiróide normal, "escapa" ao efeito provocado pelos níveis altos de iodo, graças à inibição do transporte de iodo, com redução do nível intratiroideu de iodo, o que possibilita a continuação da génese hormonal. Se a glândula não conseguir fazer essa adaptação – como ocorre nos pacientes com tiroidite autoimune ou em alguns

indivíduos com alteração da génese hormonal, o resultado final será hipotiroidismo induzido pelo iodo. Em alguns casos, a sobrecarga de iodo causa hipertiroidismo (efeito "jod-basedow"), como pode ocorrer nos pacientes com doença de Graves latente, em indivíduos com bócios multinodulares ou, ocasionalmente nos pacientes com tiróide previamente normais.

Transportes das hormonas tiroideias

As hormonas tiroideias são transportadas no soro, ligadas às proteínas transportadoras. Embora apenas 0,04% do T4 e 0,4% do T3 estejam livres, essas fracções livres são responsáveis pela actividade hormonal. Existem três proteínas transportadoras principais para as hormonas tiroideias: globulina de ligação da tiroxina (TBG), a pré-albumina de ligação da tiroxina (TBPA) ou transtiretina e albumina.

A TBG é uma cadeia polipeptídica simples sintetizada no fígado. A gravidez ou o tratamento com estrogénios aumentam o teor de ácido ciálico da molécula, resultando na redução da depuração metabólica e elevação dos níveis séricos da TBG. Cada molécula de TBG tem um único local de ligação para T4 ou T3. A grande afinidade por T3 e T4, permite que a TBG transporte cerca de 70% das hormonas tiroideias circulantes.

Os esteróides androgénicos e glucocorticoides, reduzem os níveis da TBG, como ocorre nas principais doenças sistémicas. Fármacos, como salicilatos, fenitoina, fenilbutazona e diazepam podem ligar-se a essa proteína, transportando T4 e T3, o que na verdade gera um estado de deficiência da TBG. A heparina estimula a lipase das lipoproteínas, libertando ácidos gordos livres que deslocam T3 e T4 ligadas à TBG.

A TBPA consiste em quatro subunidades idênticas. Cerca de 10% da T4 está ligada a essa proteína. A afinidade da TBPA por T3, é cerca de 10 vezes menor do que por T4, razão pela qual transporta principalmente a última hormona. A dissociação de T4 e T3, ligadas à TBPA é rápida, de forma que as hormonas ligadas a essa proteína, estão prontamente disponíveis.

A albumina, tem um local de ligação com alta afinidade por T4 e T3 e vários outros locais mais fracos. Tendo em vista a sua concentração sérica alta, a albumina transporta cerca de 15% de T4 e T3 circulantes. As taxas de dissociação rápidas de T4 e T3, ligadas à albumina, fazem deste transportador uma fonte importante de hormonas livres para os tecidos. A hipoalbuminemia, caracteriza-se por níveis baixos de T3 e T4 totais e a concentrações normais de hormonas livres.

Controlo da função tiroideia

O crescimento, a função da glândula e os efeitos periféricos das hormonas tiroideias são controlados por 4 mecanismos:

1. Eixo hipotalâmico-hipofisário tiroideu clássico, em que a hormona hipotalâmica de libertação da tireotropina (TRH), estimula a síntese e a libertação da hormona de estimulação da tiróide (TSH) que, por sua vez, estimula o crescimento e a secreção hormonal pela tiróide;
2. Desiodinases hipofisárias e periféricas, que modificam os efeitos de T4 e T3;
3. Auto-regulação da síntese hormonal pela própria glândula, que varia com a quantidade de iodo disponível;
4. Estimulação ou inibição da função tiroideia por auto-anticorpos, contra os receptores da TSH.

Além disso, os efeitos de T3, podem ser modificados pelo estado dos seus receptores (repressão ou activação) e, possivelmente, pelos agonistas ou antagonistas não-tiroideus dessa hormona.

A TRH é sintetizada pelos neurónios dos núcleos supra-ópticos e supra-ventriculares do hipotálamo. É depois armazenada na eminência média do hipotálamo e depois transportada pelo sistema venoso porta-hipofisário, passando pelo pedículo da hipófise e chegando à parte anterior da glândula, onde controla a síntese e libertação de

TSH. A TRH, é também encontrada em concentrações variadas no hipotálamo, no cérebro e na espinal-medula, onde pode actuar como neurotransmissor.

Na hipófise anterior, a TRH, liga-se a receptores específicos da membrana dos tirotrofos e das células secretoras de prolactina, estimulando a síntese e a libertação da TSH e da prolactina. As hormonas tiroideias, causam uma depleção lenta dos receptores hipofisários de TRH, atenuando a resposta a esta última hormona: o estrogénio aumenta a quantidade de receptores de TRH, acentuando a sensibilidade da hipófise a essa hormona.

A resposta dos tirotrofos hipofisários ao TRH é bimodal: primeiramente, estimula a libertação de hormonas armazenadas; seguidamente, estimula a actividade dos genes, que aumentam a biossíntese hormonal.

Depois da ligação aos seus receptores nos tirotrofos, a TRH activa uma proteína G, que por sua vez activa a fosfolipase C, para hidrolizar o 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol (PIP₂), em 1,4,5 - trifosfato de inositol (IP₃). O IP₃ estimula a libertação de Ca²⁺ intracelular, que quando causa o primeiro pico de resposta de libertação hormonal, há simultaneamente formação de 1,2-diacilglicerol, que activa a cinase C de proteína, responsável pela segunda fase prolongada de libertação hormonal.

Os aumentos do Ca^{2+} intracelular e da cinase C de proteína, podem estar envolvidos na estimulação da transcrição do TSH.

O TRH, também estimula a glicosilação da TSH, que é necessária para a actividade biológica plena da hormona.

A T3 inibe directamente a transcrição do gene do pré-pró-TRH. Portanto, a síntese de TRH, no hipotálamo, como T4, converte-se em T3 dentro dos neuróniospeptidérgicos, sendo também um inibidor eficaz da síntese e secreção de TRH.

A TRH é rapidamente metabolizada e possui um tempo de semi-vida de 5 min.

A secreção de TSH, estimulada por TRH, segue um padrão pulsátil ao longo das 24 horas.

As pessoas normais mostram um ritmo circadiano com o nível sérico de TSH máximo à noite. Esse pico não está relacionado com o sono, ingestão alimentar ou a secreção de hormonas hipofisárias. É provavelmente controlado por um "gerador de pulsos", existente nos neurónios hipotalâmicos, que estimula a síntese de TRH. Nos pacientes com hipertiroidismo, os pulsos e o pico nocturno estão acentuadamente suprimidos.

Algumas hormonas e fármacos podem alterar a síntese e libertação da TRH. A secreção desta hormona é estimulada pelos níveis séricos baixos de T4 e T3, pelos agonistas α - adrenérgicos e pela arginina-

vasopressina. Por outro lado, a secreção de TRH, é inibida por níveis altos de T4 ou T3 e pelos bloqueadores α -adrenérgicos.

A TRH e o seu metabolito, também são encontrados nas células dos ilhéus pancreáticos, no tracto gastrointestinal, na placenta, no coração, na prostata, nos testículos, nos ovários e em tecidos periféricos.

A TSH é sintetizada e segregada pelos tirotrofos da parte anterior da hipófise. É formada por duas subunidades (α e β). A subunidade α é compartilhada por outras duas hormonas (FSH e LH), e também pela hCG placentária. A subunidade β , é diferente para cada hormona e confere propriedades específicas de ligação e actividade biológica.

Mutações nos aminoácidos dessas cadeias, causam redução ou aumento da actividade da TSH.

A TSH é o principal factor responsável pelo controlo do crescimento das células e pela síntese e secreção das hormonas tiroideias, efeitos exercidos graças à ligação da hormona a um receptor da TSH específico (TSH-R), existente na membrana das células tiroideias e pela activação dos sistemas de sinalização da proteína G-adenilciclase-AMPC e fosfolipase C.

O TSH-R da célula folicular da tiróide, pode ser dividido em duas subunidades: a subunidade A, que representa o ectodomínio envolvido com o acoplamento do ligando; e a B, que inclui os

domínios inter-membrana e intra-celular, os receptores envolvidos na activação do crescimento das células, na síntese das hormonas tiroideias e na libertação das hormonas.

O TSH-R tem locais de ligação não apenas para o TSH, como também para anticorpos de estimulação dos receptores de TSH, encontrados em pacientes com hipertiroidismo auto-imune (Doença de Graves), e ainda para os anticorpos que se ligam ao receptor do TSH e bloqueiam a acção dessa hormona.

Efeitos da TSH nas células da tiróide

A TSH exerce algumas acções na célula tiroideia, a maioria delas mediada pelo sistema proteína G-adenilciclase-AMPC, mas a activação do PIP2, com aumento do cálcio intracelular, também pode estar envolvido.

- Alterações da morfologia das células tiroideias – a TSH induz rapidamente a formação de pseudopodes na interface entre as células e o colóide, acelerando a reabsorção de tiroglobulina. O teor de colóide diminui. Em seguida, formam-se gotículas intracelulares de colóide e a formação dos lisossomas é estimulada, facilitando a hidrólise da Tg.

- Crescimento celular – as células tiroideias aumentam de tamanho, a vascularização prolifera e, depois de algum tempo, há crescimento da tiróide ou formação de bócio.
- Metabolismo do iodo – A TSH estimula todas as fases do metabolismo do iodo, desde a promoção da captação e do transporte de iodo até ao momento da secreção das hormonas tiroideias. O aumento de AMPc é responsável pela aceleração do transporte de iodo, enquanto a hidrólise do PIP2 e a elevação do Ca^{2+} intracelular, estimulam a iodação da Tg. O efeito da TSH no transporte de iodo é bifásico: inicialmente há saída de iodo; mais tarde, depois de um intervalo de algumas horas, a captação do iodo aumenta. A saída do iodo pode ser devida ao rápido aumento da hidrólise de Tg, com libertação de hormonas e fuga de iodo para fora da célula.
- Outros efeitos do TSH – aumento do mRNA para Tg e TPO, com aceleração da incorporação do iodo a MIT, DIT, T3 e T4, além da estimulação da actividade lisossómica, com aumento da secreção de T4 e T3, pela glândula. Também há estimulação da actividade da 5'-desiodinase tipo I, com conservação de iodo intratiroideu ^[51].

Tirotoxicose

A tirotoxicose é definida como a situação clínica desencadeada pelo excesso de hormonas tiroideias circulantes [2], [6], sejam estas endógenas ou exógenas [2], [16]. Segundo [7], é uma doença comum, com uma prevalência de cerca 3% em mulheres e 0,3% em homens. De acordo com [26], esta prevalência é mais baixa, situando-se nos cerca de 2% nas mulheres e 0,2 % nos homens [1], [26].

A clínica evolui de forma progressiva e arrastada [6], [20].

As principais manifestações clínicas consistem em intolerância ao calor, palpitações, ansiedade, fadiga, perda de peso, fraqueza muscular, ciclos menstruais irregulares nas pacientes do sexo feminino, tremores, retracção palpebral, taquicardia, pele quente e húmida, diarreia [1], [6], [51].

Na maioria dos casos, é devida à hiperactividade da glândula, ou hipertiroidismo, embora possa ser devida a variadas outras causas.

As causas de tirotoxicose podem ser extremamente variadas:

Causas da tirotoxicose		
Mais Comuns	Menos comuns	Raras
Doença de Graves	Tirotoxicose Induzida pelo Iodo	Adenoma Pituitário
Bócio Uni ou Multinodular	Tirotoxicose Induzida por Fármacos	Tirotoxicose Gestacional
Tiroidites		Gravidez Molar
Tirotoxicose factícia		Struma Ovarii
		Carcinoma da Tireoide
		Tirotoxicose neonatal
		Coriocarcinoma

Tabela 1 – Causas da Tirotoxicose

Adaptada de [1] e [26]

Existem no entanto causas mais comuns para esta doença, sendo estas a Doença de Graves, o Bócio Uni ou Multinodular Tóxico, tirotoxicose factícia e tiroidites ^{[1], [21], [26]}.

Doença de Graves

A Doença de Graves é mais comum da 2^o à 4^o décadas de vida ^{[1], [51]}. Ocorre com mais frequência em pacientes do sexo feminino, sendo 5 vezes mais frequente ^[51]. Há nítida predisposição familiar,

visto que 15% dos pacientes apresentam um parente próximo com a mesma doença. É uma doença auto-imune em que a imunoglobulina estimuladora da tiróide (TSI) se liga e estimula o receptor da TSH na membrana da célula tiroideia, o que resulta numa síntese e secreção excessiva de hormonas tiroideias ^{[1], [2]}.

A grande maioria de pacientes com Doença de Graves apresenta anticorpos anti-peroxidase tiroideia circulantes, e alguns apresentam anticorpos antitiroglobulina ^[1].

Os linfócitos T, ficam sensibilizados aos antigénios existentes na glândula e estimulam os linfócitos B a sintetizar anticorpos contra esses antigénios. Um desses anticorpos é dirigido contra o local receptor da TSH, na membrana das células da tiróide e possui a capacidade de estimular o crescimento e função destas células. A presença desse anticorpo, está positivamente relacionada com a actividade e a recidiva da doença ^[51].

Alguns factores que podem estimular a resposta imune da Doença de Graves são: gravidez, principalmente no período pós-parto; excesso de iodo, principalmente nas regiões geográficas com carência de iodo; tratamento com lítio, infecções víricas ou bacterianas; suspensão de tratamento com corticóides ^[51].

A oftalmopatia, que consiste na protusão dos olhos com edema e inflamação dos tecidos moles periorbitais e, mudanças inflamatórias

nos músculos extraoculares, que resultam em diplopia e distúrbios musculares, é clinicamente evidente em 30% dos pacientes com Doença de Graves ^[1].

Os sinais oculares foram classificados por Werner ^[54].

Classe	Definição
0	Nenhum sinal ou sintoma
1	Apenas sinais, nenhum sintoma (os sinais limitam-se a retracção das pálpebras superiores, olhar esgazeado, atraso no encerramento palpebral)
2	Envolvimento dos tecidos moles (sinais e sintomas)
3	Proptose
4	Envolvimento dos músculos extra-oculares
5	Envolvimento da córnea
6	Perda de visão (envolvimento do nervo óptico)

Tabela 2 – Classificação das alterações oculares da Doença de Graves

Adaptado: de 51

Essa classificação é útil para descrever a extensão do envolvimento ocular, mas não ajuda no acompanhamento da evolução da doença.

O mixedema pré-tibial também é comum nestes pacientes ^[51].

Ao exame com isótopos (normalmente tecnécio-99m), apresenta um padrão de captação difuso ^[26].

A glândula apresenta um aumento simétrico, e é indolor à palpação.

Consiste nas seguintes manifestações clínicas: tirotoxicose, bócio, oftalmopatia (exoftalmia), e dermatopatia (mixedema pré-tibial).

A alguns sinais e sintomas, na tirotoxicose sugerem um estado de secreção excessiva de catecolaminas. Os níveis de epinefrina estão normais, razão pela qual o organismo parece ser hipersensível às catecolaminas na Doença de Graves, que em parte, pode ser devido ao aumento dos receptores cardíacos das catecolaminas, induzidas pelas hormonas tiroideias.

Bócio uni ou multinodular tóxico

Os nódulos são tumores tiroideus monoclonais benignos, que segregam excesso de hormona tiroideia autonomamente ^[1].

É raro haver remissão, ao contrário da Doença de Graves ^{[1], [2]}.

Ao exame físico encontra-se um nódulo no mínimo com 2,5 cm de tamanho ou vários nódulos fixos ^[1].

O paciente tem taquicardia, insuficiência cardíaca, arritmias, emagrecimento, ansiedade, tremores e sudorese [51].

Na cintigrafia com I^{131} encontra-se uma hipercaptação única ou múltipla, dependendo se o bócio é uni ou multinodular, o que mostra que estes nódulos são hiperfuncionantes [2].

O bócio multinodular é mais comum em pacientes idosos [1], [2].

Tirotoxicose factícia

Este excesso exógeno de hormonas tiroideias pode ser iatrogénico ou intencional [1], [2].

Os valores da Tg sérica encontram-se em níveis reduzidos ou indetectáveis, ao contrário de todas as outras causas de tirotoxicose, nas quais se encontra aumentada [1], [2].

Tiroidites

Podem causar tirotoxicose temporária, com um nível caracteristicamente baixo ou ausente de captação de iodo radioactivo pela tiróide [1].

Em contraste com o hipertiroidismo, a tirotoxicose associada a alterações destrutivas na tiróide é causada por aumento da libertação das hormonas tiroideias armazenadas e não por aumento da síntese de hormonas tiroideias [2].

- tiroidite linfocítica indolor – ocorre em 10% de mulheres após o parto. É um distúrbio inflamatório auto-imune no qual a infiltração linfocítica resulta na destruição da tiróide e leva a uma tirotoxicose transitória, enquanto as hormonas tiroideias são libertadas da tiróide danificada. Quando começa a haver depleção das hormonas começa a instalar-se hipotiroidismo ^{[1], [2]}. A função tiroideia retorna ao normal 12-18 meses em 80% dos pacientes ^[1].

- tiroidite subaguda dolorosa – é a principal causa de dor tiroideia. É um distúrbio inflamatório auto-limitado de etiologia possivelmente viral ^{[1], [2]}. Os pacientes apresentam-se com febre aguda, dor intensa no pescoço e/ou inchaço. Após várias semanas de tirotoxicose a maioria dos pacientes desenvolve hipotiroidismo ^{[1], [2]}. A função tiroideia eventualmente retorna ao normal em quase todos os pacientes ^{[1], [2]}. Laboratorialmente estes pacientes apresentam uma VS ^{[1], [2]} e uma PCR elevadas^[1] e anticorpos tiroideus podem estar presentes². A aspirina e outros AINE's são úteis, e os corticoesteroides aliviam rapidamente os sintomas durante a fase aguda ^[2].

Tratamento da tirotoxicose

Os antagonistas dos receptores β -adrenérgicos podem ser usados para o alívio sintomático antes que os resultados da função tiroideia

estejam disponíveis, e são úteis a curto prazo (1 a 3 meses) em pacientes com tirotoxicose confirmada até atingirem um estado eutiroideu [26].

É recomendado que todos os pacientes com tirotoxicose sejam referenciados para um endocrinologista logo na apresentação do quadro [26].

Fármacos anti-tiroideus – tionamidas

As tionamidas, carbimazol e propiltiouracilo, são os princípios do tratamento farmacológico. Elas actuam ao inibir a organificação do iodo e ligação das iodotironinas, e conseqüentemente, bloqueando a síntese de hormonas tiroideias. Elas são igualmente eficazes, embora o carbimazol seja preferido porque pode ser administrado numa toma diária, enquanto que o propiltiouracilo necessita de pelo menos duas tomas diárias [26].

São utilizadas a curto prazo (1 a 3 meses) para prepararem os pacientes para a terapêutica definitiva, com iodo radioactivo ou cirurgia. Podem ser usados também a longo prazo, na esperança de induzir remissão na Doença de Graves. No entanto isto ocorre em menos de 50% dos casos. A remissão é menos provável nos pacientes com doença severa, aqueles com bócio significativo, e naqueles cujo curso de tratamento é curto [26].

A duração mínima da terapia deve ser de 12 a 24 meses após atingir um estado eutiroideu [26].

- *Efeitos secundários*

A agranulocitose é o efeito secundário sério mais comum, ocorrendo em aproximadamente 3 de 1000 pacientes. É idiosincrática, mas mais frequentemente ocorre precocemente durante o tratamento e com doses elevadas do fármaco [26].

Se os indivíduos que tomam tionamidas apresentarem um quadro de febre e dores de garganta devem requerer uma contagem de células sanguíneas completa e urgente [26].

O prognóstico é bom se a tionamida for prontamente retirada e se for administrada uma terapêutica de suporte adequada [26].

O desenvolvimento de efeitos secundários sérios na administração de tionamidas representa uma contra-indicação absoluta para o uso futuro destes fármacos [26].

Tratamento com iodo radioactivo

O iodo¹³¹ é cada vez mais usado como tratamento de primeira linha para a tirotoxicose devido à Doença de Graves. É o tratamento de eleição para o hipertiroidismo por bócio tóxico

multinodular e na maioria dos casos de recorrências da Doença de Graves [26].

Quase todos os pacientes vão apresentar-se curados após uma ou duas tomas, e apenas poucos necessitam da terceira dose de tratamento [26].

As tionamidas devem ser retiradas pelo menos 4 dias antes e depois do tratamento com o iodo radioactivo [26].

- *Contra-indicações*

O iodo¹³¹ é contra-indicado na gravidez (visto que pode abalar a tiróide fetal) e na amamentação (porque se encontra concentrado no leite materno) [26].

É relativamente contra-indicado em crianças, devido ao risco teórico de carcinogénese, e também no caso de a oftalmopatia estar presente na Doença de Graves, porque pode aumentar a deterioração do olho após o tratamento [26].

Nos pacientes com oftalmopatia controlada devem fazer terapêutica com glucocorticoides para reduzir a probabilidade desta deterioração [26].

Cirurgia

A cirurgia normalmente é reservada para doentes que:

- Possuem um bócio grande
- Recusam a terapêutica com iodo radioactivo
- Possuem oftalmopatia
- Necessitam de cura rapidamente por motivo de gravidez

Os doentes que vão ser sujeitos a cirurgia devem atingir um estado eutiroideu antes da operação para evitar a ocorrência de tempestade tiroideia [26].

Complicações como paralisia do nervo laríngeo recorrente, hipoparatiroidismo e hemorragia para o pescoço são pouco frequentes (menos de 1%) [26].

A tiroidectomia parcial está associada a risco a médio e longo prazo de recorrência da tirotoxicose (5 a 20%) [26], e a tiroidectomia total é cada vez mais considerada a operação de eleição [13], [26].

Manifestações cardíacas da tirotoxicose

A tiróide exerce efeitos marcados no coração e sistema cardiovascular [3], [4].

Estudos sugerem que níveis alterados de TSH podem representar um factor de risco cardíaco principal [18].

Muitas das manifestações do hipertiroidismo são devidas à capacidade das hormonas tiroideias alterarem a hemodinâmica cardiovascular [4], [19].

O estado tiroideu quando minimamente alterado pode provocar alterações dos níveis de colesterol séricos, ritmo e frequência cardíaca, função ventricular, risco de doença coronária e mortalidade por causas cardiovasculares [18].

Em quase todos os casos, estas alterações cardiovasculares são reversíveis quando o distúrbio tiroideu subjacente é reconhecido e tratado [19].

Mecanismos celulares devidos a acção das hormonas tiroideias

A T3 é a hormona tiroideia biologicamente relevante nos miócitos cardíacos, tal como noutras células, e há evidências de que as membranas celulares possuem proteínas transportadoras específicas para a T3.

A conversão de T4 em T3 não ocorre a nenhum nível nos miócitos cardíacos. Uma vez dentro do miócito, a T3 penetra no núcleo e liga-se a receptores nucleares que depois se ligam a elementos de resposta às hormonas tiroideias em genes alvo.

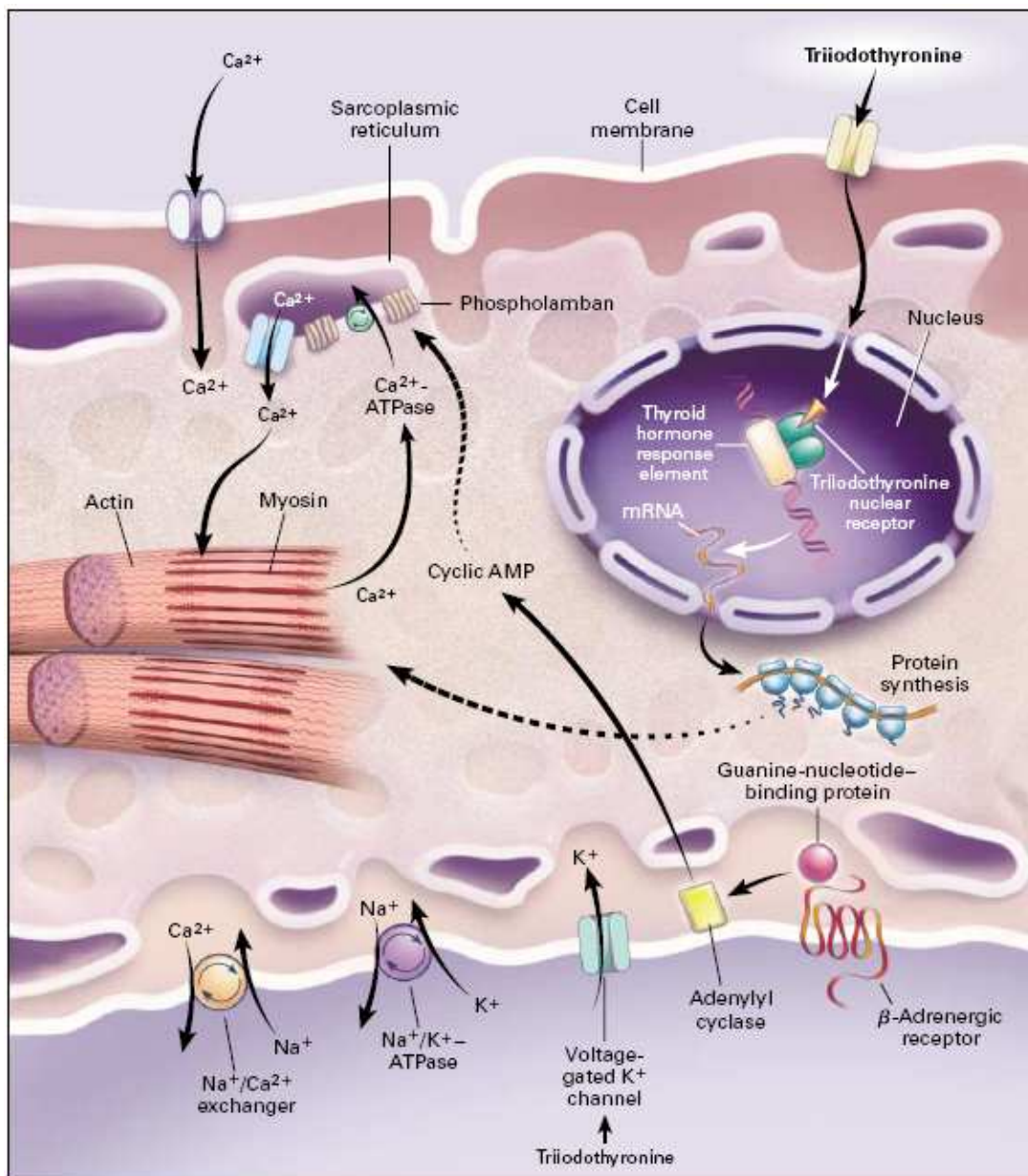


Figura 3 – Locais de Acção da Triiodotironina nos Miócitos Cardíacos

Fonte: de [4]

Os receptores nucleares da T3 ligam-se ao DNA como monómeros ou homodímeros, ou como heterodímeros compostos por um receptor nuclear de T3 e outro receptor da família dos receptores das hormonas esteroides. A ocupação dos receptores por T3 em conjunto com coactivadores recrutados leva a uma óptima activação

Regulação de genes que codificam proteínas cardíacas pelas hormonas tiroideias	
Regulação positiva	Regulação negativa
Cadeia pesada da α -miosina	Cadeia pesada da β -miosina
Receptores β_1 – adrenérgicos	Fosfolambano
Proteínas reguladoras do nucleótido guanina	Adenil ciclase tipo V e VI
Na ⁺ /K ⁺ - ATPase	Receptor nuclear α_1 da triiodotironina
Ca ²⁺ - ATPase do reticulo sarcoplasmático	Na ⁺ /Ca ²⁺ exchanger
Canais de cálcio dependentes da voltagem	

Tabela 3 – Regulação de Genes que Codificam Proteínas Cardíacas Pelas hormonas Tiroideias

Adaptado: de [4]

transcricional. Na ausência de T3, os receptores reprimem genes que são positivamente regulados pela hormona tiroideia.

As duas cadeias pesadas da miosina (α e β) são proteínas miofibrilhares que formam o filamento espesso do aparelho contráctil dos miócitos cardíacos. Nos humanos predomina a cadeia pesada de β -miosina, e embora a função contráctil esteja marcadamente alterada em pacientes com patologia tiroideia, as alterações nas isoformas de miosina de cadeia pesada são provavelmente de magnitude insuficiente para serem responsáveis pelas alterações funcionais [4].

A produção de proteínas do reticulo sarcoplasmático, ATPase activada pelo cálcio (Ca^{2+} -ATPase) e fosfolambano, é regulada pela T3 actuando através de mudanças na transcrição genómica. A libertação de cálcio e a sua recaptação para o reticulo sarcoplasmático são determinantes críticos na função contráctil sistólica e relaxamento diastólico^{[3],[4],[19]}. O transporte activo do cálcio para o lúmen do reticulo sarcoplasmático pela Ca^{2+} -ATPase é regulada (inibida) pelo fosfolambano, cuja actividade, por sua vez, é modificado pelo seu nível de fosforilação. Estas alterações nas quantidades relativas destas proteínas e o estado de fosforilação podem ser responsáveis

por alterações na função diastólica tanto na insuficiência cardíaca como na patologia tiroideia [4].

O aumento da frequência cardíaca, a pressão de pulso alargada e o débito cardíaco aumentado nos pacientes com hipertiroidismo são semelhantes a um estado de actividade adrenérgica aumentada, embora a concentração sérica de catecolaminas esteja em valores normais ou baixos [4], [19].

Os receptores β -adrenérgicos, proteínas reguladoras do nucleótido guanina e adenil ciclase tipo V e VI ficam alteradas com modificações no estado da tiróide [4], [19]. Vários iões transportadores da membrana plasmática também são regulados nos níveis transcripcionais e não transcripcionais pela hormona tiroideia, coordenando as respostas electroquímicas e mecânicas do miocárdio [4].

A hormona tiroideia também tem efeitos extra-nucleares no miócito cardíaco. A curto prazo, a T3 altera o desempenho de vários canais de sódio, potássio, e cálcio no coração, e alterações intracelulares de cálcio e potássio que aumentam a ionotropia e a cronotropia [3], [4], [19].

Efeitos das hormonas tiroideias na hemodinâmica cardiovascular

Os efeitos das hormonas tiroideias no coração e vasculatura periférica incluem uma resistência vascular sistémica diminuída e aumento da frequência cardíaca em repouso, contractilidade ventricular esquerda volume sanguíneo [3], [8], [19], [44], pressão de pulso alargada, pulso carotídeo e periférico débil, batimento cardíaco no apex hipercinético e S1 pronunciado [3].

Alterações na função cardiovascular associadas à patologia tiroideia		
	Valores normais	Valores no hipertiroidismo
Resistência vascular sistémica	1500-1700	700-1200
Batimentos cardíacos (batimentos/min)	72-84	88-130
Fracção de ejeção (%)	50-60	> 60
Débito cardíaco (L/min)	4.0-6.0	> 7.0
Tempo de relaxamento isovolumétrico (mseg)	60-80	25-40
Volume sanguíneo (%)	100	105.5

Tabela 2 – Alterações na Função Cardiovascular Associadas à Patologia Tiroideia

Adaptado: de [4]

As hormonas tiroideias causam diminuição da resistência nas arteríolas periféricas através de um efeito directo nas células musculares lisas vasculares e diminuição da pressão arterial média, que quando é sentida pelos rins, activam o sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumentam a absorção renal de sódio [3], [4], [19]. A T3 também aumenta a síntese de eritropoietina [3], [4], o que leva a um aumento da massa de glóbulos vermelhos [19]. As concentrações séricas de eritropoietina encontram-se elevadas, embora os valores do hematócrito e níveis de hemoglobina permaneçam normais devido ao aumento concomitante do volume sanguíneo [19].

Em conjunto, estas alterações promovem um aumento do volume sanguíneo e da pré-carga [3], [4], [9], [19].

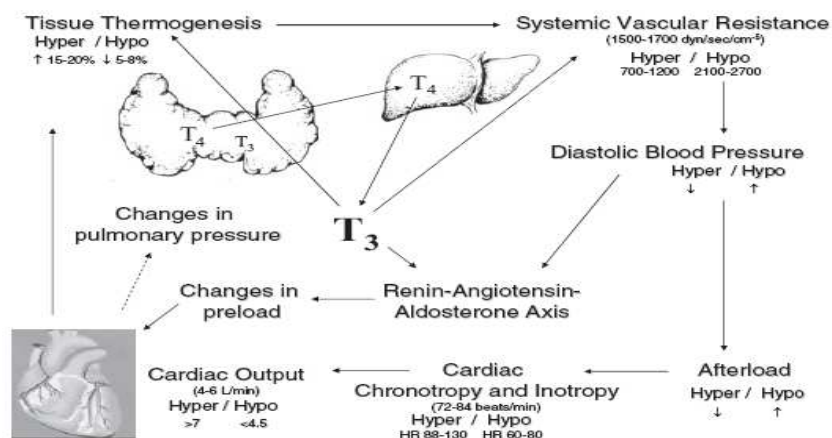


Figura 4 – Efeitos das Hormonas Tiroideias na Hemodinâmica

Cardiovascular

Adaptado de [19])

No hipertiroidismo, estes efeitos combinados, aumentam o débito cardíaco [3], [4], [8], [9] de 50% a 300% mais do que em indivíduos normais [19].

A capacidade da hormona tiroideia alterar as células musculares lisas vasculares e a função das células endoteliais é importante. Na célula muscular lisa vascular, os efeitos mediados pela hormona tiroideia são o resultado de acções genómicas e não genómicas^{[19],[44]}.

As acções genómicas são mediadas por activação transcripcional ou por repressão de genes alvo específicos que codificam tanto proteínas estruturais como funcionais.

As acções não genómicas tem como alvo os canais iónicos membranares e a sintetase de óxido nítrico endotelial, o que por sua vez faz diminuir a resistência vascular sistémica. O relaxamento das células musculares lisas vasculares levam a uma diminuição da resistência e pressão arterial, o que por sua vez faz aumentar o débito cardíaco [19].

A interacção entre factores cardíacos e periféricos também contribui para esta circulação hiperdinâmica [3].

A função sistólica do ventrículo esquerdo encontra-se aumentada em repouso, e o relaxamento da cavidade ventricular esquerda e o seu enchimento encontram-se aumentados [3]. Estas alterações são

independentes da estimulação adrenérgica – embora os β -bloqueantes diminuam a frequência cardíaca, eles não interferem com a função sistólica ou diastólica ventricular.

O hipertiroidismo está associado a um aumento da vascularização visto que a T3 pode aumentar a densidade capilar por aumento da angiogénese [19].

A adrenomedulina, um potente vasodilatador regulado transcricionalmente pela hormona tiroideia encontra-se aumentada nos casos de hipertiroidismo. Estudos demonstraram que embora a resistência vascular sistémica esteja diminuída e a adrenomedulina esteja aumentada na tirotoxicose, a restauração do estado eutiroideu normalizava a resistência vascular sistémica, mas não se correlacionava com os níveis plasmáticos de adrenomedulina [19].

Efeitos directos da hormona tiroideia no coração

O hipertiroidismo leva a hipertrofia cardíaca. Este crescimento cardíaco é primariamente o resultado do aumento de trabalho imposto ao coração pelos aumentos na carga hemodinâmica [19].

As hormonas tiroideias afectam a duração do potencial de acção e as correntes de repolarização nos miócitos cardíacos [19].

Efeitos das hormonas tiroideias na regulação da pressão arterial

Estudos reportam uma correlação entre a TSH e a pressão arterial sistólica e diastólica, no entanto existem autores que não reportam nenhuma correlação ^[19].

As hormonas tiroideias aumentam a taxa metabólica basal em quase todos os órgãos e sistemas do corpo, e o aumento das necessidades metabólicas levam a alterações no débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão arterial ^{[3], [19]}. Em muitos casos estas alterações são semelhantes a resposta fisiológica ao exercício.

Uma pressão de pulso alargada é característica do hipertiroidismo ^{[3], [19]}. Estudos recentes reportaram que a rigidez arterial se encontra aumentada apesar da resistência vascular sistémica se apresentar diminuída ^[19].

Patologia tiroideia e hipertensão pulmonar

Foi sugerido que o efeito de diminuição da resistência vascular periférica não ocorre na vasculatura pulmonar ^[19].

Tanto a hipertensão pulmonar como a regurgitação das válvulas atrioventriculares ocorrem com uma prevalência surpreendentemente elevada ^[19].

O hipertiroidismo pode apresentar-se como insuficiência cardíaca direita e regurgitação da válvula tricúspide [19].

Existem algumas evidências que a auto-imunidade possa estar relacionada com os casos de hipertensão pulmonar na tirotoxicose [19].

Fibrilhação auricular

A fibrilhação auricular (FA), é uma forma de taquicardia supraventricular caracterizada por uma incoordenação da activação auricular com consequente deterioração da função mecânica auricular.

No ECG, a FA é caracterizada por substituição das ondas P por oscilações rápidas ou fibrilhatórias que variam em tamanho, forma e tempo [22].

A frequência cardíaca rápida e irregular produzida pela FA aumenta o risco de formação de coágulos sanguíneos dentro do coração. Estes coágulos podem eventualmente deslocar-se e causar embolismo, enfarte, entre outros [44].

Uma vez iniciada, a FA altera as propriedades auriculares eléctricas e estruturais, de uma forma que promove a sua própria manutenção. Isto aumenta o risco de recorrência e pode alterar a resposta a fármacos antiarrítmicos [44].

A FA pode ocorrer em indivíduos com ou sem patologia cardíaca subjacente [44].

A FA apresenta várias causas etiológicas.

Causas Cardíacas	Causas não cardíacas
Hipertensão	Álcool
Cardiomiopatia	Febre
Patologia Cardíaca Isquémica	Hipertiroidismo
Cirurgia Cardíaca	Anormalidades Electrolíticas
Patologia Cardíaca Valvular	Fármacos
Pericardite	Hipotermia
Patologia Cardíaca Congénita	Hipovolémia
Tumor	Mudanças Emocionais Súbitas
Hipertrofia Ventricular	Acidente Cerebrovascular
Hipertrofia Lipomatosa	Gravidez
Síndrome de taquicardia- Bradicardia	Trauma

Tabela 5 – causas da Fibrilhação Auricular

Adaptado: de [22]

Os factores de risco para FA em pacientes com hipertiroidismo (idade, sexo masculino, patologia isquémica cardíaca, IC congestiva, patologia valvular cardíaca) são semelhantes àqueles da população

em geral^[44]. Existem alterações histológicas nas aurículas dos pacientes com FA, mas desconhece-se se estas são causa ou consequência da FA ^[22].

A FA encontra-se associada a elevada mortalidade e morbidade por aumentar significativamente o risco de enfarte e tromboembolismo ^{[5], [22], [33]} que frequentemente envolve o SNC^{5,7}. O risco geral para pacientes com FA não reumática é 5 vezes superior do que em pacientes normais. Para pacientes com idade superior a 65 anos existe um aumento anual do risco de 5% a 7% ^[22].

Efeitos hemodinâmicos adversos produzidos por este distúrbio incluem a insuficiência cardíaca e diminuição da tolerância ao exercício ^[22].

A FA é a complicação cardíaca mais comum do hipertiroidismo ^{[7], [8], [22], [44]}, e ocorre em cerca de 15% dos pacientes com hipertiroidismo ^[25], enquanto que na população normal ocorre em 4% dos indivíduos ^{[22], [44]}. Segundo ^[7], apenas 10% dos indivíduos com hipertiroidismo desenvolvem FA ^[7] e segundo ^[3] e ^[4] ocorre no intervalo de 5% a 15%, segundo o estudo de ^[19], a incidência ocorre em 2% a 20% dos indivíduos, e ainda segundo ^[9] ocorre em 10%-21% dos pacientes.

É mais comum em indivíduos do sexo masculino e em pacientes com tirotoxicose por T3. Segundo ^[33], não existe diferença significativa

entre a incidência no sexo masculino e feminino. A sua incidência aumenta com o avançar da idade [4], [7], [22], [25], [33], [44].

É rara em pacientes com idade inferior a 40 anos de idade, mas 25-40% de indivíduos com hipertiroidismo acima dos 60 anos de idade desenvolvem FA, possivelmente reflectindo uma diminuição no limiar para adquirir esta patologia [44].

A FA ocorre em 10-30% de pacientes mais velhos com tirotoxicose, e é mais comum nos idosos [22], [33].

Este distúrbio associado a tirotoxicose pode não ser evidente no idoso, visto que neste a FA pode ser a única manifestação da disfunção tiroideia [3], [22], [33].

A prevalência da tirotoxicose em pacientes com FA é de 2-5% [33].

A FA na tirotoxicose encontra-se associada a elevada mortalidade e morbidade resultante dos eventos embólicos [44].

O hipertiroidismo pode ser responsável por novos casos de FA em menos de 1% dos indivíduos [3], [4].

É importante a identificação do hipertiroidismo como factor desencadeante da FA [22].

Num estudo, 60% dos pacientes que receberam tratamento para o hipertiroidismo apresentaram reversão espontânea da FA com manutenção de ritmo sinusal [22].

A FA pode contribuir para IC esquerda, mas o seu papel na etiologia da IC direita permanece incerto [8].

A prevenção de enfartes em pacientes com FA tem sido alvo de discussão ao longo de várias décadas, mas as estratégias preventivas permaneceram empíricas e controversas [33].

Vários estudos referem que a anticoagulação é importante na maioria destes doentes para prevenir a ocorrência de eventos tromboembólicos [33].

Muitos autores recomendam ainda a administração de anticoagulantes a todos os pacientes com FA, e não só aos pacientes com FA tirotóxica [33].

Segundo [33], é benéfico o uso da anticoagulação para a prevenção de enfarte em pacientes com FA. No entanto é importante responder a duas questões: qual o tempo que os pacientes devem permanecer anticoagulados e se foram ou não identificados factores de risco para enfarte.

O tratamento resulta em conversão para ritmo sinusal em 2/3 dos pacientes [33].

Tal como nas outras coisas de FA, o principal determinante para esta reversão é a duração da FA [33].

Insuficiência cardíaca

A IC é uma complicação conhecida da tirotoxicose ^[32] não controlada ^[9].

A IC ocorre em 6%-19% dos pacientes com hipertiroidismo, aumentando a incidência com a idade ^{[9], [48]}.

Estudos de pacientes com IC tiorotóxica associada a cardiomiopatia demonstraram não encontrar mais nenhuma causa subjacente ^{[9], [48]}.

Alguns autores sugeriram que existe mesmo uma cardiomiopatia tiorotóxica, com redução da função miocárdica no estado hipertiroideu, sendo reversível após tratamento. Há uma incapacidade para aumentar ainda mais o débito cardíaco em resposta ao exercício, mas esta incapacidade é devida ao estado de alto débito e não à depressão miocárdica ^{[9], [48]}.

A IC no hipertiroidismo não se encontra relacionada com quaisquer alterações histológicas ^{[9], [48]}.

A IC direita é frequentemente acompanhada de IC esquerda grave. A IC direita isolada ocorre raramente na tirotoxicose, e as causas mais comuns são a hipertensão pulmonar, a estenose ou regurgitação da válvula tricúspide e a pericardite constrictiva ^[8].

A IC é reversível quando se atinge o estado eutiroideu ^[8].

A dificuldade no controlo da IC na presença de hipertiroidismo assenta no facto de representar uma entidade heterogénea.

A maioria dos pacientes são idosos, frequentemente com patologia cardiovascular subjacente e talvez com uma taquiarritmia subjacente⁹. A correcção do estado hipertiroideu é a primeira medida no tratamento. No entanto, isto pode demorar vários dias, por isso o rápido controlo dos sintomas é importante [9], [48].

Tal como nos pacientes que não apresentam hipertiroidismo, o tratamento inicial da IC consiste na redução da sobrecarga de volume com diuréticos da ansa. O hipertiroidismo está associado a vasodilatação e a diminuição da resistência vascular periférica, logo vasodilatadores como nitratos não devem ser utilizados [9], [48].

Antagonistas β -adrenérgicos são usados para aliviar os sintomas da tirotoxicose [9], [48].

No caso de a taquicardia ser um factor crítico, é útil a utilização cautelosa de antagonistas β -adrenérgicos. Embora estes apresentem a possibilidade de diminuir a contractilidade miocárdica [48].

Quando a IC é verdadeiramente congestiva, devido a expansão intravascular e subsequente descompensação, possivelmente com patologia cardíaca isquémica, hipertensiva ou valvular subjacente, os antagonistas β -adrenérgicos (ionotrópicos negativos) devem ser evitados [48].

Síndromes coronárias agudas

A relação entre o hipertiroidismo e a cardiopatia isquémica é bem conhecida, embora pouco frequente ^[10].

No hipertiroidismo encontra-se angina de peito em 20% dos pacientes, normalmente devido a aterosclerose coronária e aumento da actividade simpática ^{[10], [17]}.

A origem da isquémia e enfarte do miocárdio em pacientes com hipertiroidismo e artérias coronárias normais continua por determinar ^[10].

No estado tirotóxico, ocorrem alterações a nível circulatório, que podem tanto aumentar como diminuir a probabilidade de desenvolver ou progredir a isquémia cardíaca em qualquer paciente ^[45].

Entre os factores de prognóstico desfavoráveis encontram-se o aumento do débito cardíaco e da contractilidade. Adicionalmente, o aumento do volume sanguíneo total impõe uma carga hipervolémica no coração. Tal como na resposta cardíaca ao exercício, estas alterações aumentam a carga de trabalho ventricular, o que pode levar à isquémia do miocárdio ^[45].

Outro factor de prognóstico desfavorável é a redução da reserva contráctil, que se reflecte na incapacidade de despoletar um aumento da fracção de ejeção. Este fenómeno é reversível após tratamento do estado hipertiroideu ^[45].

Ocasionalmente, ocorrem ainda vasospasmos coronários, que podem resultar em angina pectoris ou enfarte do miocárdio, mesmo na ausência de patologia cardíaca subjacente [45].

Contrariamente, uma diminuição na resistência vascular sistémica pode ser um factor favorável no desenvolvimento de doença cardíaca isquémica ou hipertensiva [45].

A maioria dos casos de enfarte agudo do miocárdio relacionados com hipertiroidismo é de localização anterior ou anteroseptal, dado não explicado até ao momento [10].

Derrame pericárdico

O derrame pericárdico é uma complicação muito rara da tirotoxicose [14], [15].

Um estudo sugeriu que a doença pericárdica pode surgir como uma complicação não reconhecida do hipertiroidismo, com um envolvimento pericárdico de etiologia semelhante ao do mixedema pré-tibial ou miopatia oftálmica. Este estudo apontou também para o facto de que noutros casos a associação com o derrame pericárdico possa ter sido considerado como acidental [15].

Conclusão

As doenças da tiróide afectam grandemente a população, incluindo a população portuguesa, na qual, segundo a Sociedade Europeia da Tiróide, 10% dos indivíduos sofrem de doenças da tiróide.

A tirotoxicose é uma patologia tiroideia comum, sendo mais frequente em pacientes do sexo feminino.

As causas mais comuns desta patologia são a Doença de Graves, o bócio uni ou multinodular tóxico, a tirotoxicose factícia e as tiroidites.

A sua clínica evolui de forma lenta e arrastada e os seus sinais e sintomas são em grande parte cardiovasculares, sendo estes reversíveis quando o distúrbio tiroideu subjacente é tratado.

É já reconhecido que a tirotoxicose aumenta os níveis de colesterol séricos, o risco de doenças coronárias, o ritmo e frequência cardíacas (sendo o distúrbio mais frequente a fibrilhação auricular), a mortalidade e altera a função ventricular (aumenta o relaxamento da cavidade ventricular esquerda e o seu enchimento).

Há uma diminuição na resistência vascular sistémica e aumento da frequência cardíaca em repouso, contractilidade ventricular esquerda, síntese de eritropoietina, volume sanguíneo, pressão de pulso alargada, pulso carotídeo e periféricos débeis, diminuição da pressão arterial média que consequentemente activa o sistema renina-

angiotensina-aldosterona, aumentando assim a absorção renal de sódio.

Todas estas alterações levam conseqüentemente a um aumento do volume sanguíneo e da pré-carga, aumentando o débito cardíaco de 50 a 300% mais do que em indivíduos normais.

Estas alterações não são dependentes da estimulação adrenérgica.

Há um aumento da pressão arterial sistólica, podendo este aumento ser muito acentuado em idosos,

Tanto a hipertensão pulmonar como a regurgitação das válvulas atrioventriculares ocorrem com uma prevalência elevada.

A fibrilhação auricular pode ocorrer em pacientes com ou sem patologia cardíaca subjacente e aumenta o risco de formação de coágulos no coração e conseqüentemente fenómenos tromboembólicos.

É extremamente frequente e afecta mais os indivíduos idosos e com tirotoxicose por T3.

A anticoagulação é importante nos pacientes com fibrilhação auricular para a prevenção dos eventos tromboembólicos, embora permaneça controversa a duração do tratamento.

A insuficiência cardíaca é uma complicação frequente e a sua incidência aumenta com a idade.

Alguns autores sugerem mesmo a existência de uma cardiomiopatia tirotóxica, sendo esta reversível após o tratamento.

A cardiopatia isquémica é uma complicação conhecida mas pouco frequente e o derrame pericárdico é extremamente raro.

Bibliografia

- [1] – Pearce EN. *Diagnosis and management of thyrotoxicosis*. British Medical Journal. 2006. Vol 332. 1369-1373.
- [2] – Braverman LE. *Evaluation of thyroid status in patients with thyrotoxicosis*. Clinical Chemistry. 1996. 42:1. 174-178.
- [3] – Moolman Ja. *Thyroid hormone and the heart*. The Cardiovascular Journal Of South Africa. 2002. Vol 13. 159-163.
- [4] – Klein I. Ojamaa K. *Thyroid hormone and the cardiovascular system*. New England Journal Of Medicine. 2001. Vol 344. Número 7. 501-509.
- [5] – Parmar MS. Et al. *Thyrotoxic atrial fibrillation*. Medscape General Medicine. 2005.
- [6] – Patiño FB, Maestro RP. García FR. Et all. *Insuficiencia cardíaca de alto gasto y edema agudo de pulmón como forma de expresión inicial de tirotoxicosis secundaria a bocio multinodular tóxico*. Revista clínica espanhola. 2004. Volume 204. Número 11. 607-610
- [7] – Osman F. et al. *Cardiac dysrhythmias and thyroid dysfunction: the hidden menace?*. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002. Vol 3. 963-967.
- [8] – Tam VHK. Fung LM. *Severe right heart failure in two patients with thyrotoxicosis*. Hong Kong Medical Journal. 2008. Volume 14. Número 4. 321-323

- [9] – Choudhury RP. MacDermot J. *Heart failure in thyrotoxicosis, an approach to management*. Brazilian Journal of Clinical Farmacology. 1998. Volume 46. 421-424
- [10] – Velasco MCM. Palanco JL. Baquero PA. Puyal MTB. *Infarto agudo de miocardio y tirotoxicosis. Presentación de un nuevo caso*. Revista Espanhola de Cardiologia. 1999. Vol 52. Número 11. 1019-1021
- [11] – Jung CH. Rhee EJ. Shin HS. Jo SK. Et al. *Higher serum free thyroxine levels are associated with coronary artery disease*. Endocrine Journal. 2008. Vol 55. 819-826.
- [12] – O'Doherty MJ. McElhatton PR. Thomas SHL. *Treating thyrotoxicosis in pregnant or potencially pregnant women*. British Medical Journal. 1999. Vol 318. 5-6.
- [13] – James R. England A. Atkin S. *total thyroidectomy is best operation for thyrotoxicosis*. Britis Medical Journal. 2007. Vol 334. 710.
- [14] – Ovadia S. Lysyy L. Zubkov T. *Pericardial effusion as na expression of thyrotoxicosis*. Texas Heart Institute Journal. 2007. Vol 34. 88-90.
- [15] – Nakata A. Komiya R. Ieki Y. Yoshizowa H. et al. *A patient with Graves' Disease accompanied by bloody pericardial effusion*. Internal Medicine. 2005. Vol 44.1064-1068

- [16] – Kittisupamongkol W. *Hyperthyroidism or thyrotoxicosis*. Cleveland Clinical Journal of Medicine. March 2009. Volume 76. Número 3.
- [17] – Bassi S. Amersey R. Henderson R. Morris GK. *Thyrotoxicosis, sumatriptan and coronary artery spasm*. Journal of Royal Society of Medicine. 2004. Vol 97. 285-287.
- [18] – Cappola AR. Fried LP. Arnold AM. Danese MD. *Thyroid status, Cardiovascular Risk and Mortality in Older adults*. Journal Of American Medical Association. 2006. Vol 295. No 9. 1033-1041.
- [19] – Klein I. Danzi S. *Thyroid disease and the heart*. American Heart Association. 2007. Vol 116. 1725-1735
- [20] – Carvalho-Bianco SD. Kim BW. Zhang JX. Harney JW. Et all. *Chronic cardiac-Specific thyrotoxicosis increases myocardial β -adrenergic responsiveness*. The Endocrine Society. 2004, 18(7):1840-1849.
- [21] –El Hattouï M. Chareï N. Mouniri M. Diouri A. *Cardiothyroïses dans la region de Marrakech. À propos de 36 cas*. Analles de Cardiologie et d'angéiologie.2008.
- [22] – Abusaada K. et al. *Epidemiology and managment of new-onset atrial fibrillation*. The American Journal of Managed Care. 2004. Vol 10. Número 3. S50-S57.

- [23] – Ngo S. et al. *When the storm passes unnoticed – a case series of thyroid storm*. Resuscitation. 2007. Vol 73. 485-490.
- [24] – Mijnhout GS. Franken AAM. Antithyroid drug regimens before and after ¹³¹I-therapy for hyperthyroidism: evidence based. The Netherlands Journal of Medicine. 2008. Vol 66. Número 6. 238-241
- [25] – Ngo A. Tan D. thyrotoxic heart disease. Resuscitation. 2006. Vol 70. 287-290.
- [26] – Franklin J. Thyrotoxicosis. Clinical Medicine. 2003. Vol 3. 11-15.
- [27] – Sheffield JS. Cunningham FG. *Thyrotoxicosis and heart failure that complicate pregnancy*. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004. Volume 190. 211-217
- [28] – Papi G. Pearce EN. Braverman LE. Betterle C. Roti E. *A clinical and therapeutic approach to thyrotoxicosis with thyroid-stimulating hormone suppression only*. The American Journal of Medicine. 2005. 118. 349-361.
- [29] – Froeschl M. Haddad H. Commons AS. Veinot JP. *Thyrotoxicosis – an uncommon cause of heart failure*. Cardiovascular Pathology. 2005. Volume 14. 24-27
- [30] – Alper AT. Et al. Incessant ventricular tachycardia due to subacute thyroiditis. International Journal of Cardiology. 2007. Vol 116. E22-E24.

- [31] – Roffi M. Cattaneo F. Topol E. thyrotoxicosis and the cardiovascular system: subtle but serious effects. Cleveland Clinic Journal of Medicine. 2003. Vol 70. 57-63.
- [32] – Mardikaer HM, Mardikaer MH. Deshpande NV. Mahajan AU. Mathew R. Congestive heart failure in a 65-year-old man. 1995
- [33] – Petersen P. Thromboembolic complications in atrial fibrillation. Journal of the American Heart association.1990. Vol 21.
- [34] – Gwilt DJ. Scott AR. Et al. Pericardial disease associated with Graves' thyrotoxicosis.
- [35] – Obuobie K. et al. The effects os thyrotoxicosis and its treatment on central arterial stiffness. European Journal of Endocrinology. 2002. Vol 137. 35-40.
- [36] – Ladenson PW. Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. Vol 77. 332-333.
- [37] – Osman F. Ayuk J. et al. Thyrotoxicosis with heart block. Journal of Royal Society of Medicine. 2001. Vol 94. 346-348.
- [38] – Ching GW. Et al. Cardiac hypertrophy as a result of long-term thyroxine therapy and thyrotoxicosis. British Medical Journal. 1996 Vol 75. 363-368.
- [39] – Goland S. Shimoni S. Kracoff O. Dilated cardiomyopathy in thyrotoxicosis. British Medical Journal. 1999. Vol 81. 444-445.

- [40] – Vassiliou V. thyrotoxicosis with heart block. Journal of the royal Society of Medicine. 2001. Vol 94. 551-556.
- [41] – Kahaly G. Dillmman WH. Thyroid hormone action in the heart. The Endocrine Society. 2003. Vol 5. 704-728.
- [42] – Polikar R. et al. The thyroid and the heart. American Heart Association. 1993. Vol 87. 1435-1441
- [43] – Nakchbandi I. Wirth JA. Inzucchi SE. Pulmonary hypertension caused by Graves' thyrotoxicosis. Chest Journal. 1999. Vol116. 1483-1485
- [44] – Dabrowa AB. Mikhailidis D. Rysz J. Banach M. The mechanisms of atrial fibrillation in hyperthyroidism. Thyroid Research Journal. 2009.
- [45] – Peters A. et al. Excess triiodothyronine as a risk factor of coronary events. Arch Intern Medicine. 2000. Volume 160. 1993-1999.
- [46] – Levy S. Atrial fibrillation, the arrhythmia of the elderly, causes and associated conditions. The Anatolian Journal of Cardiology. 2002. 55-60
- [47] – Magner JA. Et al. Congestive eart failure and sudden death in a young woman with thyrotoxicosis. The Western Journal of Medicine. 1988. Vol 149. 86-91.

[48] – Choudhury RP. MacDermot J. Heart failure in thyrotoxicosis, an approach to management. Brazilian Journal of Pharmacology. 1998. Vol 46. 421-424.

[49] – O’Donoghue DJ. Egan AM. Allison SP. Thyrotoxic heart disease presenting as unilateral pulmonary consolidation. The Royal Society of Medicine. 1987. Vol 80.

[50] – Staffurth JS. Morrison NDW. Heart size in thyrotoxicosis. Postgrad Medical Journal. 1968. Vol 44. 885-890.

[51] – Greenspan F. Gardner D. Endocrinologia Básica e clínica. Mc Graw Hill. 7ª Edição. 2004.

[52] – Moore. Persaud. Embriologia Clínica. Guanabara-Koogan. 5ª edição.

[53] – Sadler TN. Embriologia médica. Langman. 8ª edição. 2001

[54] –Lippert. Anatomia com orientación clínica. Marbán. 2005

[55] – Carrascal C. Histologia Humana II – organos y sistemas. Libreria Cervantes. Salamanca. 2001

[56] – Gray H. The complete Gray’s anatomy. Serate. 2003.