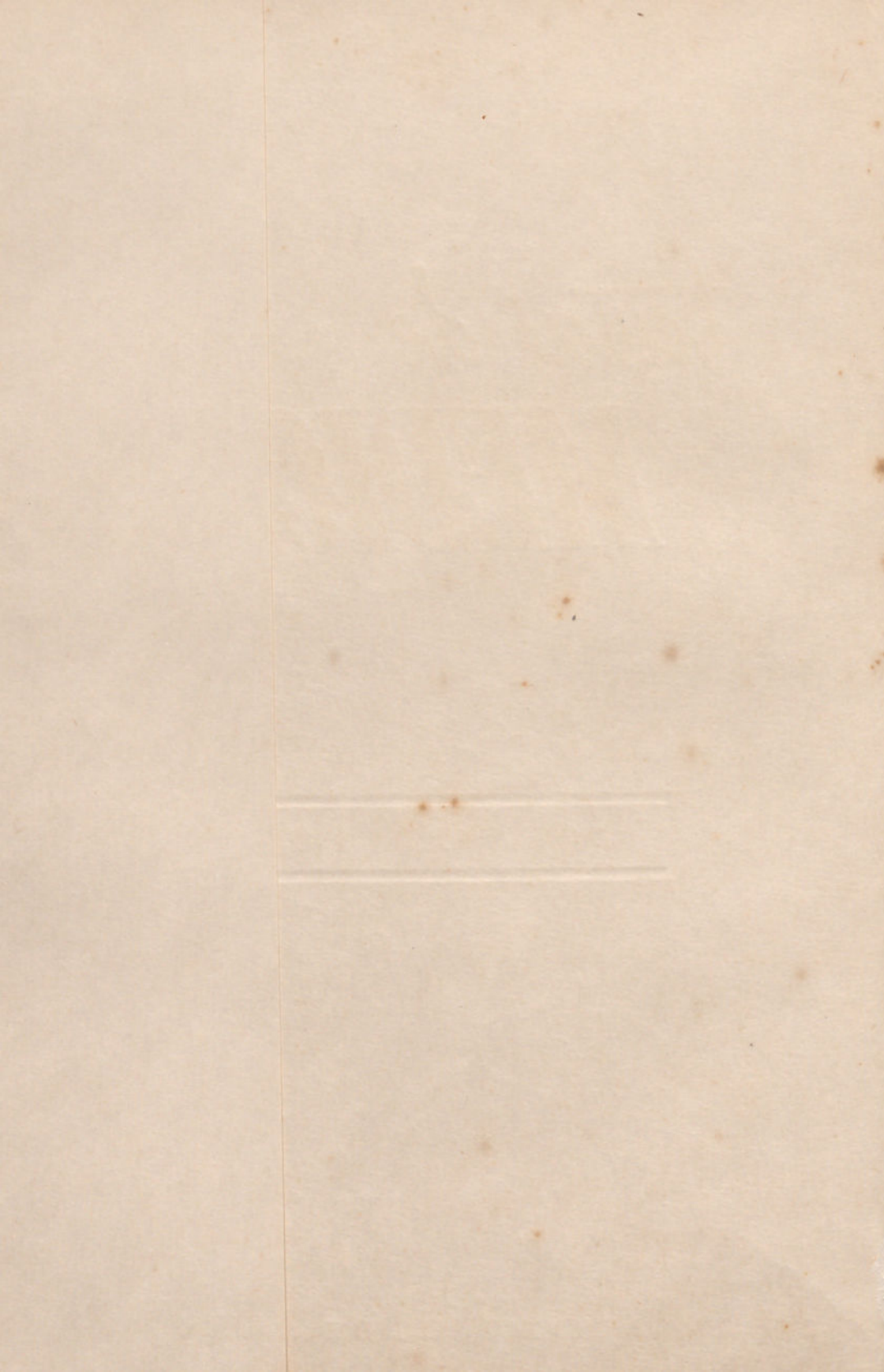


temas de

MEDICINA

- DOENÇAS DA TIROIDE -



temas de

MEDICINA

Director: JOSÉ CONDE

Edição e Propriedade:
Laboratórios Atral

Redacção:
Av. Gomes Pereira, 49, 2.
Lisboa



PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

Journal de

MEDICINA

Directeur: JOSE GONDES

Edição e Propriedade:
Laboratório Análise
Laboratório
Av. Gomes de Azevedo, 82, 2.
Linha

PUBLICAÇÃO TRIMESTRAL

INTRODUÇÃO

DOENÇAS DA TIROIDE

SUMÁRIO

Introdução — Prof. Dr. Mário Trincão	7
Bioquímica das Hormonas Tiroideas — Dr. J. Rodrigues Branco ...	23
Cintografia da Tiroidea — Dr. Dário Bettencourt Cruz	49
Exploração Funcional da Tiroidea — Dr. José G. da Rocha Alves	69
Hipertiroidismo — Dr. Tice dos Reis Anastácio... ..	95
Hipotiroidismo do Adulto — Prof. Dr. Ramos Lopes	117
Hipotiroidismo da Criança — Dr. L. Meneses de Almeida	137
Fisiopatologia das Tiroidites — Prof. Dr. Robalo Cordeiro e Dr. Pinto Mendes	169

DOENÇAS DA TIROIDE

Tumores Malignos da Tireoide — Dr.^a D. Maria Irene B. Martins 197

Tratamento Cirurgico do Hipertiroidismo — Prof. Dr. Luis José Raposo 225

Cancro da Tireoide — Prof. Dr. Bartholo do Valle Pereira 245

A Glandula Tireoide na Fisiopatologia Cutânea — Pro. Dr. Juvenal Esteves 257

Tratamento Médico das Disfunções da Glandula Tireoide — Prof. Dr. Vaz Serra 271

197 Hipertiroidismo — Dr. T. de Almeida

200 Hipertiroidismo de Admito — Prof. Dr. Ramos Lopes

207 Hipertiroidismo de Eriksen — Dr. L. Mendes de Almeida

210 Fisiopatologia das Tireoides — Prof. Dr. Roberto Cardoso e Dr. Paulo Mendes

213 Oncologia da Tireoide — Dr. Pedro Helder de Gouveia

216 Hipertireoidismo das Hormonas Tireoides — Dr. J. Rodrigues Branco

219 Tireoide — Prof. Dr. Maria Tereza

INTRODUÇÃO

Prof. Mário Trincão

Catedrático de Patologia Médica

Há necessidade de explicar a razão determinante de ser eu, e não outro com melhores pergaminhos no domínio da endocrinologia, a fazer as considerações introductórias ao Curso que agora se inicia e tem por objectivo o estudo de alguns dos mais curiosos aspectos da Patologia da Tiroide. A explicação reside no facto da iniciativa ter sido minha e do assistente da Cadeira de Patologia Médica, Dr. Almeida Ruas, que se tem dedicado com particular devoção ao estudo da endocrinologia. Fomos nós que escolhemos os temas das lições deste pequeno Curso e convidámos os prelectores, a quem queremos agradecer a maneira gentil como se dignaram aceder à nossa solicitação.

Considero da maior conveniência a realização de Cursos em que sejam versados em profundidade e examinados sob diversos aspectos os diferentes ramos da Medicina, pois deles pedem beneficiar não só alunos da Faculdade mas principalmente os médicos internos, os estagiários e até os clínicos em geral, servindo simultaneamente de experiência para a estruturação de Cursos para pós-graduados. Quanto a mim é às Faculdades que indeclinavelmente cumpre a realização deste tipo de ensino, embora admita que possa ser compartilhado por instituições extra-universitárias. O que é inadmissível é pretender excluir as Faculdades de Medicina desse ensino!! Em obediência a este meu pensamento vamos realizar o terceiro Curso de iniciativa da cátedra de Patologia Médica — o primeiro foi efectuado pelo illustre Prof. Doutor Eduardo Coelho

da Fac. de Medicina de Lisboa, que a meu convite veio a Coimbra fazer uma série de lições sobre «Fisiopatologia das Cardiopatias Congénitas»; o segundo foi realizado pelo assistente da Cadeira, Dr. Almeida Ruas, logo após o seu regresso de Londres e teve por objecto o estudo de diversos aspectos da «Patologia do Cortex Suprarrenal»; o terceiro é o que hoje se inicia e que visa o estudo da «Fisiopatologia e Terapêutica das doenças da Tiroide».

Quando o assistente Dr. Almeida Ruas me solicitou indicação acerca de qual a especialização que devia seguir indiquei-lhe a endocrinologia por considerar que lhe era útil e simultâneamente prestava um serviço à Faculdade, tanto mais que não havia no grupo de Medicina Interna quem a ele exclusivamente se dedicasse. Aceite a ideia com entusiasmo tornava-se necessário a sua efectivação, para o que era imprescindível o patrocínio das entidades que entre nós dão apoio à investigação científica e proporcionam as condições para a especialização bem estruturada — Instituto de Alta Cultura e Fundação Gulbenkian. Conseguiu-se o apoio das duas e foi possível que o Dr. Almeida Ruas se mantivesse em Paris durante dois anos como bolsheiro do Instituto de Alta Cultura a frequentar os Serviços de Endocrinologia do Prof. Decourt, Gilbert Dreyfus e De Gennes. Reconhecida a vantagem de acabado o estágio em Paris ir frequentar em Londres os Serviços de Endocrinologia dos Drs. Raymond Greene — no New England Hospital de Hampstead — que como é sabido recebe exclusivamente doentes com afecções tireoideias — e o do Dr. Stewart Mason, no London Hospital de Whitechapel, onde predominam doentes com afecções da suprarrenal. Foi isso possível graças à concessão de uma bolsa de estudo pela Fundação Gulbenkian. Depois do regresso deste nosso assistente a Coimbra e duma troca de impressões, resolvemos periódicamente realizar uma série de Cursos para pós-graduados, versando aspectos diversos de endocrinologia e por esta razão se realizou o primeiro Curso sobre «Patologia do Cortex Suprarrenal» e vai ter lugar agora o da «Patologia da Tiroide». O que hoje se inicia diverge do anterior por ser orientado em bases diferentes pois que em vez de ser realizado só por um prelector, intervêm nele prelectores pertencentes a vários sectores da Faculdade de Medicina de Coimbra e o Prof. Doutor Juvenal Esteves, da Faculdade de Medicina de Lisboa. Se assim procedi é por que perfilho inteiramente a opinião do Prof. Gouveia Monteiro, que aliás é a de toda a Faculdade de Medicina de

Coimbra, a propósito da estruturação do ensino para pós-graduados: «Porque esse ensino para atingir o nível que a complexidade da medicina actual impõe, não pode limitar-se a um tirocínio de prática clínica, exigindo o complemento informativo das ciências básicas, agora seleccionadas e aprofundadas no sentido pertinente a cada especialização».

Esta a razão porque neste Curso se expõem conhecimentos julgados indispensáveis de histologia, fisiologia, bioquímica, anatomia patológica, imunologia e técnicas de exploração funcional da tiroide, absolutamente pertinentes.

A medicina tem de revestir no momento actual carácter integrativo. Tem de ser posta ao serviço do «homem completo» encarado na sua unidade psíquico-orgânica e nas suas relações com o meio. São numerosos e variados os factores de doença relacionados com as novas condições de vida — desaparecimento quase completo do verdadeiro repouso e multiplicidade do «stress» psíquico. Estes factores pesam de maneira evidente na patologia da tiroide.

No tocante a esta glândula as aquisições recentes no domínio da fisiologia, bioquímica, métodos de exploração funcional, utilização de isótopos radioactivos, aparecimento de novos conceitos imunológicos — existência de células imunologicamente competentes e produção de auto-anticorpos — fazem com que a sua fisiopatologia continue a ser assunto actual e em todos os países sobre a sua problemática se debrucem numerosos investigadores, patologistas e clínicos e sobre ela se multipliquem os colóquios, simpósios e congressos, o que se aceita se nos recordarmos que os trabalhos publicados, rapidamente perdem actualidade e necessitam revisão crítica.

Não me deterei na exposição do programa do Curso, por certo já conhecido de todos e alicerçado nas bases referidas, no entanto, permito-me fazer algumas reflexões acerca de certos aspectos de maior relevo que certamente não deixarão de ser encarados pelos prelectores.

*
* * *

Não há dúvidas que os progressos em matéria de exploração funcional da tiroide são hoje enormes em relação ao que acontecia

há ainda relativamente poucos anos, mormente depois do advento dos radioisótopos, no entanto, é para lamentar que alguns clínicos se conservem ligados, com carácter quase exclusivista a técnicas cuja valorização teve desde sempre grandes limitações e estão hoje ultrapassadas. Assim acontece com a determinação do metabolismo basal. O seu valor diagnóstico foi sempre limitado, já pela dificuldade de educar o doente para a sua prática, dizendo Greene que «é mais fácil treinar técnicos do que doentes para a sua realização», além do que os seus resultados não podem ser encarados como índice seguro de actividade da tiroide, visto que nele intervém uma multiplicidade de factores: psíquicos, nervosos, musculares, cardiovasculares, nutritivos, etc.

Chamo a atenção para o valor da determinação do PBI e BEI bem como para as provas com I radioactivo. Provas funcionais de captação do iodo radioactivo; provas funcionais de secreção hormonal e provas de frenação, etc., etc.

Acentue-se, como diz Joly, que a multiplicidade de técnicas de exploração funcional se por um lado traduzem um progresso, por outro denotam a inexistência de um método ideal revelador da perturbação funcional.

Existem testes que são fundamentais tais como: Fixação do I radioactivo pela tiroide; destino do I hormonal, utilização tecidual da hormona tiroideia. O teste de fixação associado à cintigrafia permite a avaliação da actividade funcional das diversas zonas da glândula e a construção do cartograma da tiroide.

A propósito da dosagem do PBI, que recentemente foi assunto de dissertação de licenciatura do estagiário do Serviço de Patologia Médica, Dr. Silva Mendes, dir-lhes-ei que tem valor prático, no entanto tem também as suas limitações razão porque tantas vezes há que recorrer à dosagem do BEI.

Escusado será focar a importância do conhecimento da fisiopatologia das disfunções tiroideias e da importância dos métodos que visam o seu tratamento.

Do estudo do hipertiroidismo e do hipotiroidismo do adulto dever-se-ia ocupar o Dr. Almeida Ruas, mas não o pode fazer pelo facto de estar mobilizado como médico militar, devendo dentro de poucos dias seguir para o Ultramar; por essa razão houve necessidade de o substituir prestando-se a fazê-lo com a melhor boa vontade e espírito de colaboração, a Dr.^a Tice Anastácio e o Prof. Ramos Lopes, a quem muito agradeço.

As tirototoxicoses merecem alguns momentos de reflexão, quer se trate da doença de Basedow quer do adenoma tóxico de Plumer. A primeira deve ser interpretada como doença do sistema hipotalamo-hipofiso-tiroideo, ou antes, como diz Gilbert Dreyfus, neuro-hopofiso-tiroideo, pois que o disfuncionamento hipotalamico surge muitas vezes sob a influência de factores emocionais.

Se num número avultado de doentes o diagnóstico de doença de Basedow se impõe pela evidência dos sintomas mais marcantes, tais como : aumento de volume da tiroide, exoftalmia, taquicardia, emagrecimento acentuado, tremor, metabolismo basal aumentado, termofobia, astenia, agitação, instabilidade de humor e do carácter, etc., etc., outras vezes assim não acontece por nos encontrarmos em presença de formas incompletas, mono-sintomáticas ou frustes, de muito mais difícil caracterização. É bem conhecida a existência de casos desta doença em que há obesidade do tipo ginoide a contrastar com o emagrecimento, que é na maioria dos casos sintoma dominante. Este aumento de peso pode ser anterior ou contemporâneo de hipertiroidismo e manter-se durante a evolução da doença ou aparecer só depois de ela já ter sido diagnosticada há meses. A interpretação do mecanismo desta obesidade não é bem conhecida admitindo-se várias hipóteses explicativas parecendo ter maior aceitação a que faz intervir o desregulamento do comando suprahipofisário. Entre as variedades monosintomáticas merecem menção especial as cardiotiroes, as miopatias, as formas ósseas e aquelas em que dominam as perturbações digestivas, particularmente os casos de diarreia crónica resistente à terapêutica.

As manifestações musculares das distiroidias, raras no aspecto clássico, são extraordinariamente frequentes sob outras formas, que se designam por alterações musculares menores, como o comprovam estudos experimentais referentes a distiroidias provocadas em animais e os exames clínicos, electromiográficos e registo gráfico do reflexo aquiliano em patologia humana.

Afirmam Kissel, Hartman e Derc poderem comprovar que o disfuncionamento da tiroide provoca constantemente alterações musculares de que os syndromes mio-tiroideus são apenas a expressão maior. E acrescentam que as modificações do reflexo aquiliano são comprovativas. O reflexograma aquiliano, também designado por aquilograma, deve ser realizado correntemente nas doenças da tiroide. Para os citados AA. de Nancy o seu valor diagnóstico

é comparável aos outros utilizados na exploração funcional da tiroide «merecendo tornar-se exame de rotina em endocrinologia».

Se é relativamente simples o poder evidenciar-se a existência constante, ainda que em graus diferentes, do syndrome mio-tiroideu nas distiroidias, é contrariamente bastante difícil a sua interpretação patogénica. Há que invocar o papel terreno, da TSH, e a acção da tiroxina ; falando uns numa acção indirecta por intermédio do sistema nervoso ou doutras glândulas endócrinas, e até pelas perturbações circulatórias que provoca ; enquanto que outros perfilham a acção directa da hormona tiroideia provocando modificações físico-químicas no músculo, modificações de equilíbrio hidro-electrolítico (Ca, fosfatos inorgânicos, Mg, Na, H₂O, K), alterações do metabolismo energético, modificações enzimáticas (inibição da fosfocreatinoquinase ; bloqueio de miosina ATP-ase) ; perturbações do metabolismo da tiamina e da riboflavina ; acção sobre a vitamina E. São, pois, complexas as perturbações miotiroideias que se encontram na dependência de múltiplos factores.

Torna-se necessário não pecar por excesso ao fazer-se o diagnóstico de doença de Basedow fruste confundindo-a com estado de neurotonia em que há sintomas comuns com ela, revestindo quadros particulares de «tiroeses basedowiformes» e cuja destrinça só é possível quando se faz a exploração funcional da tiroide.

O adenoma tóxico é uma tirotoxicose pura visto que actua como nódulo hipersecretor autónomo. Pode manter-se durante anos em estado latente, o que o torna confundível com um adenoma banal, só sendo possível a diagnose pela cintigrafia e provas de exploração funcional. Tem características fisiopatológicas próprias que a distinguem do hipertiroidismo basedowiano e do bócio basedowiforme. Representa cerca de 15 % do hipertiroidismo, segundo Gilbert Dreyfus, aparecendo sobretudo no sexo feminino, cerca de 80 % dos casos ; em individuos entre os 40 e 50 anos de idade. Parece que o tratamento cirúrgico é o mais adequado pois que o I radioactivo dá resultados incertos e é necessário utilizar doses muito elevadas.

*

* *

No hipotiroidismo verifica-se um atraso global do organismo sob o ponto de vista físico, intelectual, afectivo, metabólico e genital

e em muitos casos mixedema. É sabido que nem sempre o hipotiroidismo se acompanha de mixedema e que quando este existe não há proporcionalidade entre ele e o grau de hipofuncionamento da glândula tiroide. Aqui também erros de diagnóstico são cometidos em relação às formas frustes e atípicas. Entre elas merecem citação especial as oligosintomáticas: anémicas, cardíacas, edematosas (com derrame pleural e pericárdico) síndromes mio-hipotiroideas, em que é mais frequente a observação de hipertrofia muscular do que a atrofia.

Em face de um hipotiroideo é necessário averiguar se se trata duma forma de origem central, por déficit de TSH, ou de incapacidade da tiroide responder a uma taxa normal de estimulina, por hipo ou agenesia congénita, ou por que não se opere normalmente a síntese de tiroxina.

Um dos problemas de maior interesse no estudo patológico da tiroide é sem sombra de dúvida o que diz respeito aos nódulos solitários, sua génese, actividade e evolução e atitude terapêutica a tomar quando verificada a sua existência.

Em 1963, em conferência realizada nesta cidade ocupou-se deste assunto o Dr. Raymond Greene, pessoa que como se sabe pode falar sobre ele com a maior autoridade pois é um dos endocrinologistas europeus que tem maior casuística referente à patologia tiroideia. Focou nessa ocasião o papel do excesso da produção e libertação da TSH no aumento de volume da tiroide e correlacionou-o com a fabricação deficiente de tiroxina que pode estar da dependência de causas várias. Admitiu então, que se inicialmente houver deficiência de tiroxina, se produzirá tirotrófina em excesso provocando-se desta maneira hiperplasia epitelial da tiroide e daí a produção nodular. Alguns destes nódulos podem desaparecer sob a influência da tiroxina ou de extractos tiroideos.

Sabe-se que os nódulos solitários podem ter evolução maligna; assim aconteceu em 12% dos casos estudados por Greene.

O comportamento dos nódulos solitários no tocante à fixação do I radioactivo mostra variações, pois que uns não o fixam, «nódulos frios», enquanto que outros o fixam mais avidamente do que o resto da glândula, «nódulos quentes»; ora enquanto que os primeiros são frequentemente malignos, os segundos são quase sempre benígnos. Estudando 202 nódulos tiroideos Greene verificou que 93 eram quentes ou neutros e 109 frios e que 20% destes últimos tiveram evolução maligna enquanto tal facto nunca foi por

ele observado nos nódulos quentes. Impõe-se, portanto, em face de um nódulo tiroideo, averiguar se ele é frio ou quente, pois que se em relação aos primeiros, tendo em vista a sua potencialidade maligna é necessário actuar cirurgicamente, em relação aos nódulos quentes, sempre que não se façam acompanhar de sinais de tirotoxicose, podemos manter attitude expectante pois que alguns são capazes de sofrerem a acção benéfica da tiroxina.

Entre nós foi publicado na «Coimbra Médica» um estudo comparativo dos resultados da cintigrafia e do exame anatomo-patológico dos nódulos tiroideos por um grupo de investigadores do Laboratório de Radioisótopos e do Instituto de Anatomia Patológica. Fazendo a revisão de 850 exames de doentes tiroideos realizados no Laboratório de Radioisótopos, encontraram esses investigadores 123 formações nodulares, a maioria, 74 casos, correspondendo a nódulos frios. Nos casos em que foi feito simultaneamente o estudo anatomo-patológico concluíram que todos os nódulos quentes correspondiam a adenomas microvesiculares e que os nódulos mornos também eram adenomatosos, enquanto que os frios apresentavam grande diversidade. Pareceu-lhes haver certa concordância entre o cintigrama e a histopatologia consistindo fundamentalmente em que não foram encontradas formações malignas em nódulos quentes; a maioria dos nódulos frios não correspondia a cancro, porém todos os tumores malignos correspondiam a nódulos frios.

Se na generalidade dos casos as coisas se passam desta maneira é necessário haver prudência pois que existem excepções, muito raras, é certo. Meadows cita o caso de um nódulo hiperfuncionante que correspondia a um cancro papilífero. Também Gilbert Dreyfus e colaboradores encontraram dois casos de cancro papilífero associado a adenoma tóxico.

Bócio eutiroides simples — desnecessário será perder muito tempo a fazer referência à bem conhecida carência de I como factor bociógeno nesta situação. Na sua produção intervêm certos elementos bociógenos; tais como nabos e couves que contém uma substância precursora da 1-5-vinil-2-tio-oxazolina (goitrin). Esta substância segundo refere Ibertson pode encontrar-se no leite de vaca. Clement observou elevada incidência estacional de bócio nos lactentes da Tasmania apesar de estarem submetidos a profilaxia iodica regular. Investigando a razão do facto verificou que o leite de que estas crianças se alimentavam administrado a testemunhas

inibia a captação do I 131. Admitiu-se que a substância bociógena responsável seria o isotiocianato encontrado no pasto de que se alimentavam as vacas fornecedoras do leite.

Também alguns medicamentos podem intervir no seu aparecimento, assim acontece com o PAS, fenilbutazona, cobalto, etc., a diferença de frequência com que o bócio aparece em circunstâncias semelhantes leva a admitir a existência de uma base constitucional. É conhecida a predisposição hereditária verificada em regiões em que o bócio é endêmico e a grande frequência de casamentos consanguíneos nessas zonas.

*

* *

O cancro da tiroide, ainda que a sua frequência tenha aumentado, é um tumor raro, pois apresenta apenas 0,4 % da totalidade dos cancros (Gilbert Dreyfus). O aumento da sua frequência sob a influência das radiações atômicas está comprovado pelo que se verificou nos sobreviventes das explosões ocorridas em Nagasak e Hiroshima. A evolução é por vezes lenta, citando Meissner e Legg 17 casos em que andou à volta de 10 anos.

Ainda que possa aparecer em qualquer idade a sua maior incidência verifica-se dos 50 aos 70 anos e predomina no sexo feminino.

Para o diagnóstico, além da exploração funcional utilizando o I 131, cujo poder de captação pelo tecido neoplásico se encontra extraordinariamente diminuído, podemos recorrer à punção biópsia utilizando várias técnicas, método que se revelou útil apesar das suas limitações, tais como seja o aspecto pseudo-neoplásico de certas células intensamente hiperplásicas, possivelmente relacionadas com irritações hormonais ou agressão por auto-anticorpos.

É difícil o enquadramento de alguns tipos de cancro da tiroide, pois se uns reproduzem com fidelidade a estrutura glandular (cancros ortoplásticos) outros apresentam estrutura bastante diferente com acentuada modificação da morfologia celular (cancro displástico) perdendo por vezes as células completamente as características que lhe são próprias (cancros metaplásticos).

Esquemáticamente, no entanto, consideram-se duas variedades:
a) cancros diferenciados — papilares, vesiculares ou papilo-vesi-

culares — os mais frequentes e que conservam ainda certo poder de fixação do I 131 ; b) cancros indiferenciados — menos frequentes e praticamente sem poder de fixação do I 131, os de prognóstico mais grave.

Os cancros papilares predominam nos jovens, enquanto que os foliculares se observam em idades mais avançadas e podem ser tomados por bócio. Cerca de 1/4 das neoplasias tiroideias são cancros indiferenciados e aparecem em indivíduos velhos.

Vários problemas têm sido postos acerca do cancro da tiroide. Entre eles merece particular interesse a averiguação das suas relações com os bócios, tanto mais que se sabe da existência de casos de adenomas pré-existentes, embora haja muitos outros em que o cancro aparece sem ser precedido de adenoma tiroideo ; mesmo a idade de maior incidência dos 50 aos 70 anos, não corresponde àquela em que surgem com mais frequência os bócios.

Outro facto curioso a apontar é a hormono-dependência de certas formas de cancro. Ao lado das formas nodulares circunscritas existem outras multifocais sob o ponto de vista histológico, sem aparente tradução cartográfica. O conhecimento destes tipos põe problemas sob o ponto de vista do tratamento cirúrgico e explica algumas recidivas observadas depois da prática da tiroidectomia parcial, o que leva muitos cirurgiões a preconizarem a tiroidectomia total, tanto mais que se tem verificado maior sensibilidade das metástases ao I 131 depois desta intervenção.

O perigo do hipotiroidismo post-tiroidectomia total, mesmo em jovens parece conjurado pelo facto do TSH estimular os restos tiroideos conservando potencialidade funcional de localização justatraqueal ou tireo-glossa.

Além da atitude cirúrgica a tomar perante as diversas formas de cancro põe-se o problema das técnicas fisioterápicas-radioterapia, curieterapia, tele-cobaltoterapia e iodo-radioactivo — e o da hormonoterapia.

*

* *

Dada a relevância que hoje tem a fisiopatologia das *tiroidites* encarada em obediência aos modernos conceitos imunológicos não podiam deixar de ser tratados em secção à parte das outras afec-

ções da tiroide e ninguém com mais autoridade para o fazer do que quem se dedique especialmente ao estudo da patologia geral.

Parece-me pertinente que num esboço, ainda que grosseiro, faça breves referências ao que se passa em matéria da verificação da existência de auto-anticorpos nalgumas afecções tiroideias e ao mecanismo de auto-agressão responsável pela sua patogenia.

A *tiroidite linfomatosa de Hashimoto* foi descoberta por este patologista em 1912, embora só mais tarde (1953) tivesse sido posta em evidência a existência de hipergamaglobulinémia em doentes que dela sofriam, aumento da velocidade de sedimentação globular e a positividade de certos testes de floculação das globulinas. Foi preciso chegar a 1956 para que Roitt, primeiro sòzinho e depois em colaboração com Doniach, revelasse a presença de anticorpos anti-tiroideus em taxas elevadas no soro sanguíneo na doença de Hashimoto. Só a partir desta data a enquadraram nas doenças por auto-imunização, ou como alguns preferem por considerarem o termo mais rigoroso, por auto-alergia ou auto-sensibilização, processo pelo qual o organismo reage a um constituinte que lhe é próprio produzindo auto-anticorpos, na maioria dos casos por deficiência do sistema imunitário e diminuição da tolerância imunológica.

Um dos mecanismos invocados nestes processos de auto-alergia e que tem cabimento no caso da doença de Hashimoto, doença que parece ser bastante rara entre nós, é a libertação de antigénio normalmente «segregado» do contacto com as células imunològicamente competentes. A tiroglobulina, produzida pelas células do revestimento dos folículos da tiroide é armazenada e só posta em circulação depois de prévia transformação em fracções de peso molecular menos elevado. Como consequência do processo destrutivo dos ácinos a tiroglobulina pode entrar na circulação em grande quantidade sem prévia transformação, o que ocasiona a formação de auto-anticorpos anti-tiroglobulina.

Outras possibilidades são admitidas em face da «teoria clonal» de Burnet. Fala-se na mutação somática das células imunològicamente competentes, originando a formação de «clones interditos» que se comportam como «clones indesejáveis» desenvolvidos devido à falência dos processos homeostásicos encarregados da sua repressão.

É sabido que a tiroglobulina possui propriedades antigénicas. Witebsky e Rose (1956) provacaram tiroidites em coelhos e nou-

tros animais, injectando-lhes extractos tiroideos provenientes de diversos animais da mesma espécie ou do próprio animal Posteriormente verificou-se não haver correlação estreita entre a taxa de anticorpos e a intensidade dos fenómenos de tiroidite de tipo Hashimoto.

Quais as relações existentes entre esta doença e as outras formas de tiroidite ?

Podem as tiroidites agudas e sub agudas evolucionarem para a doença de Hashimoto ? Por seu turno é possível passar-se desta para a doença de Riedel ?

São interrogações que deixo em suspenso.

Quais as relações da doença de Hashimoto com o mixedema ?

No soro sanguíneo de adultos mixematosos encontram-se com frequência anticorpos anti-tiroideos. Embora este facto seja comum às duas afecções não me parece que por si só nos autorise a considerá-las como modalidades evolutivas do mesmo estado mórbido. A auto-imunização como causa de mixedema não está comprovada ; é provável que a presença de auto-anticorpos seja a consequência e não a causa do mixedema.

A doença de Hashimoto é rara em regiões de bócio endémico, segundo o depoimento de Gilbert Dreyfus e doutros endocrinologistas que se ocuparam do assunto no Congresso de Endocrinologia que em 1964 se realizou no Hospital da Pitié em Paris.

Nesse congresso o conceito de doença de Hashimoto foi debatido e Bastenie sugeriu a sua substituição pela de «tiroidite crónica difusa com anticorpos com células eosinófilas e infiltrados linfocitários». Pretende este autor estabelecer diferenças patogénicas entre a verdadeira doença de Hashimoto e as reacções de tipo Hashimoto considerando que os factores imunológicos só estariam em causa na primeira.

Doniach define a doença de Hashimoto como um bócio difuso infiltrado de linfócitos e cuja captação iodada é frenada pela T_4 . Em sua opinião na patogenia das tiroidites intervêm três sistemas distintos antigénico-anticorpos : a) reagindo com a tiroglobulina ; b) reagindo com a substância coloide ; c) actuando sobre o citoplasma das células tiroideas.

Posteriormente verificou-se que não era somente na tiroidite de Hashimoto que se revela a existência de anticorpos, pois foram indentificados noutras tiroidopatias. Roitt e Doniac utilizando a hemaglutinação dos eritrócitos tratados pelo tanino, técnicas da

precipitação e de fixação do complemento obtiveram resultados positivos em 97% das tiroidites de Hashimoto, em 83% dos hipotiroidismos primitivos, em 63% dos hipertiroidismos e em 32% dos bócios simples e dos cancros tiroideos. Saliente-se que nos casos de cancro em que encontraram anticorpos anti-tiroideos a sua taxa era muito inferior à verificada habitualmente nas tiroidites.

Entre nós foram recentemente publicados por Magalhães Colaço na sua tese de doutoramento intitulada «Conceitos actuais sobre as doenças da tiroideia», os resultados que obteve em 72 doentes portadores de diversas afecções da tiroide no que se refere a taxas de anticorpos circulantes. «Em 12 casos de hipertiroidismo encontrou 6 reacções positivas das quais o título mais alto foi de 10 240; em caso de mixedema espontâneo do adulto, 2 apresentavam um título muito elevado (327 680), 1 apresentava um título muito baixo (320) e noutro não foram identificados anticorpos.

Em 2 casos de cancro da tiroide observou títulos muito elevados de anticorpos (327 680), o que deve estar relacionado com as extensas áreas de necrose relevadas pelo exame histopatológico. Em 2 casos de provável tiroidite de Hashimoto, onde como acentua não foi possível a confirmação histológica, obteve reacções positivas com a diluição de 1/2 500 000.”

Chamam vários patologistas a atenção para as relações entre os processos de auto-imunização tiroideia e o verificado noutras afecções também consideradas de causa auto-imunológica. São particularmente interessantes os factos revelados por Taylor e Schwartz no tocante às relações existentes entre a anemia perniciosa e a patologia tiroideia e que posteriormente obtiveram confirmação em trabalhos de Roitt e Doniach.

Nalguns doentes de anemia de Biermer foram encontradas lesões de células da mucosa gástrica com características histológicas e evolutivas análogas às encontradas na tiroide em doentes de Hashimoto e no soro foram identificados anticorpos reagindo com o factor intrínseco e por vezes anticorpos reagindo especificamente com o citoplasma das células do estômago.

Taylor e Stewart indentificaram no soro sanguíneo de 47% destes doentes anticorpos anti-tiroideos, sem que no entanto conseguissem revelar sinais clínicos de doença de Hashimoto ou de qualquer outra tiroidopatia. Em cerca de 1/3 de casos de doença

de Hashimoto e de tirotoxicoses identificaram anticorpos activos contra as células parietais do estômago.

Decourt e Jarvis admitem que estas coincidências parecem demonstrar que certos indivíduos apresentam a mesma predisposição para a formação de auto-anticorpos de natureza diferentes, possivelmente de origem genética.

Ainda a propósito das relações entre a anemia perniciosa e a patologia da tiroide à luz dos estudos imunológicos dizem Doniach e Roitt que o mixedema do adulto, a doença de Hashimoto e as tirotoxicoses se encontram na anemia perniciosa com uma incidência 5 a 10 vezes superior à encontrada na população em geral e concluem que é provável que a anemia perniciosa resulte da destruição auto-imune da mucosa gástrica do mesmo modo que um processo análogo atingindo a tiroide pode levar ao mixedema. Aconselham estes AA a que se deve pesquisar sistematicamente nos indivíduos com doença de Hashimoto, doença de Basedow e nos mixedematosos, da mesma maneira que na anemia perniciosa deve ser investigada a existência de anticorpos anti-tireoideos.

Pareceu-me que havia interesse em estudar de um modo particular o papel da tiroide em certas afecções dermatológicas e considerei que ninguém o poderia fazer com mais autoridade do que o Prof. Juvenal Esteves, figura de proa da dermatologia nacional que a todos se impõe pela sua erudição e grande afectividade, por isso resolvi convidá-lo. Desejo manifestar-lhe o meu agradecimento e a honra que para nós representa a sua participação neste curso, o que deve ser interpretado como mais um testemunho da consideração e amizade que sempre tem revelado plos colegas conimbricenses.

Certamente que os diferentes prelectores que se vão ocupar de diversos aspectos das distiroidias não deixarão de se referir, ainda que da passagem, à terapêutica, no entanto, pareceu-me conveniente que alguém fizesse uma síntese dos diversos métodos terapêuticos, das suas indicações, limitações, contra-indicações, etc., ora para isso estava indicado o Prof. Vaz Serra que, com os seus vastos conhecimentos e clareza de exposição encerrará este curso com o devido brilho.

*
* * *

Aqui dou por terminadas estas considerações preliminares, mais longas do que seria desejável e declaro aberto o «Curso Sobre Doenças da Glândula Tiroide».

BIOQUÍMICA DAS HORMONAS TIROIDIAS

I. Doenças Raras

(1.ª Aulas da Faculdade de Medicina)

Temos relacionado o funcionamento tiroideu com o metabolismo do Iodo (1, 2), uma vez que o Iodoplasma é indispensável para o trabalho da glândula. Sabemos que este elemento não é o único factor influente no funcionamento da tiroide, mas o estado do metabolismo do Iodo e a absorção das suas diversas formas tóxicas são factos a serem estudados e que a compreensão da fisiologia orgânica tiroideu.

Seguimos, em principio, o esquema de Dr. Vášber (3, 4, 5) que apresentamos na Fig. 1.

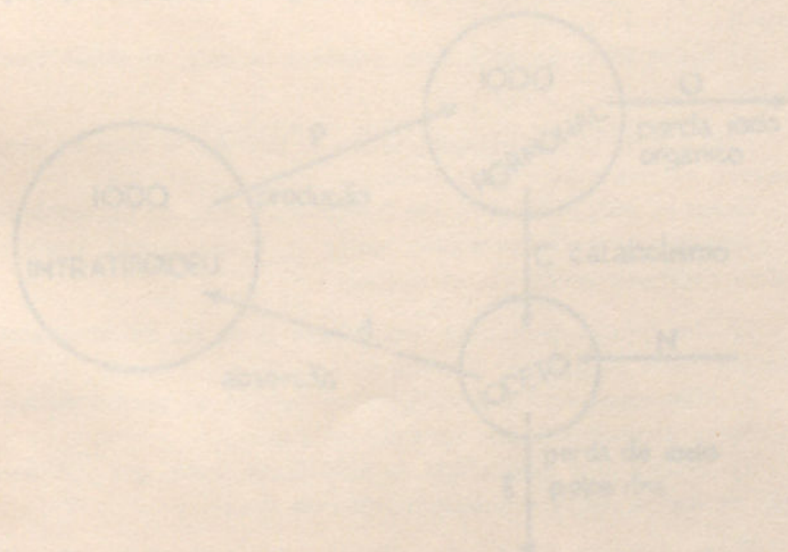


Fig. 1—Distribuição do Iodo

BIOQUÍMICA DAS HORMONAS TIRODEIAS

J. Rodrigues Branco

(1.º Assistente da Faculdade de Medicina)

Temos relacionado o funcionamento tiroideu com o metabolismo do iodo (1,2), uma vez que o halogéneo é indispensável para o trabalho da glândula. Sabemos que este elemento não é o único factor influenciável no funcionamento da tiroide, mas o estudo do metabolismo do iodo e a observação das suas diversas fases tornam mais fácil a nossa exposição e até a compreensão da hormogénese tiroideia.

Seguiremos, em princípio, o esquema de De Vissher (3, 4, 5,) que apresentamos na *Fig. 1*.

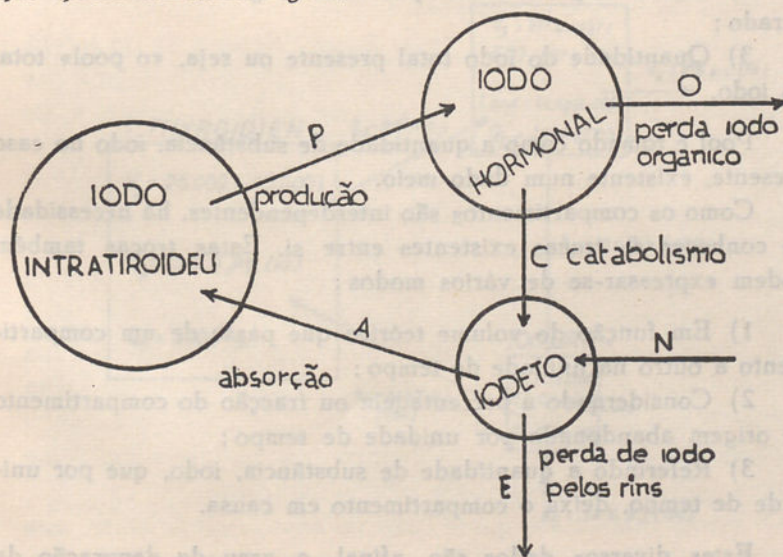


Fig. 1 — Compartimentos do Iodo

De acordo com este esquema, consideram-se no metabolismo do iodo três compartimentos interdependentes; o do iodeto, o do iodo intratiroideu e o do iodo hormonal. Esta divisão tem bastante de artificial, como veremos, mas permite seguir mais facilmente o trajecto do halogéneo.

O compartimento iodeto não se confina ao plasma, pois alarga-se pelo espaço extracelular, atinge a própria tiroide e ocupa cerca de 25% do peso do organismo.

O compartimento intratiroideu é quase todo constituído por iodo orgânico, de que faz parte a tiroglobulina, a proteína S 1, a proteína microsomal e até as próprias iodotirosinas e tironinas intratiroideias, libertadas da tiroglobina após hidrólise.

O compartimento hormonal deverá estender-se não só à tiroxina e triiodotironina mas também aos seus derivados tiroacéticos e tiropirúvicos. Consideramos ainda as proteínas de ligação das hormonas, quer se trate de proteínas sanguíneas quer correspondam às proteínas celulares.

A caracterização de qualquer compartimento pode fazer-se, considerando os seguintes dados:

- 1) Volume teórico expresso em litros de líquido, cuja concentração em iodeto é igual à do plasma;
- 2) Concentração em iodo por litro ou grama do meio considerado;
- 3) Quantidade do iodo total presente ou seja, «o pool» total do iodo.

Pool é tomado como a quantidade de substância, iodo no caso presente, existente num dado meio.

Como os compartimentos são interdependentes, há necessidade de conhecer as trocas existentes entre si. Estas trocas também podem expressar-se de vários modos:

- 1) Em função do volume teórico que passa de um compartimento a outro na unidade de tempo;
- 2) Considerando a percentagem ou fracção do compartimento de origem abandonado por unidade de tempo;
- 3) Referindo a quantidade de substância, iodo, que por unidade de tempo, deixa o compartimento em causa.

Estes diversos dados são, afinal, o grau de depuração da substância expressa nas suas diversas formas.

Estes valores encontram-se nas figuras 2 e 3 de De Vissher.

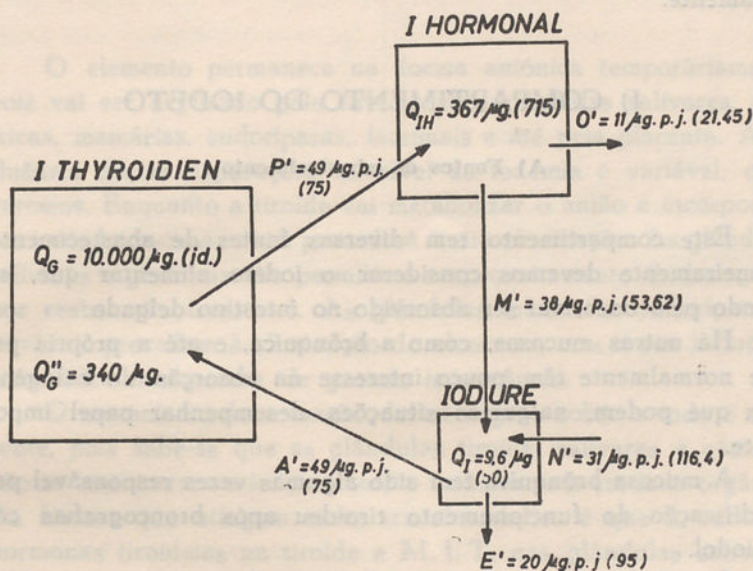


Fig. 2 — Ciclo do Iodo no Bócio endêmico; entre parentesis os valores considerados normais

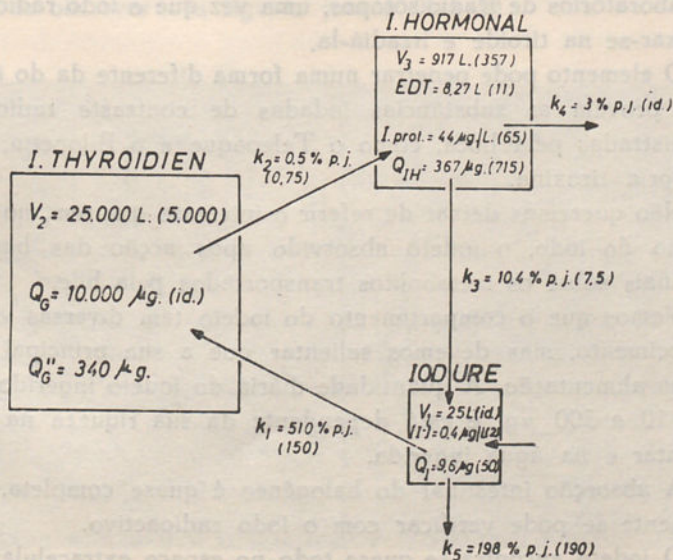


Fig. 3 — Ciclo do Iodo no Bócio endêmico; «volume» dos compartimentos e trocas (constantes K) em % do espaço original

Depois deste breve introito, vamos considerar cada sector isoladamente.

I) COMPARTIMENTO DO IODETO

A) Fontes de abastecimento

Este compartimento tem diversas fontes de abastecimento; primeiramente devemos considerar o iodeto alimentar que, entrando pela boca, vai ser absorvido no intestino delgado.

Há outras mucosas, como a brônquica, e até a própria pele que normalmente têm pouco interesse na absorção do halogéneo mas que podem, nalgumas situações, desempenhar papel importante.

A mucosa brônquica tem sido algumas vezes responsável pela modificação do funcionamento tiroideu após broncografias com Lipiodol.

A pele pode também interferir no funcionamento tiroideu, quando se procede a diversas aplicações tópicas de iodo (6).

Devemos salientar o interesse destas vias para quem trabalha em Laboratórios de Radioisótopos, uma vez que o iodo radioactivo irá fixar-se na tiroide e irradiá-la.

O elemento pode penetrar numa forma diferente da do iodeto, como provam as substâncias iodadas de contraste radiológico administradas pela boca, como o Telepaque e o Bilopetin, e até a própria tiroxina.

Não queremos deixar de referir o interesse que tem, no metabolismo do iodo, o iodeto absorvido após acção das bactérias intestinais sobre os metabolitos transportados pela bile.

Vemos que o compartimento do iodeto tem diversas vias de abastecimento, mas devemos salientar que a sua principal fonte está na alimentação. A quantidade diária do iodeto ingerido varia entre 10 a 300 μg . e está dependente da sua riqueza na ração alimentar e na água ingerida.

A absorção intestinal do halogéneo é quase completa, como facilmente se pode verificar com o iodo radioactivo.

O iodeto encontra-se quase todo no espaço extracelular, mas fogem a esta regra os glóbulos vermelhos, as células ósseas e a própria tiroide.

B) Destino do iodeto

O elemento permanece na forma aniônica temporariamente, pois vai ser depurado pela tiroide, rim, glândulas salivares, gástricas, mamárias, sudoríparas, lacrimais e até pela placenta. A influência destas depurações no nível da iodemia é variável, como veremos. Enquanto a tiroide vai metabolizar o anião e incorporá-lo nas suas hormonas, o rim procederá à sua eliminação. As glândulas salivares e gástricas vão permitir o reaproveitamento do halogéneo por reabsorção intestinal. As glândulas mamárias, sudoríparas e lacrimais procedem à eliminação do elemento, mas a sua influência metabólica não parece de grande importância.

O mecanismo de actuação destes órgãos sobre o iodo é diferente, pois sabe-se que as glândulas tiroide, salivares e gástricas não só concentram o iodeto como o transformam em iodo orgânico. As formas que atingem essas transformações é que é variável; hormonas tiroideias na tiroide e M. I. T. nas glândulas salivares. Quanto às glândulas sudoríparas (7) e lacrimais (8) sabemos que o halogéneo é por elas eliminado e que as variações da radioactividade, quando utilizamos I^{131} , acompanham a do iodeto, como se pode observar nas figuras juntas (4 e 5).

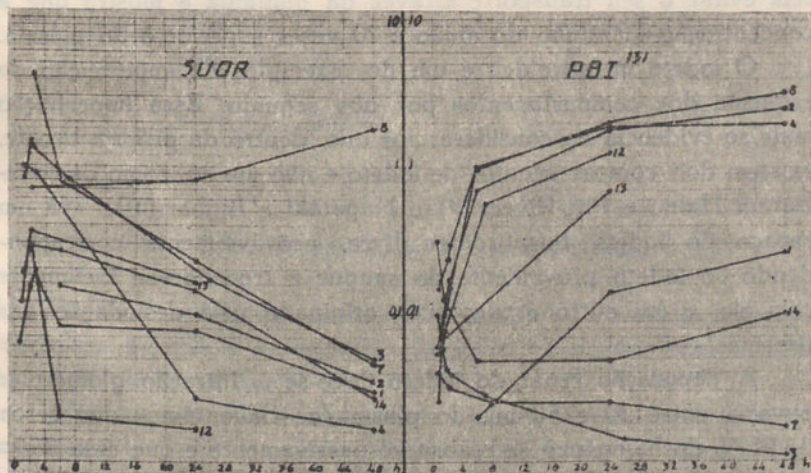


Fig. 4 — Comparação entre a eliminação do I^{131} no suor e o P. B. I. I^{131}

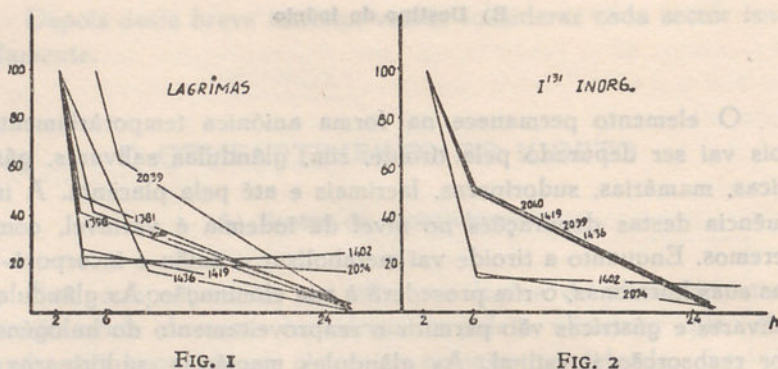


Fig. 5 — Comparação entre o I-131 nas lágrimas e o I-131 inorgânico no plasma

A depuração tiroideia do anião é de 10 a 25 μ g. do plasma/m, apesar da percentagem da clarificação ser somente de 20 %, isto é, a tiroide fixa só 20 % do iodeto do plasma que a banha por unidade de tempo.

O iodeto, uma vez na tiroide, é rapidamente oxidado, mas devemos considerar a permanência de uma pequena quantidade de elemento na forma iônica, como se evidencia pela administração de tiocarbamida. Esta substância bloqueia a oxidação do iodeto sem evitar o seu transporte através da glândula e mostra que a concentração glandular do anião é 20 vezes superior à do plasma.

O iodeto intratiroideu é um dos exemplos da imperfeição do esquema dos compartimentos por nós seguido. Essa imperfeição mais se evidencia ao considerarmos que, dentro da própria tiroide, existem dois compartimentos de iodeto e não um só, como demonstraram Halmi e Pitt-Rivers (9) e Nagataki e Ingbar (10). Há um espaço do iodeto intratiroideu livre, provavelmente correspondendo ao iodeto proveniente do sangue e trocando-se facilmente com ele, e um outro espaço fixo, originado pela desiodação das tirosinas.

A depuração renal do iodeto deve-se à filtração glomerular e varia entre 30 e 50 ml. do plasma/m. Salientamos que cerca de 95 % do halogéneo se reabsorve passivamente e que essa reabsorção é pouco afectada pelo índice do fluxo urinário.

O iodo sai abundantemente pelas fezes sob a forma orgânica, razão porque esta via tem, neste momento, pouco interesse.

Segundo Busnardo e Casson (11) a quantidade diária de iodo fecal é de 27 μg . e representa cerca de 1/4 de produção quotidiana das hormonas tiroideias.

II) COMPARTIMENTO TIROIDEU

O iodeto é rapidamente fixado e oxidado na glândula, para ser organificado. A oxidação parece processar-se por interferência enzimática. De Robertis evidenciou uma peroxidase tiroidea, confirmada por outros, que se admitiu interferir na oxidação do iodeto. Encontrou-se também a citocromo-oxidase e logo se pensou no seu compromisso.

O esquema apresentado na fig. 6 retirado do livro de James

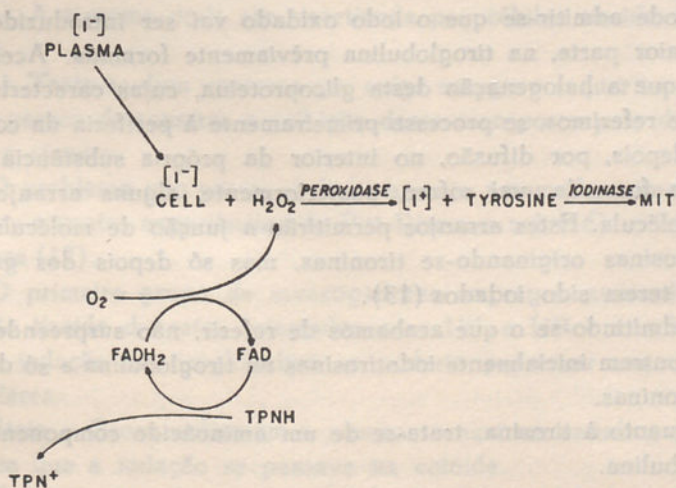


Fig. 6 — Esquemas das passagens do iodeto sanguíneo à MIT

H. Means e Cols (12), permite-nos seguir as diversas reacções tendentes a explicar a oxidação do iodeto e a sua incorporação na molécula da tirosina.

Verificou-se experimentalmente que a peroxidase era estimulada pelo TPNH e pelo FADH. Sugeriu-se, de acordo com o esquema anterior, que o TPNH reduzia o FAD e este era autoxidado originando-se H_2O_2 . A origem do TPNH terá de procurar-se no ciclo das pentoses, onde cabe acção importante à

desidrogenase de fosfato de 6 glicose, enzima encontrada na tiroide.

A oxidação do iodeto estará regulada por fermentos actuando como inibidores endógenos da iodacção.

A seqüência das reacções enzimáticas tendentes a inutilizar o TPNH apresenta-se na figura seguinte (Fig. 7) também retirada de Means e colaboradores.

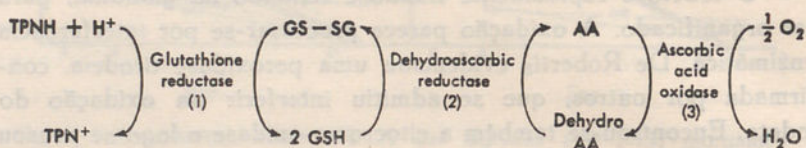


Fig. 7 — Possíveis inibidores endógenos da iodacção

Pode admitir-se que o iodo oxidado vai ser introduzido, na sua maior parte, na tiroglobulina previamente formada. Aceita-se assim que a halogenação desta glicoproteína, cujas características adiante referimos, se processa primeiramente à periferia da coloide e só depois, por difusão, no interior da própria substância que, embora formada, vai sofrer, posteriormente, alguns arranjos na sua molécula. Estes arranjos permitirão a junção de moléculas de iodotirosinas originando-se tironinas, mas só depois dos grupos tirosil terem sido iodados (13).

Admitindo-se o que acabamos de referir, não surpreende que se encontrem inicialmente iodotirosinas na tiroglobulina e só depois iodotironinas.

Quanto à tirosina, trata-se de um aminoácido componente da tiroglobulina.

Parece portanto que uma coisa é a síntese da tiroglobulina e outra a sua iodacção. Está conforme com esta hipótese o que se passa com a leucina marcada e com o I^{131} ; enquanto aquele aminoácido se mantém inicialmente nas células tiroideias e só posteriormente aparece no folículo, o I^{131} encontra-se rapidamente na coloide.

Nadler e col. (14) esclareceram melhor o que acabamos de referir observando, em diversos momentos, o comportamento da leucina H^3 na tiroide de ratos. Utilizaram para isso os microscópios óptico e electrónico e verificaram, com o primeiro destes instrumentos, que a actividade se encontrava no citoplasma das células

foliculares, aos 10 minutos, e no apex das mesmas células e na coloide, às 4 horas.

O microscópio electrónico revelou, aos 10 minutos, actividade no ergastoplasma da célula folicular e, à 1 hora, grânulos no lumen das cisternas do mesmo ergastoplasma.

Deste modo dever-se-á admitir que a síntese da tiroglobulina tem lugar nas células tiroideias e a sua iodação se passa na coloide.

Há A. A. como Lissitzky (15), que não consideram esta hipótese devidamente confirmada e por isso admitem que a iodação também se poderá realizar dentro da célula tiroideia.

Apresentam em favor desta hipótese, os seguintes argumentos :

- 1) No feto encontra-se iodo ligado às proteínas antes de aparecer a coloide ;
- 2) Há uma proteína celular iodada diferente da tiroglobulina ;
- 3) A tiroxina pode ser sintetizada por células tiroideias isoladas ;
- 4) Trata-se dum processo que exige energia e requer oxigénio, como parece demonstrar a inibição desse transporte pelo dinitrofenol e cianeto.

O problema não parece definitivamente arrumado, como mostram as recentes experiências de Pitt-Rivers e col. (16) e de Stein e Gross (17).

O primeiro grupo de investigadores empregou autoradiografias da tiroide de ratos injectados com I^{131} e I^{132} e concluíram que a iodação da tiroglobulina se poderia processar nas células foliculares.

Stein e Gross utilizaram a mesma técnica em ratinhos e concluíram que a iodação se passava na coloide.

Quanto ao mecanismo da iodação da tiroglobulina, várias hipóteses se têm formulado até que A. A., como Dr. Grott e Davis (18), referem um sistema complexo que actua como peroxidase no iodeto e como iodase na tirosina, originando M. I. T. e depois D. I. T.. A quantidade de DIT formada dependeria de iodeto livre junto ao sistema. Deste modo, um só sistema enzimático seria suficiente para oxidação do iodeto e halogenação das tirosinas.

A tiroglobulina é a proteína tiroideia mais abundante. Trata-se de uma glicoproteína de peso molecular 650 000, mais longa que larga, com excesso de aminoácidos dicarboxílicos e com opHi de 4,5.

Tem 4 cadeias peptídicas e 95% do iodo tiroideu. É variável a sua riqueza em aminoácidos iodados e até em hormonas.

Segundo Lissitzky, dever-se-ão admitir duas tiroglobulinas (Tg 1 e Tg 2) e não uma só. As características apontadas pelo referido A., para cada uma destas proteínas, são as seguintes.

Para o Tg 1 :

- 1) Provém da iodação directa de uma proteína não iodada, a pretiroglobulina ;
- 2) O seu iodo está essencialmente como MIT e DIT ;
- 3) A velocidade de renovamento de iodo é elevado ;
- 4) Liberta, por hidrólise, MIT, DIT livres e peptidos isolados ;
- 5) Encontra-se nas células tiroideias.

Para a Tg 2 as características são as seguintes :

- 1) Provém da Tg 1 ;
- 2) Contém T4 e T3, além de MIT e DIT ;
- 3) Tem lenta velocidade de renovação ;
- 4) Origina, por hidrólise, peptidos iodados e hormonas livres ;
- 5) Localiza-se fundamentalmente nas células, mas também na coloide.

Outra das proteínas existentes na coloide é conhecida como proteína S1 e contém 2 a 4 % de iodo proteico intratiroideu. Tem características semelhantes à albumina e contém moléculas de iodotirosinas e de iodotironinas.

A proteína ligada às mitocôndrias ou aos microsomas contém 5% de iodo proteico intratiroideu. As suas características não se encontram definidas mas não parece precursora da tiroglobulina, pois ambas são iodadas simultaneamente.

Nadler e col. admitem que as células foliculares sintetizam somente duas proteínas ; uma sedentária, com turnover, lento que permanece ligada às células, e outra, de renovamento rápido, que é segregada para dentro do folículo tiroideu.

Se atendermos a algumas propriedades do compartimento tiroideu podemos também subdividi-lo e para essa divisão tem importância a constituição macromolecular, a diálise, o ácido tricloroacético e o butanol. Encontra-se um primeiro compartimento não dializável, insolúvel no ácido tricloroacético e não extraível pelo butanol. Este compartimento contém cerca de 90 % do iodo total da glândula e corresponde à tiroglobulina. O segundo comparti-

mento tem propriedades opostas às anteriormente referidas e contém iodeto, MID, DIT, T3 e T4 livres.

Parece que o iodo orgânico intratiroideu serve, fundamentalmente, para elaboração das hormonas tiroideias constituídas pela tiroxina e triiodotironina.

A transformação da MIT em DIT tem-se estudado frequentemente. Taurog e col., em 1958, mostram que, no rato, após injeção do I^{131} havia predomínio da actividade especificada da MIT mas que rapidamente a actividade da DIT cruzava a daquela. O aparecimento da T4 marcada era mais tardio, cerca de 1 a 2 horas, depois da injeção de I^{131} . Pitt-Rivers veio posteriormente estender estes dados à triiodotironina (19).

Considerando os resultados baseados na actividade específica, verifica-se que a MIT será precursora da DIT, facto que é actualmente aceite. Ao admitir o mesmo comportamento da actividade específica para a T4 e T3, devemos concordar que esta substância deriva daquela. Lembramos que estes pontos de vista se debatem desde 1952/53.

Roche, Michel, Michel, e Lissitzky, em 1952, lançaram a hipótese de que a T4 se originava por conjugação das moléculas de DIT e que a formação de T3 se deveria ao agrupamento de MIT com DIT. No ano seguinte, Pitt-Rivers afirmava que a T3 proviria da desiodação de T4. Os resultados de determinação da actividade específica parecem demonstrar que Pitt-Rivers tem razão. Em todo o caso, há quem admita que estas conclusões, retiradas da actividade específica, podem ser inexatas. Pretendem que a alta actividade da T3 se deveria à conjugação de moléculas de MIT e DIT, aquela de elevada actividade.

Se podemos admitir a formação da MIT e DIT pela acção de uma iodase, carece de interpretação a origem das tironinas. Lissitzky diz-nos mesmo que a passagem da MIT a DIT e o acoplamento de resíduos de tirosina na tiroglobulina para originarem tironinas são hipotéticos, uma vez que não se conseguiram isolar os fermentos aí intervenientes e que os mecanismos enzimáticos são praticamente desconhecidos.

Em consequência disto, apresenta a hipótese de formação de T4 sem recorrer a enzimas.

A T4 formar-se-ia pela junção de DIT e do ácido 4 hidroxi-3,5 diiodofenilpirúvico em meio neutro, à temperatura ambiente e em presença de oxigéneo. Este ácido, bem como o ácido

4 hidroxí-3 iodofenilpirúvico, tem-se encontrado no dializado de glândulas tiroides de ratos injectados com I^{131} . Atendendo ao que acabamos de referir, Lissitzky apresenta o seguinte esquema de conjunto onde se explica a conjugação das tironinas (Fig. 8).

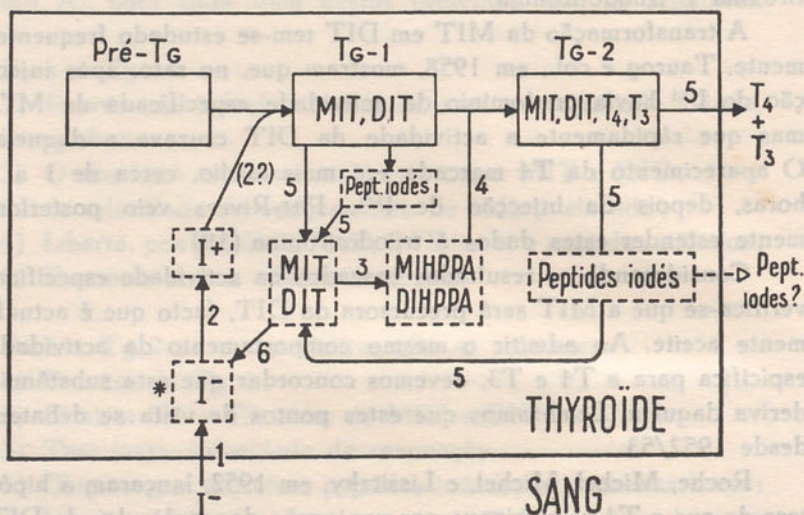


Fig. 8 — Esquema da formação das hormonas segundo Lissitzky, em que :

- 1.º — Mecanismo da concentração do iodeto dependente do bom funcionamento das oxidações fosforilantes ;
- 2.º — Iodeto-peroxidase ;
- 3.º — Enzimas hipotéticas : transaminase, L-aminoácido-oxidase ou peroxidase ;
- 4.º — Provavelmente não enzimático ;
- 5.º — Numerosos enzimas proteolíticos (endo e exopeptidases) do corpo tiroide ;
- 6.º — Desalogenase das iodotirosinas.

Para terminar o compartimento tiroideu falta-nos abordar a libertação das tirosinas e tironinas da molécula de tiroglobulina.

Quando, *in vitro*, se procede à hidrólise da tiroide encontram-se várias substâncias em diversas percentagens, como vemos no quadro seguinte :

SUBSTANCIAS	%	%
MIT	20 %	17 %
DIT	40 — 45 %	25 %
T ³	10 %	8 %
T ⁴	15 — 25 %	35 %
Iodeto		6

Iodohistidina, 3,3,5 triiodotironina, 3,5, diiodotironina.

Estas últimas substâncias não são envolvidas na síntese parcial das hormonas.

As percentagens acima referidas traduzem certo estado de equilíbrio, pois sabemos que é variável a quantidade dos diversos compostos.

Já em 1941, De Robertis revelou a existência de uma protease tiroideia com actividade a pH 3,5. Posteriormente evidenciou-se outra protease actuando a pH 5,2. Ambas porém, são inactivas a pH superiores, nomeadamente a pH neutros.

De qualquer modo, continua a admitir-se a acção de proteases para a libertação quer de tirosinas quer de tironinas. As primeiras, quando se encontram livres na tiroide, sofrem a acção de uma desidase que requiere TPN. Esta enzima é fundamental para o reaproveitamento intratiroideu do iodo. A sua falta traduz-se por alterações do funcionamento da glândula.

Galton e Ingbar (21) formularam recentemente a hipótese de que a desidase das hormonas tiroideias se realiza pela acção de um sistema $O_2 H_2$ — peroxidase.

As tironinas livres passarão ao sangue onde as voltaremos a encontrar.

III) ESPAÇO HORMONAL

As hormonas normalmente segredadas pela tiroide são a tiroxina e a 3,5, 3' triiodotironina.

Há algum iodeto que também abandona a tiroide, como deixamos antever ao tratar do seu compartimento e a quantidade que a abandona é maior no caso de hiperplasia glandular. O iodeto sai porque se encontra livre, não podendo a tiroide oxidá-lo e ligá-lo às proteínas e a sua origem pode estar no sangue ou nas tirosinas.

A existência destas alterações tem significado fisiopatológico e tradução clínica dentro dos hipotiroidismos, e deve ser despistada.

Ao referirmos que a T4 e T3 são hormonas segredadas pela tiroide, não esqueçemos o problema da secreção das tirosinas, substâncias orgânicas não hormonais. Este problema, ou seja, a existência ou não no sangue de tirosinas provenientes da tiroide, não se encontra definitivamente esclarecido. Tivemos oportunidade de verificar em Orsay o entusiasmo que o achado de Werner e Block (22) despertou no grupo de Kellershohn, no momento em que aí se ensaiavam as análises por reactivação. Werner e Block consideram que metade do I^{127} total de sangue tinha origem na M. I. T. ou na D. I. T.

Apesar das pesquisas se terem alargado, esta hipótese não é geralmente aceite. Assim, Pitt-Rivers e Rall (23), empregando o método isotópico, não evidenciaram tirosina no sangue de rato,

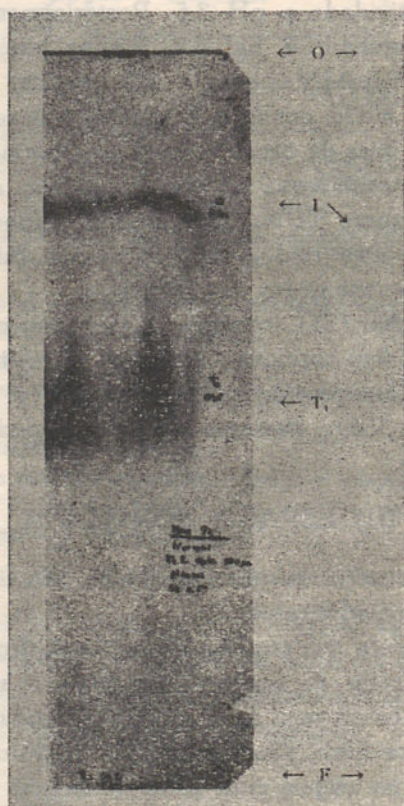


Fig. 9 — Autoradiocromatografia do plasma de um eutiroides (S. Vannotti e Col.)

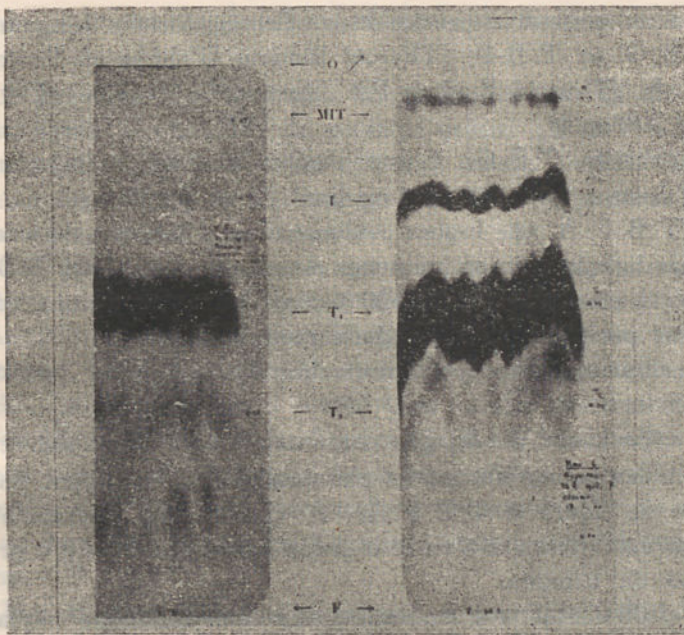


Fig. 10 — Autoradiocromatografia do plasma de um hipertiroideu 24 horas depois de uma dose de I^{131} (S. Vannotti e Col.)

quatro semanas depois da injeção de I^{131} . A rápida desagregação das tirosinas injectadas intravenosamente, torna também difícil admitir que a sua presença no sangue se deva à saída da tiroide.

A radiocromatografia não mostrou tirosinas no sangue circulante normal, contrariamente ao que se sucedeu em situações patológicas, como pode ver-se nas figs. 9 e 10 retiradas de Vannotti e Cols.

O que acabamos de referir não tem somente interesse científico, pois, na prática, encontram-se situações de hipotiroidismo devidas à presença de iodotirosinas no sangue tradutoras da impossibilidade de desiodação desta substância na tiroide. Esta anomalia parece, de resto, estender-se às células periféricas.

A) Transporte das hormonas no sangue

A electroforése em papel revelou três proteínas de transporte das hormonas tiroideias, e hoje sabe-se que não são indispensáveis

para manter o estado de eutiroidismo. Estas proteínas designam-se por T. B. G. ou T. B. P. (Thyroid Binding Globulin ou Protein), T. B. P. A. (Thyroid Binding Pré Albumin) e T. B. A. (Thyroid Binding Albumin).

A primeira, T. B. G., é uma glicoproteína migrando entre $\alpha 1$ e $\alpha 2$ e existe na quantidade 1mg por 100 ml de plasma

A T. B. P. A. que Ingbar evidenciou em 1958, tem uma capacidade de ligação para as hormonas 4 vezes superior à da T. B. G. Transporta contudo, somente 30 % das hormonas plasmáticas e parece ter pouca ou nula afinidade para a T3.

A albumina transporta normalmente 20 % das hormonas plasmáticas.

A capacidade de ligação conjunta em pH fisiológico é de 20 μ g. de hormonas/100 ml de plasma e, nestas condições, pouco hormona se ligará à T. B. P. A.. A ligação das hormonas às proteínas estabelecer-se-á entre o grupo amina da lisina e o grupo hidroxilo da tiroxina.

A electroforése e a autoradiografia com hormonas marcadas podem servir para conhecer a capacidade de ligação das proteínas de transporte e avaliar o grau de funcionamento glandular.

Devemos salientar que, no sangue, existem pequeníssimas quantidades de hormonas livres que irão entrar nas diversas células. A percentagem de hormonas não ligadas oscila entre 0,06 e 0,1 da quantidade total das hormonas sanguíneas.

* *

As proteínas de transporte poder-se-ão considerar como reservatório das hormonas tiroideias, na medida em que evitam o seu desperdício, nomeadamente pelo rim.

Conhecem-se situações, como a gravidez, em que há aumento das proteínas de transporte e também das próprias hormonas, sem se acompanharem de hipertiroidismo. Como referimos, o funcionamento celular será comandado pelo nível das hormonas livres no sangue periférico.

B) Distribuição celular das hormonas tiroideias

A passagem das hormonas circulantes às células faz-se em consequência da afinidade da proteína celular (T. B. P. C.) para as hormonas. Admite-se assim que nas células também há uma proteína capaz de fixar as hormonas circulantes, particularmente as hormonas livres.

São várias as experiências que permitem chegar a essa conclusão, como poderemos ler nos artigos de Salvatore (25) e de Roche (26). Foram utilizadas nessas experiências células isoladas — bactérias, hemácias nucleadas, células do adenocarcinoma de Erlich — ou animais, como o cão. Com células isoladas demonstrou-se não só a entrada das hormonas dentro dessas células mas também a sua saída. A junção de plasma ao meio da incubação ou o emprego de ultra-sons, alterando a permeabilidade da parede celular, levaram à saída das hormonas existentes no interior das células.

Nos mesmos trabalhos aprecia-se o comportamento da T₄, T₃, ácido 3,5,3' triiodoacético, D. I. T., M. I. T. e do iodeto frente às células. As três primeiras substâncias penetraram nas células rapidamente, em 10 minutos, contrariamente ao que sucedeu com as três últimas, que se mantiveram extracelulares. Mais ainda, o nível de iodeto do meio extracelular, depois de um período inicial de estabilidade, subiu a partir de 6 horas de incubação com T₄, T₃, e T₃A. Esta subida deve-se ao catabolismo das hormonas.

No cão pôde apreciar-se um outro pormenor; a diferença da velocidade de penetração de T₄ e T₃ nas células do animal; a T₃ entra muito mais rapidamente que a T₄. Esta substância tem um tempo «perdido» de cerca de 5 horas, durante o qual se mantém no espaço extracelular. Estes dados têm grande importância fisiológica. Todos conhecem que a semi-vida sanguínea de T₃, 2 1/2 dias, é menor que a de T₄, 7 ou 8 dias, provavelmente por mais fácil penetração celular daquela substância. Se associarmos estes dados ao maior efeito da T₃ (5 vezes superior) podemos facilmente compreender que a variação funcional da tiroide, traduzida numa maior elaboração desta substância, possa levar a situações de hipertiroidismo.

As proteínas fixadoras das hormonas tiroideias também se encontram em líquidos do organismo, como sucede com L. C. R. e o líquido sinóvia, por exemplo.

O sentido do movimento das hormonas é do sangue para as células, onde as hormonas são metabolizadas, libertando-se iodeto.

Talvez que as proteínas celulares exerçam efeito semelhante ao das proteínas sanguíneas na economia hormonal, cedendo as hormonas aos locais de actuação, segundo as suas necessidades. Chegados à penetração celular das hormonas temos de analisar o seu metabolismo.

C) Metabolismo das hormonas tiroideas

As hormonas tiroideas englobam-se no grupo de hormonas derivadas dos prótidos e por isso o seu metabolismo deve estar relacionado com o destes princípios imediatos.

São unânimemente aceites, as seguintes transformações das hormonas :

- a) Desiodação ;
- b) Desaminação oxidativa da alanina da cadeia lateral ;
- c) Ruptura da ligação eter difenólica ;
- d) Conjugação do oxidrilo fenólico ;
- e) Excreção fecal.

a) Desiodação

A desiodação é o primeiro mecanismo a estudar, pois trata-se de um fenómeno maioritário e ubiqüitário das hormonas. Já a encontramos na tiroide, a propósito das tirosinas, mas aqui devemos considerá-la como existente em todas as células onde as hormonas exercem efeito metabólico, sendo mesmo a sua modificação catabólica mais importante.

A existência de desiodação tem-se verificado de vários modos: a injeção de hormona I^{131} em cobaias revelou maior quantidade de I^{131} como iodeto na urina que no sangue ; a incubação de hormonas, também marcadas, com cortes de fígado e de músculo de rato mostrou iodeto radioactivo no sobrenadante ; as experiências de Salvatore e Roche, atrás referidas, mostram a elevação de iodeto no meio de incubação e no espaço extracelular.

Os órgãos mais importantes para a desiodação são o fígado e o rim, embora o cérebro e o tecido muscular também exerçam a mesma transformação, mas com menor intensidade. Admitem-se

como locais intracelulares da desiodação as mitocôndrias e os microsomas.

A tironina-desiodase tem-se purificado a partir dos músculos esqueléticos do coelho e do rato. É uma enzima que necessita ser activado pelas flavinas (F.M.N., F. A. D.) e iões ferrosos. A afinidade da desiodase é maior (3 vezes maior) para T_4 que para a T_3 e menor (20 vezes) para a DIT. A sua acção só se exerce sobre as tirosinas livres, como se prova pela paragem da desiodação quando se junta proteína de ligação à tiroxina.

Nas células periféricas há tironinas-desiodase e sabe-se que a acção do fermento actuando na T_3 leva à formação de iodeto, que rapidamente abandona as células, de tirosina e de proteínas iodadas, ainda mal definidas.

A acção da desiodação periférica da hormona poderia explicar-se do seguinte modo :

- 1) originando compostos mais activos que as próprias hormonas ;
- 2) regulando o conteúdo em I do organismo ;
- 3) orientando o metabolismo das hormonas no metabolismo celular ;
- 4) inactivando as hormonas.

As duas primeiras hipóteses não parecem ter interesse, contrariamente ao que sucede com as duas últimas.

b) Desaminação oxidativa

Já há muito se conhecem os derivados pirúvicos e acéticos das hormonas tiroideias, estes com actividade hormonal.

Consideram-se substâncias provenientes da T_4 e da T_3 por desaminação oxidativa seguida de descarboxilação. Estas modificações aproximam-se das sofridas pelos ácidos aminados mas têm aqui relativamente pouco interesse, pois a desiodação e a conjugação do oxidrilo fenólico são quantitativamente mais importantes.

Os derivados acéticos foram considerados como a porção hormonal activa e admite-se que a enzima responsável por esta transformação se encontra numa fracção mitocondrial solúvel.

c) Puptura da ligação eter difenólica.

Estudos realizados *in vitro* por incubação de cortes de fígado de rato com tirosina marcada mostraram a formação de tirosinas,

3'-hidroxitironina e 3,4 dihidroxifenilalanina. Estes dois últimos compostos mostram ser os intermédios da ruptura de ligação éter difenólica que originaria, finalmente, tirosina.

d) Conjugação do oxidrilo fenólico

Esta conjugação tem sido estudada em vários órgãos mas o fígado ocupa uma situação particularmente importante. As substâncias conjugadas tomam a forma de glicuronoconjugados e de sulfoconjugados. O glicuronoconjugado da tiroxina foi evidenciada na bile por Taurog e cols., em 1962 (27). Evidenciaram-se posteriormente diglicuronoconjugados de T_4 , T_3 e T_4 A e os sulfoconjugados de T_3 , T_4 , T_3 e T_4 A.

Convém salientar algumas particularidades em relação a estes dois grupos de substâncias.

Sabe-se que a glicuronoconjugação interessa particularmente a tiroxina, enquanto que a sulfoconjugação atinge mais a triiodotironina.

A formação destas substâncias processa-se com velocidade diferente; a síntese hepática do sulfoconjugado da T_3 é rápida e a do glicuronoconjugado da mesma substância é mais lenta, como pode observar-se na Fig. 11 retirada de um trabalho de Carlos Lobo (29).

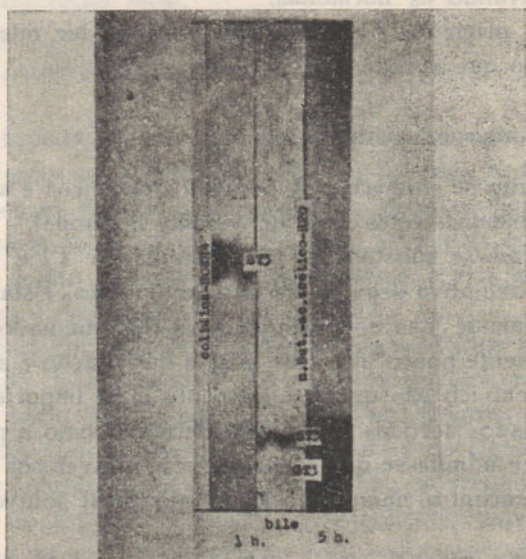


Fig. 11 — Radicaucromatogramas de bile 1 h. e 5 h. após administração de T_3 marcada com I-131. Na amostra de 1 h. só se encontra ST; o GT está presente, no entanto, na bile de 5 h.

Esta figura corresponde a duas autoradiocromatografias de bile colhida 1 e 5 horas após injeção de T_3 marcada pelo I^{131} .

Pode ler-se no mesmo trabalho que os glicuronoconjugados só se evidenciam na circulação depois de laquear os canais biliares, enquanto os sulfoconjugados se encontram normalmente no sangue. Conhecemos a existência de circulação enterohepática para as duas variedades de substância, (30) e sabemos também que essa circulação é bastante menos intensa para os glicuronoconjugados, mercê da acção da glicuronidase das bactérias intestinais.

A presença no sangue dos sulfoconjugados tem-se explicado pela circulação enterohepática, pelo seu lançamento directo do fígado para o sangue ou pela existência de síntese extrahepática. Esta síntese parece evidenciada pelo aparecimento destas substâncias em animais hepatectomizados e no meio de incubação de células com T_3 , onde se tem evidenciado $S T_3$ duas horas após a incubação, seguindo-se diminuição desta substância com aumento de iodetos. Aparece pequena quantidade de $G T_3$.

Se a incubação se realiza frente à T_4 , também aparecem traços de sulfoconjugados e iodetos mais tardia e menos intensamente que quando se emprega T_3 .

A conjugação com ácido glicurónico efectua-se por meio de U D P G A e de uma glicuronil-transferase, mas desconhece-se o mecanismo da sulfoconjugação. Quanto ao significado biológico destes compostos apresentamos as hipóteses formuladas por Clouston, (31) segundo as quais estas substâncias podem considerar-se como «hormonas-retard» endógenas, inactivas por si, mas realizando uma reserva hormonal periférica disponível em favor de uma hidrólise, enquanto que a tiroglobulina constituiria uma segunda reserva utilizável mais lentamente, por intermédio da hipófise. Estas «hormonas-retard» seriam sintetizadas na dependência de excesso secretório da tiroide e confinadas a certos locais: os glicurono-derivados ao intestino e circuito entero-hepático, enquanto que os sulfatos se encontrariam no mesmo território e ainda no espaço extracelular e nas próprias células.

Tem interesse conhecer o comportamento das hormonas a nível do rim, onde se verifica que o seu metabolismo é, em linhas gerais, sobreponível ao do fígado; encontra-se, do mesmo modo, desiodação, degradação oxidativa e conjugação, com predomínio da desiodação, enquanto no fígado predomina a conjugação. Convém contudo salientar alguns factos referidos por Roche; enquanto a

isto é, exigir-se-á maior consumo de O para o mesmo nível de energia (A T P) armazenada. O efeito das hormonas tiroideias faz-se sentir em lâminas de tecidos e nas mitocondrias, o que não surpreende, se nos recordarmos que é nestas formações que se encontra o equipamento enzimático da cadeia respiratória.

c) Tem-se admitido também que as hormonas tiroideias activariam a adenosinotrifosfatase. Este enzima produz o desdobramento do A T P em A D P e PO_4H_3 . Será pois um outro mecanismo para se obter o mesmo efeito da oxidação fosforilizante.

d) Há ainda uma outra hipótese cujo efeito é semelhante ao das anteriores. Aqui a tiroxina produziria a inibição da passagem de um protão do T P N H para o D P N. Sem essa inibição o H do T P N H originaria D P N H, encontrado no início da cadeia respiratória.

e) A nova hipótese não difere grandemente das anteriores, salvo no substracto aceitador do electrão. Segundo esta hipótese da teoria de transporte do electrão, haverá uma substância quinónica que intrefereirá nas reacções de oxidação-fosforilação. (33).

f) Atendendo à possibilidade da tiroxina fixar alguns iões metálicos, nomeadamente, Cu, Mg, Mn, Zn, Fe, etc., admite-se a sua interferência nalgumas reacções. Sabe-se que parte dos fermentos necessitam de iões metálicos como cofactores e não surpreende, por isso, que se tenha relacionado a acção das hormonas tiroideias com esses catiões.

g) O edema da membrana das mitocondrias pode aparecer em consequência da acção da tiroxina e esse edema diminui pela junção de A T P. O edema poderá originar a perda do nucleotido da piridina e consequentemente diminuir a oxidação-fosforilação.

h) Também se tem relacionado a acção da tiroxina com os efeitos das catecolaminas, que aparecem assim reforçados (34).

BIBLIOGRAFIA

- 1) — Branco J. R. — Coimbra Médica 807, 1959.
- 2) — Branco, J. R., Alves, J. G. R., e Silva, P. S. — Coimbra Médica 767, 1963
- 3) — De Visscher, M. — J. de Phys, 49, 439, 1957
- 4) — De Vissecher, M. — Ann. Facul. des Sc. de l'Univ. Clermont — VI, 3, 1963
- 5) — De Visscher, M. e Beckers, C. Exp. Ann de Bioch. Med, 221, 1964
- 6) — Alves J. G. R., Lima J. J. P., Cruz, D. B. Silva P. S. e Pepe M. G. — Gazeta Médica Port. 1, 49 1962.
- 7) — Branco J. R. — Coimbra Médica, 39, 1963
- 8) — Lima, J. J. P., Anastácio, T. R. e Alves J. G. R. — Coimbra Médica — 239, 1965
- 9) — Halmi, N. S. e Pitt-Rivers, R. — Endoc. 70, 660, 1962
- 10) — Nagataki, S. e Ingbar S. H. — Endoc. 73,479, 1963
- 11) — Busnardo, B. e Casson, F. — Acta Isot, V, I, 5, 1965
- 12) — Means, J. H., De Groot L. L., e Stanbury J. B. — The Thyroid and its diseases 3.^a Ed. — Mc Graw — Hill 1963
- 13) — Sokoloff, L. e Kaufman, S. — J. Biol. Chem. 236, 795, 1961
- 14) — Nadler, N. J., Young, B. A., Lebrond, C. P. e Mitmaker, B. — Endoc. 74, 333, 1964
- 15) — Lissitzky, S. — Exp. Ann, Bioch. Med. — 1, 1964
- 16) — Pitt-Rivers, R., Niven, J S. F. e Young, M. R. — Bioch. J. — 90, 205, 1964
- 17) Stein, O. e Gross J. — Endoc. 75, 787, 1964
- 18) — De Groot, J. L. e Davis A. M. — Endoc. 70, 492, 1962
- 19) — Pitt-Rivers R. — Bioch. J. 82, 208, 1962
- 20) — Stanbury J. R. — J. Biol Chem. 228, 801, 1957
- 21) — Galton. V. A., e Ingbard, S. A. — Endoc. 73,596, 1963
- 22) — Werner S. C. e Block, R. J. — Nature 183, 406, 1959
- 23) — Pitt-Rivers, R. e Rall, J. E. — Endoc. 68, 309, 1961

- 24) — Vannotti, A., Lemarchand-Béraud, Th. e Scazziga, B. R. —
Exp. Ann. Bioch Med. 151 — 1964
- 25) — Salvatore G. — Exp. Ann. de Bioch. Med. — 99, 1964
- 26) — Roche J. — Ann. de la Fac. des Sec. de l'Uni. de Cler-
mont III-IV, 47 1965
- 27) — Salvatore, G. — Compt. R. Soc. Biol. 156, 2083, 1961
- 28) — Taurog, A., Briggs, F. N. e Chaikoff, I. L. — J. Biol. Chem.
191, 29, 1951
- 29) — Lobo, L. C. G., e Fridman, J — Colóquio sobre a tiroide
219 — Rio de Janeiro 1961
- 30) — Michel, R. — XVIII Cong. Ass. Pediat. Lang. France — Ge-
nebra 1961
- 31) — Closon J. — Exp. Ann. Bioch. Med. 129, 1964
- 32) — Polonovski, M., Boulanger, P., Macheboeuf M. e Roche,
J. — Biol. Med. — Masson et Cie. — Paris, 296, 1961
- 33) — Vannotti, A. — Masson & Cie — Paris, 115, 1957
- 34) — Galton V. A. — Endoc. 77, 278, 1965

- 24) — Vannotti, A., *Lanzetta-Benedict, Th. e Scanziga, B. R.* —
 Exp. Ann. Biol. Med. 151 — 1964
- 25) — Salvatore, G. — *Exp. Ann. de Biol. Med.* — 99, 1964
- 26) — Roche, J. — *Ann. de la Fac. des Sc. de l'Univ. de Cler-*
 mont III-IV, 47, 1965
- 27) — Salvatore, G. — *Compt. R. Soc. Biol. 156, 2063, 1961*
- 28) — Tamog, A., Baggari, N. e Chialfari, E. L. — *J. Biol. Chem.*
 197, 28, 1951
- 29) — Lobo, L. C. G. e Erdman, J. — *Coloquio sobre a toxicol-*
 ogia — Rio de Janeiro, 1963
- 30) — Michol, R. — *XVII Congr. Ass. Portug. Pat. e Farmac.* — Rio
 de Janeiro, 1961
- 31) — Clonier, J. — *Exp. Ann. Biol. Med.* 153, 1965
- 32) — Polonovski, M., Bourgeois, P., Macpherson, M. e Roche,
 J. — *Biol. Med.* — Masson et Cie, Paris, 1964-1961
- 33) — Vannotti, A. — *Masson e Cia* — Paris, 1953
- 34) — Galton, V. A. — *Endoc.* 77, 278, 1965
- 35) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 36) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 37) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 38) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 39) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 40) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 41) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 42) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 43) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 44) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 45) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 46) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 47) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 48) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 49) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965
- 50) — Galton, V. A., P. J. L. e J. L. — *J. Biol. Chem.* 240, 1965

CINTIGRAFIA DE TIROIDE*

Dário Bettencourt Cruz

2.º Assistente da Faculdade de Medicina de Coimbra

(Laboratório Radioisótopos da Facu'dade de Med'cina)

Director: Prof. A. Vaz Serra

Com a melhoria das disponibilidades técnicas, o emprego do iodo radioactivo, limitado inicialmente ao estudo funcional da tiroide, permitiu, pouco tempo depois, a introdução de outros métodos semiológicos, designadamente a gamagrafia ou cintigrafia. Consiste este método na exploração topográfica e morfológica de um órgão, através da radiação gama emitida por uma substância radioactiva anteriormente administrada e que se fixou ou concentrou electivamente no seu tecido.

Tratando-se, mesmo entre nós, dum exame que atingiu já carácter rotineiro, não podem deixar de salientar-se todavia alguns aspectos, que para além dos dados puramente morfo'ológicos, lhe trouxeram nova actualidade e redobrado interesse.

Na verdade, e muito especialmente no caso da tiróide, a cintigrafia credenciou-se como óptimo complemento do estudo funcional e, de tal modo, que a interpretação das provas de fixação ou radioiodémia se torna muito mais fácil e consciente, tendo à frente o respectivo cintigrama da glândula. Diremos mais, certos de que é opinião geralmente aceite, que a cintigrafia tiroideia, valorizada pela repetição sob T. S. H. ou triiodotironina, permite por si só, afirmar a natureza de determinadas disfunções.

* Lição apresentada ao «Curso de Patologia da Tiroide» — Coimbra, Abril de 1966.

É pois neste triplo aspecto, topográfico, morfológico e funcional que iremos abordar este capítulo da simiologia da tiroide.

O exame é praticado 24 horas após a administração de 50 a 100 uc de I^{131} , dose esta que permite simultâneamente o estudo funcional da glândula. Hoje em dia, existem já unidades electrónicas perfeitamente adequadas ao fim em vista, aliando à facilidade de manejo uma extrema fidelidade de registo.

Um detector de grande resolução, de harmonia com o pequeno campo visual (teòricamente pontual) a que a colimação deve obedecer, desloca-se mecânica e automaticamente, percorrendo com rigorosa uniformidade, e sempre no mesmo plano, toda a área a explorar — face anterior do pescoço no nosso caso. Solidário com ele, existe um dispositivo de registo, que transforma a radiação recebida em impulsos mecânicos ou luminosos e os inscreve respectivamente em papel ou emulsão fotográfica, numa frequência, em cada momento, directamente proporcional à intensidade da fonte radioactiva.

No gráfico obtido, seja qual for o sistema adoptado, devem figurar certos pontos de reparo anatómico (mento, fúrcula esternal, osso hióide, etc), obtidos por focagem luminosa, estando o doente já correctamente colocado para a cintigrafia: decúbito dorsal, cabeça em franca extensão, deixando bem a descoberto a região cervical anterior.

Eventualmente, pode ter interesse um segundo exame feito de perfil, a fim de referenciar certas formações, como por exemplo uma tiróide ectópica, uma metástase, etc. Por tudo isto, se torna essencial que a cintigrafia seja executada por pessoal qualificado.

A interpretação exige igualmente uma certa experiência e deve partir da noção exacta da imagem normal, referenciada à posição, morfologia, dimensões, enfim, ao tipo de distribuição do contraste radioactivo na área glandular (fig. 1 — Tiroide normal).

Vejamos pois, o interesse da cintigrafia nas suas principais aplicações ao estudo topográfico, morfológico e funcional da tiroide.

A — LOCALIZAÇÃO DA GLÂNDULA

Dentro dos limites topográficos considerados normais, a tiroide pode apresentar uma localização relativamente alta ou, pelo contrário, situar-se imediatamente acima da fúrcula esternal, sem que possamos falar verdadeiramente de malposição. Casos há, con-

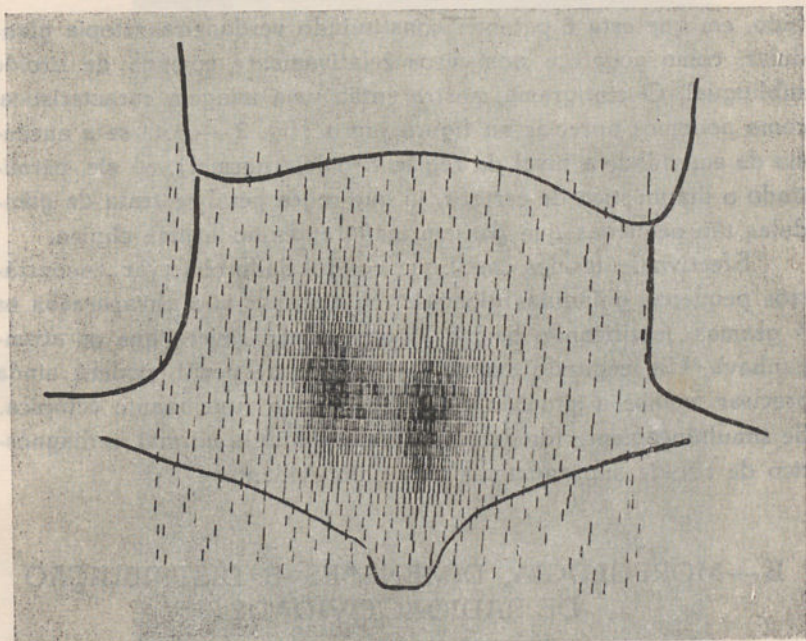


Fig. 1

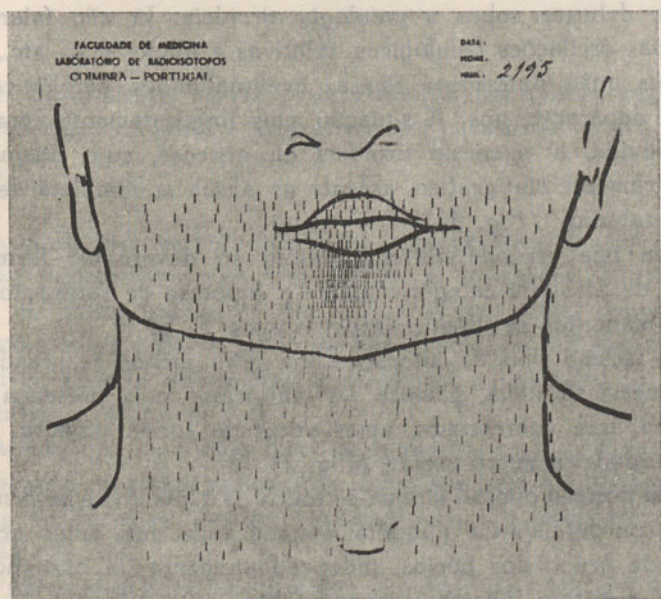


Fig. 2

tudo, em que esta é patente, constituindo verdadeira ectopia glandular, como acontece nos casos relativamente comuns de tiroide sublingual. O cintigrama mostra então uma imagem característica, como podemos apreciar na figura junto (fig. 2 — note-se a ausência de actividade a nível da região tiroideia normal), só ele, permitindo o diagnóstico de certeza, já que regra geral se trata de glândulas tão pequenas que passam inaparentes ao exame clínico.

Efectivamente, nos casos que nos foi dado observar, encontramos pequenas glândulas globosas, cuja massa não ultrapassava os 5 gramas, justificando bem o hipotiroidismo severo que os acompanhava. Um segundo exame cintigráfico de perfil, poderá ainda precisar melhor a situação exacta da massa funcionante ectópica. Se simultâneamente for detectada uma glândula normal, o diagnóstico de tiroide supranumerária é então evidente.

B — MORFOLOGIA, DIMENSÕES E DISTRIBUIÇÃO DE RADIOACTIVIDADE

Só a cintigrafia é capaz de dar a noção exacta do volume e forma da glândula, aspectos de indiscutível interesse para o médico que se debruce sobre a patologia tiroideia. Já não falando de pequenas oscilações fisiológicas, relativas à idade, sexo, etc., todos sabemos quão numerosas são as eventualidades patológicas que podem deparar-se-nos. A situação mais flagrantemente anormal é, sem dúvida, a agenesia tiroideia ou atireose, cujo diagnóstico, exclusivamente cintigráfico, assenta na ausência completa de áreas contrastadas. (Fig. 3).

Em boa verdade, tal diagnóstico só deverá ser formulado, depois de afastada categòricamente a hipótese de saturação glandular, mantendo-se idêntico aspecto após T. S. H.

O mesmo tipo de alteração, em grau menos acentuado, é a hipogenesia tiroideia, patente no cintigrama pela presença duma pequena área contrastada, umas vezes de forma globosa, outras uma verdadeira micro-tiroide (Fig. 2).

Em posição oposta, situam-se todos os aumentos e deformações globais ou parciais da glândula, enquadrando dum modo genérico o grande grupo dos bócios, independentemente da existência ou não de distúrbio funcional concomitante.

Todo o individuo portador duma alteração morfológica da



Fig. 3

tiróide, clinicamente visível, beneficiará da cintigrafia, embora os problemas que se põem sejam diferentes para cada caso.

1 — Bócio difuso

A cintigrafia permite-nos fazer o diagnóstico exacto, estabelecendo rigorosamente os seus limites e dimensões, o que seria difícil ou quase impossível por outros meios. Além disso, informar-nos-á ainda sobre o modo de distribuição de radioactividade a seu nível, aspecto de especial importância na escolha do método terapêutico a usar.

Assim, um bócio cujo cintigrama mostra uma distribuição homogénea do contraste radioactivo, como acontece habitualmente na doença de Basedow, constitui indicação para a terapêutica radio-iodada (*fig. 4*).

Pelo contrário, o hipertiroideu portador de bócio, se bem que volumoso e de aspecto aparentemente uniforme, mas mostrando

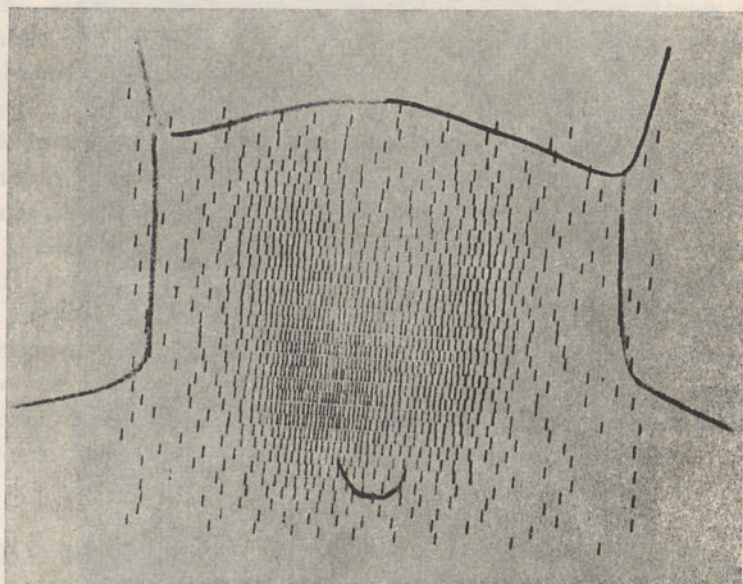


Fig. 4

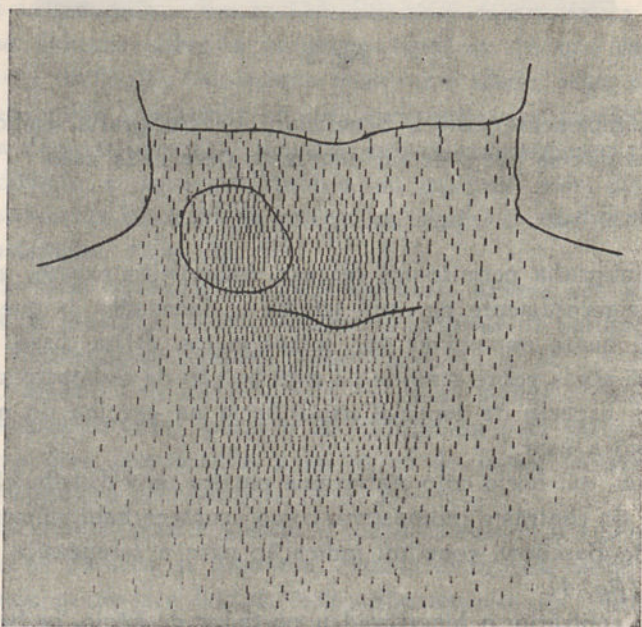


Fig. 5

à cintigrafia a existência de zonas irregularmente contrastadas, está em princípio fora do âmbito das aplicações terapêuticas do I^{131} . Aspecto semelhante, isto é, de heterogeneidade funcional, mostram igualmente certos bócios hipofuncionantes, como acontece em alguns casos de cretinismo endémico.

Nos bócios simples, ou seja, normofuncionais, a cintigrafia torna-se tanto mais útil quanto mais volumosos estes forem e, por isso mesmo, mais difícil for de se estabelecer os seus limites.

Frequentes vezes se despistam assim, casos de bócio mergulhante, em doentes cujo exame clínico mal os deixava suspeitar, obtendo-se então dados de inestimável interesse para o cirurgião que seja chamado a intervir (*fig 5*).

2 — Tiroide nodular

Embora o seu diagnóstico seja essencialmente clínico, porquanto é a palpação que nos informa da sua natureza nodular, cabe à cintigrafia a última palavra, só ela permitindo a avaliação do carácter funcionante ou indiferente de cada nódulo. É portanto nesta situação, mais que em qualquer outra, que a cintigrafia se impõe como método insubstituível e a experiência do médico que interpreta mais necessária se torna, ao ter de pronunciar-se sobre a natureza funcional da massa nodular em causa.

Consideram-se classicamente três tipos de nódulos, cuja noção exacta importa conhecer, porque dela advém, em parte, o critério de escolha da melhor terapêutica a adoptar :

— Considera-se como quente um nódulo que fixa mais iodo que o parênquima envolvente, o que se traduz no cintigrama por maior densidade de tracejado a seu nível.

— Nódulo morno ou isofixante é todo aquele que no cintigrama não mostra qualquer diferença de contraste em relação ao parênquima adjacente.

— É apanágio do nódulo frio, o seu aspecto hipocontrastado no cintigrama, ou seja, uma diminuição do número de traços a seu nível, reflexo do seu carácter hipo-fixante.

Ultimamente, graças a um critério mais selectivo, admitem-se, em vez dos 3 grupos clássicos, quatro variedades de nódulos, cuja actividade é referenciada não só ao nível do parênquima são, como ainda à radiação de fundo.

Efectivamente, e segundo este critério, podemos individualizar:

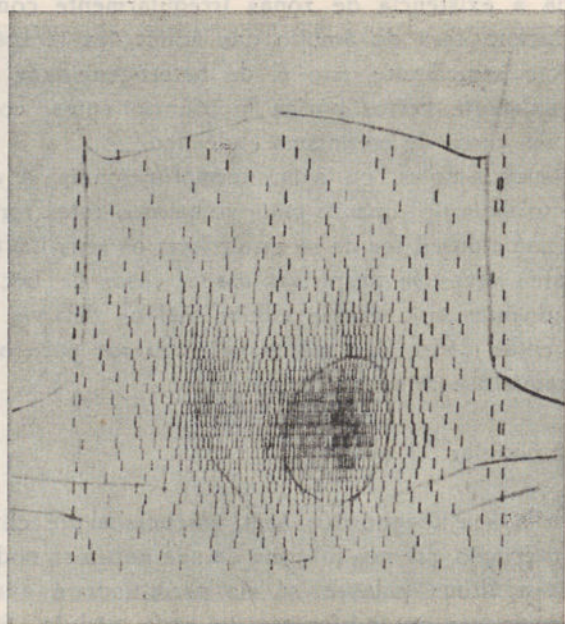


Fig. 6

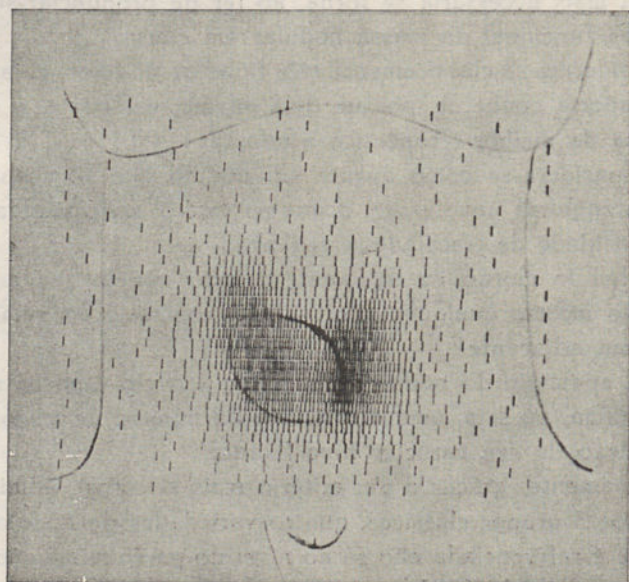


Fig. 7

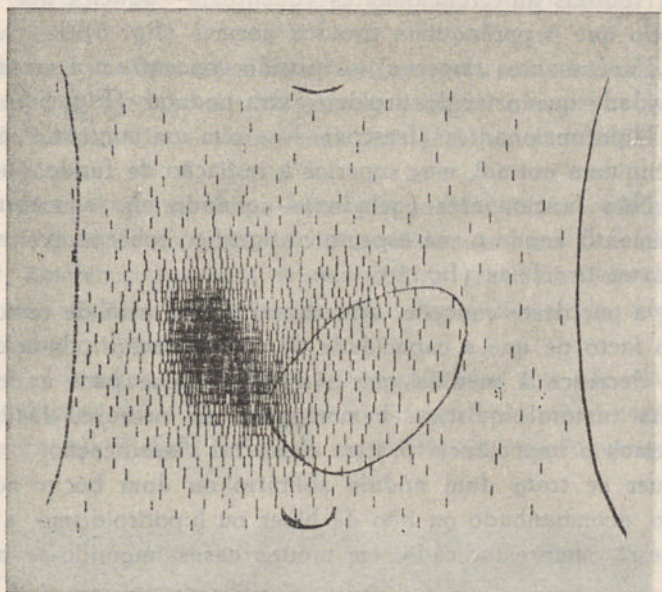


Fig. 8

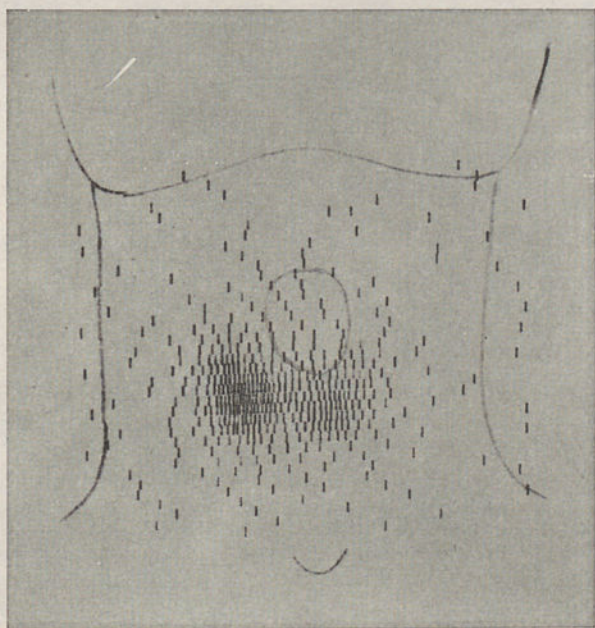


Fig. 9

— Nódulos hiperfuncionantes (quentes) — aqueles que fixam mais iodo que o parênquima tiroideu normal (fig. 6).

— Funcionantes (mornos) — quando concentram a mesma radioactividade que o tecido tiroideu extra-nodular (Fig. 5 e 7).

— Hipofuncionantes (frescos) — se têm um contraste inferior ao parênquima normal, mas superior à radiação de fundo (fig. 8).

— Não funcionantes (gelados) — quando não concentram o radioelemento, sendo o seu aspecto cintigráfico sobreponível ao das zonas extra-tiroideias (fig. 9).

Se a par deste conceito, admitirmos, como está de resto provado, o facto de que a capacidade de concentração iodada de um nódulo decresce à medida que o mesmo evolue para a degenerescência tumoral, quística, hemorrágica, ou necrose, facilmente entendemos a importância prática duma tal classificação.

Quer se trate dum nódulo solitário ou dum bócio nodular múltiplo, acompanhado ou não de hiper ou hipotiroidismo, a cintigrafia está sempre indicada, em muitos casos impondo-se mesmo

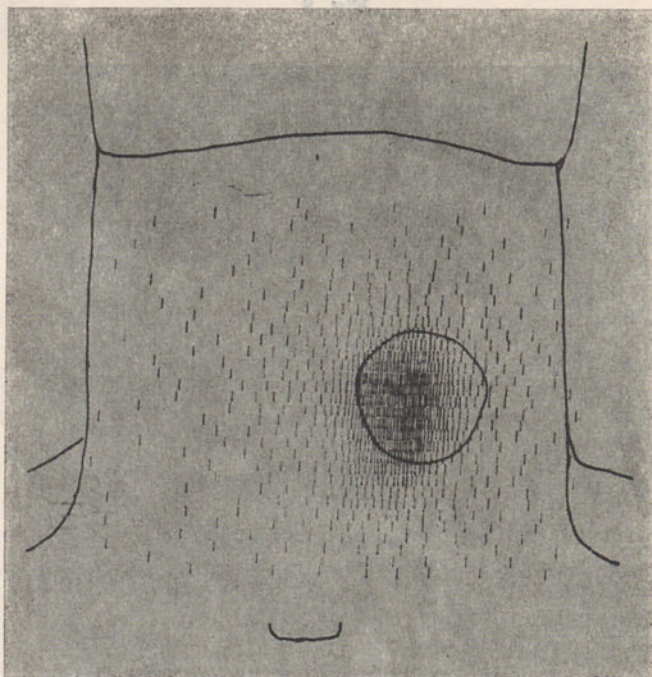


Fig. 10 (antes de T. S. H.)

a sua repetição sob modificadores hormonais, específicos para o fim em vista.

Quanto às formações nodulares quentes, os resultados estatísticos permitem-nos, se não afastar categoricamente a possibilidade de lesão maligna, pelo menos considerá-la como muito remota e improvável.

O carácter quente duma formação nodular implica obrigatoriamente a repetição do exame após triiodotironina ou T. S. H.

O arrefecimento pela triiodotironina da área hiperfixante, usual nos nódulos não tóxicos, não se verifica, pelo contrário, no adenoma prè-tóxico.

Assim acontece também no adenoma tóxico, que não só é indiferente à triiodotironina, como ainda responde de modo característico à acção da T. S. H., que põe em evidência o parênquima extra-

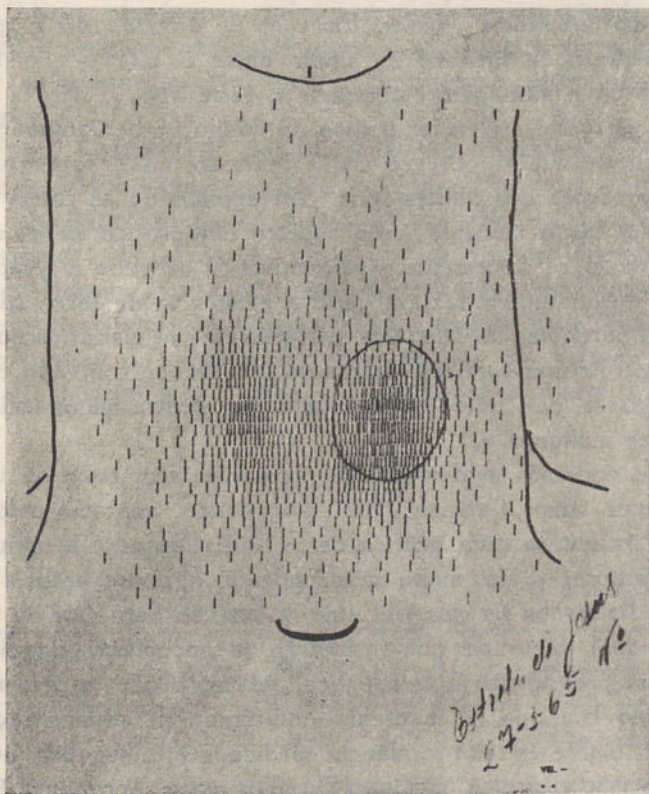


Fig. 11 (após T. S. H.)

-nodular, até aí inaparente (figs. 10 e 11). Este aspecto é tão importante no campo funcional, que ninguém pode hoje negar que o diagnóstico de certeza do adenoma tóxico é quase exclusivamente cintigráfico.

Outros casos há, em que a T. S. H. não consegue modificar a fisionomia do cintigrama, continuando a glândula reduzida ao nódulo anteriormente evidenciado.

Estes nódulos põem problemas terapêuticos difíceis, porquanto a sua exérese cirúrgica resultará logicamente em fracasso, arriscando-se mesmo a desencadear um hipotiroidismo irreversível.

O mesmo rótulo de benignidade é habitualmente dado aos nódulos mornos, não constituindo portanto também uma indicação cirúrgica imediata, esta só devendo decidir-se após tentativa de tratamento médico pela hormona tiroideia. A maioria é representada por adenomas micro, macro-vesiculares ou mistos. Em 15 doentes, com formações deste tipo, Paul Meadows encontrou apenas um carcinoma papilar. Em caso de dúvida, isto é, quando o seu aspecto cintigráfico se situar entre o morno e o fresco, haverá toda a vantagem em repetir o teste após T. S. H., o que permite em geral esclarecer o caso. O rótulo de benignidade mantém-se desde que se observe maior contraste no 2.º gráfico.

A presença dos ilhotes frios, correspondendo às zonas nodulares dum bócio múltiplo, cujo aspecto cintigráfico se mantenha após T. S. H., é fortemente significativo de rebeldia à terapêutica médica, porquanto traduz em geral a existência de focos coloides. No caso particular dos nódulos solitários, a sua classificação referenciada à natureza quente, morna ou fria do seu conteúdo é ainda mais decisiva, pois que é este grupo o que mostra maior incidência em lesões malignas.

Não podemos evidentemente pretender, sem risco de induzir em graves erros, afirmar um diagnóstico anátomo-patológico através da leitura dum gráfico deste tipo. Contudo, a opinião de muitos autores e até, ainda que modesta, a nossa própria experiência, dizem-nos ser possível uma orientação para este ou aquele tipo lesional, facto de que resultarão já importantes implicações de ordem prognóstica e terapêutica. Assim, é que, a presença de uma lesão fria que se mantenha indiferente à administração de T. S. H., impõe estreita vigilância médica e até, segundo autores, a sua excisão cirúrgica imediata. Dizemos assim, porquanto é neste grupo, e mais particularmente na variedade não funcionante, que

se localizam o carcinoma e as formações de tipo adenomatoso em via de degenerescência.

Paul Meadows, num estudo estatístico de 53 nódulos hipo-funcionantes, verifica uma incidência de carcinomas da ordem dos 7%.

Por outro lado, esta cifra aumenta para 55% na estatística feita pelo mesmo autor, sobre 29 casos de nódulos não funcionantes.

Mais recentemente ainda, numa análise estatística de 31 casos estudados no L. R. I. da Faculdade de Medicina de Coimbra, em colaboração com os serviços de Anatomia Patológica (Director: Prof. Renato Trincão), encontraram-se 7 lesões malignas.

Muitos outros autores, em diversos países, dão-nos resultados praticamente sobreponíveis.

Daqui se conclui, portanto, que embora aos nódulos frios em geral (hipo e não funcionantes) corresponda uma grande diversidade de lesões anátomo-patológicas, é na segunda variedade deste grupo (não funcionantes) que o carcinoma aparece com maior incidência.

Franz K. Bauer, utilizando em tempos sucessivos o I^{131} e P^{32} , admite a possibilidade de destrinça das diferentes espécies de lesões nodulares, mediante o tipo de afinidade para os dois radioelementos (Quadro 1). Todavia, em estudo bastante mais recente, Simpson, utilizando este mesmo esquema diferencial, e tomando como base de aquecimento do nódulo uma relação contagens/minuto no nódulo-contagens/minuto no restante tecido, igual ou superior a 1,25, chega a resultados bastante diferentes.

QUADRO 1

I^{131}	P^{32}	Diagnósticos
Quente	Quente	Hiperplasia
Frio	Frio	Inactivo benigno
Frio	Quente	NEOPLASMA

Na verdade, de entre 6 carcinomas, apenas um mostrou aquecimento ao P^{32} . Aguardemos, pois, que estudos ulteriores tragam uma nova luz ao problema.

Entretanto, vale mais que nos fixemos nos dados da cintigrafia pelo I^{131} , neste momento mais consistentes, porque assentam numa experiência já notável.

C) Carcinoma

A sua particular importância, parece-nos justificar que lhe dediquemos um pouco mais de atenção, até porque consideramos a cintigrafia um método insubstituível no diagnóstico e mesmo no controle terapêutico do carcinoma da tireoide.

A imagem cintigráfica habitual é, já o dissemos, a de uma lacuna fria, de volume variável, que não aquece pela T. S. H., facto que reflete a inaptidão do tecido neoplástico para fixar iodo, tornando-o portanto inacessível à terapêutica radioisotópica. Assim

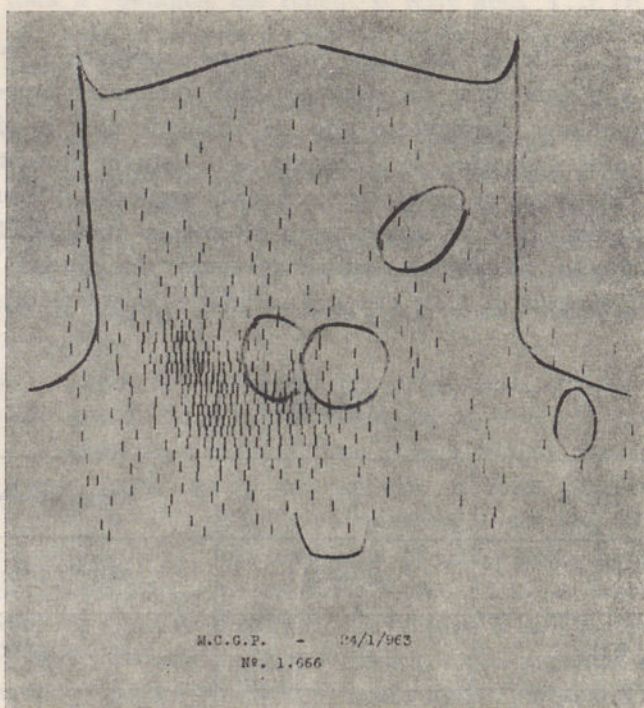


Fig. 12

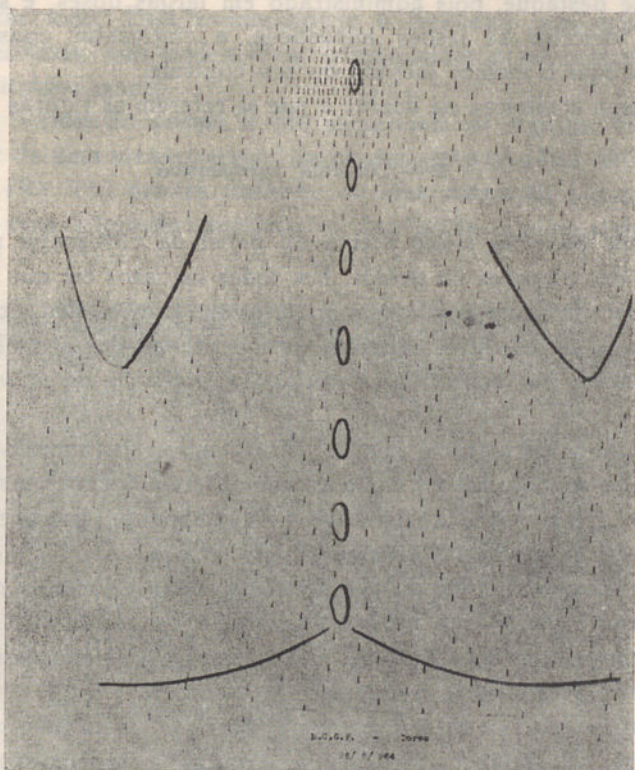


Fig. 13 (a zona contrastada coresponde a uma metástase)

acontece, com efeito, nos tumores diferenciados papilares e anaplásticos, que não fixando iodo eles próprios e não o fazendo igualmente as suas metástases, não permitem despistagem cintigráfica.

Em alguns casos felizes, após tiroidectomia total e administração adjuvante de T. S. H., pode observar-se um franco aquecimento dos resíduos que possam ter-se subtraído à cirurgia, ou das suas metástases, se porventura já existiam. (Figs. 12 e 13). Uma tal eventualidade pode esperar-se com relativa frequência nos carcinomas mistos, papilo-vesiculares.

Quando se trata de um tumor diferenciado folicular e particularmente após tiroidectomia total, é possível identificar quase sempre, se os houver, pequenos resíduos tiroideus, francamente activos, bem como as suas metástases, que sendo-lhe idênticas, fixam também o radioiodo. O tratamento pelo ^{131}I toma então um

lugar de destaque, pois administrado em largas doses, é susceptível de destruir as lesões metásticas, a cintigrafia constituindo também aqui o melhor método do seu controle.

Assim aconteceu na doente a que se referem as figuras 12 e 13.

D — Controle Terapêutico

Duas palavras ainda acerca do papel da cintigrafia na terapêutica das afecções da tiroide. Em todos os casos em que o tratamento pelo ^{131}I esteja indicado, o cintigrama prévio, além dos esclarecimentos já referidos, constitui uma pedra basilar no cálculo da dose, para o que contribui, permitindo a avaliação da massa glandular.

Após o tratamento, médico, cirurgico ou pelo radio-iodo, a cintigrafia seriada dá-nos conta da evolução da doença, morfologia, situação e dimensões do parênquima funcionante, homogeneidade ou aspecto irregular na distribuição do iodo a seu nível, etc.

No caso particular da tiroidectomia total, o controle cintigráfico permite verificar a ausência completa do tecido tiroideu ou, pelo contrário, a presença de alguns vestígios glandulares, cuja hipertrofia vicariante é frequente.

Enfim, todo o doente tratado de cancro da tiroide, deve ser submetido a exame cintigráfico de controle, particularmente útil nos casos em que é de esperar certa afinidade para fixar iodo, como acontece com as metástases de tumores foliculares e mesmo nos outros tipos após tiroidectomia.

E — Diagnóstico Diferencial

Referir-nos-emos agora à importância da cintigrafia no diagnóstico de formações justa-glandulares ou à distância, cuja origem tiroideia é discutível.

Sempre que um exame cintigráfico se imponha como meio de diagnóstico diferencial em situações deste género, não podemos esquecer, sob pena de erro grave, que só a presença de zonas francamente radio-fixantes no seio da massa tumoral, nos permitem afirmar a existência duma formação de natureza tiroideia ou dela dependente. Pelo contrário, isto é, frente a uma formação cujo tracejado apresenta densidade sobreponível à radiação de fundo, não podemos nem devemos concluir pela não dependên-

cia glandular do tumor, mas tão sòmente afirmar a sua inaptidão para fixar iodo. Esta eventualidade é frequente nas formações látero-cervicais, que podem bem corresponder a adenopatias por cancro tiroideu oculto.

Foi o caso do doente a que se referem as figuras 14 e 15, portador de uma massa cervical de origem desconhecida. O 1.º cintigrama (fig. 14) mostra tratar-se de uma formação fria e deixa antever uma alteração morfológica da tiroide, apenas esboçada.

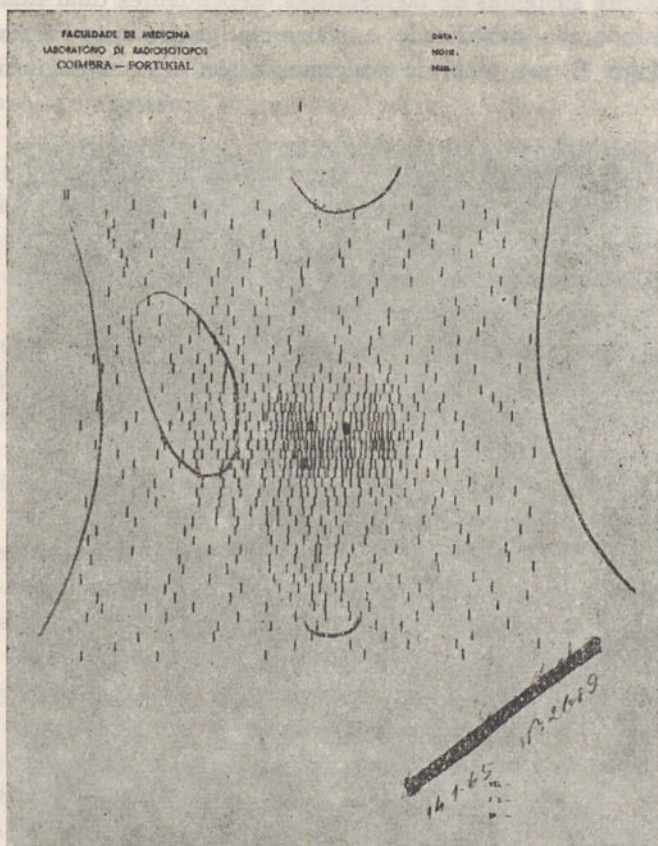


Fig. 14

Um segundo cintigrama (fig. 15), efectuado após T. S. H., permite tornar palpável uma discreta induração do seu lobo esquerdo (figurada no respectivo cintigrama), bem como fazer res-

saltar com toda a evidência a heterogeneidade do contraste na zona do istmo.

Foi assim possível presumir o diagnóstico de carcinoma tiroideu, pouco depois confirmado pela biópsia ganglionar.

O mesmo critério de diagnóstico é válido para as formações à distância, cuja natureza glandular só poderá ser garantida se, na cintigrafia, possuírem contraste positivo. Sempre que tal aconteça, o diagnóstico de lesão metastática é presumível.

Dentro da mesma linha de conduta, e na presença de lesões clinicamente suspeitas de metastáticas, dependentes dum tumor primitivo ainda não identificado, o exame cintigráfico após I^{131} impõe-se desde logo. É que, além de podermos assim afirmar ou infirmar a

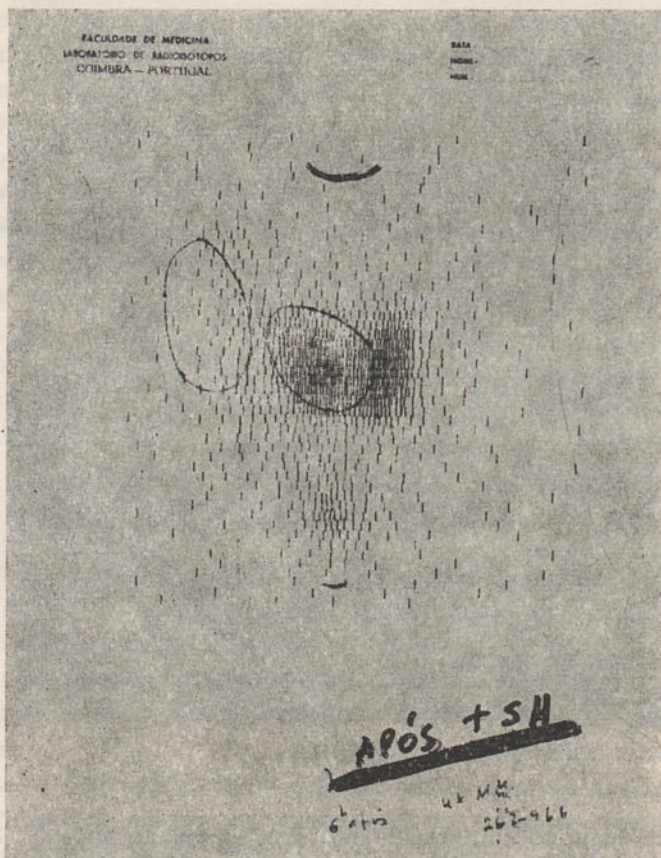


Fig. 15

sua origem tiroideia, importa, por razões bem conhecidas, que lhe concedamos prioridade em relação a todos os exames que exijam contrastes radiológicos iodados e com fim idêntico possam vir a efectuar-se.

A urografia ou colecistografia, se executadas antes, invalidam as provas pelo radio-iodo, pois irão provocar uma franca saturação tiroideia.

Antes de terminar, queremos referir muito sumariamente algumas das principais causas de erro da cintigrafia tiroideia, as quais resultam de outras tantas limitações inerentes ao mecanismo de formação da imagem cintigráfica, que reflecte, em cada ponto, a somação de impulsos provenientes de fracções de tecido são ou lesional de espessura e grau funcionante variáveis.

Com efeito, para que uma lesão seja cintigráficamente despistável, por contraste positivo ou negativo, é necessário que atinja certas dimensões limites, variáveis com vários factores de ordem técnica, que não vem para aqui inumerar. As lesões muito pequenas correm portanto o risco de passarem despercebidas.

Por outro lado, e ainda dentro do mesmo critério, compreender-se-á facilmente que um nódulo hipofixante, com dimensões suficientes para originar uma lacuna cintigráfica quando situado numa tiroide de dimensões normais, pode não ser visível no seio duma glândula ou lobo hipertrofiados e, com mais razões ainda, se o tecido adjacente for hiperfixante.

Por motivos diferentes, mas igualmente compreensíveis, uma massa tiroideia fria, que se enxerte à periferia da glândula sem que a comprima ou lhe modifique os contornos, será inacessível ao diagnóstico cintigráfico.

Além dos casos em que, portanto, verdadeiras lesões tiroideias escapam ao exame cintigráfico, outras há que, extra-glandulares, são susceptíveis, em determinadas circunstâncias, de modificar o aspecto normal, originando imagens lacunares que poderiam levar ao diagnóstico errado de lesão tiroideia. Assim pode suceder com toda e qualquer lesão cervical justa tiroideia (laringe, traqueia, adenopatia, paratiroide, timo, etc.), capaz de comprimir ou deformar a glândula.

Mesmo assim, com todas estas limitações e causas de erro que não se lhe podem negar, não nos resta dúvida de que a cintigrafia constitui extraordinário progresso no campo da semiologia tiroideia.

BIBLIOGRAFIA

- Medical Radioisotope Scanning Proceeding of a Symposium — Atenas, Vol. I e II — L'Utilization de l'Energie Atomic a des Fins Pacifiques N. O. — Genève, 1958, Vol. 10.
- Quin, J. L. — Scintillation Scanning in Clinical Medecine — Filadélfia, 1964.
- D. R. Germana — The Clinical uses of Thyroid Scanning — Tracerlog, 1956.
- Selwin Taylor e outros — The Thyroid Nodule — «The Lancet», 1958.
- Luis Carlos Galvão Lobo — O tireograma no estudo da glândula tiroide — Rio de Janeiro, 1959.
- Franz K. Bauer — Scanning in Thyroid Cancer — «Medical Radioisotopes Scanning», 1959.
- Herberte C. Albu — Diagnostic Uses of I^{131} — 1953.
- Rocha Alves J. G. e outros — O cintigrama da glândula tiroide — «Coimbra Médica» Fasc. VII, 1960.
- Cruz, Dário B. e outros — A prova T. S. H. no diagnóstico etiopatogénico do hipotireoidismo — «Coimbra Médica», VIII, 1961.
- Rodrigues Branco, J. e outros — Considerações acerca dos resultados de oito provas de supressão pela triiodotironina — «Coimbra Médica», VIII, 1961.
- Savoie, J. C. et Vallee. G. — La Scintigraphie du Corps Thyroide — 1964.
- Rodrigues Branco J. e outros — Nódulos tiroideus — «Coimbra Médica», XLL, 1965.

EXPLORAÇÃO FUNCIONAL DA TIROIDEA

José Gabriel da Rocha Alves

(Laboratório de Radioisótopos da Faculdade de Medicina de Coimbra)

Director: Prof. A. Vaz Serra

EXPLORAÇÃO FUNCIONAL

No estudo da função tiroideia podemos encarar, consoante a fase do ciclo do iodo que exploram, 3 grupos de provas :

A) Fase Iodeto

- 1) fixação tiroideia do radioiodo
- 2) iodo inorgânico circulante
- 3) eliminação urinária
- 4) depuração plasmática do iodo

B) Fase Orgânica

- 1) PBI e BEI
- 2) provas hormonais radioactivas
 - a) PBI¹³¹ e razão de conversão
 - b) R. Glob/plasma e salivares
- 3) incubação com produtos marcados
 - a) tecido tiroideu
 - b) glóbulos vermelhos
- 4) cromatografia
 - a) coluna
 - b) papel

- 5) turnover de hormonas
 - a) tiroxina marcada
 - b) período efectivo
- 6) estudos imunológicos

C) Fase Periférica

- 1) metabolismo basal
- 2) colesterol sanguíneo
- 3) reflexo aquileano

Existe um quarto grupo em que se estuda o efeito de várias substâncias sobre a fixação tiroideia com intenções variadas.

- 1) supressão pela triiodotironina
- 2) estimulação pela tireostimulina
- 3) descarga pelo tiocianato ou perclorato
- 4) bloqueio pelo neomercazole
- 5) sobrecarga com iodo.

Antes de focarmos mais detalhadamente as provas do 1.º grupo convem-nos definir alguns termos cujo significado é, bastantes vezes, confundido.

Referimo-nos aos termos hipertiroidismo, hiperfunção e hiperfixação.

Hipertiroidismo significa funcionamento exagerado da glândula e indica uma entidade nosológica.

Hiperfunção traduz a metabolização rápida do iodo. Pode ocorrer em condições que não são hipertiroidismo como sejam os casos de redução do volume da glândula em que a parte restante passa a funcionar vicariantemente.

Hiperfixação refere-se apenas a um aumento de quantidade de iodo que a tiroide fixa e tanto se pode achar nos casos acima descritos como em casos de hipofunção como os hipotiroidismos carenciais ou aqueles em que há ausência de iodação dos iodetos.

Postas estas restrições ao uso indiscriminado destes termos analisemos as provas do 1.º grupo.

A) Fase Iodeto

- 1) Fixação tiroideia do iodo radioactivo

Qualquer dos isotopos radioactivos do iodo podem servir para a prova embora sejam de uso mais frequente o I^{131} e o I^{132} , este último, particularmente em crianças dada a sua curta meia vida fisica de 2,3 dias e, por utilizando um analizador da altura do pulso, poder servir também para estudos em indivíduos sujeitos a terapêutica pelo I^{131} .

Por via de regra a prova consiste na administração duma certa actividade de iodo radioactivo ao indivíduo em jejum, com determinação da percentagem fixada na tiroide, passados períodos determinados de tempo.

A dose a ser administrada é colocada num simulacro de pescoço, feito em parafina e o número de contagens obtido é tomado como sendo 100 %. A dose é depois ingerida pelo doente.

Passadas 2, 6, 24 e 48 horas procede-se à determinação da radioactividade presente no pescoço do examinado sendo o resultado expresso em função do valor originário.

Na grande maioria dos Centros, geralmente condicionados pelo grande afluxo de exames, procede-se unicamente à determinação do «Uptake» tiroideu às 24 horas.

Embora não sejam muitas as vantagens de maior número de determinações, casos há que passariam indagnosticados se se atendesse só à determinação executada passadas 24 horas sobre a administração da dose.

Estes casos são os do chamado «ângulo de fuga de Gilbert-Dreiffus» em que o máximo da fixação se acha situado antes das 24 horas, o que descreve situação de hipertiroidismo com certa gravidade. Nalguns deles, o valor às 24 horas é mais baixo do que os das 6 ou 2 horas embora mesmo assim superiores ao normal enquanto noutros, a descida é tão intensa que às 24 horas, valores da ordem dos 90% às 2 horas, passaram a 30 ou 40%.

Os valores obtidos na série normal do nosso laboratório foram de 6 a 24% às 2 horas; 11 a 36% às 6 horas; 21 a 48% às 24 horas e 22 a 57% às 48 horas.

Observa-se um aumento nestas cifras não só no hipertiroidismo mas também nos chamados bocios carenciais, glândulas ávidas e após terapêutica pelo I^{131} ou tiroidectomia de grau não muito acentuado.

Baixos valores de fixação ocorrem em situações de hipotiroidismo, algumas tiroidites e na maioria dos cancros da tiroide.

Além destes casos, na nefrose, após interrupção da terapêutica com hormonas tiroideias e na insuficiência cardíaca há aumento da fixação tiroideia do radiodo.

Como depressores da fixação podem actuar o ACTH; corticosteroides e derivados; androgenios, hormonas ou extractos tiroideus; tiocianato ou perclorato; iodo; antitiroideus; PAS, etc.

Deprimem ainda a fixação tiroideia por periodos de tempo variáveis, os contrastes usados em radiologia.

Apresentamos na figura 1, os traçados que se obtêm, em diversos estados clínicos, quando fazemos o gráfico da percentagem da dose fixada na tiroide, em função do tempo.

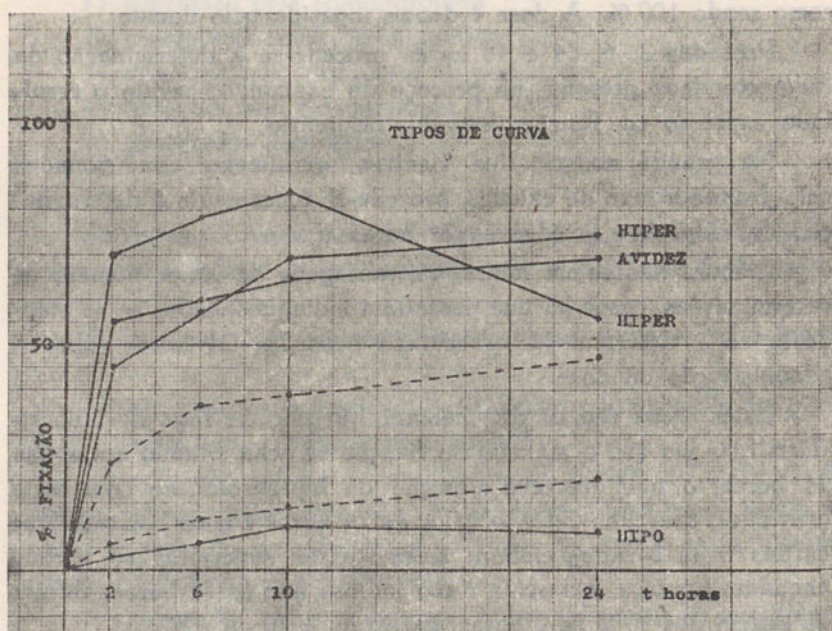


Fig. 1

2) Eliminação urinária do iodo radioactivo

Esta prova permite-nos avaliar indirectamente da fixação tiroideia pois o iodo que não é fixado na tiroide é eliminado pelo rim. Lembremos outras vias pouco importantes como, suor, leite, lágrimas, etc.

Tem como grande inconveniente requerer uma colaboração activa por parte do examinado o que nem sempre se consegue.

Por norma procede-se a uma colheita fraccionada de urina após se ter administrado o radioiodo.

Das 0 a 24 horas, na série de contróle do nosso laboratório, obtiveram-se valores situados entre 41 e 70 % da dose ingerida e nas 24 horas seguintes entre 0,5 e 6,8 %.

A prova apresenta bastante interesse principalmente nos casos de hipotiroidismo em que se notam valores bastante elevados nas duas amostras e com mais significância na fracção das 24 às 48 horas.

Outra situação em que este exame tem interesse especial é quando se suspeita da existência de metastases de carcinoma da tiroide.

Os valores da soma da percentagem fixada pela tiroide e da eliminada pela urina até às 24 horas só atinge entre 60 a 70 % do total pelo que se pode inferir da existência de fixação extra-tiroideia da parte restante.

Para se ter segurança nesta prova é conveniente controlar a creatinina urinária numa amostra da urina de 24 horas e repetir a dosagem aquando da prova pelo radioiodo.

Dada a quase infalível constância dos valores das 24 horas da creatinina urinária assim podemos ver se houve ou não recolha completa de urina.

3) Iodo 131 inorgânico plasmático

Este exame é feito usualmente passadas 24 horas sobre a administração da dose traçadora. Depois das 48 horas já praticamente todo o iodo circulante se encontra sobre a forma orgânica.

Exprime-se em percentagens da dose administrada e por litro de plasma e oscila nos indivíduos normais entre 0,050 e 0,500 % e por litro muito embora a média seja inferior a 0,300%.

Obtem-se pela subtracção da radioactividade ligada às proteínas da total existente no plasma.

Em indivíduos hipertiroideus os valores são mais baixos sendo maiores nos casos de hipofunção tiroideia.

A determinação da fixação tiroideia a 2 tempos determinados, do iodo inorgânico plasmático nesses mesmos tempos e da quanti-

dade do iodo eliminada pela urina durante esse intervalo de tempo são dados necessários para a determinação da «clearance» tiroideia.

4) Depuração tiroideia do iodo

Com base nos valores da fixação tiroideia, do teor sanguíneo do iodo sob a forma inorgânica e da eliminação urinária a dois tempos determinados torna-se possível calcular a depuração ou seja o volume de plasma que fica liberto de iodo, na unidade de tempo. Traduz pois o poder de concentração do iodo que a tiroide possui.

O valor normal oscilaria entre 0,5 e 3,5 litros por hora existindo um aumento extraordinário nos casos de hipertiroidismo que pode chegar até 50 litros por hora e é em média superior a 5 litros por hora. Uma subida menos pronunciada é o usual no bocio simples, com cerca de 5 litros e observam-se valores bastante reduzidos no mixedema, com 0,1 litros. Visscher aponta como podendo nalguns casos de hipertiroidismo atingir-se valores de 60 litros.

No quadro n.º 1 podem ver-se os valores normais das diversas provas deste primeiro grupo bem como o sentido dos desvios que são de esperar no hiper e no hipotiroidismo.

QUADRO N.º 1

TIPO DE PROVA		ESCALA DE VALORES NORMAIS	DESVIO HIPER	DESVIO HIPO
Fixação tiroideia	2 horas	6 a 24 % da dose	>	<
	6 horas	11 a 36 % da dose	>	<
	24 horas	21 a 48 % da dose	>	<
	48 horas	22 a 57 % da dose	>	<
Eliminação urinária	0 a 24 h.	41 a 70 % da dose	<	>
	24 a 48 h.	0,5 a 6,8 % da dose	<	>
Iodo inorgânico	24 horas	0,050 a 0,500%/litro	<	>
Depuração plasmática		0,5 a 3,5 litros/hora	>	<

B) Fase Orgânica

Os exames deste grupo visam a pôr em realce o iodo hormonal formado pela tiroide.

1) P. B. I. e B. E. I.

A determinação do iodo proteico efectuada por métodos químicos constitui talvez o melhor processo de avaliarmos da hormona tiroideia circulante. Trata-se dum dado cujo valor é relativamente constante, pouco dependente das variações da técnica e oscila, num indivíduo normal, entre 4 e 8 μ grs. %

As proteínas são precipitadas pelo sulfato de zinco ou pelo ácido tricloroacético, mineralizadas por incineração e lidas as quantidades pelo método colorimétrico.

Como cerca de 90% de iodo circulante o é na forma proteica admite-se que a subida do P. B. I. tenha por causa os factores que aumentem a síntese hormonal.

No entanto algumas situações extra-tiroideias são capazes de influenciarem estes valores.

Assim é que o excesso de iodo inorgânico derivado duma aplicação tópica de tintura de iodo, o uso dalgumas pomadas dentífricas, de produtos polivitaminados, de contrastes radiográficos iodados, de antidiarreicos, etc., provocam uma elevação dos valores do PBI enquanto a nefrose, doença hepática, ACTH e cortizona, mercuriais, androgénios, etc., provocam uma diminuição.

O BEI ou seja o iodo extraível do plasma pelo butanol é uma prova complementar do PBI cujo interesse não é demais realçar.

As hormonas tiroideias são todas extraíveis pelo butanol pelo que cerca de 80 % do iodo plasmático será removido por esta substância.

Vemos pois que em todos os casos em que a responsabilidade duma taxa elevada do PBI for derivada de compostos iodados inorgânicos, o BEI é capaz de esclarecer a situação.

Ficam por elucidar todos os intervenientes iodados orgânicos e aquelas situações de hipotiroidismo por segregação de compostos orgânicos inactivos em que existirá um aumento da fracção iodada não extraível pelo Butanol.

2)

a) PBI^{131} e Razão de Conversão

A determinação do PBI^{131} pode realizar-se 24, 48 ou 72 horas sobre a administração duma dose traçadora de iodo radioactivo. É a relação entre a quantidade de iodo ligado às proteínas por litro de plasma e a dose total que foi administrada. Traduz com certa precisão a elaboração hormonal, reflectindo a quantidade de hormona já formada com o iodo dado.

Nos individuos normais o valor é sempre inferior a 0,2%/l às 24 horas. Nos nossos casos oscilam entre 0,014 e 0,200 sendo a média inferior 0,100 %/litro.

Quase sempre valores superiores a 0,200 indicam uma elaboração hormonal aumentada e hipertiroidismo.

No hipotiroidismo observam-se quer valores muito baixos o que é mais comum, quer valores, da mesma ordem do que se encontra no hipertiroidismo.

A Razão de Conversão pode igualmente ser determinada às 24, 48 ou 72 horas ou mesmo às 6 horas.

É a relação entre a radioactividade ligada às proteínas e a total existente no plasma, em determinado momento.

Permite-nos pois, para esse tempo, termos uma ideia do grau de síntese hormonal e da velocidade de saída desta da glândula.

No nosso grupo de normais encontramos, às 24 horas, resultados entre 6 e 41 %.

Por via de regra, no hipotiroidismo os valores da razão de conversão são inferiores a 10 %. Há porém alguns casos em que quer esta quer as outras provas indicativas da síntese hormonal se encontram elevadas, com cifras da ordem das encontradas no hipertiroidismo, isto quando se libertam substâncias iodadas anormais.

No caso de hipertiroidismo a razão de conversão é quase sempre superior a 50 % às 24 horas. Exceptuam-se algumas situações em que o turnover hormonal é tão intenso que, às 24 horas, já os valores são inferiores àquele cifra.

Já encontramos na nossa casuística vários casos destes em que existia também, ângulo de fuga.

b) Relação Globulos/Plasma e provas Salivares

A relação globulos/plasma foi executada originariamente por White e teve grande expansão sobretudo em França. Estuda a relação entre a radioactividade existente nos glóbulos e a que se encontra no plasma. Admitia-se que, logo após a junção do iodeto ao plasma a relação seria de 0,6 e não de 1 (cedo encontramos porém valores superiores ao 0,6) e que não se daria a passagem do iodo hormonal para o interior dos globulos o que se provou também ser falso.

Os valores normais variam às 24 horas entre 0,19 e 0,63 no nosso grupo de contróle. No hipertiroidismo havia descida desta relação.

A relação globulos/plasma é muito pouco usada hoje em dia.

Quanto às provas em que se entrava com a radioactividade presente na saliva tiveram já a sua voga mas foram praticamente abandonadas por nada trazerem de novo.

3)

a) Incubação com Produtos Marcados

A incubação de tecido tiroideu, colhido por biópsia, com o iodo radioactivo permite fazer o diagnóstico dum tipo de hipotiroidismo cuja causa é uma incapacidade do tecido tiroideu para captar o iodo (tipo V da classificação clássica).

Utilizando as tirosinas marcadas, em vez do iodo radioactivo, pôde-se pôr em evidência o tipo II de hipotiroidismo por uma ausência de libertação de iodetos.

b) Incubação de globulos vermelhos

Esta prova consiste na incubação duma amostra de sangue do individuo a ser examinado com triiodotironina marcada com o iodo radioactivo e foi idealizada por Hamolsky e colaboradores.

Não faz uso de qualquer capacidade metabólica activa dos globulos vermelhos pois a passagem da triiodotironina para estes, reflecte indirectamente o grau de saturação das proteínas plasmáticas que transportam as hormonas tiroideias.

Tanto assim é que ultimamente se usam resinas trocadoras

de iões em lugar dos globulos vermelhos, como receptores da hormona em excesso.

A razão para o emprego da triiodotironina é apenas derivado da sua ligação às proteínas de transporte, ser menos intensa do que a da tiroxina e nunca haver deslocação desta dos seus lugares de transporte.

Os valores são expressos em percentagens do total da radioactividade marcada junta e, no individuo normal, variam entre 10 e 17 %.

A prova como aliás muitas outras, sofre alterações em diversos estados independentes da função tiroideia como seja um aumento dos seus valores em casos de aplicação de anticoagulantes como o dicumaroido e heparina, insuficiência pulmonar ou doença hepática graves, síndrome nefrótico, etc. e diminuição nos casos de emprego de propiltiuracilo ou iodo (no hipertiroidismo), do uso de estrogéneos e na gravidez.

4)

a) Cromatografia em papel

Este processo de estudo tem muito interesse em várias situações da patologia tiroideia sobretudo para esclarecimento perfeito de alguns tipos de hipotiroidismo.

Assim é que se usa a cromatografia para análise dos produtos marcados que se eliminam pela urina após a injeção endovenosa de $DI^{131}T$ e $MI^{131}T$, quando se pretende averiguar se existe um defeito na desiodação. Normalmente os enzimas existentes na tiroide e nos tecidos periféricos impedem o aparecimento destes compostos na urina, onde só existem iodetos.

A cromatografia do plasma pode ter interesse para avaliar dum possível hipotiroidismo por anomalia da condensação das iodotirosinas. Não se encontram praticamente, quer a triiodotironina quer a tiroxina (tipo III da classificação clássica dos hipotiroidismos).

Pode ainda servir para diagnosticar o tipo IV clássico de hipotiroidismo, mostrando a existência de substâncias hormonais iodadas anómalas.

No extracto tiroideu obtido pelo Butanol permite ainda este método avaliar da proporção da tiroxina e triiodotironina postas

em circulação após dose traçadora de iodo radioactivo. Técnica única de pôr em evidência a triiodotironina.

b) Cromatografia em coluna

Faz uso de resinas aniónicas e catiónicas, e foi posta em execução por Blanquet e Meynel em 1960.

Após passagem por uma resina de cada um dos tipos podem distinguir-se no plasma três fracções diferentes da radioactividade nele existente, após administração prévia de radioiodo.

A estas fracções se chamam de F1, F2 e F3.

A primeira fica retida na resina aniónica e estudos complementares permitiram identificá-la como sendo devida a iodo na forma de iodeto; a segunda que passava livremente pelas duas resinas, a aniónica e a catiónica parece consistir em produtos orgânicos iodados não hormonais; finalmente a terceira fica retida na resina catiónica, corresponde a hormona e é transportada pelas globulinas.

Numa série de indivíduos, examinados por este processo, os valores encontrados e expressos em percentagens da actividade total plasmática, existente 24 horas depois da dose de iodo radioactivo, foram de 60, 12 e 28% para F1, F2 e F3 respectivamente, em indivíduos normais.

Nos doentes com hipertiroidismo encontram-se cifras médias de 28, 14 e 54 % enquanto que nos casos da hipofunção glandular se notam 84, 6 e 10%.

5)

a) Tiroxina

Consiste na injeção endovenosa da tiroxina marcada e observar-se o decréscimo da radioactividade de amostras de sangue recolhidas nos dias seguintes.

Além do conhecimento da meia vida biológica da hormona que normalmente oscila entre 6 a 7 dias, fica-se sabendo também a velocidade de renovamento do iodo hormonal circulante.

Esta última, no indivíduo normal, é de cerca de 10 % por dia.

No hipertiroideu assiste-se a um encurtamento na meia vida biológica e a uma subida na taxa de renovação diária.

O hipotiroidismo é caracterizado por desvios no sentido inverso.

b) Período efectivo

Entende-se por período efectivo o tempo necessário para que a actividade máxima existente na glândula tiroide se reduza a metade.

Usualmente, servimo-nos como base, da determinação feita passadas 24 horas sobre o emprego da dose traçadora.

Consiste no cálculo das percentagens de iodo radioactivo presentes na glândula em dias sucessivos, ou seja, equivale a prolongar a curva de fixação tiroideia por mais 5 a 6 dias.

Traduz, com bastante aproximação, a velocidade de síntese e libertação hormonal da tiroide, pelo decréscimo da actividade nela presente.

Normalmente os valores andam à volta de 8 dias, havendo um decréscimo nesse tempo em casos de hipertiroidismo.

Este exame permite-nos quase sempre fazer uma distinção entre as hiperfixações do iodo por avidéz e as características da tireotoxicose.

Tem também interesse para o cálculo da dose, quando se pretende realizar terapêuticas pelo iodo radioactivo.

Como desvantagem existe o facto de requerer a presença do examinando uma série de dias seguidos no Laboratório, razão porque muitas vezes se prefere, para o esclarecimento acima apontado, a prova de supressão pela triiodotironina.

Na figura que a seguir apresentamos pode ver-se o registo gráfico em papel semi-logarítmico da percentagem do iodo radioactivo fixada pela tiroide em função do tempo, num individuo normal e noutro com hipertiroidismo.

Se realizarmos um registo das percentagens da tiroxina marcada, existentes no sangue, passados períodos de tempo vários, obteremos um traçado idêntico ao do apresentado em primeiro lugar com o mesmo encurtamento em caso de hipertiroidismo.

6) Estudos Imunológicos — por irem ser tratados detalhadamente no capítulo das tiroidites, dispensamo-nos de os rever aqui.

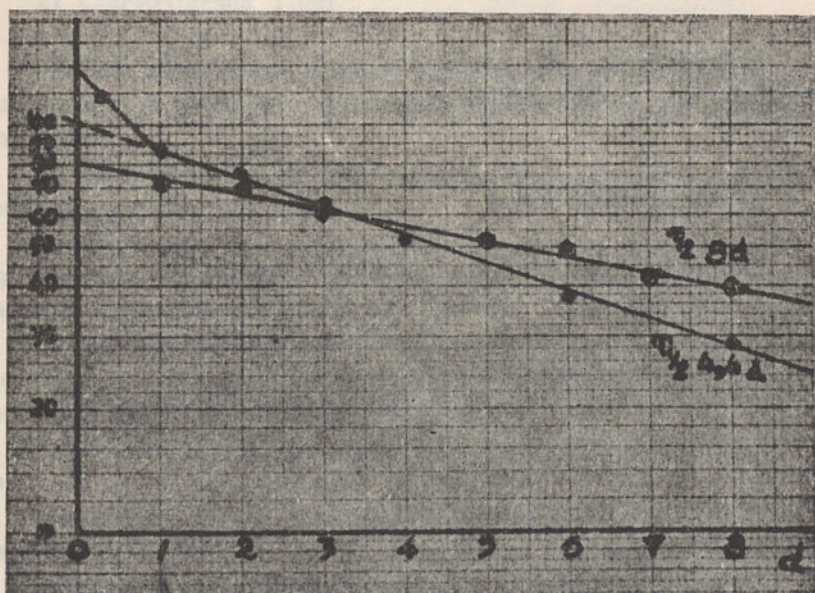


Fig. 2

Resumidamente, podemos observar no quadro n.º 2 os valores considerados como normais para as provas de que temos vindo a tratar e o desvio que é de esperar em situações traduzidas por hiper e hipofunção da tiroide.

QUADRO N.º 2

TIPO DE PROVA	ESCALA DE VALORES NORMAIS	DESVIO HIPER	DESVIO HIPO
P B I	4 a 8 microg./100 ml	>	<
B E I	6 a 8 microgr./100 ml	>	<
Provas P B I+24 h	0,014 a 0,200%	>	<
Hormonas R C-24 h	6,0 a 41,0 %	>	<
Relação GI/PI-24 h	0,190 a 0,630	<	>
UPTAKE - T 3	10 a 17% da dose	>	<
Separção × 1	60%	<	>
× 2	12%	>	<
Resinas × 3	28%	>	<
Periodo efectivo	F+8 dias	<	>
Meia vida Tiroxina	6 a 7 dias	<	>

C) Fase Periférica

Indirectamente são apreciados aqui o efeito das hormonas tiroideias nos tecidos periféricos.

1) Metabolismo Basal

Define-se como sendo a quantidade de calorías libertadas, por hora e por metro quadrado de superfície corporal, por um indivíduo em repouso absoluto há pelo menos 12 horas e em condições de termostase, num ambiente de 16° C.

É uma medida indirecta da intensidade das oxidações celulares, o que está dependente directa e indirectamente das hormonas tiroideias existentes a nível dos tecidos.

A tiroide é responsável por cerca de 40 % do valor do metabolismo basal.

Esta determinação, além da obrigatoriedade dum repouso rigoroso e prolongado (difícil de obter em indivíduos nervosos) está dependente doutros estados extra-tiroideus.

Para obstar aos inconvenientes da excitação psíquica, sugeriu-se a execução deste exame estando o doente sob o efeito de narcóticos.

Esta solução enfermaria dalguns inconvenientes, como o deixar de ser prática para o doente e o desconhecer-se o exacto mecanismo de actuação da droga e uma tabela de valores normais.

Provocam aumento dos valores do Metabolismo Basal estados febris (elevação de 12% por grau de temperatura acima do normal), hipertensão arterial (valores maiores que 20), insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, endocrinopatias como o síndrome de Cushing e diabetes, transtornos sanguíneos como anemia, poliglobulia e leucemia e a ainda a gravidez e menstruação.

Em casos de subalimentação ou obesidade, em doenças endócrinas como a doença de Addison e síndrome adiposo-genital, na anorexia mental e na nefrose lipóide observa-se uma diminuição.

Os valores da taxa do Metabolismo Basal oscilam, no indivíduo normal, entre — 10 e + 15%.

Esta prova, cujo interesse na criança é diminuto (dificuldade em se obter repouso completo), tem particular importância no controle do hipertiroidismo tratado.

2) Colesterolémia Total

Traduz, também indirectamente, a actividade tiroidea pelo que se refere à utilização periférica das hormonas, no metabolismo dos lípidos.

A sua inespecificidade, por variações noutros estados patológicos, foi prontamente notada.

A arteriosclerose, nefrose, diabetes, icterícia por retenção, hiperlipidémia essencial e gravidez acompanham-se de valores elevados do colesterol.

A acromegalia, insuficiência cardíaca, estados febris, anorexia mental, icterícia parenquimatosa, anemia, poliglobulia e spru vem com baixa daqueles valores.

Consideram-se como normais, os resultados compreendidos entre 1,40 e 2,20 grs/litro.

Consoante o estado funcional da tiroide, haverá uma descida da taxa sanguínea deste lípideo em casos de hiperfunção tiroidea e aumento nos casos de secreção hormonal diminuída.

A diminuição da taxa sanguínea do colesterol no hipertiroidismo não está relacionada com uma síntese deficiente, mas sim com uma eliminação mais rápida do colesterol sintetizado, o qual é elaborado até, com maior intensidade.

O exame tem mais interesse para o diagnóstico de hipotiroidismo e principalmente para controle da eficácia da terapeutica instituída.

3) Reflexo Aquileano

É uma das provas mais recentes deste grupo de exames.

Corresponde ao registo gráfico e medida dos tempos de contracção e descontração reflexa do tricípete sural por percussão do tendão de Aquiles.

Os valores normais oscilam entre 260 e 360 milisegundos, havendo uma redução deste tempo no hipertiroidismo e aumento (por infiltração mixedematosa da fibra muscular), nos casos de hipofunção glandular.

Os salicilatos, cortizona e ACTH actuam provocando uma redução no tempo de contração. O perclorato e derivados da tiureia tem efeito oposto.

À semelhança do que fizemos para os outros dois grupos de provas, no QUADRO N.º 3 são apresentados os valores normais e os prováveis desvios desses valores na disfunção tiroideia.

QUADRO N.º 3

TIPO DE PROVA	ESCALA DE VALORES NORMAIS	DESVIO HIPER	DESVIO HIPO
Metabolismo Basal	- 10 a + 15	>	<
Colesterolemia	1,4 a 2,5 gr/l	<	>
Reflexo de Aquiliano	260 a 360 Ms	<	>

D) Grupo Extra

A intenção dos exames deste grupo é, como dissemos, variável fixação tiroideia do iodo.

1. Prova de supressão pela triiodotironina

Esta prova também chamada prova de frenação ou de Werner tem interesse para fazermos a distinção entre uma glândula ávida e uma hiperactiva.

Em ambas as situações o «uptake» do iodo é elevado.

A prova consiste na administração de 75 μ gr. de triiodotironina por dia, durante 8 dias e repetição do teste da captação tiroideia do radioiodo.

No hipertiroidismo basedowiano a regulação hormonal por mecanismo de «feed back» acha-se perturbada e assim o freio de secreção da tireostimulina, que consistirá num teor elevado circulante de hormona tiroideia, é inoperante. Como tal a TSH continua a ser segregada e a captação tiroideia do iodo persiste aumentada em função do normal.

Numa glandula ávida ou normal a captação do iodo radioactivo após triiodotironina sofre uma apreciável redução, mais do

que 60% do valor anterior e diz-se que a prova deu resultado positivo.

Não há qualquer razão preferível para uso da T^3 a não ser a rapidez com que se observa e termina o seu efeito quando comparada com a tiroxina ou os extractos tiroideus.

Na figura N.º 3 pode observar-se o efeito da T^3 na captação tiroideia do iodo radioactivo, num resultado considerado como positivo.

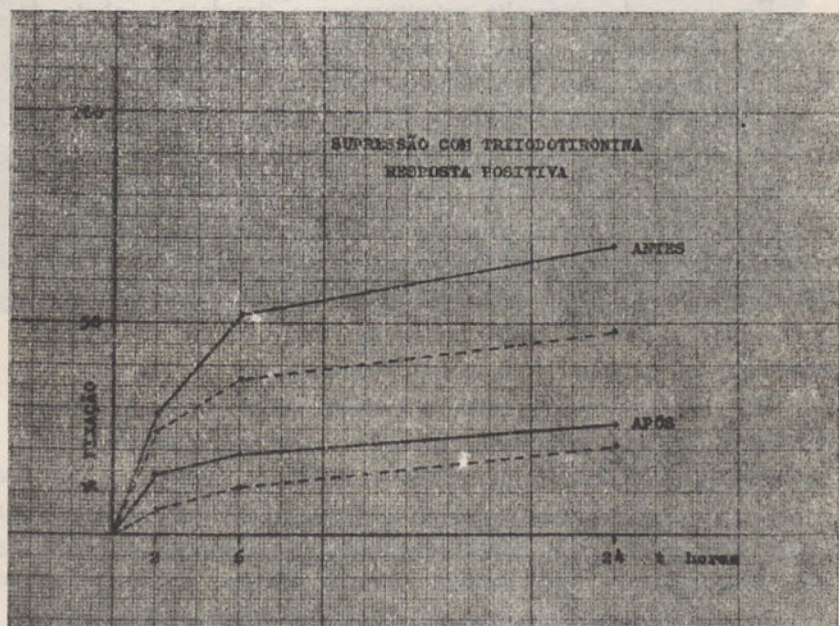


Fig. 3

2. Prova de Estimulação pela TSH

Esta prova foi realizada pela primeira vez por Querido e Stanbury ao admitirem que a resposta da tiroide ao estímulo hipofisário permitiria distinguir dois tipos de hipofunção, uma primitivamente glandular e outra secundária a uma insuficiência ante-hipofisária.

O exame consiste na administração, durante um período de tempo variável, duma dose também variável de tireostimulina (em

regra 10 USP diárias durante 3 dias) e novo estudo de captação tiroideia do iodo radioactivo, imediatamente a seguir.

Quando o doente com baixa fixação do radioiodo (afastadas todas as possíveis causas de saturação) após TSH, apresentar valores situados já na escala daqueles considerados como normais ou pelo menos superiores aos iniciais 1,5 vezes, podemos dizer que se trata duma situação de insuficiência ante-hipofisária. A tiroide não fixava por falta de estímulo e uma vez fornecido este a situação normalizou-se.

Em casos de anomalia primitivamente tiroideia o efeito da tireostimulina é nulo, pois a falta não reside na ausência do estímulo. Logo, nesse caso, não há alteração nos valores do «uptake».

Cedo se verificou porém que, mesmo em hipotiroidismos secundários (hipofisários) de longa duração, deixa de existir a subida característica, após TSH.

A prova de Querido permitiu ainda a caracterização de certos estados chamados de «low reserve» em que uma glandula, mercê de circunstâncias nem sempre elucidativas (mais frequentemente após ablação parcial, mas importante, cirúrgica ou radioactiva) apresenta um pequeno volume funcionante.

Há uma hiperfunção relativa embora muitas vezes os valores absolutos da hormona produzida sejam inferiores ou pelo menos no limite inferior do considerado normal.

A tireostimulina não aumenta a captação do iodo radioactivo nesse caso, sinal de que aquela tiroide se encontra funcionando a toda a potência.

A prova positiva tem esta característica gráfica. (Fig. 4)

3. Prova de Descarga pelo Tiocianato ou Perclorato

Esta prova serve para fazer o diagnóstico de um tipo de hipotiroidismo congénito, cuja anomalia reside na ausência de oxidação do iodeto, o qual se acumula na tiroide dando valores elevados de fixação tiroideia de radioiodo.

Enquanto num indivíduo normal, passados 2 minutos após a entrada do iodeto na glandula este já não sai de lá pela acção dos produtos citados, nestes casos de hipotiroidismo, por efeito de massa, o ião SNC ou CLO₄ desloca o I que é posto em circulação.

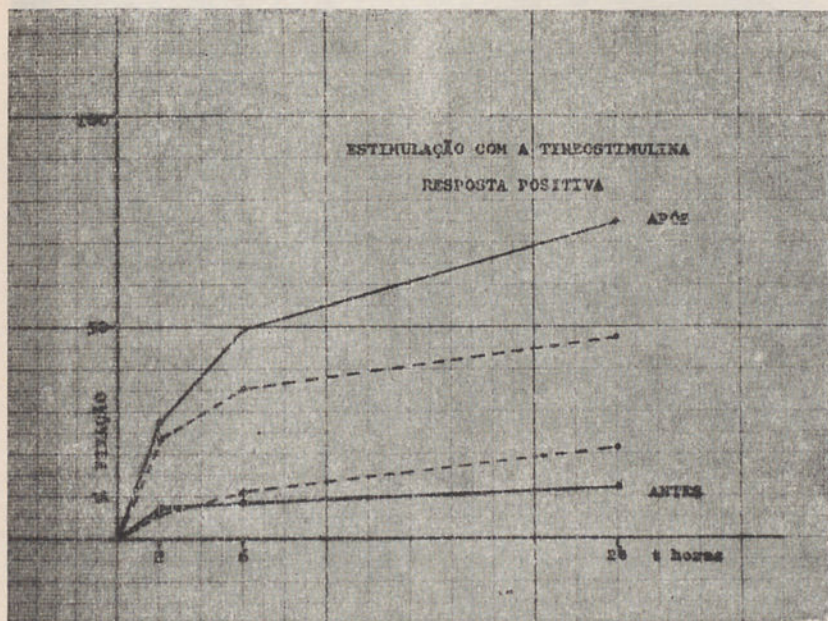


Fig. 4

Duas horas após a injeção duma dose traçadora de I^{131} avalia-se a actividade presente na glândula e administra-se quer 100 miligramas de tiocinato de potássio endovenosamente, quer 1 gr. «per os» de perclorato de potássio e repete-se a determinação da captação tiroideia passadas 1 a 1,5 horas. (Fig. 5)

Considera-se a prova como sendo positiva se a tiroide tiver perdido, nesse tempo, entre 10 a 30% do iodo lá fixado.

No normal não há qualquer alteração do «uptake».

Esta anomalia incluiu a maior parte dos bóciós familiares com surdez congénita (Síndrome de Pendred).

4. Teste pelo Neomercazole

Este exame tem em vista avaliar as reservas hipofisárias de TSH e deve-se a Studer e Wiss.

Baseia-se no efeito que um antitiroideu de síntese, o Neomercazole terá sobre a fixação tiroideia do iodo radioactivo.

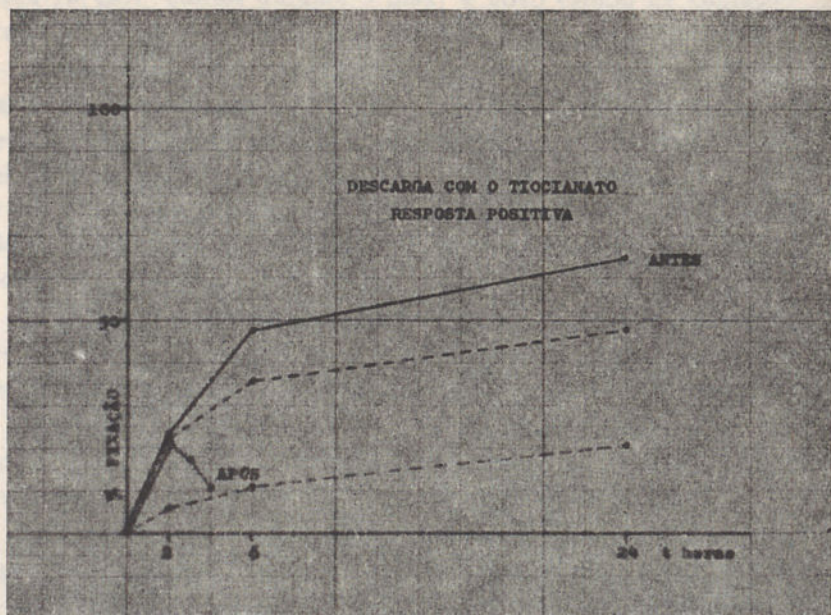


Fig. 5

Com a sua administração há um bloqueio da hormogênese, o que determina uma descida da tiroxina circulante e consequente incremento na produção da tireostimulina. Uma vez findo o bloqueio, a fixação do iodo na tiroide estará dependente do teor da TSH circulante.

A marcha do exame consta dum primeiro estudo da captação do I^{131} , da administração diária de 60 mgrs. de NEOMERCATOLE durante 5 dias e um novo exame da fixação passadas 36 horas sobre a suspensão da droga.

Enquanto que num indivíduo normal se nota uma subida do «uptake» de mais de 12% e mais de 19%, 2 e 24 horas depois, no hipotiroidismo hipofisário há, pelo contrário, uma queda de 9 e 18% aos mesmos tempos.

A prova positiva neste caso é a demonstração de existência de reservas de TSH e é o que pretendemos evidenciar na figura seguinte, n.º 6.

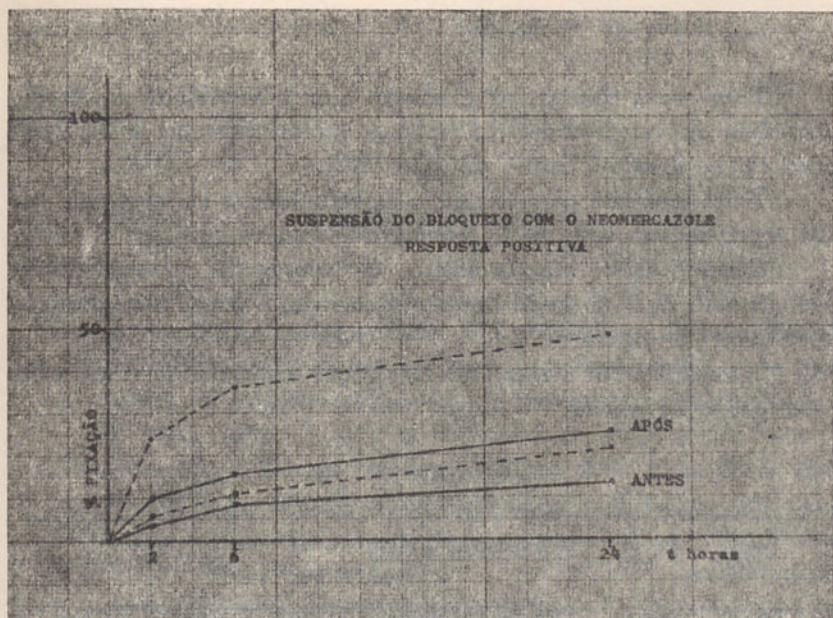


Fig 6

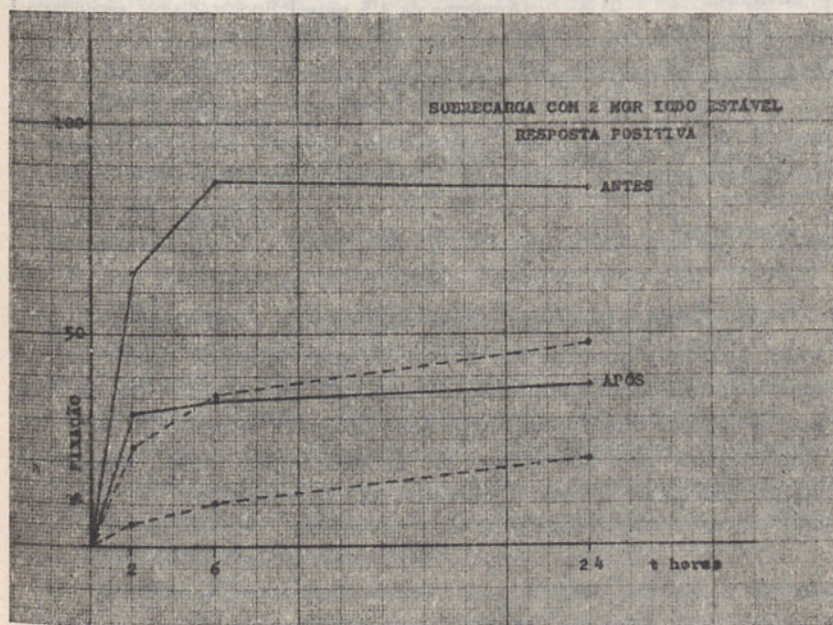


Fig. 7

5. Prova de Sobrecarga

Esta prova consiste na execução dum novo estudo de fixação tiroideia do iodo radioactivo em que, juntamente com a dose traçadora, se deram 2 mgrs. de iodo (IK).

Teria interesse para excluir o hipertiroidismo em casos em que se encontrassem valores de fixação muito elevados.

Quando existe hipertiroidismo os valores de captação devem baixar mais de 20% às 24 horas e diz-se que a prova tem resultado positivo. Ver figura n.º 7

No quadro N.º 4 recapitulamos o que acabamos de dizer sobre este grupo de provas.

QUADRO N.º 4

TIPO DE PROVA	PRODUTO	RESULTADO POSITIVO	INTERESSE
Supressão	T 3	Redução de 60%	Distinção entre avidez e Hipertiroidismo
Estimulação	T S	Aumento de 1,5 vezes	Hipotiroidismo secundário
Descarga	K S C N	Redução de 10%	Defeito de oxidação dos Iodetos
Bloqueio	NEOMER	Redução de 18%	Reservas da Hipófise em Tireostimulina
Sobrecarga	I K	Redução de 20%	Distinção entre avidez e Hipertiroidismo

Ao terminarmos esta visão panorâmica e infelizmente apresada, das mais importantes provas de que podemos dispor no momento actual para a exploração funcional da glandula tiroide, resta-nos esperar que a nossa exposição se tenha rodeado de suficiente clareza para que, nas lições que se vão seguir, o seu interesse e significado possam, com facilidade, ser apercebidos.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Alves, J. G. Rocha e Lima, J. J. Pedroso — A determinação do Metabolismo Basal, da taxa de colesterolémia e do teste pelo I^{131} , no estudo funcional da tiroide. — Coimbra Médica, 6, 1003, 1959.
- 2 — Alves, J. G. Rocha, Pedroso de Lima, J. J., Cruz D. B. Silva P. S., Pepe, M. G. — As aplicações tópicas do iodo como causa de saturação da glândula tiroide — «Gaz. Méd. Port.», XV, 1, 49, 1962.
- 3 — Alves, J. G. Rocha, Rodrigues Branco, J., Pedroso de Lima J. J. e Anastácio, T. R. — Hiperfixação do I-131 sem hipertiroidismo — «Coimbra Médica», 10, 819, 1963.
- 4 — Alves, J. G. Rocha, Rodrigues Branco, J., Pedroso de Lima, J. J. e Anastácio, T. R. — Diagnóstico das disfunções tiroideias (Tentativa de valorização das provas de radioiodémia às 6 horas. — «Coimbra Médica», 10, 829, 1963.
- 5 — Alves, J. G. Rocha, Anastácio, T. R. e Ruas, M. M. Almeida — Disgenesias tiroideias — Medicina Contemporânea — 84, 199, 1966.
- 6 — Anastácio, T. R. — Estudo funcional da tiroide — «Coimbra Médica», 13, 75, 1966.
7. — Blanquet P., Meyniel G. et Savöre J. C. — C. R. Acad. Sciences — Seance du 4 Janvier — 520, 217, 1960.
- 8 — Blanquet P., Meyniel G., Bernard — Griffiths C., Belin J. et Riollet — Résines échangeuses d'ions dans le diagnostic des affections thyroïdiennes — «J. Med. Bordeaux», 8, 983, 1961.
- 9 — Branco, J. Rodrigues — Condições a respeitar pelos doentes que pretendam submeter-se às provas de radioiodo — «Coimbra Médica», 6, 807, 1959.
- 10 — Branco, J. Rodrigues, Alves, J. G. Rocha, Lima, J. J. Pedroso, — Algumas considerações sobre as primeiras 300 provas do estudo funcional da glandula tiroide pelo I-131, realizadas

- no Laboratório de Radioisotopos da F. M. C. — «Coimbra Médica», 6, 807, 1959.
- 11 — Branco, J. Rodrigues, Cruz, D. B., Alves, J. G. Rocha, Silva, P., Serra e Lima, J. J. Pedroso, — Considerações acerca dos resultados de 8 horas de supressão pela triiodotironina — «Coimbra Médica», 8, 445, 1961.
- 12 — Branco, J. Rodrigues, — Eliminação do radioiodo pelo suor — «Coimbra Médica», 10, 839, 1963.
- 13 — Branco, J. Rodrigues, Alves, J. G. Rocha, e Silva P. S. — Fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica médica das afecções tiroideias. — «Coimbra Médica» 10, 767, 1963.
- 14 — Bricaire H., Joly J. — Les hyperthyroidies sans tachycardie — «Press. Méd.», 11, 557, 1965.
- 15 — Bricaire H., Joly J. Mathieu de Fossey B., Coursajet J. et Baillet J. — Exploration du coup'e hypophyse-thyroidien à l'aide d'un dérivé de l'imidazol — «Press. Méd.», 43, 2505, 1964.
- 16 — Bricaire H. et Mathieu de Fossey B., — L'endocrinologie en 1962 — Rev. Prat., 12, 1387, 1963.
- 17 — Burch P. R. and Rowell N. R. — Autoimmunity — «The Lancet», 7306, 507, 1963.
- 18 — Clark F. — Resin uptake of I-131 Triiodothyronine — «The Lancet», 7300, 167, 1963.
- 19 — Clark F. and Horn D. B. — Assesment of thyroid function by the combined use of the serum protein-bound iodine and resin uptake of I-131 triiodothyronine — «The J. of Clin. Endoc. and Met». 25, 39, 1965.
- 20 — Clode, W., Mendes, M. C. S., Silva, A. H. M. — A eliminação do Iodo radioactivo (I-131) pelo leite humano. A Medicina Contemporânea, 79, 4, 1961.
- 20 — Collaço, F. T. Magalhães — Conceitos actuais sobre doenças da tiroide. Tese de doutoramento. — Lisboa 1965.
- 22 — Costa, Charneco da, — Valor clínico do iodo proteico — O Médico, 697, 68, 1963.
- 23 — Cruz, D. B., Rocha Alves J. G., Rodrigues Branco J., Pedroso de Lima J. J. e Silva, P. S. — A prova TSH no diagnóstico etiopatogénico do hipotiroidismo — «Coimbra Médica», 8 429, 1961.
- 24 — Duheille J. et col. — Immunopathologie thyroïdienne — «La France Méd.» 9, 515, 1964.

- 25 — Franca, E. Penna — Exploração funcional da fase orgânica do ciclo do iodo — Colóquio sobre a tiroide, Rio de Janeiro, 1961.
- 26 — Hjort T. and Thomsen Pedersen G. — Thyroid antibodies and «thyroglobulin» in the serum in pregnant and parturient women and in newborn infants — «The Lancet», 7250, 259, 1962.
- 27 — Lima, J. J. Pedroso, Branco, J. Rodrigues, Anastácio, T. R., Alves, J. G. Rocha e Mendes, J. Silva — PBI — seu interesse no estudo funcional da tiroide «Coimbra Médica», 12, 485, 1965.
- 28 — Lima, J. J. de Pedroso, Anastácio T. R. e Rocha Alves J. G. — Eliminação do I-131 pelas lágrimas — «Coimbra Médica», 12, 239, 1965.
- 29 — Linquette M. et May J. P. — Exploration fonctionnel des hyperthyroidies — «Rev. Prat», 19, 2345, 1963.
- 30 — Martin J. — Quelques possibilités du bilan fonctionnel thyroïdien. Développements actuels et applications pratiques — «La France Médicale», 9, 469, 1964.
- 31 — Means, James H. De Groot, Leslie e Stanbury, John B. The thyroid and its diseases — 3.^a Edição. Mcgraw — Hill Book — New York — 1963.
- 32 — Mikol C. et Paupe J. — Les maladies avec auto-anticorps, Donnés Cliniques et expérimentales — «Press. Méd», 42, 2453, 1964.
- 33 — Myant, W. B., Pochin, E. E., Goldie, E. A. G. — The plasma iodide clearance of the human thyroid — Clinical Science, 8, 109, 1949.
- 34 — Nava M., de Root, L. J. — Resin uptake of I-131 labelled triiodothyronine as a test of thyroid function — «The New Engl. J. of Med. 266, 25, 1307, 1962.
- 35 — Pitt-Rivers, R. — Advances in thyroid research — Pergamon Press, Oxford 1961.
- 36 — Pitt-Rivers, R. — The thyroid and its deseases — Pitman Publishing Co. Londres — 1963.
- 37 — Sanchez Martin, J. A. y Linarasoro, J. M. — Pruebas funcionales tiroideas. Su fundamento — «Rev. Clin Esp.» — 79, 235, 1960.
- 38 — Sapelier, J. — Le myxoedeme infantile — «La France Médicale», 9, 487, 1964.

- 39 — Soares Fortunato — O iodo radioactivo no estudo funcional da tiroide — «O Médico», 297, 75, 1965.
- 40 — Visscher, M., Beckers, C. — La fonction thyroïdienne — «J. Physiologie» 49, 443, 1957.
- 41 — Williams, Robert H. — Text book of Endocrinology — 3.^a Edição W. B. Saunders — Philadelphia — 1962.

HIPERTIROIDISMO

Tice dos Reis Anastácio

Por hipertiroidismo se designa um síndrome, presente em vários estados patológicos, tendo como característica comum a hiperfunção tiroideia, cujo grau condiciona os diversos aspectos clínicos. De origem primitivamente tiroideia ou secundária a um estímulo extraglandular a hiperfunção traduz-se pela produção exagerada de hormona.

O excesso de hormona circulante acarreta uma aceleração do metabolismo na maior parte dos tecidos, dando origem à condição mórbida designada por tirotoxicose.

Integrada no sistema diencefalo-hipófise-tiroide, o funcionamento desta glândula obedece a um comando dos centros hipotálamicos onde são percebidas as necessidades periféricas da hormona. Aqueles centros vão desencadear a secreção hipofisária de TSH que vai activar a tiroide no sentido da produção e libertação de tiroxina e triiodotironina. Um mecanismo de «feed-back» regula a secreção de TSH: se aumenta a concentração sanguínea da hormona tiroideia fica inibida a libertação de tiroestimulina; se baixa o nível plasmático de tiroxina, a hipófise é estimulada de modo a produzir uma maior quantidade de TSH.

Perturbada esta regulação automática de controle, estabelece-se uma afecção complexa que abarca todos os elementos do sistema neuro-endócrino, ligada quase sempre a uma hiperplasia difusa da tiroide, e cuja expressão clínica mais completa é representada pela entidade nosológica que Basedow descreveu de forma magistral.

Incluindo a doença de Basedow alterações de outros sectores além do tiroideo, nomeadamente nervosos e hormonais, compreende-se porque não devemos usar as duas expressões — doença de Basedow e hipertiroidismo — com o mesmo significado.

Ao lado desta forma de tirotoxicose individualiza-se uma outra, puramente tiroideia, em relação com uma hiperplasia nodular, de que Wilson e depois Plummer nos deram a descrição anátomo-clínica e que a cintigrafia permitiu afirmar sólidamente. Trata-se do *Adenoma Tóxico* onde os sinais diencéfalo-hipofisários, tão frequentes na forma anterior, não existem e até mesmo a tirotoxicose pode ser fruste.

Um outro tipo de hipertiroidismos de importância considerável é constituído pelos *Bócios Basedowificados* simples ou nodulares, surgindo com frequência em individuos idosos portadores de um bócio, após terapêutica iodada ou sem causa aparente, muitas vezes difíceis de diagnosticar.

Exporemos em seguida algumas considerações relativas à etiopatogenia e exploração funcional de cada uma das formas indicadas.

DOENÇA DE BASEDOW

Observada e descrita pela primeira vez por Parry e depois por Flajani e Graves, foi Basedow quem de modo inexcusável nos traçou o perfil sintomático, evidenciando a tríade já clássica constituída pela exoftalmia, o bócio e a taquicardia.

— Etiologia

A verdadeira causa da Doença de Basedow não é ainda hoje conhecida. Admite-se porém a existência de factores predisponentes que, criando um terreno favorável, se mostrariam no entanto impotentes para, por si só, originar um hipertiroidismo. Contam-se entre estes o sexo e a idade — a afecção aparece com mais frequência na mulher que no homem numa proporção de 4-5/1 — em regra entre os 21 e os 50 anos, sendo rara nos jovens antes dos dez anos. A incidência familiar é notável. Uma predisposição nervosa foi também apontada como terreno favorável à eclosão da doença.

As emoções bruscas, os traumatismos psicológicos, excesso de trabalho, um acidente, doenças nervosas, etc. têm sido indicadas

como causas desencadeantes da afecção. Os episódios da vida genital (puberdade, gravidez, menopausa) têm frequentemente um papel notável neste sentido.

Recentemente, De Gennes, Bricaire e Leprat indicaram as neoplasias diversas como elementos desencadeantes, pelo que aconselharam a realização de um exame geral cuidadoso em todos os casos que surpreendessem pelo aparecimento tardio de um Basedow.

— Patogenia

Referir-nos-emos apenas a algumas das aquisições recentes e às tentativas de esclarecimento da doença de Basedow à luz dos dados obtidos com o I^{131} e das dosagens hormonais.

Estudos realizados com o iodo radioactivo confirmaram o funcionamento acelerado da tiroide na maior parte dos casos de Basedow. Permitiram, com efeito, mostrar o aumento da «clearance» plasmática do iodo e, conseqüentemente, a presença na glândula de uma percentagem elevada da dose traçadora às 24 horas. As hormonas tiroideias marcadas aparecem rapidamente no sangue traduzidas por um PBI^{131} elevado.

A tiroxina ou a triiodotironina exógenas não suprimem a fixação do I^{131} pela tiroide o que levou Werner a acreditar no funcionamento autónomo da glândula nesta afecção.

Que a tiroide desempenha importante papel na doença é um facto que está hoje definitivamente assente. Todavia, a presença de exoftalmia e mixedema pré-tibial na doença de Graves provam a existência de algo mais que um hipertiroidismo, uma vez que estas lesões nunca aparecem na tirotoxicose pura. Admitiu-se uma origem hipofisária daqueles sintomas após ter sido possível reproduzir no macaco o aparecimento de exoftalmia e tirotoxicose pela injeção de tiroestimulina. A experiência porém nunca foi reproduzida no homem. A produção desta hormona pela ante-hipófise é regida pelo cortex cerebral e hipotálamo, possivelmente por intermédio de reacções químicas através da pós-hipófise. A TSH actua na tiroide provocando a hiperplasia das células glandulares e desencadeando a secreção de tiroxina. Aumenta também a capacidade de fixação do iodo pela tiroide. O «uptake» do I^{131} na doença de Basedow não é porém aumentada pela administração de TSH exógena.

A dosagem de TSH veio mostrar que apenas uma parte dos individuos com doença de Graves exibiam títulos elevados de tiro-

trofina. Valores muito díspares de concentrações hormonais têm sido referidos e até apontada por alguns uma baixa de secreção de TSH nesta afecção. Uma hipótese também ventilada foi a da metabolização mais rápida desta estimulina para explicar os casos com níveis baixos ou mesmo normais de TSH.

Ao lado de dados mais ou menos indicativos da intervenção da hipófise no mecanismo do Basedow têm surgido outros, um tanto contraditórios, referentes a casos de tirotoxicose após cirurgia receptiva da pituitária ou em estados de não funcionamento desta glândula e ainda a formação acelerada de tiroxina nas mesmas situações.

Dobyns e Steelman, em 1953, isolaram uma substância produtora da exoftalmia (EPS) a partir do factor estimulante tiroideo, tendo demonstrado existir uma boa correlação entre o grau da exoftalmia e os níveis séricos daquela substância. O EPS que se encontra em baixa concentração nos indivíduos normais, na exoftalmia crónica e após secção da haste pituitária, subiria na oftalmopatia evolutiva. Discute-se porém se o EPS está ou não associado à TSH e se este e outros factores estimulantes isolados posteriormente não constituirão apenas peptidos anormais, representando metabólitos da TSH.

Em 1956, Adams e Purves descobriram no soro de doentes de Basedow um princípio anormal estimulador da tiroide, de acção lenta, o «Long Acting Thyroid Stimulator» (LATS), diferente da TSH hipofisária e da encontrada no soro de mixedematosos. Este factor provoca, no animal de prova, uma estimulação duradoira equivalente à que seria obtida com uma baixa concentração de TSH mantida por muito tempo. O máximo de estimulação ocorre cerca de 14 horas após entrada no plasma e a sua metabolização é muito mais lenta que a da TSH. A meia vida plasmática foi avaliada em cerca de 7,5 horas. Foi identificada com uma 7 S Gama-globulina, pelo que os defensores da teoria imunitária a consideram um anticorpo.

A sua proveniência não parece ser hipofisária visto persistir no soro após hipofisectomia, o que levou mesmo a admitir uma acção tiroestimulante directa. Aumenta a capacidade de fixação do iodo e eleva o PBI como a TSH. Os efeitos histológicos sobre a tiroide são idênticos aos desta tiroestimulina. Para Adams, o factor em causa teria um efeito exoftalmiante e seria mesmo equivalente ao EPS.

Algum tempo depois os mesmos autores identificaram outra substância cujo máximo de estimulação ocorre às duas horas e a que chamaram «Short Acting Thyroid Stimulator» (SATS).

Parece ter alguma relação com o ACTH, que se encontra em concentração elevada na tirotoxicose e leva a uma subida do «uptake» do I^{131} 2 a 3 horas após a sua administração a indivíduos adrenalectomizados.

Os problemas levantados pela descoberta de todos estes princípios activadores têm sido muito mais numerosos e importantes do que os que têm solucionado, pois a patogenia continua obscura.

Para Means, De Groot e Stanbury o mecanismo da doença compreenderá possivelmente um traumatismo psicológico que, actuando num organismo predisposto hereditariamente, causará a libertação de factores estimulantes tiroideos de proveniência hipotalâmica e hipofisária. Estes factores estariam na origem da exoftalmia, do mixedema pré-tibial, da miopatia e até do próprio bócio. Todos os outros sintomas seriam dependentes do excesso de hormona tiroideia.

— Anatomia Patológica

A lesão essencial da tiroide é a hipertrofia e hiperplasia parenquimatosa. As vesículas pequenas são rodeadas por um epitélio cilíndrico contendo coloide com numerosos vacúolos de reabsorção. O citoplasma contém muitos grãos de secreção, testemunhando uma grande actividade glandular e o aparelho de Golgi está hipertrofiado. Também é característica a infiltração plasmática e linfocitária difusa ou sob a forma de centros linfóides germinativos.

Das alterações extratiroideas as mais importantes são as lesões orbitárias e as musculares. As primeiras consistem numa hiperplasia do tecido adiposo retrobolbar com deposição de mucopolissacáridos e infiltração linfocitária dos músculos oculares. As alterações musculares constam de atrofia degenerativa das fibras com infiltração gordurosa e perda da estriação, aparecimento de vacúolos e proliferação ou degenerescência nuclear. Nem todos os músculos estão igualmente envolvidos. Para Askanazy, o autor que mais se dedicou a este assunto, o músculo cardíaco e a língua não estariam envolvidos. Wright e Saphir referiram, no entanto, lesões degenerativas do miocárdio com focos de necrose, infiltrados de mononucleares e depósitos de mucopolissacáridos semelhantes aos encontrados nos tecidos orbitários.

—Evolução e Sintomatologia

O desenvolvimento da doença é quase sempre progressivo, instalando-se os sintomas gradualmente durante meses e anos, de modo que é difícil muitas vezes precisar a data do início. A forma fulminante da afecção, instalando-se em 2 a 5 dias, é uma raridade. Mais frequentemente encontra-se um traumatismo psíquico ou um período de ansiedade no despertar do desenvolvimento rápido da doença. Evolui por períodos de exacerbação e remissão e pode regredir espontaneamente. É uma doença de que se morre pouco.

Aparece desde o recém-nascido ao velho com o máximo de incidência entre os 21 e os 50 anos com preponderância nas mulheres.

Os sintomas subjectivos, em regra tardios, são pouco característicos: astenia progressiva, nervosismo, insónias, palpitações e calor.

Encontramos na doença de Basedow, sinais ligados directamente ao síndrome hipertiroideo e sinais de outros síndromes que, associados, lhe dão individualidade.

Os sinais mais característicos do síndrome tiroideo são o *emagrecimento* e a *taquicardia*.

Na evolução geral da doença a curva de peso é bem o reflexo da tirotoxicose, contrastando nitidamente com a conservação ou o exagero do apetite. Esta associação de aumento do apetite com perda de peso é muito sugestiva de tirotoxicose. Raras vezes o peso se mantém e nos casos de verdadeira bulimia pode mesmo subir.

A taquicardia, reflexo da acção das hormonas sobre o sistema vaso-simpático é quase constante e acompanhada de erectismo vascular com pulso amplo, reforço dos ruídos cardíacos, aumento da tensão diferencial e frémito da base do pescoço. Persiste no repouso e durante o sono. Sinais cardio-vasculares como a arritmia completa com fibrilhação auricular, extrassístoles e insuficiência cardíaca podem por vezes perturbar o curso do hipertiroidismo. Recordamos ainda que tanto a velocidade circulatória como o débito cardíaco estão aumentados.

Os outros sintomas específicos do síndrome tiroideo são a *hipersensibilidade* ou mesmo *intolerância ao calor* e a *olidipsia* que está quase sempre presente. A *miastenia* ou debilidade muscular, muito frequente, pode variar desde uma ligeira fatigabilidade à paralisia intensa da musculatura esquelética ou mesmo atrofia.

Na grave crise Basedowiana a miopatia tirotóxica pode confundir-se mesmo com a miastenia grave da qual se distingue pela inactividade da prostigmina frente à afecção. O transtorno bioquímico responsável por esta perturbação parece ser a falta de fosfocreatina e ATP da fibra muscular. Sotoyoshi e colaboradores apontam as perturbações do metabolismo do K, Ca, e Mg, induzidas pelas hormonas tiroideias, como as causas fundamentais das miopatias.

A *diarreia* é de valor considerável se existe, mas falta com frequência mesmo nas tirotoxicoses graves.

Outros sintomas de patogenia menos evidente, aos quais a tirotoxicose condiciona certos caracteres particulares são o *bócio*, os *sinais oculares*, o *tremor*, a *vivacidade da resposta muscular à estimulação tendinosa* e a *elevação da temperatura cutânea*.

O bócio é firme, elástico, em regra simétrico, por vezes com predomínio do lobo direito, frémito à palpação e sopro à auscultação directa. O seu volume é consequência directa da hipersecção de tiroestimulina. (Fig. n.º 1).

Os sinais oculares constituem, no facies, a nota mais indicativa da doença, dando-lhe uma expressão de inquietação e angústia. Podem variar independentemente do grau de tirotoxicose.



FIG. 1

Característicos do hipertiroidismo são o brilho do olhar e a retracção da pálpebra superior. Mas pode existir mesmo uma exoftalmia de predomínio unilateral por vezes acompanhada de edema palpebral e parésias de função.

A etiologia desta alteração vimos ser discutida. Hipersecreção de TSH? de EPS? ou LATS?

Ao edema palpebral pode estar associado o mixedema pré-tibial circunscrito, constituído por infiltração cutânea da face antero-externa das pernas.

O tremor é em regra generalizado, regular, de fraca amplitude e envolve também a língua.

A subida da temperatura cutânea é consequência directa do aumento do M. B. e associa-se em regra à hipersecreção sudoral mais nítida ao nível das mãos.

Quanto às alterações do comportamento diencefálico elas são representadas pelas *perturbações nervosas*, objectivadas na emotividade exagerada, irritabilidade e agitação própria destes indivíduos; a sensação de nó na garganta tem o mesmo significado.

A sede de ar, as palpitações, os acessos de taquicardia paroxística e as dores pré-cordiais são as manifestações mais comuns das *alterações cardiovasculares*.

As *perturbações vasomotoras* são de um modo geral percebidas subjectivamente sob a forma de baforadas de calor ou crises sudorais e objectivadas pelo eritema pré-tiroideo.

— Exploração funcional

A subida do M. B. confirma o acréscimo das combustões celulares e das despesas calóricas de base. O catabolismo vai interessar sobretudo as reservas proteicas, o glicogénio hepático e os lipídios musculares levando ao aumento de detritos azotados urinários, à tendência para a diabetes e à baixa do colesterol. Clinicamente, ao emagrecimento.

A medida do reflexo Aquiliano mostra existir em mais de 70 % dos casos um encurtamento, que é tanto mais acentuado quanto maior a gravidade da doença. O seu valor negativo é, no entanto, muito mais formal pois pode eliminar-se uma suspeita de diagnóstico se o tempo de semi-relaxamento é superior a 230 ms.

Os valores elevados do iodo proteico e da fracção extraível pelo butanol confirmam existir uma hiperhormonemia tiroidea.

A fixação do I^{131} está aumentada e ultrapassa 50% às 24 horas. A curva de fixação do I^{131} desenha-se, na sua forma mais representativa do hipertiroidismo, segundo um traçado angular, com um máximo nas primeiras 6 h., seguida de decréscimo rápido. Pode apresentar no entanto, após um máximo precoce, um «plateau» ligeiramente inclinado ou até um perfil normal. Portanto, uma medida única às 24 horas é insuficiente e não permite distinguir o hipertiroidismo da avidéz para o iodo.

A administração de 2 mg. de KI deprime consideravelmente a fixação do I^{131} em indivíduos tirotóxicos, enquanto que nos normais são necessários mais de 5 mg para obter idênticos resultados.

Mais exactos serão os cálculos da meia-vida efectiva que está encurtada ou da «clearance» tiroideia que se encontra elevada.

Todas estas técnicas não traduzem mais que o acréscimo do metabolismo intratiroideo.

Para apreciar a intensidade de libertação hormonal temos as medidas de radioactividade proteica do plasma ou PBI 131 , a Razão de Conversão e a relação G/P, todas com cifras superiores ao normal.

A electroforese, a cromotografia e o uso de resinas trocadoras de iões visam a identificação de tri e de tetraiodotironinas.

A medida das reservas hormonais extratiroideias e do seu renovamento e ainda a degradação diária de hormonas no hipertiroidismo poderá avaliar-se respectivamente pelas provas de transferência globular da triiodotironina e cálculo da semi-vida da tiroxina marcada, combinada com a dosagem do iodo estável.

A prova de frenação de Werner mostrando uma resposta negativa comprova-nos o diagnóstico de Basedow.

A cintigrafia dá-nos uma imagem de hiperplasia difusa da glândula, uniformemente impregnada e com fixação intensa do I^{131} . (Fig. n.º 2). Este aspecto não se modifica após a administração de hormona tiroideia.

Os processos de exploração funcional têm todo o interesse nos hipertiroidismos frustes, difíceis por vezes de distinguir dos bócios com manifestações neuróticas.

— Quadros clínicos

A doença pode apresentar vários quadros clínicos desde as formas com tirototoxicose e bócio sem exoftalmia, à oftalmopatia

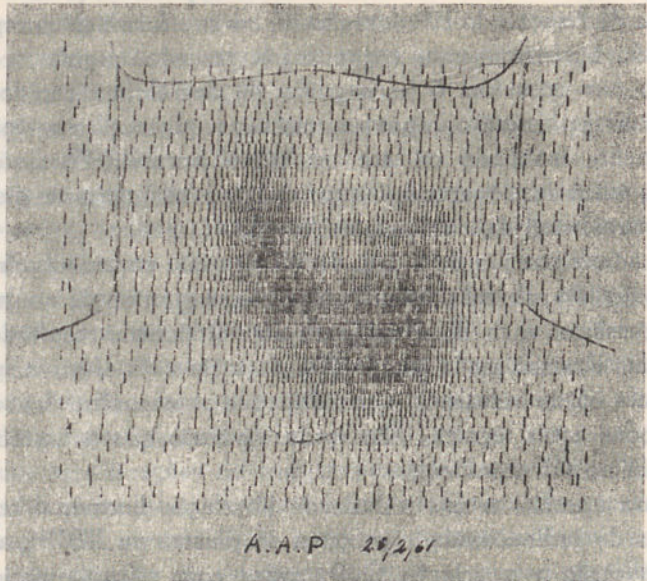


FIG. 2

sem bócio nem tirototoxicose. Todas estas situações representam uma única entidade e podem encontrar-se no mesmo doente em datas diferentes (De Groot).

— A doença de Basedow clássica realiza a forma mais completa de associação dos síndromes tirotóxico e neurovegetativo.

Vêm depois as formas com predomínio de um ou outro destes síndromes (Leporat).

— *Formas de predomínio diencefalo-hipofisárias*

Sabe-se que o hipotálamo pode agir directamente sobre a tiroide sem a intervenção da hipófise, por via simpática. Os sinais de hiperfunção tiroideia estão reduzidos ao mínimo ou não existem. As formas predominantes são :

— A exoftalmia maligna — onde a terapêutica se mostra quase sempre impotente.

— As formas psíquicas — nas quais verdadeiras psicoses e estados confusionais se desenvolvem concomitantemente com a doença de Basedow, sendo difícil de avaliar o grau de encadeamento das responsabilidades.

— As formas sem emagrecimento — mais frequentes em jovens que apresentam por vezes amenorreia ; o peso aumenta em regra inicialmente e só cai com terapêutica antitiroidea.

— *Formas de predomínio tiroideo*

São severos os sinais de hipertiroidismo contrastando com a moderação dos sinais diencéfalo-hipofisários.

— Formas com predomínio do bócio

— Formas sem bócio

E segundo a hierarquia dos sintomas :

— *Cardiotireoses* — são todas as complicações cardíacas do hipertiroidismo. Essencialmente é a fibrilhação auricular, sendo esta a que determina por sua vez os diferentes graus da afecção. Aparece num 1.º estágio a taquiarritmia paroxística intermitente ; em continuação a arritmia completa permanente sem coração grande, seguida de dilatação e depois, de insuficiência cardíaca.

Surgem em regra depois dos 50 anos.

Caracterizam-se pela resistência ao tratamento tonicardiaco habitual. O prognóstico, sempre severo, modificou-se nos últimos anos pela associação da terapêutica neutralizante da tirotoxicose ao tratamento cardíaco. O iodo radioactivo parece ter dado uma boa contribuição neste campo.

— *Miopatias tioróticas*

— *Outras manifestações menos frequentes*

a) Edemas subcutâneos

b) Icterícia

c) Osteoporose

d) Manifestações reumatismais (artrite escápulo-humeral)

Formas associadas a outras doenças endócrinas : nomeadamente a diabetes, a doença de Addison, a ginecomastia e, mais raramente, a insuficiência antehipofisária e o feocromocitoma.

— Diagnóstico diferencial

Elimina-se facilmente a tirotoxicose terapêutica e o adenoma tóxico.

Maiores problemas criam o grande número de doentes portadores de um bócio (de causa diversa do hipertiroidismo) e neurose ligeira — ansiedade, fadiga, etc.. Na ausência de sintomas característicos do hipertiroidismo ou de sinais oftálmicos, um PBI normal é suficiente para afastar a hipótese.

Outro grande grupo formado por indivíduos que se queixam de palpitações, perda de peso, irritabilidade ou então taquicardia ou tremores, mas com mãos húmidas e frias cria por vezes embaraços ao médico. Podem mesmo apresentar uma fixação na zona de cavalgamento com o hiper. A positividade do teste de Werner permitirá afastar definitivamente a hipótese do Basedow.

Certas manifestações cardíacas em indivíduos idosos apresentando uma insuficiência cardíaca, taquiarritmia ou taquicardia paroxística devem levar-nos a considerar sempre a possibilidade de tirotoxicose. Recordar que o bócio e a exoftalmia podem faltar no quadro de doença. Procurar então, se possível, outros estigmas clínicos ou funcionais, próprios da afecção.

— Complicações

No decurso das formas graves de Basedow e no pós-operatório de uma afecção tiroideia pode surgir uma situação séria, a chamada *crise aguda Basedowiana*. O doente apresenta-se com grande agitação, insónia, vômitos, diarreia e hipertermia. A tiroide em regra aumenta de volume ao mesmo tempo que se exagera a exoftalmia e se instala uma adinamia intensa com tremor acentuado. Pode mesmo aparecer caquexia que precede a morte.

O uso de hormonas tiroideias no pré e pós-operatório diminui a frequência destes achados na cirurgia.

A situação continua a ser temível apesar dos enormes recursos terapêuticos de que dispomos.

Outras complicações a temer são o edema pré-tibial, que cria algumas vezes sérios problemas ao dermatologista, e a oftalmopatia.

As lesões oculares que podem variar desde a retracção da pálpebra superior, à oclusão incompleta das pálpebras durante o sono e ausência de sinergia entre os músculos frontal e elevador

da pálpebra superior, são resultantes, para De Groot, de uma hiperactividade simpática.

Dos fenómenos próprios da doença de Graves e causados por alterações patológicas específicas na órbita e seu conteúdo citaremos entre outras a impossibilidade de convergência, a limitação dos movimentos oculares, a diplopia, a injeção da córnea com ulceração, exoftalmia e diminuição da acuidade visual por lesão do nervo óptico.

ADENOMA TÓXICO

O adenoma tóxico é, como vimos, uma forma de hipertiroidismo dependente apenas da tiroide, sem alteração diencefálica. Em regra é um nódulo único, hiperactivo, cuja produção exagerada de hormona frena a secreção de TSH endógena, levando à inactividade o restante tecido tiroideo.

Apresentado pela primeira vez em 1911 por Plummer, segundo uma concepção anátomo-clínica, a sua autonomia foi depois discutida por carecer de comprovação, por ser ainda obscura a fisiopatologia tiroideia e por impossibilidade de diagnóstico diferencial com outras situações.

O advento da cintigrafia com I^{131} associada à realização das provas dinâmicas tiroideias, tornou possível a caracterização perfeita desta entidade nosológica, de características tão peculiares, que permitem distingui-la perfeitamente da doença de Basedow e dos bócius basedowificados. Mais ainda: graças ao emprego do I^{131} nós conhecemos hoje mais o adenoma bóxico que a doença de Basedow.

— Etiopatogenia

Definimos o adenoma tóxico com um nódulo hipersecretor e autónomo. Isto leva em primeiro lugar a uma frenação hipofisária, pelo aumento de hormona circulante e, clinicamente, a um quadro de tirotoxicose pura com ausência constante de exoftalmia, traduzindo a integridade do sistema diencefalo-hipofisário.

A autonomia da secreção tiroideia pode ser evidenciada pela prova de frenação com a triiodotironina que mostra não haver alteração da fixação do I^{131} pelo nódulo, após terapêutica hormonal.

Porque se torna autónomo o nódulo é assunto ainda não esclarecido.

A administração de TSH exógeno permite visualizar o restante tecido tiroideo, posto em repouso pelo hipersecreção hormonal do adenoma e que sob aquele estímulo retoma a própria função.

Discute-se bastante a natureza das hormonas segregadas pelo nódulo. Nas formas sem tireotoxicose admite-se a secreção de uma hormona que fosse mais frenadora hipofisária que hipermetabolizante. De Gennes atribui a um aumento selectivo da secreção de T_3 o quadro de tireotoxicose, enquanto outros autores admitem como mais provável a intervenção simultânea de T_3 e T_4 em proporções diferentes das habituais.

— Clínica e sintomatologia

O adenoma tóxico representa cerca de 15 % do total de hipertiroidismos. Esta cifra não inclui naturalmente os casos assintomáticos, sem qualquer expressão clínica. Como qualquer das outras formas é mais frequente nas mulheres, que compreendem 85 % dos casos diagnosticados. A idade de aparecimento situa-se entre os 40-50 anos. O intervalo livre que medeia entre o aparecimento do bócio e os sinais de tireotoxicose varia, em regra, de 8 a 14 anos, segundo a maior parte das estatísticas, de modo que a idade média de aparecimento é um pouco mais tardia que a do Basedow.

Os factores desencadeantes psico-afectivos encontram-se com menos frequência e sempre mais atenuados que no Basedow. Factores endócrinos, como a gravidez e a menopausa não têm aqui qualquer papel; o mesmo se passa com respeito à terapêutica pelo iodo. O factor hereditário aparece em 30-40 % dos casos, mas de um modo geral não descortinamos qualquer razão para o desencadeamento.

— Sintomatologia

O adenoma tóxico na sua forma completa exprime-se por sinais característicos dum síndrome hipertiroideo puro, sem exoftalmia, sendo notável pela precocidade e gravidade os *sinais cardiacos*. Estabelecendo-se muito lentamente após o aparecimento do bócio, não podemos esperar pelo quadro completo para estabelecer o diagnóstico.

Os sintomas da tirotoxicose podem estar mesmo ausentes — é o caso do doente que consulta porque tem um nódulo tiroideo isolado.

Outras vezes existe só uma polidipsia, termofobia ou emagrecimento.

Em todas, porém, a taquicardia é constante, salvo constituição bradicárdica ou existência de bloqueio aurículo-ventricular completo que torna impossível a taquicardia. É, no entanto, sempre moderada e com palpitações pouco frequentes. São de temer as complicações cardíacas, em particular a arritmia completa com ou sem insuficiência cardíaca, de aparecimento precoce e evolução severa. Muito contribui neste campo a idade avançada do doente que nos faz pensar no papel favorecedor da aterosomatose no aparecimento destas complicações. As perturbações nervosas e vasomotoras são, na maior parte das vezes, discretas.

A palpação da tiroide permite apreciar a presença de um nódulo, quase sempre único, situado indiferentemente na base de um dos lobos, ou mesmo no istmo, do tamanho aproximado de uma noz, bem limitado, móvel. A consistência é firme, sem sinais de hipervascularização e, de um modo geral, não compressivo. Não se palpa o resto da glândula. Se puncionarmos o nódulo é possível colher alguns centímetros cúbicos de um líquido citrino ou muito escuro. Raramente o adenoma é multinodular ou está em posição mediastínica, sendo despistado então pela radiografia.

Os *exames biológicos* que se realizam, permitem evidenciar somente uma possível hipersecreção tiroideia. O metabolismo basal (determinado sob Nembutal) poderá estar elevado e do mesmo modo o iodo proteico e a fixação do I^{131} . O colesterol é, em regra, baixo.

Isto, numa tirotoxicose clássica.

O que encontramos porém mais frequentemente é uma dissociação entre as diversas provas ou entre estas e a clínica. Assim, a normalidade do M. B. não exclui de modo algum um diagnóstico de A. T., o mesmo sucedendo com o PBI e a colesterolemia.

A curva de fixação do I^{131} pode desenhar um aspecto semelhante ao da doença de Basedow com ângulo de fuga após subida rápida e um máximo precoce. Ou então é absolutamente normal, não invalidando apesar de tudo o diagnóstico, o que mostra a relatividade do valor da prova quanto ao diagnóstico de certeza da afecção.

A relação G/P, a RC e o PBI¹³¹ podem com frequência indicar hipersecreção.

O diagnóstico de certeza é dado só pela cintigrafia que deverá ser sistematicamente realizada, conjuntamente com as provas dinâmicas. Só ela constitui a prova objectiva e irrefutável do diagnóstico. A imagem cintigráfica é característica: radioactividade concentrada numa zona arredondada ou ovalar, de contornos regulares e limites coincidindo com os percebidos pela palpação. Não se percebe o resto da glândula. (Fig. n.º 3).

A administração de 75 μg . diários de T₃ durante 8 dias não modifica o aspecto cintigráfico. O adenoma não é influenciável.

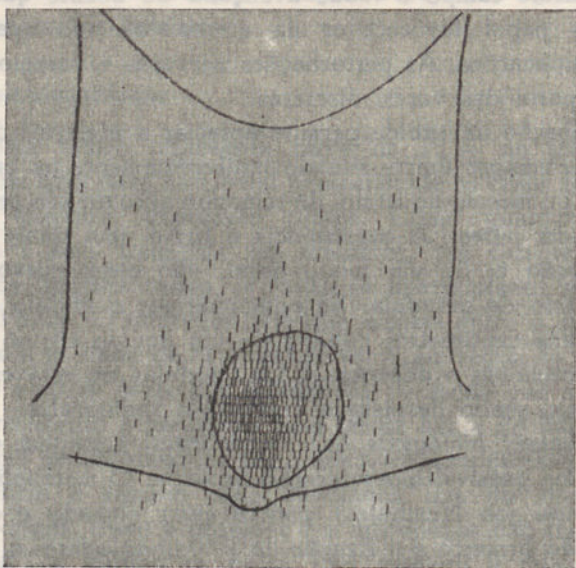


FIG. 3

Pelo contrário, a forma mais ou menos clássica da glândula surgirá no cintigrama efectuado após 10 U de TSH durante 3 dias, onde a zona hiperactiva do adenoma continuará a aparecer. (Fig. n.º 4).

O aspecto em borboleta da tiroide poderá observar-se igualmente após a enucleação cirúrgica do nódulo. (Fig. n.º 5).

A positividade deste teste dar-nos-á a garantia do diagnóstico.

Nem sempre as imagens são tão nítidas como a que mostrámos. Muitas vezes o nódulo é irregular, e sucede mesmo que a administração de TSH anterior ao primeiro exame mascara todo o aspecto. Usar neste caso a T₃ numa cura de frenação.

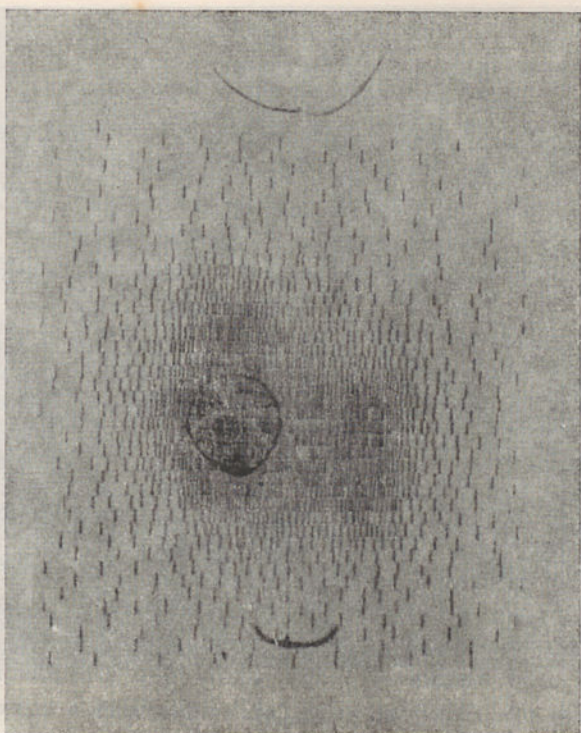


FIG. 4

Lembrar ainda que a imagem típica pode corresponder a um lobo tireoideo único ou a um nódulo de regeneração. O interrogatório cuidadoso e a prova de TSH esclarecerão completamente o problema.

O diagnóstico é relativamente fácil num quadro completo. As dificuldades surgirão naturalmente nas formas cardíacas isoladas e noutras formas monossintomáticas; às vezes nem sequer a palpação do pescoço nos trará indicações. À menor suspeita recorrer porém à cintigrafia.

O diagnóstico diferencial com o Basedow não é difícil; a confusão poderá surgir mais frequentemente com o bécio basedowificado e as formas quísticas do A. T.. No bécio basedowificado existe do mesmo modo um bécio que pode ser nodular, e a exoftalmia falta com frequência. Só o cintigrama poderá esclarecer o problema mostrando a existência, entre os nódulos, de tecido

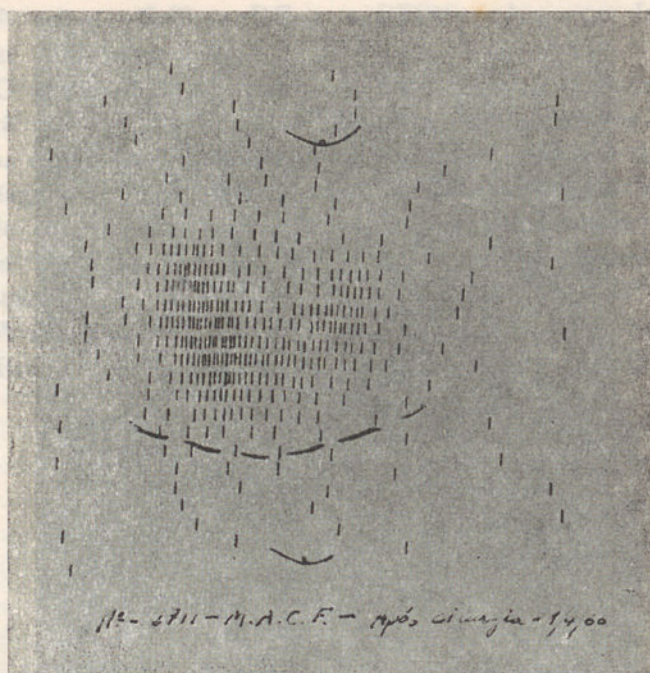


FIG. 5

hiperfixante no primeiro caso e uma zona central hipoactiva correspondente ao quisto, no segundo.

Esta última imagem põe-nos dúvidas quando a comparamos com as obtidas em cancros tiroideos em virtude da sugestão de benignidade oferecida pelos nódulos quentes.

Um problema diferente surge no chamado adenoma pré-tóxico e nalguns nódulos quentes já autonomizados (a T_3 só suprime apenas o tecido extranodular) mas não segregando ainda tiroxina suficiente para inibir o TSH, pelo que persiste funcionando o resto da glândula que é visível em cintigrafia.

Poderemos na verdade falar aqui de adenoma pré-tóxico ou compensado? De Gennes, por exemplo, não admite dúvidas. O adenoma é tóxico porque apaga o tecido tiroideo restante. Isto nunca sucede se a secreção tiroideia é ainda normal.

A questão que respeita a estes casos é mais de ordem terapêutica cuja orientação é sempre discutível.

BÓCIOS BASEDOWIFICADOS

É uma variedade de hipertiroidismo que se enxerta num bócio antigo, volumoso, difuso ou nodular por via de regra após um tratamento iodado intempestivo (iodobasedow), estabelecimento da menopausa ou mesmo sem causa aparente.

Os bócios multinodulares antigos desenvolvem com mais frequência um quadro de hipertiroidismo.

Quanto mais volumoso é o bócio maior a tendência para a evolução apontada. Nos bócios nodulares parece que o tempo faz desenvolver a função autónoma dos nódulos. Ocasionalmente é um único nódulo que se desenvolve produzindo um excesso de hormona tiroideia e comportando-se exactamente como o adenoma tóxico.

Outras vezes é o tecido internodular que se torna hiperplástico e hiperfuncionante.

O quadro clínico aproxima-se do de Basedow com factores de desencadeamento que vimos serem do mesmo tipo. Falta no entanto sempre a exoftalmia. Os sinais cardíacos são muito mais proeminentes que na doença de Graves talvez porque aparece normalmente pela primeira vez na 5.^a, 6.^a ou 7.^a décadas da vida.

A mutação tóxica acompanha-se por vezes de dores na região tiroideia e aumento de volume do bócio, excepto no iodobasedow onde, pelo contrário, o bócio parece diminuído de volume. A miastenia grave pode ser também sintoma proeminente, acompanhada de grande sensação de fadiga. A labilidade emocional é menos frequente nestes indivíduos mas outras vezes os sintomas psicógenos são confusos e misturam-se com os da menopausa.

O diagnóstico de tirotoxicose pode ser difícil de estabelecer nestes doentes. O PBI, elevado, não sobe a mais de 9 $\mu\text{g./L.}$ A fixação do I^{131} pode estar acima do normal ou na zona de cavalgamento com o hipertiroidismo. É útil para o diagnóstico a fixação de T_3 nos glóbulos vermelhos ou nas resinas. A administração de triiodotironina pode definir a hiperfunção autónoma do bócio nodular mas não deprime o «uptake» do I^{131} na glândula tirotóxica. Este teste far-se-á sob estreita vigilância pois a administração de T_3 , aumentando a hormona circulante, pode precipitar dificuldades cardíacas.

O cintograma mostrará uma irregularidade de distribuição do I^{131} (fig. n.º 6), o qual se fixará electivamente sobre os nódulos, ou tecido internodular, consoante a zona da glândula que sofreu a basedowificação.

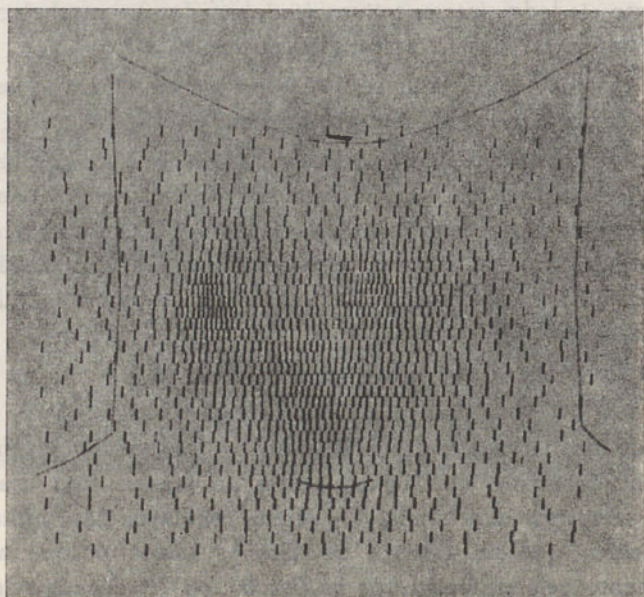


FIG. 6

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Albeaux Fernet M., et al. — «L'Adénome Toxique» — L'Année Endocrinologique», 6ème Année, pag. 11 — Masson et Cie, Éditeurs, Paris, 1964.
- 2 — Albeaux Fernet et al. — «Le controle hypothalamique de la fonction thyroïdienne» — L'Année Endocrinologique, 6ème Année, pag. 45, 1964.
- 3 — Astwood E. B. — «Management of thyroid disorders» — JAMA, 186, 585, 1963.
- 4 — Bastos J., Fortunato J., Campos Costa A., Macedo Pinto M. — «Nódulos hiperfuncionantes da tiroide» — O Médico, XXXII, n.º 572, 136, 1964.
- 5 — Bernheim R. — «Valeur de la mesure du reflexogramme achilléen dans les affections thyroïdiennes» — La vie Médicale, 47, 11, 1966.
- 6 — Bricaire H. et Joly J. — «Les hyperthyroïdies sans tachycardie» — Presse Médicale, 73, 557, 1965.
- 7 — Churchill — «Brain-thyroid Relation Ships» — Ciba Foundation Study Group — J. e A. Churchill, Ltd.^a, London, 1966.
- 8 — De Gennes — «Maladies des glandes Endocrines» — Editions Médicales, Flammarion, Paris, 1949.
- 9 — Grandonico F., Salvini L., Sassi R., Viola S., Masi R. — «La diagnosi et la terapi com ¹³¹I dell'adenoma tossico tiroideo» — Min. Nucl., Vol. 9, n.º 6, pag. 398, 1965.
- 10 — Guilleman P. — «Les antithyroïdiens de synthèse leurs applications thérapeutiques actuelles» — Revue du Practicien XV, 3970, 1965.
- 11 — Joly J. — Traitment des cardio-thyreoses — Coeur et Med. Int., 2, 325, 1963.
- 12 — Kissel C., Harteman P., Duc M. et Duc M. L. — «Le reflexogramme achilléen dans les dystyroïdies et dans les

- troubles du métabolisme électrolytique» — Presse Méd., 72, 2201, 1964.
- 13 — Laboratoires de L'Hépatol — «L'Adenome toxique» — Horizons Médicaux, Juin, n.º 103, 9, 1963.
- 14 — Makenzie, J. M. — «Pathogenesis of Graves Disease : Role of the Long-Acting Thyroid Stimulation» — J. Clin. Endocr., 25, 424, 1965.
- 15 — Magalhães Colaço F. T. — «Conceitos actuais sobre doenças da tiroide» (Contribuição para o estudo do bócio em Portugal) — Tese de Doutoramento, Lisboa, 1965.
- 16 — Masa Domingo C., Rey J. J. L. y Puente Dominguez L. — «Hipertiroidismo iódico» — Bol. Pat. Méd. 6, 35, 1966.
- 17 — Means J. H., De Groot L. J., Stanbury J. B. — «The Thyroid and its diseases», 3rd edition — Mc braw-Hill Book Company, Inc. New-York, 1963.
- 18 — Peixoto I. — «Patogenia da Síndrome de Basedow» — O Médico, 34, 122, 1965.
- 19 — Roche J. — «Les certains aspects actuelles de la biochimie des hormones thyroïdiennes» — Annales de la Faculté de Sciences de l'Université de Clermont III et IV, n.º 12-13, 47, 1965.
- 20 — Savoie J. C. — «Quand peut-on demander une exploration isotopique de la fonction thyroïdienne ? Servitudes et précaution» — Vie Médicale, pag. 7, Fev. 1966.
- 21 — «Tratamento del hipertiroidismo» — (Mesa Redonda de 9-11-1963) — Rev. Clin. Esp. 1, n.º 3, 182, 1964.
- 22 — Yaneva H., Lumbroso P. et Vallée G. — Confrontations anatomo-pathologiques thyroïdiennes — La Semaines des Hopitaux, n.º 28, 1705, 1962.
- 23 — Zara M. M. et Gali P. — «L'adenome toxique thyroïdien» — J. Med. Bord., 12, 1815, 1963.

HIPOTIREOIDISMO DO ADULTO

Por

M. Ramos Lopes *

HIPOTIREOIDISMO DO ADULTO

I — CONCEITO

Por hipotireoidismo entendemos, logicamente, todo o síndrome de hipofunção da glândula tireóide, seja primitivo ou secundário.

O quadro clínico que o caracteriza será diverso conforme a idade em que tal insuficiência glandular comece a produzir os seus efeitos.

Assim, os casos de hipotireoidismo congénito, neo-natal ou adquirido na primeira infância, quando severos, acompanham-se de tais anomalias do desenvolvimento psico-somático que recebem muitas vezes o nome de *cretinismo*, esporádico ou endémico, conforme as circunstâncias.

No adulto, a infiltração hidro-mucínica da pele e tecido celular subcutâneo, condicionando um edema de aspecto e consistência particulares, faz com que muitas vezes se fale em *mixedema*.

Todavia seria um erro generalizar estas designações, tanto mais que há crianças hipotireóides que não são cretinas e adultos hipotireóides sem mixedema.

Por isso a designação de hipotireoidismo, que nada arrisca em seu rigor conceitual, deve ser adoptada de preferência a qualquer outra.

* Prof. Extraordinário de Medicina Interna na Faculdade de Medicina de Coimbra.

Do *hipotireoidismo da criança*, encarregar-se-á o Dr. Luís Meneses de Almeida daqui a pouco e, por esse motivo, não nos ocuparemos dele.

Nós versaremos o tema do *hipotireoidismo do adulto*, ou seja e dos sindromas de hipofunção tiroideia surgidos depois da infância e da adolescência, isto é, após o completo desenvolvimento do individuo.

II — FREQUÊNCIA

É sobretudo na mulher (4 a 10 vezes mais frequente que no homem), e especialmente depois da menopausa que encontramos o maior número de casos.

Todavia a sua frequência não é grande, se bem que os casos frustes passem muitas vezes sem diagnóstico. Por outro lado, como diz AZÉRAD, certos atrasados mentais do tipo mongolóide, alguns pequenos obesos na época da puberdade ou anafadas damas super-alimentadas e inactivas, são falsamente etiquetados de hipotireoideus.

Seja como for, a frequência real do hipotireoidismo não é elevada, sobretudo quando se compara com a do hipertireoidismo.

III — FISIOPATOLOGIA

Em condições normais e para que a função tiroideia se realize correctamente é necessário que haja :

- 1) Integridade anatómica e funcional da glândula tireóide.
- 2) Normalidade dos estímulos secretórios dimanados da hipófise (T. S. H.).
- 3) Sensibilidade dos tecidos à acção da h. tiroideia.

Nestas condições, se a quantidade de iodo posta à disposição da glândula é bastante para as necessidades, tudo se passa

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1 — <i>Integridade anátomo-funcional da glândula tireóide</i>2 — <i>Normalidade dos estímulos secretórios (T. S. H).</i>3 — <i>Sensibilidade dos tecidos à acção da h. tiroideia</i> |
|--|

Quadro n.º 1 — BASES DA NORMOFUNÇÃO TIREOIDEIA

normalmente e a tireóide lança em circulação uma adequada quantidade de hormona tireoideia.

Se a quantidade de iodo é insuficiente ou mal aproveitada, por perturbação do mecanismo normal da hormonogénese, a quantidade de hormona tireoideia formada é insuficiente e, por um mecanismo de «feed-back» ou servo-regulador, a hipófise segrega quantidades acrescidas de T. S. H. que condicionam uma hiperplasia tireoideia. O bócio surge, mas a normo-função é conservada, produzindo a tireóide as quantidades necessárias de hormona.

Esta, circulando no sangue ligada às várias proteínas plasmáticas, penetra na célula e aí actua, ao que parece a nível das mitocôndrias celulares, possuindo :

a) Uma acção metabólica geral, estimulante dos processos oxidativos.

b) Uma acção morfogenética, promotora do crescimento e desenvolvimento dos vários órgãos.

Um desacerto nas quantidades de hormona produzida, para mais ou para menos, solicitará as funções do organismo em sentidos opostos.

Estamos interessados no déficit da função tireoideia e de nós ocuparemos. Quais as suas causas ?

IV — ETIOPATOGENIA

Recordámos, há instantes, as bases da normo-função tireoideia. Se falha algumas delas, surgirá o tipo de hipotireoidismo correspondente :

— Primário ou tiroideu ;

— Secundário ou hipotálamo-hipofisário ;

— Tissular ou síndrome de insuficiência metabólica de WATSON.

Examinemos cada uma destas situações.

1 — *Hipotireoidismo primário ou tiroideu*

2 — *Hipotireoidismo secundário ou hipofisário*

3 — *Hipotireoidismo tissular*

Consideremos o chamado *hipotireoidismo tissular ou síndrome de insuficiência metabólica de WATSON* (quadro 3). É caracterizado por sintomas vagos de hipotireoidismo, (como astenia, palidez, hipersensibilidade ao frio, perturbações menstruais), acompanhado de hipometabolismo basal, mas com normalidade da bioquímica hormonal e normal fixação do radioiodo. Todavia, há insensibilidade dos tecidos à tiroxina, com resposta normal à triiodotironina.

- 1 — *Sintomas vagos de hipotireoidismo, acompanhados de baixa do metabolismo basal*
- 2 — *Normalidade bioquímica: colesterol, iodo proteico, captação do radioiodo*
- 3 — *Ausência de resposta a doses elevadas de tireóide seca, com boa resposta à triiodotironina*

Quadro n.º 3 — SINDROMA DE INSUFICIENCIA METABÓLICA OU HIPOTIREOIDISMO TISSULAR

Diga-se, no entanto, que nem todos os AA estão de pleno acordo sobre a realidade deste síndrome de WATSON.

Se a tireóide é normal, normal a utilização periférica da tiroxina, mas falha a quantidade de hormona tireotropa necessária à estimulação tireoideia, temos o caso do *hipotireoidismo secundário ou hipotálamo-hipofisário*. (Q. 4). Tumores, traumatismos, lesões infecciosas, metabólicas ou criptogenéticas da região hipotálamo-hipofisária podem produzi-lo.

- 1 — *Tumor hipotálamo-hipofisário*
 - crânio-faringioma
 - adenoma cromófobo
 - angiomas, metastases, etc.
- 2 — *Traumatismo*
 - acidental
 - cirúrgico
- 3 — *Processo infeccioso, metabólico, criptogenético*

Quadro n.º 4 — CAUSAS DE HIPOTIREOIDISMO SECUNDÁRIO

Finalmente, temos o grande grupo dos *hipotireoidismos primitivos ou tireopáticos*.

Consideremos as várias possibilidades que o podem produzir :

- | | |
|--|---------------------|
| 1 — <i>Aplasia congénita</i> | |
| 2 — <i>Extirpação cirúrgica</i> | |
| 3 — <i>Destruição radioterapêutica</i> | } R. X.
Iodo 131 |
| 4 — <i>Atrofia post-tireoidítica ou tumoral.</i> | |
| 5 — <i>Atrofia idiopática</i> | |
| 6 — <i>Defeitos enzimáticos congénitos</i> | |
| 7 — <i>Carência de iodo ou interferência na sua incorporação (medicamentos, alimentos)</i> | |

Quadro n.º 5 — CAUSAS DE HIPO-TIREOIDISMO PRIMÁRIO

1.º — *Aplasia congénita*. Condiciona o hipotireoidismo infantil e, por isso, não nos ocuparemos dele.

2.º — *Extirpação cirúrgica*. Uma exérese tireoideia por cancro, doença de BASEDOW ou adenoma-tóxico, quando seja demasiado extensa, pode condicionar uma insuficiência tireoideia, maior ou menor. É este um caso de risco calculado.

Mas há casos de risco meramente accidental ou fortuito, como acontece quando o cirurgião extirpa uma formação sub-mentoniana anómala sem se dar conta de que é uma tireóide aberrante. Foi o que sucedeu num caso referido por VAGUE e colaboradores. Por isso nos parece de boa prática realizar um estudo cintigráfico de toda a formação anómala cervical que o cirurgião pense extrair e possa corresponder a uma tireóide aberrante.

3.º — *Destruição radioterapêutica do tecido tireoideu*. O uso dos Raios X ou do I_{131} no tratamento de hipertireoidismo frequentemente conduz à insuficiência tireoideia. Pode dizer-se que, neste caso, o hipotireoidismo espreita a acção do radioterapeuta.

Por maioria de razão isso sucede quando qualquer destas radiações é usada no tratamento do cancro tireoideu.

4.º — *Atrofia tumoral ou post-tireoidítica*. O tecido tireoideu pode ser destruído por um cancro da glândula. Em todo o caso, não é frequente que surja um mixedema porque a morte vem antes que o hipotireoidismo se produza.

Algumas tireoidites agudas não supurativas e as tireoidites crônicas de RIEDEL e de HASHIMOTO podem seguir-se de insuficiência glandular. Sobre esta fisiopatologia das tireoidites se pronunciará o Prof. Robalo Cordeiro pelo que aqui se tornam descabidas quaisquer considerações sobre a matéria.

5.º — *Atrofia idiopática*. Admite-se que esta atrofia idopática é, do mesmo modo que a tireoidite de HASHIMOTO, um processo imunopatológico auto-agressivo, uma vez que nestes enfermos com mixedema primário espontâneo, não bocioso, se encontraram anticorpos-tireoideus numa percentagem de cerca de 80%.

Para alguns AA a diferença entre estas duas situações residiria somente num facto. Enquanto na doença de HASHIMOTO, como resposta ao hipotireoidismo incipiente, se hiperplasiaria o tecido tireoideu restante, originando um bócio, no mixedema primário a auto-agressão não teria deixado tecido tireoideu suficiente para responder ao consecutivo aumento da hormona tireotropa.

6.º — *Defeitos enzimáticos congénitos*, traduzindo-se por um bócio hipofuncionante, com carácter familiar hereditário.

Alguns destes bócios só surgem na puberdade ou idade adulta, revelados por um acréscimo de necessidades hormonais ou por interferência medicamentosa.

Apreciamos no quadro 6 as várias etapas da hormonogénese.

- 1 — *Captação e armazenamento, pela tireóide, dos iodetos circulantes*
- 2 — *Oxidação dos iodetos em iodo elementar e fixação do iodo elementar sobre a tirosina, com formação de MIT e DIT*
- 3 — *Condensação das tirosinas, no interior da T. G., com formação das hormonas tireoideas :*
 - triiodotironina
 - tetraiodotironina (tiroxina)
- 4 — *Proteólise da T. G. :*
 - hormonas → circulação*
 - iodotirosina → glândula*
- 5 — *Desiodação das tirosinas, recuperando-se iodo para novo circuito da hormonogénese*

Quadro 6 — ÉTAPES DA HORMONOGENESE TIREOIDEA

O defeito enzimático pode localizar-se em qualquer das sucessivas «étapes», bloqueando a esse nível o curso normal da hormono-síntese. Foram reconhecidos quadros clínicos caracterizados por:

— Dificuldade na concentração do iodeto (muito raro).

— Defeito na oxidação do iodeto (frequente, constituindo o chamado tipo 1).

— Incapacidade de condensação das iodotirosinas (como na doença de PANDRED).

— Defeito na desiodação das iodotirosinas (tipo 2), que se perdem pelo rim, originando um déficit de iodo.

— Anomalias da proteólise da T.G. com libertação de proteínas ou polipeptidos anormais ou metabòlicamente inactivos.

7.º — *Carência de iodo.* A carência de iodo produz um bócio normo-tireoideu que se torna hipotireoideu quando começam as alterações degenerativas nodulares e a hiperplasia do estroma. É o caso do bócio endémico com hipotireoidismo.

8.º — *Interferência alimentar ou medicamentosa na hormono-síntese.* Certos alimentos como o nabo, o repolho e outras plantas do grupo das brássicas, bem como vários medicamentos (iodo, perclorato e tiocianato, tioderivados, sulfamidas, cobalto, etc....), podem interferir com a hormonogénese tireoideia. Quando utilizados com fins terapêuticos, estes medicamentos podem produzir um hipotireoidismo medicamentoso, se são empregados em doses inadequadas ou por tempo demasiado.

O iodo, cuja carência pode levar ao hipotireoidismo, pode quando em excesso produzir o mesmo hipotireoidismo. Como? Inibindo o sistema peroxidase que leva à oxidação do iodeto em iodo elementar, e inactivando a hormona tireoideia dentro e fora da glândula*.

Assim, os iódicos de que outrora tanto se usou e abusou para vários efeitos, bem como os produtos opoterápicos, hoje tão usados em curas de emagrecimento, podem conduzir ao hipotireoidismo terapêutico, como risco fortuito.

* Kirkwood admitia, para explicar o hipotireoidismo iódico que o excesso de iodeto levaria a formação do ião I^3 segundo a reacção $I^- + I_2 \rightleftharpoons (I^3)$, e que este ião I^3 seria incapaz de se unir à tireoglobulina. Daí a anomalia da hormonogénese.

Várias vezes falámos aqui em hipotireoidismo fortuito, como risco terapêutico da cirurgia, da radiação ou de medicamentos anti-tireoideus ou do iodo.

Todavia o hipotireoidismo iatrogénico é, às vezes, não um risco fortuito ou calculado mas uma finalidade terapêutica, buscada para compensar cardíacos, silenciar anginosos ou calmar asmáticos.

1 — <i>Risco terapêutico :</i>	
—	iodo
—	anti-tireoideus
—	iodo 131
—	R. X.
—	cirurgia
—	opoterápia
2 — <i>Finalidade terapêutica :</i>	
—	insuficiência cardíaca
—	insuficiência coronária
—	asma

Quadro n.º 7 — HIPOTIREODISMO IATROGÉNICO

Estas as várias causas do hipotireoidismo. E quais os seus efeitos? Ve-los-emos no parágrafo seguinte.

V — CLÍNICA

O hipotireoidismo do adulto instala-se com rapidez variável, consoante a causa que lhe deu origem. Costuma aparecer insidiosamente e de modo progressivo, variando naturalmente, de caso para caso, os sintomas mais evidentes.

O doente torna-se friorento, preguiçoso, frequentemente mais gordo e intelectualmente menos vivo. Há perda de memória e embotamento da personalidade. Nota-se uma quebra do rendimento intelectual, podendo haver certa apatia, sonolência e indiferença pelo ambiente. A face infiltra-se, torna-se menos expressiva, amarelada, de pregas espessas, lábios grossos, sobrancelha rala

(sinal de HERTOGE), cabelo seco e quebradiço com tendência alopecica. *

A pele do hipotireoideu, sobretudo das partes descobertas, perde humidade e finura, tornando-se seca, espessa, às vezes mesmo áspera e rugosa como lixa. Nas palmas das mãos, o tom amarelado do hipotireoideu atinge a máxima intensidade, devendo-se, como é sabido, à abundância do caroteno por defeito da conversão deste em vitamina A.

A hiper-carotinémia e a avitaminose A explicam, de resto, boa parte dos sinais cutâneos que acabamos de referir.

Além da pele, as próprias mucosas naso-faringo-laríngeas podem tornar-se secas, o que juntamente com a infiltração mixedematosa da língua e das cordas vocais contribui para que a voz se torne arrastada, rouca e pastosa, como é típico nestes enfermos. Nalguns casos a voz, só por si, põe-nos na pista do diagnóstico.

Muito típicos costumam ser também os *sintomas cárdio-vasculares*, notando-se bradicardia, ensurdecimento dos tons cardíacos, coração aumentado e pouco pulsátil. Há baixa voltagem dos acidentes electrocardiográficos, redução da pressão arterial diferencial, diminuição do débito cardíaco e da velocidade circulatória.

A bradicardia, a baixa voltagem dos acidentes electrocardiográficos, sobretudo das ondas P e T, e o aumento da sombra cardíaca — grande e preguiçosa, — são os sintomas cárdio-vasculares mais típicos da insuficiência tireoideia. Por isso, valem às vezes um diagnóstico, mas é evidente que não poderemos esperar encontrá-los claramente desenvolvidos em casos frustes de hipotireoidismo. Todavia, a pronta reversibilidade destes sinais sob a opoterápia tireoideia, confere-lhe uma especificidade que torna reconhecíveis, «a posteriori», alterações mesmo discretas.

Qual a patogenia destas alterações?

Vejam os a bradicardia. Sendo a tiroxina e a triiodotironina taquicardizantes, por si e por acção simpaticotropa, sensibilizando o miocárdio para a acção das catecolaminas, torna-se claro que um deficit tireoideu conduza à bradicardia por um duplo mecanismo.

* Omitimos aqui as figuras dos «slides» projectadas na lição, com fotografias de doentes, electrocardiogramas e radiografias do torax, antes e depois de opoterápia tireoideia.

O aumento da sombra cardíaca e a sua hipopulsatilidade devem-se a uma infiltração mixedematosa intersticial do miocárdio com dilatação miogénica e, muito frequentemente, a derrame pericárdico precocemente instalado, como KERN, PASTEUR VAL-LERY-RADOT, LENÈGRE e VELTI, entre outros, demonstraram.

A baixa voltagem dos acidentes electrocardiográficos deve-se, primariamente, à infiltração hidro-mucínosa do miocárdio, ao derrame pericárdico e à hipo-simpaticotonia, acima referidos. Secundariamente, o aumento da resistência eléctrica da pele, seca e rugosa, pode ajudar a este efeito.

Duas palavras só sobre a insuficiência cardíaca e o angor, no hipotireoidismo. Como sabemos, estas duas situações são extremamente raras na insuficiência tireoidea, apesar das alterações cardíacas referidas atrás e do pesado risco aterogénico que o síndrome humoral destes doentes condiciona.

Por baixo que seja o volume minuto cardíaco ou débito coronário, eles compensam bem as exigências metabólicas periféricas e miocárdicas que são ainda mais baixas. Isto explica porque são tão raras a insuficiência cardíaca ou coronária no hipotireoidismo e porque tantas vezes se tem tentado tratá-las produzindo uma insuficiência tireoidea medicamentosa, cirúrgica ou radioterapêutica.

A infiltração mixedematosa da mucosa, sub-mucosa e camada muscular do *tubo digestivo* dá origem a uma série de sintomas digestivos de que destacaremos: anorexia, adulteração do paladar, disfagia, hipoquilia ou aquilia, obstipação atónica e megacólon.

A atonia da fibra muscular, responsável pelo megacólon, explicaria igualmente a existência duma megavesícula ou duma megabexiga que têm sido observadas nestes doentes.

Na *esfera genital* são patentes uma diminuição da libido e esterilidade em ambos os sexos, verificando-se com muita frequência impotência no homem e frigidez com hipo-oligomenorreia ou metrorragias, na mulher.

Esta patologia da fibra muscular lisa lembra-nos a do coração mixedematoso e ambas devem ser postas ao lado da miopatia hipotireoidea do músculo esquelético, em que encontramos uma falsa hipertrofia muscular, com sintomas pseudomiotróficos, clínicos e electromiográficos. A exploração dos reflexos tendinosos profundos tem revelado anomalias de resposta tão características que se fez delas um teste valioso da função tireoidea.

A exploração do reflexo aquiliano mostra uma lentidão da fase de descontração ou relaxação que é proporcional ao grau de hipotireoidismo.

O uso de dispositivos de registo gráfico permitiu a difusão deste método e a afirmação do seu valor como teste de diagnóstico e de controle da terapêutica. Esta variabilidade na duração do reflexo aquiliano seria devida ao grau de infiltração mixedematosa da massa muscular e à acção da hormona tireoideia sobre a junção mio-neural.

Esta miopatia que estamos referindo contribui decisivamente para a astenia do hipotireoideu, astenia que no entanto as alterações ósseas podem agravar. Estas serão descobertas pela radiologia óssea.

Todavia, notemos que a *radiologia do esqueleto* que na criança fornece tão importantes sinais (como o atraso do desenvolvimento ósseo e a disgenesia epifisária) não tem no adulto a mesma relevância. Pode no entanto observar-se, em raros casos, uma osteopatia calcipénica similar à osteomalácia, que regressa pela opoterápia tireoideia.

Alguns *exames laboratoriais* feitos ao enfermo hipotireoideu podem mostrar-nos alterações consideradas típicas como o são:

— A anemia, a hipercarotínemia e a hipergamaglobulinemia, podendo esta testemunhar um processo auto-imunopatológico;

— Alterações do metabolismo lipídico, caracterizadas por hipercolesterolemia, subida das lipoproteínas e dos fosfolípidos;

— Descida do iodo proteico.

Já nos referimos à hipercarotínemia e adiante falaremos das perturbações do metabolismo lipídico e do iodo. Vejamos aqui o problema da anemia.

A sua semelhança com a anemia perniciosa, pelo tom amarelado da pele, pela aquilia e, nalguns casos, pela macrocitose e perturbações na absorção e eliminação da vitamina B 12, pode ser flagrante em certos doentes. Entretanto, em muitos outros, esta anemia pode ser normocítica e normocrômica ou até hipocrômica. Parece que a hormona tireoideia actua sobre a eritropoiese medular, mantendo uma quantidade normal de células e ajudando à incorporação da vitamina B 12.

VI — DIAGNÓSTICO

Acabamos de ver, em traços largos, os caracteres clínicos do hipotireoidismo clássico, típico e completo.

A frequência relativa destes sintomas, na casuística de LERMAN está patente no quadro 8.

Todavia, não esperemos que a clínica nos permita observar hoje exemplares com esta riqueza sintomatológica.

Sintomas	Freq. %	Sintomas	Freq. %
Fadiga	99	Cardiomegália	68
Pele seca	97	Palidez	67
Apatia	91	Perda de memória	66
Linguagem lenta	91	Obstipação	61
Edema palpebral	90	Aumento de peso	59
Sensibilidade ao frio	89	Queda do cabelo	57
Diminuição da su- dação	89	Edemas periféricos	55
Pele fria	83	Afonia	52
Língua grossa	82	Menorragias	32
Edema facial	79	Surdez	30
Pêlo áspero	76	Apagamento dos tons cardíacos	30

Quadro 8 — FREQUENCIA RELATIVA DOS SINTOMAS DE HIPO-TIREOIDISMO (Casuística de Lerman)

E ainda bem, porque isso significa que são diagnosticados mais precocemente.

Às vezes surgem-nos formas quase monossintomáticas — uma anemia rebelde, uma perturbação menstrual com frigidez, uma hipercolesterolemia incompreensível, uma alteração cutânea suspeita... — que nos podem levar do sintoma à doença.

Precisamos, por isso, estar atentos aos pequenos sintomas se quisermos fazer diagnósticos precoces. Sobretudo em pessoas idosas, há o perigo de tomar como meramente involuntivas manifestações que ultrapassam a pura senescência e são de autêntico hipotireoidismo.

Para fazer um diagnóstico, a primeira condição é, naturalmente, pensar na hipótese. Ora, posta a hipótese clínica de hipotireoidismo, o laboratório pode resolver-nos uma dupla questão:

— 1.º) Há hipotireoidismo?

— 2.º) E de que tipo: primitivo ou secundário a alteração hipotálamo-hipofisária?

Para a resolução destes dois problemas temos à nossa disposição os seguintes testes:

— *metabolismo basal*

— *registo gráfico do reflexo aquiliano*

— *colesterol total*

— *iodo proteico do sangue*

— *captação tireoideia e excreção urinária do iodo 131*

— e, finalmente, *provas dinâmicas*:

a) Se há dúvidas sobre o carácter primitivo ou secundário do hipotireoidismo, recorreremos ao teste de QUERIDO, (estimulação tireoideia pela T. S. H.).

b) Se estamos perante um bócio hipotireoideu mas com elevada fixação do radioiodo, faremos o teste do tiocianato.

Vejamus então cada um destes testes.

1 — *Metabolismo Basal* — Correctamente determinado, sem esquecer os sedativos (por ex. o Nembutal na dose de 100 a 150 mgr. «per os», uma hora antes da determinação, para a obtenção duma boa prova), este teste mantém todo o seu valor para o diagnóstico do hipotireoidismo.

As baixas mais significativas (— 30 a 40 % —) são encontradas no mixedema secundário, por pan-hipopituitarismo.

No mixedema primário, cifras de 10 a 20 % têm todo o valor e mesmo cifras normais, apontando o hipometabolismo, nos servem de indicação preciosa, uma vez que é sabido haver formas leves com M. B. dentro dos valores considerados normais (25 % dos casos do serviço do Prof. MARAÑON).

Apesar de todas as críticas iconoclastas feitas ao mais antigo teste da função tireoideia, digamos que ele conserva todo o seu valor. MARAÑON afirma textualmente:

— «O M. B. continua sendo um dos métodos de investigação e de diagnósticos mais engenhosos e mais úteis, apesar do furacão revisionista que dá e tira actualidade em breves anos, às vezes em meses, à maioria dos novos achados em biologia médica.»

De resto, o M. B. explora aspectos que nenhum outro teste aflora sequer. Na verdade, enquanto o teste da *captação do radioiodo* exprime a actividade do epitélio glandular e a dosagem do *iodo proteico* dá ideia da quantidade de hormona circulante, o *M. B.* exprime a acção sobre os tecidos da hormona tireoideia.

Tem este teste de M. B. as suas limitações? Com certeza, como as têm os outros testes acima referidos. É melhor ou é pior do que eles? Cremos que nem melhor, nem pior; é diferente.

2 — *Reflexograma aquiliano* — O registo gráfico da resposta muscular — contracção e descontracção — à percussão do tendão de Aquiles dá sobre a actividade tireoideia informações preciosas. Tal registo pode ser feito com um electrocardiografo, adaptado às circunstâncias. (Fig. 1).

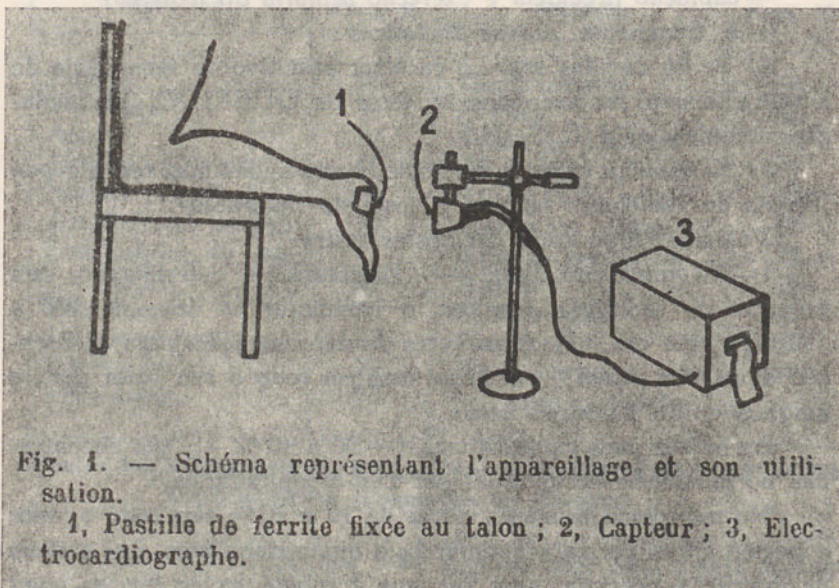


Fig. 1. — Schéma représentant l'appareillage et son utilisation.

1, Pastille de ferrite fixée au talon; 2, Capteur; 3, Electrocardiografe.

Um reflexograma durando mais que 0,34 seg. é testemunho seguro de hipotireoidismo, e este teste vale, por isso, como excelente indice de controle terapêutico. (Fig. 2).

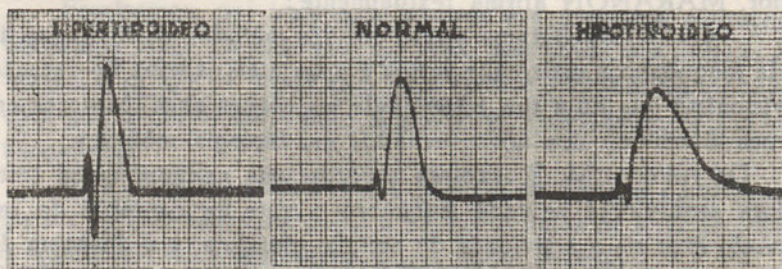


Fig. 2. — Reflexogramas de 3 pacientes (hipertireoideu, normal e hipotiroideu)

3 — *Colesterolémia total* — Os resultados mais altos são obtidos no mixedema primitivo, onde observamos valores superiores a 3 gr. % em proporção com o grau de hipotireoidismo.

Porquê? Porque apesar de estar diminuída a síntese hepática do colesterol, o está muito mais a sua eliminação biliar e degradação metabólica. Claro que estes valores altos do colesterol, sobretudo em pessoas idosas, carecem duma cuidadosa interpretação crítica, uma vez que pode ser outra a causa da sua elevação: diabetes, regime, aterosclorose, etc... Todavia, importa saber se muitos casos da chamada doença aterosclerótica, com acentuada hipercolesterolémia, não serão autênticos casos de hipotireoidismo sem grande expressão clínica. Pessoalmente, temos verificado esta hipótese algumas vezes.

No hipotireoidismo hipofisário os valores da colesterolémia são habitualmente bastantes mais modestos.

4 — *Iodo proteico* — (P. B. I.) — Normalmente é de 4 a 8 microgramas%. Se encontramos valores abaixo de 4 microgramas%, temos um sinal valioso de hipotireoidismo. Valores abaixo de 4,5 no homem e 5,5 na mulher, segundo STARR são já altamente suspeitos de hipofunção tireoideia.

Apesar de STAIN ter afirmado ser este «o processo laboratorial mais seguro e menos dispendioso posto até agora à nossa disposição», temos de confessar que as dificuldades técnicas e a administração prévia de medicamentos capazes de elevar (como os iodados), ou baixar (como certas hormonas, os Salicilatos, a Butazolidina, a Diabinese, etc.) os valores do P. B. I., lhe tiram muito do seu valimento. Por isso alguns AA propõem como mais fidedigna a fracção extraível pelo butanol — 3 gramas% — correspondendo mais exactamente aos compostos orgânicos dotados de propriedades hormonais (tironinas).

5 — *Teste do Radioiodo* — Uma captação inferior a 10% ou uma excreção urinária superior a 80% são, na ausência da saturação glandular, seguro índice de hipotireoidismo. Se, pelo contrário, há hiperfixação com síndrome clínico de hipotireoidismo e bôcio, teremos de pensar na hipótese duma perturbação de homogeneidade. É neste caso que recorreremos à prova do tiocianato.

6 — *Teste do Tiocianato* — A administração do tiocianato, é feita por via venosa ou bucal, na dose de 1 gr no momento do pico de fixação. A tireóide capta o tiocianato e expulsa o iodeto, verificando-se uma queda brusca da radioactividade glandular.

7 — *Prova de QUERIDO ou da estimulação pela T. S. H.* — Consiste em injectar durante 3 a 5 dias, 100 unidades de T. S. H. por via I. M. avaliando a fixação tireoideia do Iodo 131 antes e depois. Essa fixação não se modifica no caso do hipotireoidismo primário, mas sobe substancialmente no caso do mixedema hipofisário. Nesta hipótese, se queremos avaliar a reserva hipofisária em T. S. H. podemos recorrer ao

8 — *Teste do Neomercazole* — Se se realiza um bloqueio da hormonogénese pelo neomercazole, (50 mgr/dia, durante 5 dias), baixa-se a já reduzida taxa de hormonas tireoideias circulantes.

Daí resulta uma solicitação acrescida de secreção de T. S. H., pela hipófise. A medida da fixação do Iodo 131, após o levantamento do bloqueio, permite avaliar esta «reprise» tireoideia e medir a reserva de T. S. H. hipofisária.

No mixedema tireoideu a prova é negativa.

Em síntese :

A resposta à primeira questão — Há hipotireoidismo ? — encontra-se patente no quadro 9.

Metabolismo Basal	Inferior a — 10%
Colesterolémia	superior a 3 grs por mil
Iodo proteico do sangue	menos de 4 microgramas%
Captação do radioiodo	menos de 10% nas 24 horas
Excreção urinária do I ₁₃₁	mais de 80% nas 24 horas
Radiografia dos ossos	atrazo do desenvolvimento e disgenesia epifisária
Registo do reflexo aquiliano ...	superior a 0.34 seg.
Prova terapêutica	melhoria pela opoter. tireoideia.

Quadro n.º 9 — PROVAS DIAGNÓSTICAS NO HIPOTIREOIDISMO

A resposta à segunda — Hipotireoidismo primário ou secundário ? — resume-se no quadro 10.

	Hipotireoidismo Primário (Tireoideu)	Hipotireoidismo secundário (hipofisário)
Sint. genitais	Irregularidades menstruais	Amenorreia total
Sint. suprarrenais	17-K. normais 11-O H normais	Baixa excreção 17-K Baixa excreção de 11-OH
H. tireotropa	Aumentada	Diminuída
Captação do I ₁₃₁ após T. S. H.	Imutável	Aumentada
Resposta ao trat. com T. S. H.	Negativo	Positivo
Hipercolesterolemia	Maior	Menor
M. B.	Menos baixo	Mais baixo
Resposta ao trat. tireoideu	Excelente	Pode precipitar crise adisoniana

Quadro n.º 10 — DIAGN. DIFERENCIAL ENTRE O HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO E SECUNDÁRIO — (Mod de O. Vasquez)

VII — TERAPÊUTICA

Só duas palavras sobre terapêutica, uma vez que ao Prof. Vaz Serra está reservada a palavra, para tratar, com a largueza de vistos e a competência que lhe são peculiares, da terapêutica das afecções tireoideias.

O resultado do tratamento no hipotireoidismo é não só satisfatório como é até, na grande maioria dos casos, brilhante e espectacular.

Tanto no hipotireoidismo primário como no secundário é a opoterápia tiroideia substitutiva, o melhor tratamento.

O emprego da hormona tireotropa (como o Ambinon), mais

lógica no hipotireoidismo secundário, torna-se inoperante ao fim de algum tempo, pelo que só nos resta o recurso à opoterápia tireoideia.

Esta é eficaz, cómoda e económica, podendo ser feita com três tipos de medicamentos :

— Extracto tireoideu.

— Tiroxina.

— Triiodotironina.

A tireóide seca, impròpriamente chamada extracto tireoideu, parece ser a forma mais simples e lógica de fazer opoterápia substitutiva, uma vez que contém a tiroxina e a triiodotironina em proporções fisiológicas.

O Proloid, o Thyranon e várias tireoidinas existentes no mercado, são preparados deste tipo, eminentemente manejáveis e de resultados satisfatórios.

Em climas quentes e úmidos, pode haver o problema duma alteração do produto com quebra da actividade pelo que, em tais circunstâncias, pode haver vantagem em recorrer à tiroxina pura ou à triiodotironina, que estão de resto formalmente indicadas sempre que há necessidade de actuar rapidamente, como no caso do coma mixedematoso.

A levotironina sódica sintética e a triiodotironina (Tertroxin), são drogas mais activas em pequena dose, pelo que requerem especial cuidado no seu manejo.

A DL-Tiroxina clássica (como o Tiroxin Roche), actua em doses de 1 a 3 mgr./ dia ; a Levotiroxina Sódica, em doses menores, de 0,2 a 1 mgr./ dia.

A triio-dotironina actua em doses ainda menores de 0,1 mgr. por dia.

A equivalência entre estas drogas seria

10	cgr de <i>tireóide seca</i>
=	0,3 mgr de tiroxina
=	0,1 mgr de triiodotironina

Qualquer que seja a droga escolhida, (a grande maioria dos AA conserva-se fiel à *Tireóide seca*) importa caminhar devagar. *A lentidão é aqui a melhor garantia de segurança.*

Convém iniciar o tratamento com doses pequenas — 2 a 3 ou o máximo 5 cgr de tireóide seca — para evitar efeitos indesejáveis,

e ir subindo gradualmente 1 cgr por semana ou cada 10 dias, até obter os melhores efeitos.

Note-se que a condição física de certos enfermos nos pode impedir de ir até à correcção perfeita da função tireoideia, ficando um pouco àquém da eutireoidia. Sobretudo em certos doentes em que há uma dissociação de sintomas, de tal modo que a terapêutica pode estar dando taquicardia e nervosismo, numa altura em que o doente tem ainda *lentidão psíquica* e *obstipação*, por exemplo.

O exame clínico, o registo de reflexo aquiliano, o metabolismo basal, o colesterol e o iodo proteico, constituem bons auxiliares para contrôlo da terapêutica. Nota-se que o iodo proteico não serve de teste fidedigno quando se usa a triiodotironina por se manter baixo, em desproporção com a melhoria dos sintomas.

De resto, a triiodotironina é sobretudo útil em casos de urgência, como o é o cômá mixedematoso.

Esta situação deve ser enfrentada com energia e decisão, recorrendo-se à triiodotironina, aos corticosteróides, aos antibióticos, aos vaso-pressores, à reanimação respiratória, etc...

A insularina usada, se não com os bons resultados que se esperavam, é a partir da descoberta de que a insulina é produzida em maior quantidade nos animais que são mais jovens.

O notável trabalho de endocrinologista Wilkins, que tem importante contribuição neste assunto, em 1942 começou com endocrinógenos, obteve 307 com hipotensionamento, das quais 187 apresentavam a forma corrigida e as 35 restantes a forma adquirida.

Por outra lado é provável não existir parte alguma da insulina que tenha sido naturalmente a insulina exercida pelo pâncreas na endocrinologia clínica.

Com efeito comparando o que se observa no adulto e na criança, nota-se acentuadas diferenças consistentes de início precoce da deficiência hormonal no criança, circunstância que provoca no futuro stress no organismo e perturba por outro lado a maturação e diferenciação de quase todos os órgãos e sistemas.

Para Souchay Valera, são diversas as circunstâncias que favorecem a maior ou menor incidência dos sintomas:

1) — Período da vida em que se inicia a deficiência

Agradecemos ao Prof. Doutor Mário Tracto e ao Dr. António José Almeida a gentileza que nos fizeram para fornecerem esta lista.

HIPOTIROIDISMO DA CRIANÇA

(Alguns Aspectos)

Por

Luís Meneses de Almeida

2.º Assistente de Pediatria da Faculdade de Medicina de Coimbra

INTRODUÇÃO

A insuficiência tiroidea, na maior parte das vezes congénita, é a perturbação endócrina mais frequente na criança.

O notável pediatra e endocrinologista Wilkins, que tão importante contribuição trouxe a este assunto, em 846 crianças com endocrinopatias, observou 202 com hipotiroidismo, das quais 167 apresentavam a forma congénita e as 35 restantes a forma adquirida.

Por outro lado, é provável não existir outra afecção endócrina que revele tão intensamente a influência exercida pela idade na sintomatologia clínica.

Com efeito, comparando o que se observa no adulto e na criança, notam-se acentuadas diferenças resultantes do início precoce da deficiência hormonal na criança, circunstância que provoca um intenso atraso no crescimento e perturba por outro lado a maturação e diferenciação de quase todos os órgãos e sistemas.

Para Sánchez Villares, são diversas as circunstâncias que determinam a maior ou menor intensidade dos sintomas :

«1.º — Período da vida em que se iniciou a insuficiência

Agradecemos ao Prof. Doutor Mário Trincão e ao Dr. Almeida Ruas o honroso convite que nos fizeram para proferirmos esta lição.

tiroidea : pré-natal, neonatal ou ulterior, dando origem a formas de expressão máxima e a outras, atenuadas.

2.º — Grau da insuficiência, que vai desde a agenesia da tiroide até à conservação da fisiologia hormonal, em diversas gradações, o que permite uma extensa variedade de manifestações clínicas.

3.º — O tempo que decorreu entre o início clínico e a instituição da terapêutica, o que se torna mais grave nas formas perinatais.»

CLASSIFICAÇÃO

Os progressos realizados no conhecimento da fisiologia e bioquímica dos sistemas hormonais da tiroide permitiram estabelecer uma classificação dos hipotiroidismos na criança, a qual delimita alguns tipos anteriormente mal individualizados.

A classificação que adoptamos é a de Hutchison, que nos parece ser a melhor sistematizada.

A CLASSIFICATION OF HYPOTHYROIDISM IN CHILDHOOD

I DYSGENESIS OF THE THYROID GLAND	
(a) Congenital atrophysis	} Congenital Cretinism
(b) Maldescent	
(c) Maldevelopment	
	} Acquired Juvenile Myxoedema
II DEFICIENCY OF IODINE (Endemic Cretinism)	
III INBORN ENZYME DEFECTS	
(a) Intrathyroid (Familial non-endemic goitrous cretinism)	
(i) Failure of thyroid trapping of iodine.	
(ii) Failure of organic binding of iodine.	
(iii) Failure of coupling of iodotyrosines.	
(iv) Failure of deiodination of iodotyrosines.	
(v) Production of abnormal thyroprotein.	
(vi) Other defects to be defined.	
(b) Extrathyroid	
? Defect in peripheral utilization of thyroxine.	
IV INGESTION OF GOITROGENS (Accidental or therapeutic)	
(a) Antenatal (iodine, thiouracil etc. in pregnancy)	
(b) Postnatal	
V PRIMARY THYROID DISEASE, e.g. Hashimoto, carcinoma etc.	
VI PITUITARY HYPOTHYROIDISM	

Fig. 1

Chamamos a atenção para o facto da ordem apresentada para os erros da hormogénese não ser a mesma que se vê nas publicações francesas ; assim o

- (I) corresponde ao 5.º
 (II) » » 1.º a maior parte têm *Síndrome de Pendred* — (bócio familiar e surdez);
 constitui um grupo à parte para Stanbury
 (III) » » 3.º (é igual)
 (IV) » » 2.º
 (V) » » 4.º

Em consequência do que expusemos, o diagnóstico destes novos tipos de hipotiroidismo baseia-se em determinações por vezes bem complexas (provas com iodo radioactivo, cromatografia, electroforese, provas imunológicas, etc.) em virtude da sintomatologia clínica ser mais ou menos semelhante.

Apesar disso, é possível, até certo ponto, admitir o tipo de hipotiroidismo, mediante a valorização criteriosa de certos dados fornecidos pela anamnese bem como de elementos clínicos objectivos.

I) — Ao apreciar os casos de *Disgenesia* deve considerar-se: o facto dos pais serem normais (apesar de se terem descrito alguns casos raros em famílias), não havendo influência genética.

As manifestações clínicas são precoces e muito intensas, não se observando porém o bócio.

Um hipotiroidismo sem bócio na criança faz lembrar uma atireose ou disgenesia da tiroide.

II) — É fácil suspeitar do *cretinismo endémico*, sabendo que o doente provém duma zona de bócio endémico. Algumas vezes manifesta-se no período neo-natal em crianças oriundas de famílias em que há uma elevada taxa de consaguinidade, o que levou alguns A. A. a admitirem a existência dum erro congénito do metabolismo que a deficiência em iodo exógeno ajudaria a manifestar.

Temos ainda a considerar o bócio, que nem sempre é visível ao nascer, mas apenas algumas semanas ou meses depois, o qual é mais frequentemente observado na adolescência do que na infância.

III) — A presença de bócio, bem como o facto de se observar por vezes no período neonatal, são aspectos que se podem encontrar

trar nos casos de hipotiroidismo devidos a *perturbações da hormonogénese*.

No seu diagnóstico deverá valorizar-se o facto destes casos serem provenientes de zonas não bociógenas, a elevada incidência familiar (*cretinismo familiar bociógeno não endémico*) e a frequente consanguinidade entre os pais (aliás saudáveis) e outros ascendentes.

A hereditariedade é recessiva do tipo autossómico, manifestando-se, por isso, apenas no estado homozigótico. Observa-se por vezes bócio nos heterozigotos, particularmente na anomalia de desidiosação das iodotirosinas (Lamy e Frézal).

A insuficiência tiroidea pode traduzir-se precocemente e com sintomatologia intensa, ou ser de aparecimento tardio, o que é mais frequente.

Para alguns A. A., é sugestivo interpretar cada uma das fases da hormonogénese tiroidea como sendo regulada por um enzima (ou sistema enzimático) e relacionar cada forma de hipotiroidismo bociógeno com uma determinada perturbação enzimática, genéticamente induzida.

De acordo com este conceito, fez-se uma ordenação das perturbações da hormonogénese em tipos de I a V, que não coincide exactamente com as sucessivas fases naturais dos movimentos do Iodo, podendo em qualquer altura identificar-se uma nova fase, identificando-se o doente que sofre da anomalia própria dessa fase.

Por outro lado, não se identificaram com exactidão os enzimas (ou sistemas enzimáticos) ligados a cada fase da hormonogénese, os quais se possam tornar responsáveis por cada perturbação; o respectivo determinismo genético não está convenientemente esclarecido ⁽¹⁾.

Podemos, contudo, afirmar com Joly que se trata de perturbações congénitas familiares dando origem a:

1) — Um hipotiroidismo que geralmente não aparece à nascença mas depois dum intervalo livre, sendo este tanto mais curto quanto mais importante é a perturbação;

(1) No entanto, autores como Job e Canlorbe, afirmam o contrário: «chacune des variétés biochimiques d'anomalie de l'hormogénese se transmet comme un caractère distinct, de sorte que l'on n'a rencontré jusqu'ici qu'un type par famille».

2) — Um hipotiroidismo geralmente moderado ;

3) — Acompanhado sempre dum bócio difuso que se pode tornar nodular ;

Enfim, no plano bioquímico, tem interesse a fixação elevada de iodo radioactivo com B.E.I. baixo em hipotiroidismos com bócio.

IV) — Nas formas ligadas à *ingestão accidental ou terapêutica de substâncias bociógenas durante a gravidez*, a suspeita confirma-se quando se descobrem os dados na anamnese mediante adequado interrogatório e por outro lado, quando o início é precoce.

V) — *Hipotiroidismo por Hipopituitarismo*

Com um valor muito relativo devem apresentar-se os sinais diferenciais seguintes : pequena intensidade da insuficiência tiroidea, nanismo menos acentuado, aparecimento excepcional de disgenesias epifisárias. A suspeita surge quando não há resposta à opoterápia tiroidea, sendo confirmada pelo teste à T. S. H.

Concluïremos, dizendo que os casos evidentes deste tipo são raros na infância.

VI) — Quanto aos *hipotiroidismos adquiridos* (cerca de 17 % segundo a estatística de Wilkins) diremos apenas que se admite a sua existência nas seguintes condições :

Quando houve um período em que a função tiroidea foi normal, o que deu lugar a um desenvolvimento somato-psíquico igualmente normal ;

Quando o estabelecimento da insuficiência se fez lentamente, afectando dum modo discreto o crescimento e a intelligência ;
enfim, quando as proporções do corpo, assim como o exame radiológico do esqueleto accusam apenas pequenas alterações (1).

(1) Entre as principais causas, citaremos a extirpação cirúrgica da tiroide em casos de tireotoxicose, tiroide ectópica ou cancro da tiroide. Por outro lado, os antitiroideos podem dar origem a um hipotiroidismo transitório e as tiroidites infecciosas e não infecciosas podem-se igualmente responsabilizar por alguns hipotiroidismos adquiridos. A tiroidite linfocitária crónica, ou doença de Hashimoto, é a forma mais frequente de tiroidite na infância ; alguns casos de hipotiroidismo adquirido são causados por esta afecção.

Wilkins cita ainda alguns casos devidos à administração prolongada dum produto antiasmático contendo iodeto e arsénio.

DIAGNÓSTICO NO RECÉM-NASCIDO

Devido à importância que há em realizar um diagnóstico muito precoce, convém ter em conta sinais e sintomas que podem despertar uma suspeita fundamentada.

Começaremos pelo período ante-natal; nesta fase é habitual considerar os seguintes: escassez de movimentos fetais em mães com gestações prévias normais, gravidez prolongada e peso excessivo do feto.

No período neo-natal, são raros os casos em que é possível fazer um diagnóstico de certeza. Com efeito, os sinais e sintomas de hipofunção tiroidea, podem surgir apenas 4 a 6 semanas após o nascimento.

Não esqueçamos que hormonas tiroideas de origem materna atravessam a placenta e com as do feto produzem neste um estado normotiroideu. «No período post-natal imediato a tiroide até se encontra num estado de certa hiperactividade; contudo, o aumento no P. B. I. e B. E. I. podem corresponder apenas a um aumento na capacidade de fixação da tiroxina, mais do que a um verdadeiro estado de hipertiroidismo» (Migeon).

A existência de dificuldades na sucção, respiração ruidosa, obstipação, pele seca, língua grossa, temperatura anormalmente baixa e icterícia prolongada levantam suspeitas em relação à existência de hipotiroidismo no recém-nascido.

Foi o sueco Akerrén o primeiro a chamar a atenção, em 1954, para a «icterícia fisiológica», surgida do 2.º para o 3.º dia, *excessivamente prolongada*, podendo durar até aos 5 meses, como sinal precoce de valor no diagnóstico do hipotiroidismo do recém-nascido.

Portanto, em toda a icterícia prolongada do recém-nascido o pediatra deve actuar com cuidado, para averiguar se existem outros sinais de hipotiroidismo.

Os valores da bilirrubinemia são tão elevados que podem chegar, aos 3 meses de idade, a 21 mg %, com nítido predomínio da bilirrubina livre, não conjugada.

De notar que não existem, geralmente, os sinais neurológicos que seria de esperar em consequência duma bilirrubinemia tão elevada e duradoira.

Parece ser lógico relacionar esta icterícia com a inibição do sistema enzimático encarregado, no fígado, da glicuronização da

bilirrubina livre, o que estaria em íntima dependência com a insuficiente produção da hormona tiroidea. Esta maneira de ver explica o facto de após a opoterápia tiroidea haver melhoria do estado geral com diminuição e desaparecimento da ictericia (1).

A ictericia neo-natal prolongada encontra-se em 9% dos casos de hipotiroidismos congénitos (na opinião de alguns A. A., entre os quais Lowrey, chegando mesmo a 12%).

Há também casos de crianças que nasceram com bócio e nas quais se verificou existir hipotiroidismo que pode ser devido a um erro congénito do metabolismo. O bócio seria um fenómeno secundário devido a hiperprodução de T.S.H. pela hipófise, numa tentativa de corrigir o hipotiroidismo.

É muito raro observar um bócio num recém-nascido; embora seja excepcional merece a nossa atenção.

A tumefacção da tiroide pode pôr em perigo imediato a vida da criança exigindo uma terapêutica de urgência, quer durante o parto (criando uma distócia por apresentação anormal), quer depois do nascimento, determinando acidentes agudos de compressão das vias aerodigestivas. Referem-se também casos de morte por sufocação, apesar de traqueotomizados. Se a dispneia é acentuada, pode não haver tempo (10-14 dias) para a opoterápia tiroidea começar a fazer diminuir a glândula, sendo necessário realizar uma tiroidectomia total ou parcial.

Há 3 modalidades de bócio no recém-nascido que por ordem decrescente da sua frequência são: o hipotiroideu, o hipertiroideu e o eutiroideu.

O exame radiológico do esqueleto, revelando a ausência dos pontos de ossificação do osso cubóide, da epífise distal do fémur e da proximal da tibia, que normalmente existem no recém-nascido e completando os dados anteriores, pode contribuir para o estabelecimento do diagnóstico e fazer admitir, até, um início ante-natal da insuficiência tiroidea.

Apreciemos a evolução habitual dos sinais e sintomas nos 2 primeiros meses, tal como é admitida por Sánchez Villares:

- 1) Durante o 1.º mês, recolhem-se poucos sinais significativos,

(1) Na classificação apresentada por Ramón-Guerra e R. Negro, seria uma ictericia *hepatocítica transitória simples*; saliente-se que nunca se apresenta no primeiro dia de vida.

especialmente se a criança é amamentada pela mãe e esta é saudável, pois há passagem de tiroxina através da secreção láctea.

Podem, contudo, considerar-se sinais suspeitos os seguintes :
a) *obstipação acentuada* com evacuação espontânea das fezes cada 2 ou 3 dias ou mediante o uso de clisteres ou supositórios. b) *Anorexia*, caracterizada pelo facto da criança não reclamar o seio, embora o não recuse quando lhe é oferecido ; pela lentidão e falta de jeito com que mama, sem avidez, nem saciedade, dando a impressão de se deixar alimentar passivamente, sem a colaboração e solicitações normais. c) *Boca com os lábios entre-abertos e protusão da língua* ; é raro porém a macroglossia chamar a atenção, mas pode provocar um ligeiro estridor, congestão subcianótica e até um breve estado de sufocação ; d) *choro rouco*, por infiltração das cordas vocais.

A partir do 2.º mês, tornam-se mais evidentes os sinais reveladores de insuficiência tiroidea. A juntar aos já referidos no decurso do 1.º mês, chamam a atenção :

a) *O escasso aumento de estatura e em menor grau hipotrofia ponderal* : dando origem a um estado de nutrição que embora seja deficitário, fica encoberto pela sobrecarga do peso em relação à altura.

b) *Desenvolvimento estático-motor atrasado* — segura a cabeça e senta-se tardiamente, etc..

c) *Bradipsíquia*, que se reconhece pela sua excessiva tranquilidade e sonolência, choro pouco frequente, lentidão dos movimentos, etc..

Notemos que um pouco mais tarde, a partir do 3.º ou 4.º mês, já o aspecto da criança pode ser típico.

O *fácies* é grosseiro, feio e com frequência tem uma testa enrugada e o nariz achatado e largo.

A *língua*, muito grossa, faz saliência na boca, sempre entreaberta, interferindo com a alimentação e a respiração. Existe ainda atraso no aparecimento dos dentes.

Configuração crâneo-facial : cabeça aparentemente volumosa em relação ao resto do corpo, crâneo estreito adiante e alargado atrás ; atraso na ossificação da fontanela bregmática ; face grande e larga com bochechas salientes. (Fig. 2)

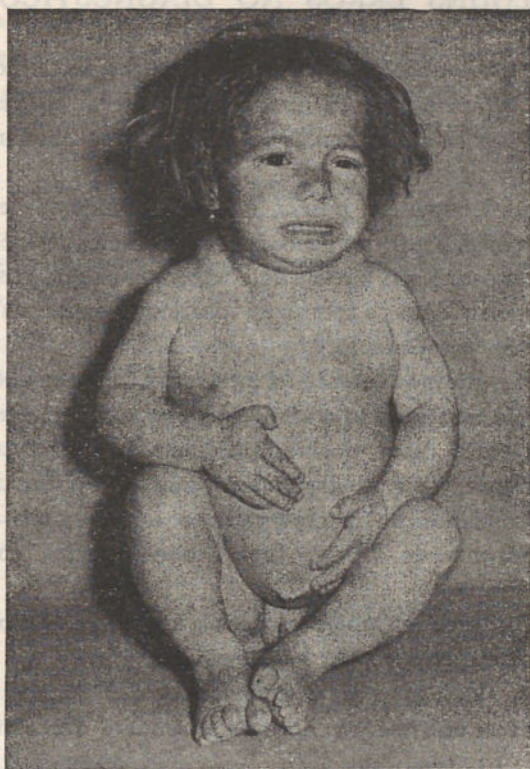


Fig. 2 — Criança (sexo O^{\times}) de 6 anos (idade cronológica), com idade óssea compreendida entre os 6 meses e um ano.

O cabelo é seco, raro e frágil.

O pescoço parece curto, devido à presença de gordura mixe-dematosas, acima das clavículas.

A pele, especialmente na face e extremidades é seca, espessa, fria e descamada.

Enfim, o *tónus muscular* está alterado, quase sempre com hipotonia, contribuindo, assim, para o aparecimento dum abdómen volumoso com umbigo saliente e às vezes hérnia mais ou menos volumosa ⁽¹⁾.

(1) «Hypothyroidism and myxoedema also may be associated with enlarged muscles, but usually with reduced power and a slowness of contraction and relaxation». Paine e Oppé.

ALGUNS ERROS NO DIAGNÓSTICO

Embora o hipotiroidismo seja a perturbação endócrina mais frequente na infância e o seu quadro clínico bem conhecido, ainda existe, por vezes, certa dificuldade em efectuar convenientemente o diagnóstico.

Com mais frequência, porém, outras afecções são erradamente classificadas como hipotiroidismo devido ao facto do médico fundamentar o diagnóstico em um ou dois aspectos sugestivos, não valorizando o quadro clínico completo, particularmente as alterações funcionais e do crescimento.

É por isso que no lactente, o *mongoloidismo*, o *hipertelorismo*, a *acondroplasia* e sobretudo o *síndrome de Hurler* são muitas vezes considerados como casos de hipotiroidismo.

É, realmente, com o *gargulismo* que o hipotiroidismo apresenta mais semelhanças morfológicas e a tal ponto que muitos casos de síndrome de Hurler foram considerados como hipotiroideus.

Feições grosseiras, lábios grossos e *macroglossia* podem sugerir o fácies característico de hipotiroidismo ⁽¹⁾.

Sabemos, também, que o nanismo, a deficiência mental e o atraso no desenvolvimento epifisário, podem ter uma etiologia diferente.

A *displasia poliepifisária*, de que observámos dois casos, é uma forma de condrodistrofia genotípica que pode simular também, radiologicamente, a disgenesia epifisária observada no hipotiroidismo.

A obesidade, por seu lado, é muitas vezes erradamente atribuída a deficiência tiroidea, apesar das crianças obesas estarem geralmente avançadas no crescimento.

Em contraste com a facilidade com que se responsabiliza a tiroide pelas doenças mencionadas, o médico muitas vezes tem dificuldade em reconhecer o hipotiroidismo, mesmo em casos típicos (Wilkins).

(1) No entanto, deve salientar-se que o fácies de gárgula, inconfundível para quem o tenha observado uma só vez pois já estudámos do's casos comprovados. Tivemos oportunidade de ver mais dois casos no Serviço do Prof. Suárez (Clínica Pediátrica Universitária de Sevilha). Como afirma Suárez, «sem fácies de gárgula não há doença de Pfaundler-Hurler típica, pura».

Este autor teve a oportunidade de ver lactentes hipotiroideos, que por apresentarem obstipação e atraso do crescimento, foram tratados durante meses com vitaminas, modificações na alimentação, etc., sem que fosse estabelecido o diagnóstico apropriado.

SINAIS DIAGNÓSTICOS

«Não há nenhum sinal ou teste patognomónico do hipotiroidismo, (Wilkins).

O quadro clínico deve ser bem apreciado para averiguar se há dados fisiopatológicos ou bioquímicos evidenciando sinais de função tiroidea alterada e acompanhada por sinais de atraso no crescimento resultantes de hipotiroidismo precoce.

No quadro de Wilkins, por nós modificado, os sinais de hipotiroidismo são divididos em 3 grupos.

SINAIS DO HIPOTIROIDISMO

Perturbações funcionais

Apatia física e psíquica.

Circulação periférica diminuída — pele acinzentada, fria e pálida. Frequência do pulso — diminuída.

Obstipação por hipotonia ou atonia intestinal.

Hipotonia muscular. Hérnia umbilical.

Sudação diminuída.

Atraso no crescimento e desenvolvimento

Altura — diminuída.

Proporções entre segmentos $\frac{\text{superiores}}{\text{inferiores}}$: infantis.

Configuração naso-orbitária — infantil.

Desenvolvimento ósseo — atrasado.

Disgenesia epifisária.

Dentição — atrasada e defeituosa.

Desenvolvimento cerebral — atrasado.

Outras perturbações

Tecido subcutâneo — mixedema.

Pele — espessa e áspera.

Cabelos — ásperos, secos e quebradiços.

Em qualquer período da vida uma deficiência na actividade tiroidea origina perturbações metabólicas, circulatórias e funcionais características.

Durante a *infância*, estas perturbações interferem com o crescimento normal e a diferenciação dos tecidos.

Alterações no tecido sub-cutâneo, pele e cabelos, tão características no mixedema grave do adulto, podem ou não fazer parte do quadro clínico.

Deste modo, o hipotiroidismo pode existir durante anos, antes do mixedema se tornar aparente.

Por outro lado, o atraso no crescimento e desenvolvimento segundo certos quadros característicos demonstram se a deficiência surgiu cedo na infância.

Mais tarde, quando o esqueleto atingiu um certo grau de maturação, o atraso pode não ser evidente.

No cretinismo congénito, mantêm-se as proporções esqueléticas infantis (relação $\frac{\text{segmento superior}}{\text{inferior}}$, medidos a partir da sínfise

pública) e configuração naso-orbitária infantil (falta de desenvolvimento da cartilagem do nariz).

No cretinismo precoce, o diagnóstico apenas pode ser feito por determinação do P. B. I. e pela fixação do I 131 ou I 132, pois tem de passar tempo suficiente para que o desvio do crescimento se torne aparente.

Quando não é possível, pode ser mais útil iniciar o tratamento ou fazer uma prova terapêutica com extracto da tiroide, em vez de aguardar.

Nos meses seguintes, torna-se mais aparente a sintomatologia, de modo que nas formas intensas e de início peri-natal o seu diagnóstico raras vezes oferece dificuldades.

ATRASSO NO CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

O nanismo acompanha constantemente o hipotiroidismo. Nos primeiros meses de vida o doente pode ter a mesma altura que um lactente normal da mesma idade. No entanto, com a idade, a altura fica cada vez mais abaixo do normal, o que se começa a verificar após o 1.º trimestre, tornando-se mais aparente depois dos 12 meses.

A opoterápia consegue resultados notáveis na correcção do nanismo quando actua precocemente, isto é, durante o primeiro ano de vida.

O hipotiroidismo congénito ou muito precoce leva às mais acentuadas formas de nanismo de que há conhecimento. Lógicamente, pois, nas formas de início tardio, o atraso no crescimento é menos acentuado.

Observámos o caso dum indivíduo, não tratado, do sexo masculino que, aos 24 anos de idade apresentava 98 cm de altura e o qual lamentavelmente não está estudado. (*Figuras 3 e 4*).

1) *Proporções do esqueleto*

Enquanto as crianças com nanismo hipofisário apresentam um nanismo harmónico, isto é, têm geralmente proporções aproximadamente normais para a sua idade, o anão hipotiroideu apresenta proporções infantis, estando a relação segmento superior — segmento inferior, medidos a partir da sínfise púbica, mais em relação com a altura do que com a idade. Por outras palavras, mantêm-se com as características infantis a relação tronco — membros inferiores.

Relembremos que o segmento inferior é a distância do bordo superior da sínfise púbica ao solo e que o segmento superior se obtém subtraindo este da altura total. À nascença, a relação entre o segmento superior e o inferior é de $\frac{1,7}{1}$; aos 2 anos é de $\frac{1,44}{1}$ e

pelos 10-11, é de $\frac{1}{1}$ (in Hutchisou)

As crianças hipotiroideas têm um segmento superior exagerado, porque apresentam as pernas curtas.

As perturbações do desenvolvimento ósseo explicam em grande



Fig. 3

parte a deficiência do crescimento bem como a sua desproporção as quais constituem parte deste síndrome.

2) *Atraso no desenvolvimento ósseo*

O atraso na ossificação é outro dado constante no hipotireoidismo, revelando-se até num grau mais acentuado do que o primeiro e constituindo uma característica muito importante.

A «idade óssea» é determinada apreciando radiograficamente certos segmentos do esqueleto. No método simplificado que Canlorbe e colab. propuseram, basta uma radiografia do punho e mão, de frente, até aos 4 anos e acrescentar uma radiografia do cotovelo esquerdo de frente e perfil depois dos 4 e até aos 18 anos. A idade

correspondente aos pontos de ossificação é dada pelo quadrante de Jeanneret, sendo expressa em função do número de pontos de ossificação que apareceu na radiografia pedida.



Fig. 4

Ao calcular a «idade óssea» por este ou outro método, deve ter-se presente que há variações individuais valorizáveis de acordo com o restante estudo do crescimento ⁽¹⁾.

(1) Não esqueçamos que os trabalhos de autores estrangeiros (Lelong e cols, Royer, Wilkins) que nos servem de padrões para a apreciação do grau de maturação óssea, não se aplicam integralmente às crianças portuguesas, pois há a considerar variações étnicas importantes.

O ritmo de desenvolvimento ósseo está sempre atrasado no hipotiroidismo. Se a deficiência tiroidea se inicia cedo quando há, normalmente, um aparecimento rápido de vários centros epifisários, o atraso do desenvolvimento ósseo cedo se torna aparente.

A radiografia seguinte diz respeito a uma criança de 1 ano na qual há evidente atraso na ossificação dos ossos do carpo, pois a idade óssea é a de recém nascido. (Fig. 5)

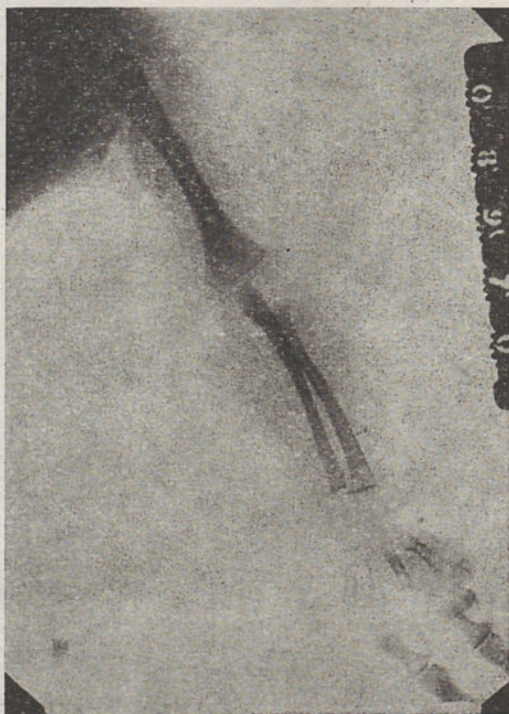


Fig 5

Mais aparente ainda é tal atraso nesta outra radiografia (Fig. 6) onde se vêem apenas dois núcleos de ossificação do carpo, o que corresponde a uma idade óssea entre seis meses e um ano, segundo a tabela de Wilkins.

A ausência de atraso da ossificação exclui o diagnóstico de hipotiroidismo, a não ser que a deficiência tiroidea tenha ocorrido recentemente, ou que o doente tenha sido medicado antes de se fazerem as radiografias.

Foi admitido há anos por alguns A. A. que o facto de se encontrar um atraso de grau acentuado na ossificação era uma prova de que havia um certo grau de deficiência tiroidea, o que



Fig. 6

não é verdade. Justamente, pois, Wilkins salienta que «o atraso na ossificação epifisária só por si não afirma o diagnóstico de hipotiroidismo». Como é sabido, observa-se um atraso acentuado nos anões hipopituitários, em casos de atraso na adolescência e nalgumas crianças distróficas.

Esclarecendo a natureza de tais situações clínico-radiológicas, temos a prova terapêutica: quando a idade óssea está atrasada por haver hipotiroidismo, a opoterápia específica promove um rápido aceleramento no desenvolvimento óssea; pelo contrário, quando tal atraso é devido a outras causas, a mesma terapêutica tem pouco ou nenhum efeito.

DISGENESIA EPIFISÁRIA

Quando existe hipotiroidismo, observa-se uma alteração das cartilagens epifisárias, consistindo em irregularidades da ossificação que podem ser observadas nas radiografias com o clássico aspecto de «*epífises ponteadas*».

Na ossificação normal, desenvolve-se no interior da cartilagem epifisária uma zona em que as células se dispõem mais próximo umas das outras, se tumefazem e se vacuolizam; no centro desta zona, sucedem-se rapidamente uma calcificação preliminar e a ossificação (Wilkins).

Esta, normalmente faz-se no sentido periférico e dum modo regular.

Um estudo realizado por Wilkins em gatos tiroidectomizados com 7 dias de idade, mostrou que ao iniciar-se, a ossificação epifisária surge com numerosos focos irregulares.

Estas alterações explicam, com grande probabilidade, o facto de nas crianças hipotiroideas não só estar atrasada a ossificação epifisária, mas aparece também na radiografia, com o aspecto de pequenos focos irregulares disseminados por uma área relativamente extensa de cartilagem (aspecto multicêntrico). Tais focos, crescendo e aproximando-se, formam um centro irregular único.

Conforme o estado desta evolução, a radiografia pode pois, mostrar-nos pequenos e numerosos centros de ossificação, ou um único centro de aspecto ponteadado, poroso ou fragmentado.

Tal diversidade de evolução aprecia-se com relativa facilidade no esquema seguinte, extraído dum trabalho de Wilkins. — (Fig. 7)

Como afirma este conceituado investigador, «o aparecimento deste tipo de disgenesia epifisária é um dos aspectos mais evidentes e característicos do hipotiroidismo porque não é observado noutros casos de nanismo, mesmo quando estes apresentam acentuado atraso no desenvolvimento ósseo».

A disgenesia atinge principalmente as epífises femurais, tibiais e os pequenos ossos do carpo e tarso.

As figuras 8 e 9 documentam este aspecto e referem-se a uma criança de 12 anos que esteve internada nos serviços de Clínica Pediátrica.

A doença de *Perthes* ou osteocondrose deformante da anca

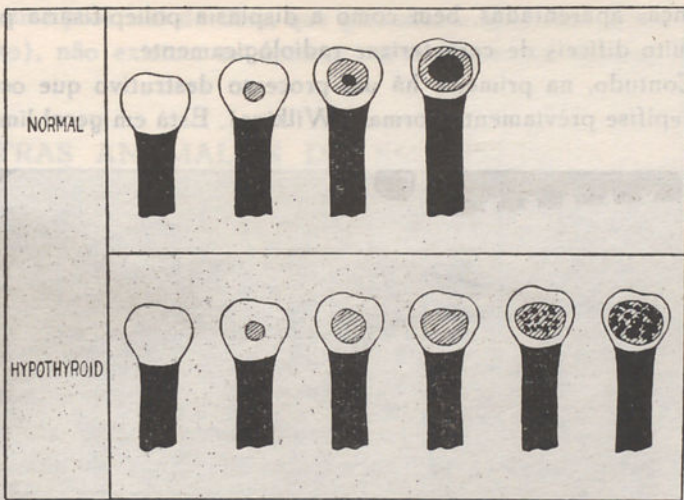


Fig. 7 — Desenvolvimento das epífises dos ossos no indivíduo normal e no hipoteroideu (com a devida vênia, segundo o L. Wilkins)

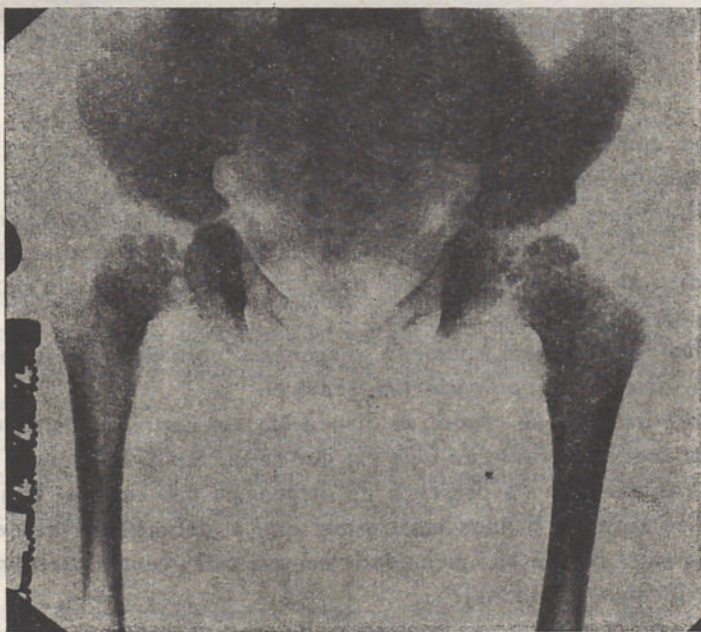


Fig. 8

e doenças aparentadas, bem como a displasia poliepifisária podem ser muito difíceis de caracterizar radiologicamente.

Contudo, na primeira há um processo destrutivo que ocorreu numa epífise prèviamente normal (Wilkins). Está em geral limitada

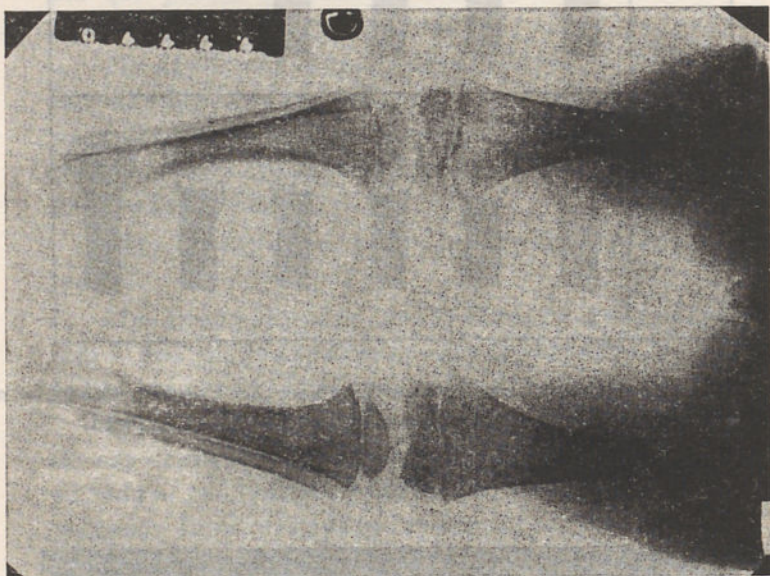


Fig. 9

a uma epífise (cabeça do fémur) e acompanha-se de dores ou limitação de movimentos.

Por vezes as alterações observadas na *displasia poliepifisária* estão localizadas apenas aos centros epifisários e o diagnóstico baseia-se na *prova terapêutica*, pois tais aspectos não são modificados pela opoterápia tiroidea.

Daí haver quem chame à disgenesia epifisária do hipotiroidismo, *disgenesia epifisária tireosensível*.

«O facto de se encontrar disgenesia em certos núcleos indica muitas vezes o período da vida em que se iniciou a deficiência tiroidea. Por exemplo: a presença de disgenesia nas cabeças femurais duma criança de 6 anos mostra-nos que a deficiência tiroidea se iniciou entre o 9.º e 12.º mês, idade em que estes centros geralmente se ossificam» (Wilkins).

Como já dissemos, em crianças com atireose tem-se verificado que alguns dos núcleos de ossificação (como o cubóide e as epífises

distal do fémur e proximal da tibia, que geralmente aparecem antes do nascimento), não existem ou apresentam a disgenesia característica.

OUTRAS ANOMALIAS DO ESQUELETO

As anomalias esqueléticas da insuficiência tiroidea individualizadas pelos exames radiológicos, incluem outros aspectos além dos já considerados e que são, inegavelmente, os mais importantes.

Assim, segundo Royer, podem existir as seguintes imagens radiológicas :

- Atrasos de maturação tarso-carpo-epifisárias ;
- disgenesias tarso-carpo-epifisárias ;
- platispondilias e aspecto cuneiforme das primeiras vértebras lombares ;
- densificação do crânio e das metáfises ;
- Hipercondensação hipotiroidea generalizada do esqueleto ⁽¹⁾.

Royer a estas, acrescenta e chama a atenção para a disgenesia metafisária e a periosteose localizada.

Além dos 2 primeiros, já referidos pormenorizadamente, queremos chamar a atenção para os *atrasos de maturação da coluna vertebral*. Podem valorizar-se pelos seguintes sinais :

- 1.º As vértebras persistem muito tempo sem soldar o corpo com o arco vertebral.
- 2.º A largura e amplitude dos espaços intervertebrais é excessiva, provocando afastamento anormal das apófises articulares e platispondilia acentuada.
- 3.º Possibilidades de cifose lombar, com deformação cuneiforme da I e II lombares, com esporão ou gancho do tipo Hurler.
- 4.º Deformação em lente biconvexa dos corpos vertebrais dorso-lombares.

Estes aspectos podem ver-se na radiografia de um dos casos internados no Serviço de Pediatria, no ano passado, em que se nota cifose dorso-lombar estando os corpos de L₁ e L₂ um pouco

¹ Esta «osteopetrose mixedematosa» (Jeune e Royer) regride e desaparece com o tratamento por extractos tiroideos, admitindo-se que o espessamento ósseo seja secundário à endocrinopatia.

deformados especialmente o da L₂ que tem o aspecto de vértebra de Hurler. — (Fig. 10)

O desenvolvimento que demos ao capitulo das alterações ósseas, resultou de pretendermos salientar a importância que estas

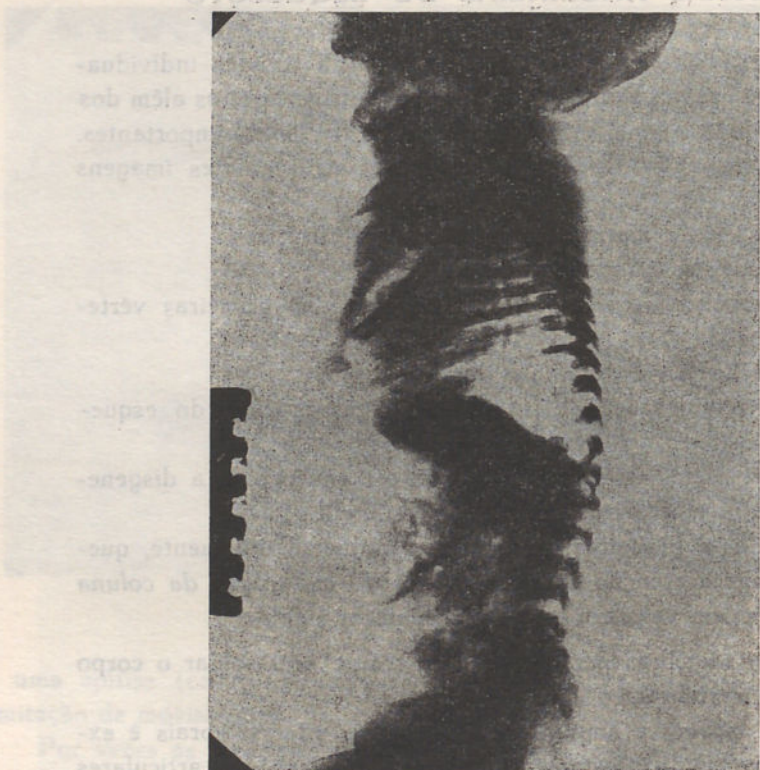


Fig. 10

apresentam na criança, ao contrário do que sucede no adulto, no qual constituem um aspecto insignificante da doença.

CONFIGURAÇÃO NASO-ORBITARIA

No hipotiroideu, o esqueleto facial não se desenvolve como na criança normal e as características infantis mantêm-se. O nariz conserva-se achatado e largo, como no recém-nascido, evidenciando, por outro lado, hipertelorismo. Quando há mixedema, dá origem ao clássico fácies grotesco do cretinismo.

ATRASO NO DESENVOLVIMENTO CEREBRAL

O hipotiroidismo congénito pode provocar um atraso maior ou menor no desenvolvimento do cérebro. Nalguns casos há mesmo sensíveis alterações das células cerebrais.

Assim é que no hipotiroidismo congénito ou muito precoce, podem observar-se atrasos ou irregularidades da mielinização, havendo perturbações deste género no lactente (1). Por outro lado, verifica-se a existência de um nível mental deficiente.

Se a insuficiência tiroideia ocorre apenas na 3.ª infância, quando a maturação do sistema nervoso se pode considerar quase completa, o doente apresenta um Q. I. normal, pois não existe atraso no desenvolvimento cerebral. Apesar disso, notemos que antes de se iniciar a terapêutica o psiquismo pode ser um pouco lento.

ALTERAÇÕES NOOUTRAS ESTRUTURAS

Nos casos mais graves de hipotiroidismo, o tecido sub-cutâneo está espessado e a pele seca, escamosa.

A criança hipotiroidea tem geralmente um ligeiro excesso de peso e a rápida diminuição que se regista durante a terapêutica é devida, em grande parte, à perda de líquidos extracelulares.

Devemos ainda considerar o *atraso no desenvolvimento dentário*, que se acompanha de hipoplasia do esmalte.

Acerca de alguns destes factos, por vezes um tanto estranhos, salientaremos quanto os «mecanismos de acção hormonal» podem ser delicados e complexos, exercendo-se como foi discutido num Congresso Internacional efectuado em Marburg, mediante o *controle da actividade enzimática, da permeabilidade, da activação do genes e da indução enzimática*. (Heckman, Hechter, Karlson e Tata).

RIM E HIPOTIROIDISMO

A nefrocalcionose e a hipercalcémia do hipotiroidismo foram

(1) A maioria dos E. E. G. de casos não tratados «showed an excessive amount of slow activity», embora este aspecto fosse menos evidente nos lactentes, (Harris, Rovere e Prior), revelando imaturidade dos neurónios.

estudadas especialmente por Royer, Lestradet e Habib, em 1958, aquela mediante biópsias renais.

Esta nefrocalcinose pode condicionar o aparecimento duma insuficiência renal, com diminuição da depuração glomerular e hiperazotemia. A calcemia é normal ou alta, sendo, porém, o teste de Sulkowitch realizado na urina, negativo ou ligeiramente positivo.

Os problemas que esta afecção levanta no hipotiroidismo necessitam estudos mais pormenorizados do que os feitos até agora e relacionam-se com o importante problema da inocuidade ou perigo da opoterápia tiroideia, capaz em certos casos, de libertar grandes quantidades de cálcio dos ossos.

Algumas vezes associa-se à nefrocalcinose a densificação generalizado do esqueleto.

T E R A P Ê U T I C A

Neste como noutros domínios, deve ser oportunamente instituída, o que implica um diagnóstico precoce.

O objectivo da terapêutica é restabelecer o eutiroidismo rapidamente, mas com prudência¹.

O tratamento dos estados hipotiroideos é um dos problemas que apresentam menos dificuldades na clínica endocrinológica infantil. O seu objectivo — a substituição das hormonas tiroideias em déficit — consegue-se administrando extracto seco da tiróide, 1-tiroxina ou 1-triiodotironina. O primeiro pouco se usa, porque se altera com o tempo.

No serviço onde trabalhamos, temos usado o último produto (Tertroxin ou Neo-Tiroimade).

A sua acção manifesta-se completamente em 2 a 3 dias, mas desaparece rapidamente com a respectiva supressão. Em virtude da sua rapidez de acção parece ser porém o medicamento de escolha para o tratamento inicial do hipotiroidismo congénito.

A dose inicial deve ser muito pequena (1,25 a 2 μ g i. d.), aumentando cada 3 dias quantidades semelhantes até atingir a

¹ Devemos convencer a família da criança com hipotiroidismo da *necessidade imperiosa* de prosseguir o tratamento durante toda a vida, pois é uma terapêutica substitutiva.

dose de manutenção, podendo, depois de algum tempo, passar-se à 1-tiroxina.

Não esqueçamos que a rápida absorção e o efeito fugaz da triiodotironina aconselham a sua administração em doses parciais, cada 8 horas.

Pelo quadro anexo, extraído de Catzel, vemos que a dose de manutenção é de 2,5 a 15 μg . no 1.º ano, etc. — (Fig. 11)

Age	Dried thyroid extract	L-thyroxine sodium	Liothyronine
1st year	6-30 mg	10-50 μg	2.5-15 μg
3 years	30-60 mg	50-100 μg	15-30 μg
7 years	60-100 mg	75-150 μg	25-50 μg
12 years	75-150 mg	100-225 μg	37.5-75 μg
Adult	100-200 mg	150-300 μg	50-100 μg

Fig. 11

N. B. — A liotironina corresponde à L-triiodotironina. Segundo Fields, 50 gramas correspondem a 200 de tiroxina e a 0,18 mg de extracto seco.

Nas crianças, a vigilância do tratamento deve fazer-se principalmente com radiografias ósseas sucessivas, verificando a evolução da disgenesia epifisária e dos núcleos de ossificação (idade óssea). Devem pois, ser feitas radiografias das epífises 1 a 2 vezes por ano, como aconselha Wilkins.

Acrescentaremos que, se após um período de 2 a 3 meses não surgem acentuada aceleração do desenvolvimento ósseo e do crescimento, é provável que estejamos a dar uma dose insuficiente ou que o diagnóstico admitido esteja errado, impondo a sua rápida correcção.

SINAIS E SINTOMAS DA HIPERDOSAGEM

A hiperdosagem pode traduzir-se por excitabilidade acentuada, tremor e taquicardia. Como a criança hipotiroidea não tratada é muito plácida e calma é de esperar que, mediante o tratamento, se torne mais activa e talvez irritável e mesmo indócil. Indicações

mais graves para diminuir a dosagem ou para suspensão temporária da terapêutica, são os espasmos abdominais, diarreia e vômitos, com desidratação (estas perturbações são sobretudo perigosas nos lactentes).

Por outro lado, é inútil e talvez prejudicial, utilizar a triiodotironina nas doses máximas toleradas, como salientam Lelong, Canlorbe e Job.

É que «por muito boa que seja a tolerância clínica, arriscamos-nos a acelerar a maturação óssea mais do que o crescimento, de forma que a idade óssea ultrapassa a idade estatural tendo como séria consequência uma diminuição da estatura do indivíduo.» — Lelong e Cols.

Como é óbvio, no caso especial do cretinismo endêmico, por falta do iodo exógeno, o tratamento (tal como a profilaxia), realiza-se mediante a administração de Iodo, que frena o aumento da secreção de T. S. H., diminuindo o bócio.

A administração de Iodo deve ser muito prudente nos recém-nascidos e lactentes, nos quais Hamburguer e Glanzmann registaram perdas bruscas de peso, dejeções mucosas de rápido aparecimento e até a morte, ao fim de poucos dias.

Recomenda-se uma dose unitária de 0,1 a 0,01 mg de iodeto de K, que Kundratitz aconselha repetir após uma pausa de 1 a 2 semanas; se verificarmos que não é suficiente pode-se administrar 0,001 a 0,05 mg i. d. durante 8 a 14 dias, que só será repetido se for necessário após uma pausa de 1 a 2 semanas.

Concluiremos, salientando que o hipotiroidismo é um exemplo típico de como a patologia do adulto reflecte em grande parte a infantil. Na medida, pois, em que esta e outras afecções infantis forem precocemente diagnosticadas e convenientemente tratadas, poderá evitar-se, ou pelo menos ser atenuada, grande parte da patologia do adulto.

Cumpre-nos agradecer aos sucessivos Directores da Clínica Pediátrica da Faculdade de Medicina de Coimbra, Profs. Doutores Lúcio de Almeida, Antunes de Azevedo e Dr. Santos Bessa, as facilidades concedidas para a realização deste trabalho.

As radiografias, foram realizadas no Serviço de Radiologia dos H. U. C. (Drs. Álvaro Martins, Tello de Moraes e M. Macário).

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Akerrén (Y.) — *Acta Paediat. Uppsala*, 43, 411 (1954) — in *Ann. Nestlé*, n.º 28, (1958).
- 2 — Anastácio (T. R.) — *Coimbra Médica*, I, 75, (1966).
- 3 — Bernheim (M.), Berger (M.), Bertrand (J.), François — *Rapport I, XVIII Cong. d. l'Ass. d. Péd. d. Lang. fran.*, Genève, (1961).
- 4 — Berthier (X.) — *Le myxoedème infantile à la lumière des conceptions étiologiques nouvelles* — Thèse Nancy, (1962).
- 5 — Bongiovanni (A.) — *Pediatrics*, 33, 585, (1964).
- 6 — Branco (J. R.), Alves (J. G. R.) e Silva (P. S.) — *Coimbra Médica*, X, VIII, (1963).
- 7 — Branco (J. R.) — *Coimbra Médica*, VIII, 807, (1959).
- 8 — Caffey (J.) — *Pediatric X — Ray Diagnosis*, 4th ed. Year Book Med. Publ., (1961).
- 9 — Canlorbe (P.) — «*Conducta a seguir en presença de un retraso estatual*» in *Actualidades pediátricas*, 5.ª série — Le-long (M.), Edición en Lengua Española, Toray, (1965).
- 10 — Canlorbe (P.), Job (J. C.) — *Rev. du Prat.* — XIII, 1447, (1963).
- 11 — Catzel (P.) — *Paediatric Prescriber*, 2nd Edition, 81-82, Blackwell, (1963).
- 12 — Chavarría (C.), e Colab. — *X Cong. Int. de Ped.*, Lisboa, (1962).
- 13 — Collaço (F. T. Magalhães) — *Conceitos Actuais sobre doenças da Tireoideia* — Tese de Doutoramento, Lisboa, (1965).
- 14 — Costa (A.) — *Jornal de Pediatria*, 25, pág. 192, (1960).
- 15 — Courvoisier (B.), Martin (E.) — *Squelette et Glandes Endocrines*, Sandoz, Genève, (1959).
- 16 — Einhorn (N.) — *J. Alb. Einstein Med. Cent.*, vol. 11, July, (1963).

- 17 — Galdó (A.) y Cruz (M.) — *Exploración Clínica en Pediatría*, 3.^o ed. I vol. Quesada, (1965).
- 18 — Ghanecar (M. F. C.) — *Mixedema na Criança* — Dissertação de Licenciatura — Coimbra, (1961).
- 19 — Harris (R.), Della Rovere (M.), Prior (P. F.) — *Arch. Dis. Childh.*, 40, 612, (1965).
- 20 — Hubble (D.) — *The Practitioner.*, 192, 327, (1964).
- 21 — Hutchison (J. H.) — in *Recent Advances in Paediatrics*, pág. 172, 2nd ed. Churchill, (1958).
- 22 — Hutchison (J. H.) — in *The Thyroid and its Diseases*, Pitman Med., (1963).
- 23 — Hutchison (J. H.) — *Practical Paediatric Problems*, Lloyd-Luke, London, (1964).
- 24 — Jeune (M.), Béraud (Cl.) — *Arch. franç. Pédiat.*, 12, 368, (1955).
- 25 — Jeune (M.), Muller, (J. M.) — *Pédiatrie*, 14, 43, (1959).
- 26 — Job (J. C.), Canlorbe (P.) — *La Med. Infant.*, 73, 221, (1966).
- 27 — Joly (J.) — *La Presse Médicale*, 73, 2095, (1965).
- 28 — Joly (J.) — *La Presse Médicale*, 73, 2157, (1965).
- 29 — Joseph (R), Job (J. Cl.) — *La vie Méd.*, 42, 1238, (1961).
- 30 — Joseph (R), Job (J. Cl.) — *La vie Méd.*, 42, 1259, (1961).
- 31 — Joseph (R.), Canlorbe (P.), Job (J. Cl.) — *Rapports I, XVIII Cong. d. l'Ass. d. Péd. d. Lang. franç.*, Genève, (1961).
- 32 — Joseph (R.), Canlorbe (P.), Job (J. Cl.) — *La Presse Médicale*, 70, 619 et 711, (1962).
- 33 — Kaplan (S.) — *Alteraciones del Crecimiento en Niños y Adolescentes*, (Trad.) Pan americana, (1966).
- 34 — Lamy (M.), Frézal (J.) — in *Colloque d'Endocrinologie*, (VIII Réunion End. Lang. Franç.) Masson, Doin, (1965).
- 35 — Lamy (M.), Maroteaux (P.) — *Les Chondrodystrophies Génotypiques*, Exp. Scient. Franç., Paris, (1960).
- 36 — Lelong (M.) e Co's. — *Ann. de Péd. (Sem des Hôp.)*, 31, 1067/P. 63, (1955).
- 37 — Lelong (M.), Canlorbe (P.) — *Path. et Biol.*, 7, 1317, (1959).
- 38 — Lelong (M.), Canlorbe (P.), Job (J. Cl.) — «*Entretiens de Bichat*», in *O Médico*, XVII, 209, (1966).
- 39 — Lowrey (G. H.) et al. (cit. em 4 e 33) — *Am. Jour. Dis.*

- Child.*, 96, 131, (1958), in *Year Book of Pediatrics*, Ed. Gellis, S, Chicago, pág. 356, (1959 — 60 Series).
- 40 — Marañón (G.) — *El Crecimiento y sus Trastornos*, Espasa Calpe, (1953).
- 41 — Mc. Girr (E. M.), Hutchison (J. H.) — *J. Clin. Endocr.*, 15, 668, (1955).
- 42 — Migeon (C. J.) — in «*A Ciba Found. Symposium on Somatic Stability in the Newly Born*», Churchill, (1961).
- 43 — Mégevand (A.), Mathieu (H.), Royer (P.) — *Rapports I, XVIII Cong. d. l'Ass. d. Péd. d. Lang. franç.*, Genève, (1961).
- 44 — Menichini (G.), Ruiu (A.) — *Min. Ped.*, XIII, 1601, (1961).
- 45 — Molina (A. H.) — *Hispalis Medica*, XIX, 679, (1962).
- 46 — Negro (R.), Gentile, Ramon Guerra e Cols. — *Enfermedades del Hígado en la Infancia*, Panamericana, (1965).
- 47 — Neimann (N.), Pierson (M.), Martin (J.) — *Rapports I, XVIII Cong. d. l'Ass. d. Péd. d. Lang. franç.*, Genève, (1961).
- 48 — Ortega (A. Núñez) — *Progr. Terap. Clin.*, 15, 261, (1962).
- 49 — Paine (R. S.), Oppé (T. E.) — *Neurological Examination of Children*, London, (1966).
- 50 — Royer (P.), Masse (N. P.) — *Enc. Med. Chir.*, I vol., 4003 A²⁰, (1960).
- 51 — Royer (P.) — *Ann. de Péd. (Sem. des Hôp.)*, 917/P. 149, (1961).
- 52 — Sánchez Villares (E.) — *Act. Ped. Españ.*, 115, 496, (1952).
- 53 — Sánchez Villares (E.) — *Act. Ped. Españ.*, 122, 180, (1953).
- 54 — Sánchez Villares (E.) — *Act. Ped. Españ.*, 139, 13, (1954).
- 55 — Sánchez Villares (E.) — *Act. Ped. Españ.*, 124, 395, (1953).
- 56 — Sánchez Villares (E.) — *Bol. Soc. Cast. Ast. Leon. Ped.*, III, 158, (1962).
- 57 — Sapelier (J.) — *La France Méd.*, 9, 487, (1964).
- 58 — Suárez (M.) — *Rev. Esp. Ped.*, XI, 15, (1955).
- 59 — Suárez (M.) — *Rev. Esp. Ped.*, XXII, 525, (1966).
- 60 — Schaffer (A.) — *Diseases of the Newborn*, 2nd Ed. Saunders, (1965).
- 61 — Stanbury (J.) — in *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 2nd Ed. Mc. Graw-Hill, (1966).
- 62 — Tangheroni (W.), Pardelli (L.) — *Min. Ped.*, IX, 1632, (1957).

- 63 — Vasquez (J. Ortiz) — *Medicamenta*, 21, 285, (1963).
- 64 — Wilkins (L.) — *The diagnosis and treatment of Endocrine disorders in Childhood and Adolescence*, 3 rd. Ed. Charles C. Thomas, (1965).
- 65 — Wilkins (L.) — *Am. J. Dis. Child.*, 61, 13, (1941). Citado no anterior.
- 66 — Wilkins (L.) — *J. A. M. A.*, 114, 2382, (1940).
- 67 — Wilkins (L.), Fleischman — *J. A. M. A.*, 116, 2459, (1941).

- 33 — A — Karlson (Editor) et al. — *Mechanisms of Hormone Action* — Academic Press, (1965).
- 33 — B — Keating (Francisco Paula de Azeredo) — Contribuição para o estudo dos atrasos de crescimento de origem tiroideia — Dissertação de Licenciatura — Coimbra, (1961).
- 35 — A — Lelong (M.) — *Los Bocios del Recién Nacido*, in *Actualidades Pediátricas*, 5.^a série — Ed. em Lengua Española, Toray, (1965).

FISIOPATOLOGIA DAS TIROIDITES

Por

Robalo Cordeiro *

e

Pinto Mendes **

* *Professor extr. do 6.º Grupo da Faculdade de Medicina de Coimbra*

** *Assistente da Faculdade de Medicina de Coimbra*

Impõe-se por si própria, dispensando justificações, a inclusão de um comentário sobre a *Fisiopatologia das tiroidites* num curso dedicado ao estudo das diversas facetas da tiroide normal e patológica. Aliás, alguns dos seus aspectos dominantes foram já abordados pelo Prof. Mário Trincão na sua excelente introdução a este Curso, que em boa hora ficamos a dever à sua reconhecida capacidade dinamizadora.

Não há, no entanto, uma unívoca fisiopatologia das tiroidites, mas antes, à luz dos conhecimentos actuais, aspectos fisiopatológicos mais ou menos privativos de cada tipo de tiroidite, mau grado algumas tentativas de unificação.

Englobam-se, de facto, no grupo lato das tiroidites, situações as mais díspares etiopatogênicamente.

Os tratados clássicos referem-se, largamente, às modalidades agudas, supurativas ou não, vinculadas a variados agentes bacterianos e virusais e a infecções de tipo focal; e, nas tiroidites crónicas, vêem-se sempre citadas diversas afecções granulomatosas (sífilis, tuberculose, actinomicose) e parasitárias (tiroidite de Chagas, equinococose tiroideia), ao lado das modalidades de

Hashimoto e Riedel. A própria forma subaguda de De Quervain se vê incluída, também, neste grupo heterogêneo das tiroidites crônicas.

Permitir-se-nos-á, no entanto, que no decurso de uma lição dedicada à «Fisiopatologia das tiroidites» abduquemos, totalmente, dos quadros clínicos clássicos, cujo interesse fisiopatológico é muito limitado, para apenas abordarmos aquelas modalidades que, pelo seu particular cunho patogênico, justifiquem, plenamente, toda a nossa atenção. Referimo-nos, naturalmente, às chamadas Tiroidites de Hashimoto, de Riedel e de De Quervain, as únicas a que dedicaremos o curto prazo desta palestra.

Note-se, apesar disso, que nem mesmo estas são susceptíveis de uma interpretação patogênica uniforme. De facto, a apreciação da Tiroidite de Hashimoto à luz de um processo dito de auto-imunização, hoje largamente aceite, não encontra franco paralelismo nas outras duas modalidades, já que nem a de Riedel nem a de De Quervain se poderão apoiar numa interpretação fisiopatológica dessa natureza. Mais: o recurso ao sufixo *ite*, consagrado na terminologia médica como indicador de inflamação, só será aplicável, com natural propriedade, à descrição devida a De Quervain no princípio deste século; aqueles dois outros processos patológicos da tiroide, também genêricamente englobados sob a rubrica comum de «tiroidites», só com naturais reservas de semântica médica é que poderão continuar a ser designados sob essa consagrada qualificação.

Se a isto se juntar, ainda, a evidente disparidade — fora do meio nacional — da frequência de cada uma destas três já clássicas tiroidites (1 caso de Riedel para 5 — ou 10 — de De Quervain e para 30 — ou 100 — de Hashimoto, aproximadamente), compreender-se-á facilmente a tentação de consagrar a maioria do tempo desta palestra a um largo comentário sobre a Tiroidite de Hashimoto, cuja muito provável fisiopatologia auto-imune e cujas implicações patogênicas justificariam plenamente tal critério.

Furtar-nos-emos, no entanto, a esta tentação fácil, dedicando os primeiros minutos a uma breve descrição das Tiroidites de De Quervain e de Riedel, para nos debruçarmos, depois, sobre a de Hashimoto. O estudo desta terá que ser precedido, ainda, de uma revisão fisiopatológica geral dos mecanismos ditos auto-ímmunes, a qual, permitindo um melhor enquadramento do problema especial da tiroide, facilitará a compreensão das correlações entre a pato-

logia desta glândula e outros processos auto-imunes e também da eventual relevância dos mecanismos auto-imunológicos na restante patologia tiroideia, nomeadamente nos hipotiroidismos.

I — TIROIDITE DE DE QUERVAIN

A relativa raridade desta situação e o facto de, em 1959 (57), haver sido objecto de uma completa revisão por parte de Renato Trincão, a propósito de um caso pessoal, levam-nos a não nos determos demasiado nela.

Trata-se de um processo inflamatório, que mereceu a De Quervain a designação de tiroidite subaguda não supurada (pseudo-tuberculosa; de células gigantes; granulomatosa).

A sua causa parece ser viral (parotidite; sarampo; coxackie; adenovirus, como apontam alguns casos?), o que é confirmado mesmo pela descrição de surtos epidémicos, embora de pequeno relevo (8 casos em Westaver (16) em 5 meses, 9 casos de F. Fonseca em cerca de 2 anos).

O quadro clínico instala-se, de preferência em mulheres de meia idade, mais ou menos rapidamente, em regra com febre e dores na região tiroideia, de irradiação vizinha. A glândula hipertrofia-se, dá uma sensação de tensão dolorosa e endurece de forma difusa, menos vezes num só lobo ou em nódulos; o processo inflamatório pode tornar-se extensivo à pele.

A situação evolui, habitualmente, de forma moderada, subaguda, verificando-se a sua regressão no máximo de três meses e podendo a corticoterapia beneficiar abertamente a rapidez da evolução.

O metabolismo basal mantém-se, em regra, normal ou, pelo menos, inferior a 20%, raras vezes se estendendo francamente pela área do hipertiroidismo.

Uma velocidade de sedimentação elevada, uma leucocitose com neutrofilia e uma elevação das α_1 e α_2 — globulinas séricas dão testemunho do quadro infeccioso presente.

A fixação tiroideia do I 131 está anulada ou extremamente diminuída na fase de estado da doença, com aumento da sua concentração na urina; a iodémia proteica, simultaneamente elevada (iodo ligado a compostos hormonais heterogénios, vizinhos da tiroxina), permite pressupor uma conseqüente inibição da formação de tiro-estimulina, o que explicaria a sideração tiroideia

quanto à fixação do I 131. À medida que a iodémia proteica baixa, vai-se de novo normalizando a captação do iodo radioactivo pela glândula (fases de transição e de recuperação de Decourt), até tudo se normalizar de novo.

Compreende-se, a partir destes dados, a possibilidade de evolução para um hipotiroidismo prolongado ou até definitivo (situação, aliás, rara), em consequência da estabilização da fase de sideração tiroideia; e a excepcional evolução inversa para um hipertiroidismo, por um ulterior fenómeno de «rebond» hormonal, consecutivo a modalidades graves de tiroidite.

A intensidade das lesões histopatológicas, aliás, justifica plenamente uma eventual evolução hipotiroideia da situação. Decourt (16) sintetiza desta forma as descrições anatomopatológicas, que podem ser consultadas nas descrições pormenorizadas de muitos autores (29, 57):

«As lesões iniciais são essencialmente focais, nodulares, parecendo o resto do parênquima tiroideu normal ou simplesmente congestivo e edematoso. O facto primordial é uma necrose aguda do epitêlio das vesículas, com descamação das células na luz do folículo. As vesículas atingidas parecem muito dilatadas e a sua luz é ocupada por um verdadeiro granuloma de polinucleares, com aspecto de um pequeno abcesso; mas não há supuração verdadeira. Na maioria das vezes, aliás, o infiltrado é mais discreto, cercado aglomerados de células macrofágicas que tomam, rapidamente, um aspecto plasmodial. O parênquima periférico é a sede de uma esclerose mais ou menos extensa que, isolando as lesões específicas, lhes confere um aspecto nodular. No estado terminal, as lesões desaparecem e dão lugar a uma placa de esclerose».

Levar-nos-ia longe a discussão da origem destas lesões histológicas. Fê-lo, aliás, o Prof. Renato Trincão, no seu trabalho de 1961, ao criticar, desenvolvidamente, os aspectos que então pareciam patogênicamente fundamentais: as alterações qualitativas da coloide; o mecanismo da sua saída das vesículas tiroideias, através de lesões da membrana basal; o agente responsável por estas alterações; e a possibilidade, consequente, de um mecanismo auto-imunitário se situar na base da patogenia do processo.

No entanto, não podemos deixar de acentuar que a pesquisa de anticorpos antitiroideus, de qualquer dos tipos a que adiante nos referiremos, tem sido assinalada apenas inconstantemente na tiroidite de De Quervain — e também que muito mais rara é ainda

a sua evolução para a modalidade de Hashimoto, cuja patogenia auto-imune há motivos para aceitar sèriamente.

A contextura clínico-biológica dos diversos casos de tiroidite de De Quervain permite, ainda, individualizar várias modalidades, entre as quais se têm salientado as formas difusas, evoluindo de forma severa, e as formas nodulares, evoluindo com captação tiroideia do I 131 normal ou diminuída. Não nos deteremos na sua fisiopatologia, aliás deduzível dos comentários anteriores.

Quanto ao tratamento destas tiroidites, assinalemos apenas que os casos menos benígnos, insusceptíveis de rápida cura espontânea, beneficiam muito com a corticoterapia, a par de uma habitual falta de resposta aos antibióticos. A cirurgia, naturalmente, deverá ser proscrita.

II — TIROIDITE DE RIEDEL

Trata-se de uma raríssima situação, conhecida desde a descrição inicial de Riedel nos fins do século XIX (struma fibroso, tiroidite lenhosa, tiroidite fibrosa crónica) e cuja etiologia se mantém, ainda hoje, desconhecida.

Também mais frequente na mulher em redor dos 50 anos, a clínica da tiroidite de Riedel caracteriza-se por ausência de dores espontâneas e por uma evolução lenta, que conduz a uma tumefacção frequentemente bilateral, duríssima, com invasão dos tecidos vizinhos (músculos, esófago, traqueia, vasos, nervos), aos quais adere.

São nulos ou discretos os sinais biológicos de inflamação (hemograma normal e sedimentação eritrocitária também normal, ou ligeiramente elevada); o metabolismo basal mantém-se equilibrado, salvo nas fases avançadas ou bilaterais (hipotiroidismo); é rara a positividade da pesquisa de anticorpos antitiroideus.

O exame histopatológico pode resumir-se numa invasão fibrosa, hialinizada e maciça da glândula, que se substitui totalmente ao parênquima, apresentando áreas com infiltrados linfoplasmocitários. A fibrose invade, como se acentuou, os tecidos vizinhos.

A terapêutica terá que ser cirúrgica (tiroidectomia subtotal, em caso de esclerose bilateral), acompanhada de um tratamento hormonal substitutivo.

Quanto aos problemas etiopatogénicos que são postos por esta modalidade de tiroidite, mantêm-se ainda profundas dúvidas, não parecendo de aceitar sem reservas a hipótese clássica de o início se situar num processo de inflamação capsular (peritiroidite); a pesquisa de anticorpos antitiroideos é raramente positiva.

A tentativa de unificação patogénica das tiroidites de De Quervain, Hashimoto e Riedel, consideradas como estados evolutivos de uma mesma situação patológica, parece de rejeitar em absoluto, mau grado a sugestibilidade de alguns casos isolados.

III — TIROIDITE DE HASHIMOTO E MECANISMOS IMUNOLÓGICOS

Será o estudo da Tiroidite de Hashimoto que prenderá doravante a nossa atenção.

A sua perfeita compreensão exigirá, no entanto, algumas palavras sobre os mecanismos fisiopatológicos gerais das doenças auto-imunes, a propósito dos quais ainda encararemos dois aspectos: as hipóteses patogénicas e os mecanismos de resposta imunitária.

Quanto aos próprios critérios admissíveis como definidores de doença auto-imune, julgamos aceitáveis, sem mais comentários, os de Davies: «(1) Causa precipitante e período de sensibilização; (2) Supressão de sintomas por corticosteroides; (3) Histopatologia alérgica; (4) Presença de anticorpos organo-específicos; (5) Realização experimental no animal de laboratório; (6) Transferência passiva da doença experimental por meio de células linfóides». No entanto, Walzer admite, com natural reserva, que «só alguns destes critérios têm sido demonstrados na maioria das doenças sistémicas consideradas como tendo uma patogenia auto-imunológica» (13).

I — Fisiopatologia geral das reacções auto-imunes

As hipóteses patogénicas justificativas do desencadeamento de um processo auto-imune (que, aliás, melhor se designaria por processo de auto-sensibilização) são, naturalmente, diversas, cada uma apoiada em factos parcelares da clínica humana ou da patologia experimental.

A sua exposição completa levar-nos-ia longe, motivo por que apenas citaremos, a este respeito, alguns aspectos fundamentais.

De um modo geral, poder-se-á admitir que o aparecimento dos auto-anticorpos (e veremos adiante a reserva que a intervenção destas imunoglobulinas nos pode merecer) dependerá da alteração de um de dois parâmetros: ou da constelação *antigénica própria* (que o organismo reconhece, normalmente, como sua durante a vida embrionária e contra a qual a anticorpopoiese seria, obviamente, um acto antinatural), ou do *sistema produtor de anticorpos*.

É numa modificação deste último e através da teoria da *selecção clonal*, que se filia a hipótese segundo a qual a produção de auto-anticorpos seria devida à sobrevivência, para além da época embrionária em que deveriam ter sido inibidas, ou a ulterior mutação, de linhas celulares matrizes de determinados anticorpos; daí a multiplicação ulterior de tais «forbiden-clones», a partir do imunócito-mãe, até à pululação de elementos celulares imunologicamente competentes e aptos à anticorpopoiese dirigida contra determinados antigénios normais do próprio organismo.

Por outro lado, dentro das teorias apoiadas numa alteração do esquema antigénico próprio, há que referir: (1) A possibilidade de uma *mutação* de determinados elementos celulares, com modificação da sua antigenicidade; (2) o eventual *aparecimento* de novas estruturas antigénicas, por associação de constituintes somáticos a elementos estranhos (drogas, alimentos, componentes bacterianos, etc.); (3) a provável *alteração* da constituição antigénica normal por intervenção de agentes externos os mais diversos (bactérias, vírus, radiações, etc.); (4) o possível *paralelismo* antigénico entre uma estrutura orgânica e um exo-antigénio contra o qual se desencadeie uma resposta imunológica; (5) a eventualidade de um *contacto*, com o sistema anticorpopoiético, de determinados auto-antigénios que, por condições especiais da sua localização no organismo, se encontrem, normalmente, separados daquele sistema por uma barreira natural (cristalino, tracto uveal, s. n. c., tiroglobulina, etc.); (6) a hipótese de uma *maturação* antigénica tardia, pós-parto, vir a condicionar que os elementos celulares respectivos não pudessem ter sido objecto de um reconhecimento embrionário, indutor de tolerância imunológica (espermatozoides); etc..

Estas e outras hipóteses têm servido de suporte, consoante os autores e a patologia orgânica em causa, para a interpretação

dos mecanismos fisiopatológicos de auto-sensibilização eventualmente invocados.

Propositadamente, não abordaremos agora as sugestões apresentadas em relação à tiroide, para nos debruçarmos, primeiro, sobre uma outra questão: como se processa a resposta imunológica? Através de anticorpos humorais, ou pela intervenção de um mecanismo de hipersensibilidade retardada, portanto ligada à actividade de células linfoides?

É hoje reconhecido geralmente (12, 60) que os anticorpos circulantes, detectáveis pelas mais variadas técnicas, não deverão exercer a acção patogénica decisiva que inicialmente lhes terá sido atribuída em auto-imunopatologia.

Na verdade, a hipersensibilidade imediata, que está ligada ao seu aparecimento, não parece, por si só, sempre responsável pelo desencadeamento dos quadros patológicos, por mais esforçada que tenha sido a investigação em volta das modalidades actuantes dos anticorpos presentes e da sua potencialidade patogénica. Já quanto aos mecanismos de hipersensibilidade retardada se não poderá dizer o mesmo, visto que há demonstração efectiva de que a transferência passiva de linfócitos é patogénicamente eficaz no desencadeamento de processos por auto-sensibilização — como é o caso da própria patologia tiroideia, como adiante se verá.

Somos tentados a concluir, como Coelho:

«1.º — A hipersensibilidade retardada é o principal mecanismo patogénico das lesões tecidulares verificadas na auto-alergia.

2.º — Ressalvado o caso das lesões dos elementos figurados no sangue e poucos mais, em que desempenham um papel fundamental, os auto-anticorpos apresentam-se no geral desprovidos de interesse patogénico sob este aspecto, embora não se possa excluir por completo a hipótese de desempenharem qualquer papel acessório na formação das lesões tecidulares. Atendendo a que resultam na maior parte das vezes das lesões originadas pelo estado de hipersensibilidade retardada, o seu principal significado será o de chamarem a atenção para a possibilidade da existência desta última — e, por conseguinte, de um mecanismo alérgico — em doenças de etiopatogenia desconhecida. Podem, portanto, servir como indicadores para efeitos de diagnóstico» (12).

Assim, os auto-anticorpos humorais parecem em vias de surgirem livres de culpa — ou, pelo menos, isentos do pecado original... De réus, ter-se-ão volvido meras testemunhas.

2 — Tiroidite de Hashimoto

a) Generalidades

Foi em 1912 que Hashimoto, ao descrever a doença que apelidou de bócio linfadenóide, abriu, sem disso se chegar a aperceber, uma porta, só transposta 41 anos mais tarde, que proporcionou acesso a um labirinto ainda não totalmente desvendado — o da imunologia da tiroide.

A doença de Hashimoto é uma situação crónica que em 90 % dos casos atinge os indivíduos do sexo feminino, particularmente a partir da 5.^a década de vida, e que se apresenta habitualmente como um bócio com evolução progressiva, em percentagens paralelas, para a cura ou para uma insuficiência tiroideia, num espaço de tempo que pode variar entre poucas semanas e, mais frequentemente, 2 ou 3 anos. Excepcionalmente, um início sub-agudo com ligeira febrícula e discretos fenómenos dolorosos da tumefacção cervical, podem levar à confusão de diagnóstico com a tiroidite de De Quervain.

O bócio, sempre bilateral e de superfície lisa ou raramente lobulada, difuso mas em raros casos nodular (confusão com o cancro), é de consistência duro-elástica ou dura, sem no entanto atingir o grau cartilágneo da tiroidite de Riedel nem aderir aos tecidos vizinhos e raramente manifestando sinais de compressão mesmo numa fase tardia.

O aspecto microscópico, muitas vezes descrito em peças de exérese cirúrgica executada por confusão de diagnóstico com o cancro da tiroide, é o de uma *infiltração linfo-plasmocitária* difusa, em certos pontos condensada em folículos linfóides que alternam com zonas atróficas ou de aspecto folicular normal. Também se enquadra na definição histológica da tiroidite de Hashimoto uma degenerescência do epitélio tiroideu, cujas células se hipertrofiam e se tornam eosinófilas — *células oncocitárias ou oxifilas* (Askanazy e Hürtle).

Com base no estudo de elevado número de fragmentos de biópsia ou de peças extirpadas cirúrgicamente, Woolner (65) pretende estabelecer a cronologia dos aspectos que verificou. Assim, o tipo histológico mais precoce seria o de uma tiroidite focal no seio de um bócio coloide, banal infiltração linfo-plasmocitária, formando por vezes verdadeiros centros germinativos. Associar-

-se-iam, posteriormente, as lesões hipertróficas acima descritas, para só mais tarde a tiroidite de local passar a difusa, com destruição da arquitectura lobular, não tardando uma reacção fibrosa que apaga os resíduos da organização estrutural da glândula, denotando-se então uma mistura de fenómenos metaplásicos e hiperplásicos. Estas alterações determinam um notável aumento de volume da glândula, que pode atingir 3 a 6 vezes o tamanho normal.

Em contraste com o aspecto histológico típico, o estudo da função tiroideia é muito inexpressivo, com uma fixação de I 131 normal ou com variações pouco amplas em ambos os sentidos e um cintigrama revelando homogeneidade de fixação ou, por vezes, nódulos quentes no interior de uma zona que fixa pouco ou nada. A iodémia proteica pode estar elevada, mas baixa significativamente após extracção das hormonas tiroideias pelo butanol, o que pode traduzir a circulação de grande parte do iodo sob a forma de tiroglobulina ou de uma proteína anormal (17).

A infiltração linfo-plasmocitária é fortemente sugestiva de um processo de sensibilização. No entanto, foi a circunstância de, em 1953, From ter individualizado nos indivíduos com tiroidite linfomatosa uma hipergamaglobulinémia, associada a um aumento da velocidade de sedimentação e positividade dos testes de floculação (ouro coloidal, timol), que levou Roitt e Doniach, em 1956, a tentar, com pleno êxito, a detecção de auto-anticorpos anti-tiroideus naqueles doentes.

Pela mesma altura, em Michigan (EUA), Witebsky e Rose conseguiram obter no coelho uma tiroidite histologicamente idêntica à de Hashimoto humana, injectando extractos tiroideus homólogos ou até da própria glândula do animal hemitiroidectomizado, desde que se adicionasse o adjuvante de Freund. Os animais apresentavam elevados títulos séricos de auto-anticorpos anti-tiroideus, nomeadamente contra a tiroglobulina, para a qual desenvolviam num espaço de 6 a 8 semanas uma hipersensibilidade retardada.

Reforçada a hipótese de se estar na presença de um processo de auto-sensibilização, prosseguiram os estudos neste domínio, com grande destaque para as escolas de Roitt, Doniach, Witebsky e Rose. Assim se individualizaram, por sucessivos aperfeiçoamentos dos métodos de detecção de auto-anticorpos, vários sistemas antigénio-anticorpo, sem que até agora se tenha podido demons-

trar que os antigénios em causa sejam o resultado de alterações dos constituintes normais da tiroide.

Embora, paradoxalmente, seja extremamente parca entre nós, em comparação com as estatísticas de autores estrangeiros, a incidência da tiroidite de Hashimoto, interessa conhecer a sua fisiopatologia, pois ela está na base de uma nova perspectiva da patologia da tiroide — a qual, na realidade, veio permitir colocar-se a pesquisa de anticorpos ao lado dos testes do metabolismo iodado tanto no diagnóstico como na escolha da atitude terapêutica de numerosas situações da patologia daquela glândula.

b) *Mecanismos imunológicos*

α — Tiroglobulina

Do conjunto dos trabalhos iniciais advém a sugestão de que a tiroglobulina, em consequência da sua posição «sequestrada» no interior da coloide tiroideia, não seria reconhecida como «self» (por não ter, por aquele motivo, induzido tolerância imunitária) se eventualmente surgisse na circulação. O efeito citopático da reacção antigénio-anticorpo no interior da glândula tiroide iniciaria uma reacção em cadeia, com libertação de nova tiroglobulina e consequente produção de anticorpos. Não faltam os argumentos experimentais a apoiar esta hipótese :

a) Pelo método de imunofluorescência consegue-se provar que os anticorpos presentes no soro de doentes com tiroidite crónica reagem com a substância coloidal dos ácinos de tiroides normais ou patológicas ;

b) Roitt, Doniach e Campbell (1958) verificaram que os anticorpos anti-tiroglobulina são responsáveis pela precipitação verificada com a junção de soro daqueles doentes a extractos de tiroide ou mesmo tiroglobulina marcada ;

c) Tem sido averiguada a presença de tiroglobulina no tecido intersticial de tiroides de «Hashimotos», quando aquela proteína está normalmente confinada aos ácinos e ao citoplasma das células epiteliais da tiroide (22) ;

d) Nas áreas de tiroidite foram recentemente individualizados anticorpos anti-tiroglobulina no interior de plasmócitos, coincidindo com uma extravasão, nessas zonas, de tiroglobulina, e a presença

de complexos antigénio-anticorpo de reconhecido poder lesivo celular (58) ;

e) Em 1957, White, verificando a infiltração linfo-plasmocitária e a presença de centros germinativos, sugere que é o próprio tecido linfoide da tiroide o responsável pela produção de anticorpos antitiroideos (circulantes e celulares) na doença de Hashimoto, e apoia esta hipótese na diminuição da hipergamaglobulinemia e dos níveis de anticorpos que se seguem à tiroidectomia parcial.

O «calcanhar de Aquiles» de toda esta construção reside, porém, em não ter sido possível provar, até hoje, que o organismo normal não é tolerante para a tiroglobulina. Rose e colaboradores afirmam que a tiroglobulina homóloga, injectada a coelhos, não é por estes considerada estranha, pois os anticorpos antitiroglobulina só se produzem se o suposto antigénio for desnaturado ou associado ao adjuvante de Freund completo, provavelmente indutor de outros mecanismos.

A este propósito é pertinente divulgar uma curiosa verificação de Hjort e Pedersen (1962) (39) : utilizando um teste inibitório pela aglutinação de hemácias tanizadas, julgaram encontrar tiroglobulina no soro de 50 % de parturientes e no sangue do cordão umbilical de 75 % dos recém-nascidos. Por este motivo foram levados a pensar, com muita lógica, que a tiroglobulina seria reconhecida pelas células imunologicamente competentes como resultado da sua libertação da tiroide imatura durante a vida embrionária e fetal, salvo numa circunstância, a de ter sido neutralizada, antes de induzir tolerância imunitária, pelos anticorpos anti-tiroglobulina de origem materna, presentes no seu sangue. Nesta hipótese, na idade adulta, a libertação de tiroglobulina do seu «retiro» poderia desencadear nestes indivíduos um processo de auto-sensibilização. Procuram, por outro lado, explicar a maior incidência de doença de Hashimoto em mulheres pelo efeito favorecedor da gravidez na libertação de tiroglobulina.

Quer a tiroglobulina não seja tolerada nos indivíduos normais, ou só o não seja nas condições particulares descritas por Hjort e Pedersen, não ficam dúvidas a respeito das capacidades antigénicas daquela proteína na doença de Hashimoto, detectadas pelos seguintes métodos de pesquisa de anticorpos :

— *Reacção de precipitação* pelo método de Ouchterlony (gelose em placas), verificando-se uma linha de precipitação por interacção dos extractos salinos de tiroide crua, ou da tiroglobulina

purificada, com o soro de doentes. Quando positiva, indica tiroidite extensa, mas é negativa em cerca de 55 % dos «Hashimotos» ;

— *Reacção de aglutinação do látex* : mais sensível que a anterior, utiliza partículas de látex revestidas com tiroglobulina e é também negativa nos casos com baixos títulos de anticorpos anti-tiroglobulina ;

— *Reacção de aglutinação das hemácias tanzizadas* : os glóbulos vermelhos, tratados com ácido tânico, são revestidos por tiroglobulina, aglutinando na presença de soros de Hashimoto. Sendo fácil de praticar, possui uma sensibilidade cerca de 1000 vezes maior que a reacção de precipitação. Cuidado, porém, em se não deduzir tiroidite extensa em caso de altos títulos, pois estes surgem mesmo com lesões mínimas. Esta prova é também positiva em 50 % de tiroidites de Riedel, 35 % de tiroidites de De Quervain, 18 % de bócios hiperplásicos, 7 % de bócios coloides e 19 % de carcinomas da tiroide (55).

β — Antígeno microsómico e factor citotóxico

A descoberta de um novo antígeno intervindo na fisiopatologia da tiroidite de Hashimoto deve-se às experiências de White, em 1957, que conseguiu, naqueles doentes, elevados títulos de fixação do complemento, utilizando como antígeno o extracto de glândula tirotoxicosa. Tratou-se, então, de estudar a natureza desta nova substância antigénica, já que a tiroglobulina não fixa o complemento. No mesmo ano, Trotter, Belyavin e Waddang demonstraram a positividade da reacção de fixação do complemento (RFC) nos doentes com mixedema primário e em alguns casos de tirotoxicose, mas procuraram ir um pouco mais longe executando a centrifugação diferencial dos extractos homogenizados de tiroide associada a uma RFC para cada fracção isolada. Por este processo conseguiram localizar o antígeno na fracção microsómica, e em elevada concentração nos bócios tirotóxicos, adenomas hiperfuncionantes e bócios hiperplásicos disormonais. A escola inglesa de Roitt e Doniach (22), utilizando anti-globulina humana conjugada com fluoresceína, verificou, após prévia absorção de anti-tiroglobulina, que o citoplasma das células epiteliais tiroideias captava electivamente o anticorpo, mostrando uma fluorescência uniforme. Além de se ter confirmado que o antígeno é intracelular, conse-

guiu-se ainda determinar a sua natureza — lipoproteína das membranas de suporte das vesículas microsómicas.

Aquisições posteriores (Irvine, 1961; Goudie e Mc Callum, 1962) (40, 21) sugerem que o anticorpo anti-microsómico está fortemente ligado, ou mesmo identificado como tal, a um factor também envolvido na doença de Hashimoto (factor citotóxico) — uma imunoglobulina de baixo peso molecular que é capaz de destruir especificamente culturas tripsinizadas de células tiroideias humanas (51). Na realidade, segundo Halberg (31, 32, 33), há uma correlação notória entre a sensibilidade das células tiroideias ao factor citotóxico e a RFC dos mesmos extractos. Já em 1959 Doniach e colaboradores haviam verificado que as células de glândulas tioróticas em cultura cresciam pelo menos 24 horas se se lhes juntasse soro normal, morrendo desde que se transferissem para um soro de Hashimoto e não chegando a crescer se fossem colocadas directamente neste.

Embora bastantes excepções possam levar a admitir a não identidade do antigénio microsómico com o factor citotóxico, na generalidade acredita-se que constituem um só factor, o que outorga ao anticorpo anti-microsómico a maior importância, sob o ponto de vista patogénico, na determinação da tiroidite de Hashimoto. Encontram-se, também, títulos apreciáveis deste anticorpo no mixedema primário e na doença de Basedow, sendo muito raro um título digno de registo na tiroidite de De Quervain, bóciolos coloides nodulares e cancro da tiroide.

A prova mais específica para os anticorpos anti-microsoma é a imunofluorescência, seguindo-se a reacção citotóxica em culturas de células tripsinizadas e só depois a RFC.

α — 2.º Antigénio da Coloide (CA₂)

O facto de certos «Hashimotos», com acentuada hipergama-globulinémia, apresentarem testes negativos para os anticorpos anti-tiroglobulina e anti-microsoma, colocou os investigadores na pista de mais um antigénio. Balfour e colaboradores conseguiram detectá-lo utilizando a técnica «em sandwich» de imunofluorescência, pela qual verificaram uma coloração uniforme e brilhante da coloide, muito diferente da imagem folicular obtida com soro anti-tiroglobulina (22).

Estudos de cromatografia em coluna (22) permitiram separar

a tiroglobulina deste antigénio, que ficou a ser designado por «2.º antigénio da coloide» (CA₂) e que se sabe não conter iodo e não representar mais de 1 % das proteínas da coloide tiroideia. Os anticorpos anti-CA₂ estão presentes em outras situações patológicas da tiroide, nomeadamente na tiroidite de De Quervain e cancro.

Doniach e Roitt têm, presentemente, entre mãos, o estudo de dois doentes mixedematosos com níveis elevados de gamaglobulina e com resultados negativos para todas as provas de detecção de anticorpos até hoje conhecidas, o que permite supor que venham a ser descobertos novos sistemas antigénio-anticorpo.

α — Hipersensibilidade retardada

Como se disse, tem sido invocada, salvo nos casos de auto-sensibilização dos elementos figurados do sangue, a responsabilidade primária da hipersensibilidade celular nos processos de auto-destruição. A presença invariável de linfócitos nas áreas de tiroidite de Hashimoto, sugere-nos que esta doença siga a regra geral. Por outro lado, os anticorpos circulantes não parecem iniciar o processo de sensibilização, como o provam as seguintes verificações (15) :

a) A injeção repetida a coelhos normais de soros de animais imunizados determina nos primeiros um elevado título sérico de anticorpos sem que se produza tiroidite ;

b) Em mulheres grávidas com elevados títulos séricos de anticorpos anti-tiroglobulina, a passagem destes em grandes quantidades para os filhos não consegue nunca determinar tiroidites nas crianças ;

c) Mantendo em circulação cruzada um cão normal e um outro tornado tiroidítico, o primeiro também não apresenta tiroidite apesar do elevado título de anticorpos.

No entanto, a hipersensibilidade retardada não foi ainda comprovada no homem. Buchanan, Andersen e Gray (1958) (5) conseguiram testes cutâneos positivos em 11 de 15 «Hashimotos» usando o extracto de tiroide como antigénio, mas a reacção, como se demonstrou, era de tipo Arthus, devida portanto a anticorpos circulantes. Este estudo torna-se difícil por estes testes não se julgarem, pelo menos por enquanto, isentos de consequências : por um lado há o perigo de os extractos serem portadores de virus,

já que a esterilização implicaria a desnaturação, e por outro cai-se no risco de a injeção de antigénio determinar uma reacção secundária violenta, com a agravante de poder acelerar o processo de sensibilização.

Bem pelo contrário, conseguiu ser demonstrada no cobaio a influência da hipersensibilidade celular :

a) Witebsky e colaboradores (1958) (64) provaram que os extractos de tiroide homóloga só são capazes de produzir tiroidite se a eles se adicionar o adjuvante de Freund, capaz de induzir hipersensibilidade retardada. Esta era detectada ao fim de cinco dias, quando ainda não havia anticorpos circulantes e eram mínimas as lesões de tiroidite ;

b) Miescher e colaboradores (1961), procurando neutralizar os anticorpos circulantes com um hapteno, obtiveram uma tiroidite com a administração de tiroglobulina homóloga e adjuvante de Freund. Com doses moderadas de antigénio, 50 % desenvolveram tiroidite, em 70 % eram positivos os testes cutâneos e apenas 5 % possuíam anticorpos circulantes. Elevando a dose antigénica, observaram resultados proporcionalmente idênticos e os anticorpos circulantes, embora em maior número, não pareciam relacionados com a tiroidite ;

c) Finalmente Felix-Davies e colaboradores (1961) conseguiram induzir tiroidite experimental, também em cobaios, pela transferência passiva de linfócitos de animais da mesma estirpe, previamente sensibilizados.

Poder-se-á objectar que o adjuvante de Freund actua de modo idêntico a qualquer agressão viral ou tóxica, com necrose da membrana basal do epitélio tiroideu e libertação de tiroglobulina ou proteínas estranhas. No entanto, no decurso de tiroidites agudas e sub-agudas, observam-se tais lesões, não obrigatoriamente em relação com um processo de auto-sensibilização. Além disso, na história da doença de Hashimoto, só muito excepcionalmente se encontram antecedentes de tiroidite aguda ou sub-aguda.

Embora não tenha ainda sido possível demonstrar o papel da hipersensibilidade celular na tiroidite de Hashimoto humana, tudo leva a crer que desempenhe papel de grande relevância no seu mecanismo imunológico.

c) Correlações imunológicas

α — Com outras afecções da Tireoide

É tentador procurar correlacionar as tiroidites de De Quervain, Hashimoto e Riedel, considerando-as três estados sucessivos de uma mesma evolução. O processo de auto-sensibilização seria desencadeado pela primeira, que lentamente passaria à segunda, a qual, por evolução fibrosa progressiva com diminuição simultânea do estímulo antigénico, originaria a tiroidite lenhosa de Riedel. Se esta evolução existe, é excepcional, pois de modo algum está provada tal interdependência.

No entanto, a tiroidite de De Quervain apresenta, frequentemente, títulos detectáveis de anto-anticorpos, na mesma linha de outras tiroidopatias, como o mixedema primário do adulto (50), a doença de Basedow, o cancro de tireoide e o bócio banal. Deixemos, no entanto, para o fim a análise fisiopatológica deste fenómeno, detendo-nos somente num simples comentário sobre o *mixedema primário do adulto*, cuja histologia lembra uma tiroidite de Hashimoto em que não tenha havido reacção compensadora folicular (22).

Doniach e Roitt, em 1957, e Owen e Smart, em 1858 (50), contrariando algumas opiniões que consideram prematura tal conclusão, afirmam que o mixedema primário do adulto é consequência de uma doença de Hashimoto em que, em vez de se produzir uma hipertrofia do tecido tiroideu por acção da TSH, houve antes uma hipotrofia: «nas formas mais graves de tiroidite por auto-sensibilização, a invasão linfadenóide destrutora compreende toda a glândula tiroide e, finalmente, origina o mixedema» (22). Julgam muito provável que nestes indivíduos tenha passado despercebido um bócio que regredisse espontaneamente e que, mais tarde, tivesse vindo a originar um mixedema aparentemente primário.

β — Com outras doenças por auto-sensibilização

A doença de Hashimoto possui muitas particularidades comuns com outras situações em que se pretende fazer intervir um mecanismo de auto-sensibilização, nomeadamente o lupus eritematoso disseminado (7, 21, 26, 38, 48), a artrite reumatóide (3, 6, 38),

a anemia perniciosa (21, 41), a doença de Addison, a anemia hemolítica adquirida, o síndrome de Sjögren-Mikulicz e a cirrose idiopática do fígado (43, 45). Por outro lado, se é certo que as estatísticas revelam estreita associação da tiroidite linfomatosa com aquelas situações, fica, no entanto, a dúvida de se tratar de mera coincidência, tanto mais que não está bem estudada a distribuição de qualquer delas na população geral.

Não admira, portanto, que se procurasse esclarecer o assunto realizando estudos clínicos e imunológicos, numa tentativa de se descortinar a concomitância da tiroidite de Hashimoto com outras doenças por auto-sensibilização — e, nestas, o eventual aparecimento de anticorpos anti-tiroideus. William e Doniach encontraram estreita correlação estatística entre a tiroidite linfóide, por um lado, e a anemia perniciosa e a cirrose idiopática do fígado, por outro. A análise histológica do fígado daqueles cirróticos, da mucosa gástrica dos biermerianos, bem como ainda da suprarrenal dos addisonianos, mostrou, por sua vez, as mesmas degenerescência parenquimatosa e infiltração linfo-plasmocitária da tiroidite linfomatosa. Além disso, na doença de Addison e na anemia perniciosa surgem anticorpos anti-tiroideus em mais de metade dos casos.

Assim, poderá concluir-se que a tiroidite crônica se encontra frequentemente associada a doenças por auto-sensibilização em que estão envolvidos anticorpos organo-específicos (Addison, anemia perniciosa) e a outras em que os anticorpos não são específicos de órgão (cirrose idiopática do fígado e ainda, com menos evidência, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide e lupus eritematoso disseminado).

Tudo isto nos faz pensar numa alteração primária da tiroide, associada a uma anomalia geral da resposta imune, com anormal sensibilidade perante ligeiras alterações daquela glândula.

d) *Genética*

Parece comprovada a incidência familiar não só da tiroidite de Hashimoto, mas ainda de numerosas outras tiroidopatias, nomeadamente o mixedema primário, o bócio colóide não tóxico e a doença de Graves-Basedow. Já em 1959 Dunning referia três casos de doença de Hashimoto numa mesma família — para Hall, Owen e Smart (34), no ano seguinte, elaborarem o interessante estudo familiar de um indivíduo afectado por aquela doença, encontrando

nos seus parentes próximos grande proporção de tiroidopatias. Estudo semelhante foi feito por Doniach e Roitt (22), revestindo-se, ainda, de grande importância a verificação de Irvine e col. (40) de uma doença de Hashimoto afectando simultâneamente dois pares de gémeos univitelinos.

Estudos genéticos e familiares oferecem a sugestão de se tratar de uma característica transmitida de forma dominante, que, hipoteticamente, poderia intervir segundo várias vias:

a) Induzindo anomalias da tiroide que proporcionassem uma acessibilidade antigénica pouco usual ou a produção de antígenos anormais não reconhecidos;

b) Interferindo na reactividade das células imunològicamente competentes, com produção de anticorpos contra as células tiroideias prèviamente normais;

c) Pela associação destes dois mecanismos;

d) Por um defeito geneticamente determinado da função tímica, ou, segundo Burnet e Mackay (1962) (8), pela aquisição, por parte dos órgãos derivados do epitélio branquial, com realce para a tiroide, das funções imunológicas normalmente reservadas ao timo, os quais produziriam, debaixo de certas circunstâncias, células precursoras dos «clones» proibidos.

A confirmação de se tratar de um defeito geneticamente determinado afastaria a hipótese de ser necessária uma agressão inicial da glândula, viral por exemplo, embora esta pudesse ter precipitado a doença em alguns casos descritos de infecção da árvore respiratória precedendo a tiroidite (23).

Na hipótese, atrás exposta, de Hjort e Pedersen, não se trataria de uma transmissão genética, mas antes de uma anormal perda de tolerância para a tiroglobulina, adquirida «in utero» como consequência da passagem de anticorpos anti-tiroglobulina da mãe para o filho. No entanto, alguns casos em que a transmissão parece ser paterna, não a invalidando, abalam esta hipótese (36).

Vale ainda a pena citar um estudo familiar de 37 formas de doença de Hashimoto juvenil (7 rapazes e 30 raparigas dos 5 aos 16 anos) (23). Havia um total de 52 familiares atingidos de tiroidopatia, provenientes de 27 das 37 famílias estudadas. Nas restantes 10, foram detectados auto-anticorpos anti-tiroideus na mãe, no pai ou em ambos os progenitores de 7 tiroidíticos, restando 3 casos de doença de Hashimoto em que se não podia incriminar uma tendência genética.

Conclue-se daquele trabalho que, em muitos casos analisados, o aparecimento precoce da doença se pode atribuir à transmissão genética por ambos os progenitores, o que também pode contribuir, possivelmente, para o aparecimento dos distúrbios gerais dos mecanismos imunológicos que, nestas crianças, se traduzem por um aparecimento anormal do factor anti-núcleo. Aceita-se a hipótese de um defeito imunológico hereditário, aliás também presente na anemia perniciosa e doença de Addison, mas afirma-se: «... pode bem suceder que factores ainda desconhecidos, por exemplo virus organotropos ou erros congénitos na estrutura e função de certos órgãos, possam orientar o ataque imunológico contra tecidos específicos».

Para terminar, refira-se a recente verificação de Williams (62) de uma alta incidência, no síndrome de Turner de cariótipo XO, de doença de Hashimoto e mixedema primário, comprovados clinicamente, e ainda de elevados títulos de auto-anticorpos tireoideus e de lesões histológicas de tiroidite, muitas vezes sem tireopatia clinicamente evidente. Sugere Williams a hipótese da implicação do cromosoma X no mecanismo genético das tireoidopatias por auto-sensibilização, de suspeitar, aliás, em face da maior frequência de tiroidites em mulheres. Por outro lado, o síndrome de Turner de cariótipo XO também se encontra muito frequentemente associado a outras doenças por auto-sensibilização (artrite reumatoide, anemia perniciosa e Addison), o que parece vir em apoio da teoria de Burch e col. (7) de que as doenças por auto-sensibilização são determinadas por mutações génicas, individualizadas por agora apenas no cromossoma X e indutoras da proliferação de «clones» proibidos de linfócitos.

e) *Aplicações clínicas*

Se é certo que a imunologia nos veio abrir um amplo campo de investigações no domínio da patologia da tiroide, não é menos exacto que também nos oferece uma importante achega quanto ao diagnóstico diferencial de algumas afecções daquela glândula e até quanto aos critérios válidos a usar na selecção dos métodos terapêuticos, nomeadamente na doença de Graves-Basedow.

1 — *Tiroidite de Hashimoto*

Estes doentes apresentam anticorpos circulantes detectáveis em quase 100 % dos casos, variando o seu tipo conforme a forma histológica :

— *Forma fibrosa* — de fácil confusão com o cancro da tiroide; apresenta altos títulos de precipitação, aglutinação do látex, teste das hemácias tanizadas e fixação do complemento; a imunofluorescência, após prévia absorção da tiroglobulina, revela o CA_2 ;

— *Forma oxifila* — a pesquisa de anticorpos permite-nos o diagnóstico diferencial com o bócio colóide. Encontra-se elevado título de anticorpos anti-microsoma, com elevada positividade de fixação do complemento e imunofluorescência positiva para o CA_2 ; são baixas ou negativas as reacções de precipitação e de aglutinação das hemácias tanizadas;

— *Forma mista* — com associação dos dois aspectos anteriores, apresenta, muitas vezes, um bócio doloroso, confundível com o da tiroidite de De Quervain. No entanto, os títulos de anticorpos são uniformemente altos.

— Nas *formas com destruição avançada*, são baixos os títulos de anticorpos, por deplecção antigénica.

Os medicamentos anti-inflamatórios, particularmente os corticosteroides, constituem a terapêutica de eleição para a tiroidite de Hashimoto, associados ao tratamento do hipotiroidismo quando este se verifique.

2 — *Bócios banais parenquimatosos ou coloides*

Um diagnóstico errado de bócio banal tem levado, muitas vezes, à tiroidectomia, em doentes com tiroidite crónica difusa. Os títulos baixos de anticorpos presentes no bócio colóide não têm significado patogénico, pois são devidos à passagem para a circulação de tiroglobulina ou proteínas anormais, por fragilização do tecido tiroideu, como consequência da agressão de factores intercorrentes que as alterações metabólicas favorecem.

3 — *Mixedema primário do adulto*

Como dissemos atrás, têm certo interesse as provas imunológicas, particularmente a reacção de fixação do complemento, no

diagnóstico precoce do mixedema em familiares de tiroidíticos crônicos. A total ausência de anticorpos parece permitir excluir o diagnóstico de hipotireoidismo primário do adulto.

4 — *Cancro da tiroide*

Também nesta situação se conseguem detectar anticorpos, secundários às alterações necróticas ou hemorrágicas. O exame histológico revela, muitas vezes, um processo de tiroidite focal, sobrepondo-se à neoplasia. Em muitos casos, porém, fica a dúvida de se tratar de uma tiroidite implantada sobre um cancro, ou de uma cronologia inversa. Goudie e colaboradores (28), baseados nos trabalhos de Green (1954), põem a hipótese de a formação do tumor ser facilitada pela perda do antigênio específico de órgão, o que permitiria a multiplicação das células malignas sem o controle do anticorpo.

O cancro da tiroide é a doença que mais dúvidas deixa ao método imunológico de diagnóstico, o que obriga a um estudo clínico e laboratorial cuidadoso, pois há cancros difusos e tiroidites de aparência nodular, em ambos os casos com provas imunológicas positivas. O diagnóstico diferencial é fácil quando a neoplasia invade os gânglios regionais ou quando o tumor é nitidamente unilateral e não fixa o iodo. São úteis os testes de serofloculação, raramente positivos no cancro; em caso de dúvida deve executar-se uma biópsia.

5 — *Tiroidite de De Quervain*

Em mais de 50 % dos casos existem auto-anticorpos tiroideus, tornando-se difícil o diagnóstico diferencial com as formas de doença de Hashimoto, em que o bócio se desenvolve rapidamente e com características sub-agudas. No entanto, na tiroidite de De Quervain a fixação do iodo é baixa ou nula, contrastando com os valores sensivelmente normais dos casos eutiroideus da doença de Hashimoto. A corticoterapia está indicada na tiroidite granulomatosa.

6 — *Doença de Basedow*

Cerca de 70 a 85 % dos hipertiroideus apresentam títulos

detectáveis de anticorpos circulantes, paralelamente com zonas de infiltração linfóide da glândula tiroideia, comprovadas pelo exame histológico post-operatório. Esta tiroidite não influi notoriamente na evolução clínica numa elevada percentagem de casos, mas em cerca de 18 % conduz ao hipotiroidismo.

A infiltração linfóide é secundária às alterações glandulares, com passagem para o sangue de substâncias antigénicas, que a iodoterapia e a irradiação podem agravar. Os estudos estatísticos revelam que mais de 30 % dos hipertiroideus com altos títulos de anticorpos que se submetem à exérese cirúrgica parcial da glândula desenvolvem, em poucos meses, um mixedema permanente. O iodo radioactivo também determina o hipotiroidismo nestes casos, mas a mais longo prazo.

Por tudo isto, é de toda a conveniência a determinação do título de anticorpos em todos os casos de hipertiroidismo, normalmente elevado nos casos em que há exoftalmia endócrina progressiva. Transcrevendo Doniach e Roitt (22), «em alguns casos desenvolve-se oftalmoplegia em doentes sem história de hipertiroidismo clinicamente evidente; ocasionalmente, estes doentes apresentam um mixedema espontâneo. Neste grupo de casos, os títulos de anticorpos eram particularmente elevados e, em muitos deles, a reacção de precipitação era positiva. Dada a infiltração linfóide dos músculos oculares em alguns casos de exoftalmia maligna, e a semelhança desta lesão com a da miosite do lupus e a da dermatomiosite, seria pertinente procurar uma etiologia auto-alérgica para a miosite ocular, se bem que a proptose e a infiltração de mucopolissacarídeos dos músculos retro-orbitários sejam devidas, a transtornos endócrinos».

Nos casos de nódulo isolado, sem sinais exoftálmicos, não tem grande interesse a pesquisa de anticorpos tiroideus, que será negativa. Mas o mesmo não acontece nos bócios difusos, com sinais oculares, que, muito frequentemente, possuem altos títulos de anticorpos, particularmente os fixadores do complemento. Qual será aqui a nossa atitude terapêutica, pressupondo-se que a solução cirúrgica vai conduzir ao mixedema e à exoftalmia maligna? O tratamento médico terá a primazia, com referência eventual aos corticosteroides; se não conseguirmos obter melhoras acentuadas e, especialmente, se existem sinais de rebate cardíaco, deve ser aconselhada uma exérese moderada ou pequenas doses de

I₁₃₁, retomando-se depois o tratamento médico e uma vigilância constante na expectativa de uma possível insuficiência tiroideia.

SUMÁRIO E CONCLUSÕES

Depois de um breve exame das tiroidites de De Quervain e de Riedel, os A. A. abordam os mecanismos fisiopatológicos gerais das doenças por auto-sensibilização, como introdução ao estudo da tiroidite de Hashimoto.

Acerca desta situação, que, aliás, parece rara no meio português, fazem uma análise dos problemas fisiopatológicos em causa, a qual lhes permite concluir, em rápida síntese, o seguinte :

1. Não se duvidará de que as lesões de tiroidite de Hashimoto são produzidas por uma auto-destruição.

2. Também parece fora de dúvida que os anticorpos circulantes não são, por si sós, capazes de desencadear a doença.

3. Supõe-se que, à semelhança de outras doenças por auto-sensibilização, sejam os linfócitos sensibilizados os responsáveis pela produção da lesão essencial da superfície celular (hipersensibilidade retardada).

4. Ao factor citotóxico, identificado com o anticorpo anti-microsómico, caberia o principal papel lesional, pois o efeito citotóxico do soro Hashimoto sobre culturas tripsinizadas de células tiroideias sugere que qualquer lesão da superfície celular, nomeadamente pelos linfócitos sensibilizados, permitirá ao anticorpo anti-microsómico entrar em contacto com o antigénio, daí resultando a morte celular.

5. No determinismo das lesões da tiroide invoca-se uma predisposição genética, provavelmente transmitida em dominância, que induziria alterações tiroideias, ou modificaria os mecanismos imunes. As anomalias tiroideias estariam, de facto, na base da produção de anticorpos, mas possuíriam, no entanto, fraco poder antigénico, o qual só se tornaria mais poderoso, como que em círculo vicioso, após o desencadeamento inicial de um processo de hipersensibilidade de tipo celular, no qual a tiroglobulina parece desempenhar papel essencial.

Desta forma, a tiroglobulina, embora não parecendo ser o antigénio decisivo na produção dos anticorpos lesionais da glândula, poderia ser fundamental quanto à progressão e perpetuação do processo imunológico.

Por outro lado, a alteração dos mecanismos imunológicos pode não se restringir a uma agressão da tiroide e possuir um carácter universal, com a produção de anticorpos específicos de órgão (associação de tiroidite com anemia perniciosa e doença de Addison) e de anticorpos tecidulares não organo-específicos (associação com artrite reumatóide e LED).

6. A glândula procura compensar a sua destruição constituindo novos folículos linfóides, o que por sua vez é fonte de um maior estímulo imunológico, com formação de novos centros linfóides. A concomitância dos fenómenos hiperplásicos dos tecidos tiroideu e linfóide originam, em última análise, o aumento de volume da glândula, a ponto de, nos casos graves, a invasão linfóide atingir toda a glândula, conduzindo ao mixedema.

7. De salientar o interesse clínico da determinação dos títulos de anticorpos anti-tiroideus para o diagnóstico diferencial da tiroidite de Hashimoto com os bóciós banais, o cancro da tiroide e a tiroidite de De Quervain e ainda para o diagnóstico precoce do mixedema primário do adulto. Aquela investigação laboratorial adquire maior pertinência e obrigatoriedade de execução nos casos de doença de Basedow, com bócio difuso e exoftalmia acentuada. De facto, estes doentes possuem habitualmente elevados títulos de auto-anticorpos anti-tiroideus e a experiência informa-nos de que a exérese cirúrgica e a aplicação do I_{131} pode conduzir em pouco tempo ao mixedema e à exoftalmia maligna. Aconselha-se, para estes casos, o tratamento médico, e só no caso de inoperância destes se recorrerá a uma exérese pouco ampla ou a baixas doses de I_{131} , retomando-se então o tratamento médico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — Andersen, J. R., Goudie, R. B., e Gray, K. G. — *Lancet* 1, 644, 1959.
- 2 — Bastenie, A. — in «Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition» — Ed. Hop. Bichat — série 3 — 1959.
- 3 — Becker, L. K. — *Proc. St. Meet. Mayo Clin.*, 38, 125, 1963.
- 4 — Belyavin, G. e Trotter, W. R. — *Lancet*, 1, 648 — 1959.
- 5 — Buchanan, W. W., Andersen, J. R., Goudie, R. B. e Gray, V. G. — *Lancet*, 2, 928, 1958.
- 6 — Buchanan, W. W., Crooks, J., Alexander, W. D., Kontras, D. A., Wayne, E. J. e Gray, K. G. — *Lancet*, 1, 245, 1961.
- 7 — Burch, J. P. R. e Rowell, N. R. — *Lancet*, 2, 507, 1963.
- 8 — Burnet, F. M. e Mackay, I. R. — *Lancet*, 2, 1030, 1962.
- 9 — Casado, M. J., Rodriguez, M. F., Errazti, A. R. Martin, J. A. S. e Aldanuz, H. O. — *Rev. Clin. Esp.*, 95, 29, 1964.
- 10 — Chimènes, H., Klotz, H. P. e Sors, C. — *Sem. Hop.*, 65, 3175, 1961.
- 11 — Chimènes, H., Klotz, H. P. e Sors, C. — *Progr. de Pat. Y Clin*, 2, 527, 1962.
- 12 — Coelho, A. M. — «O Médico», 749, 7, 1966.
- 13 — Davies, A. M. e Gery, I. — *Am. Heart. J.* — 60, 669, 1960.
- 14 — De Groot, L. J., Hall, R., Mc Dermott Jr, W. V. e Davis, A. M. — *New Engl. J. Med.* — 262, 267, 1962.
- 15 — Decourt, J., Eyquen, A., Savoie, J. e Calmetes, C. — *Sem. Hop.*, 32, 1851, 1964.
- 16 — Decourt, J., De Geunes, J. C., Michard, J. P. e Petrover, M. — *Sem. Hop.*, 32, 1866, 1964.
- 17 — Decourt, J. e Jardis, P. M. — *Rev. Prat*, 15, 2053, 1965.
- 18 — Doniach, D. e Hudson, R. U. — *Brit. Med. J.* — 1, 672, 1957.
- 19 — Doniach, D., Roitt, I. M. e Hudson, R. U. — *Lancet*, 2, 265, 1958.

- 20 — Doniach, D., Hudson, R. U. e Roitt, I. M. — Brit. Med. J. — 5170, 365, 1960.
- 21 — Doniach, D., Roitt, I. M. e Taylor, K. B. — Brit. Med. J. — 1347, 1963.
- 22 — Doniach, D., Roitt, I. M. — in «Clinica Inmunologica» (Gell Y Coombs) — Ed. Salvat — Barcelona, 1965.
- 23 — Doniach, D., Nilsson, L. R. e Roitt, I. M. — Acta Ped. Scand, 54, 260, 1965.
- 24 — Duheille, J. — France Med., 9, 515, 1964.
- 25 — Engel, E. e Forbes, A. P. — Lancet, 2, 1004, 1961.
- 26 — Fergusen, R. H. e Becker, K. L. — Post-Graduate Med. — 36, 270, 1964.
- 27 — Glynn, L. E. e Holborow, E. J. — «Autoimunity and disease» — Blackwell Publications — Oxford, 1965.
- 28 — Goudie, R. B. e Mc Callum, H. M. — Lancet, 1, 348, 1962.
- 29 — Gross, S. — Arch. Path, 59, 412, 1955.
- 30 — Hachett, E., Beech, M. e Forbes, I. J. — Lancet, 2, 402, 1960.
- 31 — Halberg, P. — Acta Med. Scand., 175, 599, 1964.
- 32 — Halberg, P. — Acta Med. Scand., 177, 127, 1965.
- 33 — Halberg, P. — Acta Med. Scand., 177, 509, 1965.
- 34 — Hall, R., Owen, S. G. e Smart, G. A. — Lancet, 2, 187, 1960.
- 35 — Hall, R. — New Engl. J. Med., 266, 1204, 1962.
- 36 — Hall, R., Owen, S. G. e Smart, G. A. — Lancet, 2, 401, 1962.
- 37 — Hall, R., Owen, S. G. e Smart, G. A. — Lancet, 2, 115, 1964.
- 38 — Hijmans, W., Doniach, D., Roitt, M., Holborow, E. J. — Brit. Med. J. 2, 909, 1961.
- 39 — Hjort, T. e Pedersen, G. T. — Lancet, 2, 259, 1962.
- 40 — Irvine, W. J., Macgregor, A. G. e Hall, G. H. — Lancet, 2, 850, 1961.
- 41 — Irvine, W. J., Davies, S. H., Delamore, W. e Williams, A. W. — Brit. Med. J., 2, 454, 1962.
- 42 — Klotz, H. P., Sors, C., Chimènes, H. e Bydlowski, R. — in «Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition» — série n.º 3, 1959.
- 43 — Mackay, I. R. — New Engl. J. Med., 258, 185, 1958.
- 44 — Magalhães Colaço, F. T. — «Conceitos actuais sobre doenças da tiroideia» — Tese — Lisboa, 1965.
- 45 — Mc Conkey, B. e Callaghan, P. — Lancet, 1, 939, 1960.
- 46 — Micheau, C. — France Medicale, 6, 297, 1964.
- 47 — Minon, R. e Arrieta, F. — Rev. Clin. Esp., 88, 59, 1963.

- 48 — Moretti, G., Riviere, J., Staeffen, J., Mulet, M. e Amoureth, D. — *Sem. Hop.*, 49, 2674, 1964.
- 49 — Nilsson, L. R. e Doniach, D. — *Acta Ped. Scand.*, 53, 255, 1964.
- 50 — Owen, S. G. e Smart, G. A. — *Lancet*, 2, 1034, 1958.
- 51 — Pulvertaft, R. J. V., Doniach, O., Roitt, I. M. e Hudson, R. V. — *Lancet*, 2, 214, 1959.
- 52 — Roitt, I. M. e Doniach, D. — *Lancet*, 2, 1027, 1958.
- 53 — Roitt, I. M. e Doniach, D. — *Brit. Med. Bull.* 16, 2, 1960.
- 54 — Rojas, H. — *Rev. Clin. Esp.*, 86, 251, 1962.
- 55 — Rose, N. R. e Taylor, K. B. — *Med. Clin. North. Am.* — 49, 1675, 1965.
- 56 — Sors, C. — in «Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition» — série n.º 3, 1959.
- 57 — Trincão, R. A. — *Arq. Anat. e Antrop.*, 31, 95, 1960/61.
- 58 — Volpe, R., Mac Allister, C. E., Johnston, W. e Steiner, J. W. — *Canad. Med. Assoc. J.* 18, 915, 1963.
- 59 — Yaneva, H., Lumbroso, P. e Vallée, G. — *Sem. Hop.* 28, 1705, 1962.
- 60 — Walzer, R. A. — *Med. Clin. North. Am.* — 46, 769, 1965.
- 61 — White, R. G., Bass, B. H. e Williams, E. — *Lancet*, 1, 368, 1961.
- 62 — Williams, E., D., Engell, E. e Forbes, A. P. — *New Eng. J. Med.* 270, 805, 1964.
- 63 — Witebsky, E. X., Rose, N. R., Terplan, K., Parne, J. R. e Egan, R. W. — *J. A. M. A.* — 164, 1439, 1957.
- 64 — Witebsky, E., Rose, N. R. e Shulman, S. — *Lancet*, 1, 808, 1958.
- 65 — Woolner — cit. in Decourt (17).

TUMORES MALIGNOS DA TIREÓIDE

(Considerações anátomo-clínicas e casuísticas do Instituto de Anatomia
Patológica de Coimbra)

Maria Irene Baptista Martins

Ajudante de Prosector do I. A. P. — Bolseira da O. T. A. N.

Os tumores malignos da tireóide têm sido encarados com exagerado optimismo e tratados com certa benevolência, evitando-se intervenções radicais, o que, em boa verdade, pouco parece justificar. De facto, excluindo as formas papilares puras e estas sobretudo em jovens, não se pode afirmar que é sempre excelente o prognóstico dos tumores tireoideus, quando incorrectamente tratados.

Para tal atitude de passividade contribuiu a popularidade de certas designações, como a de «adenoma metastasante» ou «bócio proliferativo com metástases», tão incongruentes quanto incorrectas e a citação frequente em revistas médicas da prolongada evolução e longas sobrevidas de doentes portadores de tumores malignos da glândula tireoideia. Estes factos parecem demonstrar que eles não possuem aquele determinismo inflexível que caracteriza o tumor maligno, conduzindo invariável e rapidamente a um desfecho letal. A longa evolução dá ao médico uma falsa sensação de segurança quando em face de um tumor tireoideu, não prognosticando geralmente um futuro sombrio ao doente.

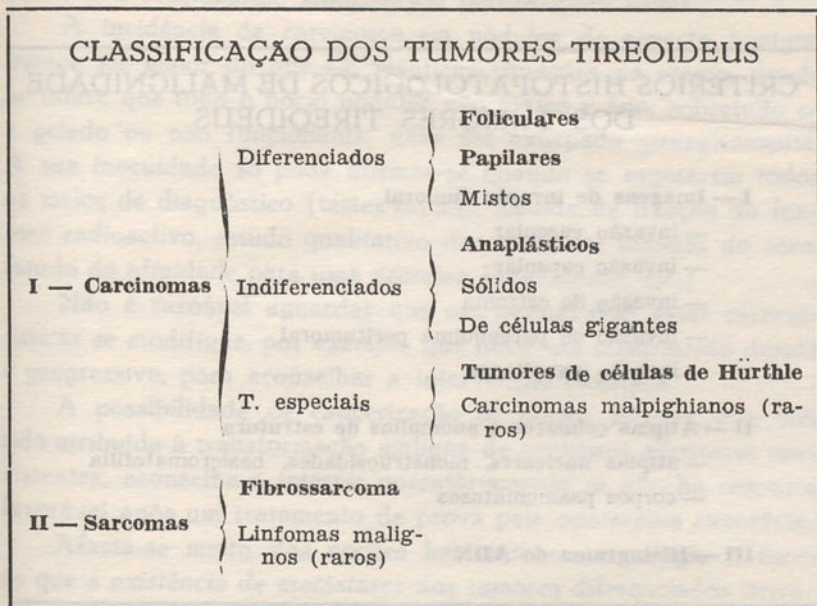
Tal comportamento, porém, só se observa em determinados tipos, felizmente os mais frequentes. Outras formas, menos comuns, sobretudo os tumores indiferenciados, ainda que facilmente dia-

gnosticados, raramente são curados, o que explica o pouco interesse com que têm sido referidos e daí o desconhecimento que a sua evolução pode ser tão rápida e o seu comportamento tão maligno, como em qualquer outra localização. O seu prognóstico reservado justifica que sejam tratados com toda a gama de recursos de que a terapêutica oncológica dispõe.

Não se pode pois generalizar, afirmando que os tumores malignos tiroideus possuem uma evolução sempre favorável, mas apenas que certos a apresentam.

Dizia Masson que os tumores da tireóide eram aqueles que maiores lições de humildade davam aos patologistas, sobretudo quando se tenta afirmar a sua benignidade ou malignidade apenas por critérios histológicos. Contudo, podemos afirmar, à guisa de consolação para as dificuldades encontradas, que, neste domínio, como e mais que noutros, o concurso do patologista é imprescindível. O papel da anatomia patológica em patologia oncológica da tireoideia não se limita a determinar a malignidade de um nódulo tumoral, o que pode constituir trabalho árduo, mas comporta indicações terapêuticas precisas, condicionadas pelo tipo de tumor em causa. O que há então a fazer é estabelecer uma classificação simplificada dos tumores malignos tiroideus, sobre a qual se possa sistematizar uma orientação terapêutica cirúrgica, radiológica, ou medicamentosa. Até hoje não foi possível classificá-los sem que se levantassem objecções. O nosso propósito é o de apresentar não uma classificação detalhada e complexa que agradaria, sem dúvida, aos patologistas se bem que confundisse os clínicos, mas expor uma que indique os tipos principais, excluindo subdivisões ou formas menos frequentes ou ainda aquelas designações de interesse apenas histórico.

Considerámos, então, as seguintes variedades :



Sublinharam-se no esquema os tipos mais comuns, aqueles que dominam a patologia tumoral maligna da glândula.

Dadas as características particulares dos tumores de células de Hürthle justifica-se a sua inclusão no grupo dos tumores especiais, além de que a sua morfologia pode ser variável, reproduzindo estruturas papilares, foliculares, sólidas ou mistas. Podemos dizer que raramente há uma estrutura uniforme em todo o tumor tireoideu. Quando se associam dois ou mais tipos tumorais, a classificação faz-se consoante o que predomina.

Como sublinhou Masson, nem sempre é fácil determinar a malignidade destes tumores, dada a ausência frequente de atipias e a presença destas em situações não malignas da glândula, como bócios tóxicos tratados como os anti-tireoideus de síntese. São as tendências invasoras, geralmente angiotrópicas, que definem a malignidade, independentemente da atipia citológica ou com ela conjugada.

Os critérios histopatológicos que conduzem a um diagnóstico de malignidade, geralmente em associação e raramente isolados, vêm descritos no quadro seguinte :

CRITÉRIOS HISTOPATOLÓGICOS DE MALIGNIDADE DOS TUMORES TIREOIDEUS

I — Imagens de invasão tumoral

- invasão vascular
- invasão capsular
- invasão do estroma
- invasão do parenquima peritumoral
- invasão ganglionar

II — Atipias celulares e anomalias de estrutura

- atipias nucleares, monstruosidades, basicromatofilia
- corpos psamomatosos

III — Histograma do ADN

*

* *

Os tumores diferenciados da glândula, nas suas formas papilar, folicular ou foliculo-papilar, apresentam características tão particulares que os distinguem de todos os outros tumores malignos deste ou doutros órgãos.

Justifica-se que tenham monopolizado a atenção de clínicos e cirurgiões, fazendo esquecer outros tipos, menos frequentes sem dúvida, mas os mais graves.

Entre essas características ressalta pela sua importância, dadas as possibilidades terapêuticas que daí advêm, a *evolução lenta*, confinada à glândula e estruturas vizinhas durante um período de tempo mais ou menos longo. É compreensível que estes tumores malignos de evolução lenta possam simular tumores benignos e como tal tenham sido considerados clinicamente. Porém, sobrevida não significa cura e se o tumor não ocasiona a morte num intervalo curto, pode vir a fazê-lo num prazo mais ou menos longo.

Uma outra particularidade é a importante percentagem de *cancros latentes*, muitas vezes apenas reveláveis pelas suas metástases, não ocasionando sintomas ou perturbações locais.

A incidência de carcinoma em nódulos de aspecto benigno parece ser maior do que em idênticas situações na mama, donde se infere que todo o bócio nodular não tóxico e frio, sobretudo se é gelado ou não funcionante, deve ser extirpado cirurgicamente. A sua inocuidade só pode afirmar-se quando se esgotarem todos os meios de diagnóstico (testes do I_{131} , medida de fixação do fósforo radioactivo, estudo qualitativo das proteínas iodadas do soro, estudo da afinidade para uma proteína fluorescente, etc.)

Não é razoável aguardar que um nódulo com estas características se modifique, por exemplo que inicie um crescimento rápido e progressivo, para aconselhar a intervenção cirúrgica.

A possibilidade de cancerização de bócios difusos, que tem sido atribuída à transformação maligna de pequenos adenomas coexistentes, aconselha a intervir operatòriamente se não há resposta favorável após um tratamento de prova pela opoterapia tireoideia.

Afasta-se muito das noções habituais em oncologia o facto de que a *existência de metástases* dos tumores diferenciados tireoideus não implica um prognóstico rapidamente fatal, como usualmente acontece em blastomas malignos de outros órgãos, nem contraindica a exérese cirúrgica do tumor primitivo. Torna-a, pelo contrário, imperiosa para que o tratamento das localizações secundárias possa prosseguir com os isótopos radioactivos.

Impressiona também a relativa *frequência de tumores malignos tireoideus em jovens* (15 % antes dos 30 anos), nos quais, porém, o prognóstico é habitualmente favorável, pois revestem com mais frequência a forma de tumores papilares ou foliculares.

A *evolução hormonodependente* destes tumores tem grande importância no seu tratamento. Ela baseia-se na acção oncotrópica da tireoestimulina ou T. S. H. e torna-se compreensível que todo o tratamento ou situação que suprima ou diminua as funções tireoideias possa aumentar a secreção de hormona tireotropa por um mecanismo de «feed-back» e agravar a evolução do tumor maligno ou facilitar a eclosão de metástases.

É, portanto, evidente o efeito benéfico da hormona tireoideia em *cancros inoperáveis*, obstando ao seu crescimento por diminuição da produção de T. S. H. e o efeito catastrófico dos anti-tireoideus de síntese nos nódulos cancerosos em início, favorecendo, por

mecanismo inverso, o seu desenvolvimento. Aqueles, inibindo a síntese de tireoxina, estimulam indirectamente a produção de T. S. H. e esta o crescimento tumoral.

O tratamento hormonal é ainda baseado em argumentos de ordem histológica, que derivam da constatação de uma hiperactividade glandular competitiva na vizinhança de um foco canceroso. O efeito estimulante da hormona T. S. H. sobre o tecido neoplásico é como que neutralizado pelo tecido são peritumoral, que a ele reage por um processo hiperplásico.

É também interessante notar que a evolução maligna dum foco metastático é retardada quando ele passa a assegurar a função tiroideia por ter sido extirpada cirurgicamente a glândula principal. Daí também a possibilidade do seu tratamento com os isótopos radioactivos, aproveitando esta actividade funcional despertada após a tireoidectomia total.

Se os tumores diferenciados da glândula tiroideia apresentam tais características atrás referidas é necessário que se saiba tirar delas o melhor partido no sentido terapêutico e que se não olhem como tumores quiescentes, incapazes de evidenciar o seu potencial maligno, não requerendo tratamento enérgico.

O tratamento adequado pode salvar o maior número de doentes; a terapêutica defeituosamente conduzida leva a recidivas e disseminações metastáticas evitáveis.

✱

✱ ✱

Descrever-se-ão seguidamente os diferentes tipos tumorais, tentando pôr em evidência que são as características anátomopatológicas particulares de cada um, o seu modo de propagação ou de invasão, o comportamento em face do iodo radioactivo, que determinam a melhor terapêutica em cada caso e em cada variedade tumoral, dado fundamental fornecido pela anatomia patológica.

Não há um tratamento fixo, imutável, para o tumor maligno da tireóide, mas antes variável, sem dúvida consoante o estado evolutivo e o modo como se apresenta, mas sobretudo dependente das suas características histopatológicas.

I — Carcinomas papilares

Consideram-se tumores papilares aqueles em que o crescimento papilífero é a característica principal da neoplasia. As células tumorais dispõem-se ao redor de eixos conjuntivos, constituindo-se papilas. Estas podem ser muito numerosas sugerindo agrupamentos sólidos ou pelo contrário parecerem franjas no seio de uma cavidade quística. A tendência para formar quistos não é constante, mas frequente. Algumas papilas apresentam o eixo conjuntivo infiltrado pelas células epiteliais proliferadas.

Um problema que se põe ao patologista em face de uma estrutura papilar é o de saber se ela representa por si só um sinal de malignidade. Dada a raridade de tumores benignos papilares, cuja existência é, no entanto, real, a maior parte dos autores considera que as *imagens papilares constituem sinais suspeitos de malignidade* que são, porém, confirmados quando há imagens de invasão vascular, capsular ou dos septos. Tumor papilar não é de modo algum sempre igual a tumor maligno, mas a presença desta estrutura leva o patologista a procurar por meio de estudo mais atento e, mesmo se necessário, por cortes seriados, a presença de imagens do tipo invasivo.

Atingem estes tumores, com mais frequência que outra variedade, *indivíduos jovens*, nos quais têm em geral bom prognóstico. Depois dos quarenta anos a evolução pode ser mais rápida. Nos jovens os tumores malignos tireoideus estão num terço dos casos (80% segundo alguns autores) relacionados com *irradiações terapêuticas do pescoço* ocorridas anos antes por naevus, angiomas, eczemas, cicatrizes quelóides, hipertrofia do timo ou das amígdalas. Bielschowsky pensa que o tumor não seja causado directamente pelas radiações, mas pela destruição do timo, ponto hipotético de anulação de T. S. H. circulante.

Na clínica o tumor papilar pode apresentar-se como um nódulo tireoideu que começa a crescer ou a *primeira manifestação estar representada por uma adenopatia cervical*. Foi o que aconteceu em 9 dos 20 casos do I. A. P. de Coimbra. Nas crianças e adolescentes estas adenopatias são muitas vezes tomadas por tuberculose ganglionar em que o tratamento específico não logra melhorar o doente. Muitos destes nódulos cervicais foram designados por tireóides aberrantes laterais, cuja existência é hoje em

dia negada quase unânimeamente por todos os autores, relacionando-as sempre com um tumor tireoideu ipsolateral, por vezes difícil de localizar dado o seu pequeno tamanho e situação profunda. Para Willis o tecido tireoideu aberrante nunca tem uma localização lateral, mas apenas mediana.

Em face de um nódulo cervical de estrutura tiroideia há que procurar, por todos os meios, na glândula a lesão primitiva, ainda que o tecido tireoideu lateral apresente características ortoplásticas.

Em tais circunstâncias, e baseado no conhecimento de que é frequente o aparecimento de *calcificações do tipo psamomatoso* ou calcosferitos nestes tumores, Dargent aconselha a que se pratiquem radiografias e sobretudo tomografias, em série, do pescoço, sobre as quais se procurará uma imagem calcificada anormal, que corresponderá às concreções calcáreas do tumor e o localizará.

Alguns autores consideram os psamomas como índice de malignidade e como patognomónicos do tumor papilar. Foram observados em dois tumores da nossa colecção (Fig. 1).



Fig. 1 — Tumor papilar com classificações do tipo psamomatoso.

Apresentam-se os tumores papilares como uma *doença local do pescoço*, segundo a designação de S. Botelho, pois metastizam para os gânglios periglandulares e destes para os látero-cervicais

e aí permanecem durante longo tempo, só rara e tardiamente atingindo o pulmão e o esqueleto (Fig. 2).



Fig. 2 — Invasão de linfáticos e gânglios periglandulares num caso de carcinoma papilar.

Logo, quando o tumor tireoideu é extirpado e removidos os grupos ganglionares do pescoço os resultados são excelentes. Para Crile, a batalha da tireoideia, no caso particular dos tumores papilares, ganha-se ou perde-se na área do pescoço. Como as metástases ganglionares raramente se tornam invasoras, não envolvendo por regra os grandes vasos ou os músculos, podem ser facilmente extirpadas. A terapêutica cirúrgica destes tumores não se deve restringir à tireóide, mas ser completada pela *dissecção radical do pescoço*, uni ou bilateral, indispensável quando haja adenopatias, que a anatomia patológica pode confirmar serem metastáticas por meio de um exame extemporâneo.

A objecção que se faz com mais frequência à dissecção radical do pescoço — ocasionar profundas alterações da dinâmica devido ao sacrifício do músculo esterno-cleido-mastoideu — parece solucionada com novas técnicas cirúrgicas que poupam o referido mús-

culo. Tem-se objectado também que a extirpação dos gânglios do pescoço não se faz em continuidade com o tumor principal, de modo que poderão restar linfáticos ocasionalmente invadidos. Porém, se uma recidiva tiver aí o seu ponto de partida, prolongadas ou permanentes remissões podem ser induzidas pela opoterapia tiroideia dada a acentuada hormonodependência destes tumores.

Em conclusão pode afirmar-se serem os carcinomas papilares os tumores tireoideus de melhor prognóstico, pela sua evolução, maiores possibilidades cirúrgicas, acentuada hormonodependência e menor percentagens de recidivas. Vivem ao fim de 10 anos 80% dos doentes.

II — Carcinomas foliculares

São designados frequentemente por adenocarcinomas. Reproduzem a estrutura folicular da glândula normal, podendo observar-se muitas vesículas desprovidas de colóide. Os sinais de malignidade são por vezes discretos sob o ponto de vista celular, limitando-se a uma basicromatofilia mais acentuada. Podem ser bem



Fig. 3 — Carcinoma folicular rodeado por espessa cápsula que o separa do parenquima normal.

capsulados, sem ou com imagens de invasão capsular pelas células tumorais; se esta existe faz-se sob a forma de folículos ou de fiadas celulares. A capsulação dum nódulo tumoral com integridade da cápsula não é sinal seguro de benignidade (*Fig. 3*), ainda que a invasão desta seja habitualmente a regra nos blastomas malignos.

É frequente a associação com aspectos papilares, quer em pequenos focos, quer em zonas mais extensas, constituindo-se então os tumores mistos ou folículo-papilares.

Atingem todas as idades, com um máximo de frequência entre os 30 e os 60 anos. O seu crescimento é lento e a evolução em regra arrastada. Manifestam-se clinicamente como um nódulo tumoral solitário, cuja dureza é um sinal de presunção de malignidade ou sob a forma de uma *metástase óssea solitária*, podendo ocasionar fractura patológica e ocorrendo num doente portador de um bócio. Menos frequentemente se revelam por *hipertiroidismo*, consequência de uma disseminação metastática. O tumor pode não ser funcionante, mas serem-no as suas metástases, conhecimento que introduziu a terapêutica dos focos de disseminação pelo I_{131} , após a tireoidectomia total. Se o potencial funcional das metástases é baixo, mesmo após a tireoidectomia, ele pode ser exaltado por meio de certos artifícios, como a injeção de tireoes-timulina ou a administração dos anti-tireoideus.

As metástases ósseas são do tipo lítico e atingem em especial o crâneo, vértebras, humero e fémur.

Mais raramente o carcinoma folicular se denuncia por hemoptises, tradutoras de *metástases pulmonares*, estas em muitos casos não reveláveis em radiografias do tórax e apenas detectáveis pelo I_{131} .

Enquanto que o carcinoma papilar é sobretudo linfângio-invasivo, permanecendo as suas metástases confinadas aos gânglios regionais, o folicular é mais hemângio-invasivo, podendo, no entanto, determinar igualmente metástases ganglionares, ainda que menos frequentemente.

Possuem os carcinomas foliculares uma particularidade cujo conhecimento é de grande importância para o seu tratamento correcto. São habitualmente plurifocais, com núcleos múltiplos, ocupando os dois lobos (*Fig. 4*). A plurifocalidade é consequência para uns autores da origem multicêntrica destes tumores e para outros de metástases intraglandulares, difundidas pela abundante

rede linfática intrínseca do órgão que o torna semelhante a um verdadeiro lago linfático.

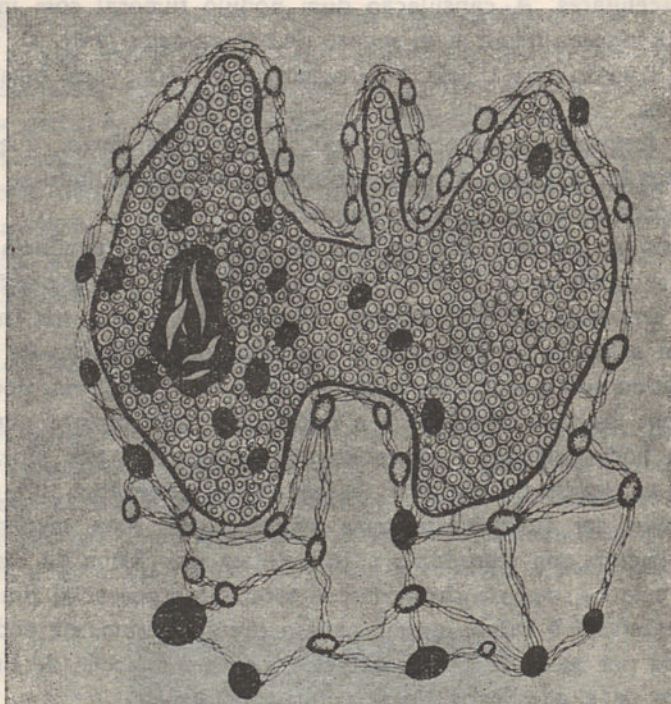


Fig. 4— Difusão intra e periglandular de um carcinoma através da rede linfática (reproduzido do Year Boof of Surgery 1963-1964).

É devido à frequente plurifocalidade (que alguns autores, como Clark, computam em 80% quando o tumor se torna clinicamente evidente) que se aconselha como tratamento a *tireoidectomia total*, incluindo a ressecção dos gânglios pericapsulares, para se conseguir a completa erradicação da afecção. A tireoidectomia total, além de prevenir o aparecimento de metástases no lobo oposto, o que acontece em cerca de 20% segundo Black, Kirk e Woolner quando se pratica apenas uma lobectomia, tem ainda a vantagem de tornar funcionantes possíveis metástases latentes, agora facilmente detectáveis pelo iodo radioactivo e por ele tratáveis.

A tireoidectomia raramente terá de ser total, mas subtotal subcapsular bilateral, deixando apenas dum e doutro lado dois pequenos fragmentos posteriores de parênquima, de modo a preservar as paratireoides e os nervos recorrentes.

Alguns autores, como Riedel, propõem que se faça uma tireoidectomia parcial, seguida de exame extemporâneo do lobo oposto, para decidir se se deve ou não alargar a intervenção cirúrgica. Pudemos observar em três casos da nossa casuística focos múltiplos ocupando os dois lobos.

De qualquer modo, se a exérese radical não for indispensável, a lobectomia deve constituir a intervenção mínima, com abandono da enucleação, ainda que o nódulo seja bem capsulado, pois, como vimos, capsulação não é sinónimo de benignidade em patologia tireoideia.

Em resumo — Os carcinomas foliculares são tumores de prognóstico favorável, na condição de serem submetidos a terapêutica conveniente. Apesar de metastizarem com frequência para o esqueleto, as suas metástases são susceptíveis de serem tratadas com isótopos radioactivos, além de que a evolução do tumor e a dos seus focos de disseminação é igualmente hormonodependente. Sobrevivem ao fim de 10 anos 50% dos doentes.

III — Carcinomas indiferenciados

Menos frequentes que os carcinomas diferenciados (contamos apenas 8 casos) estes tumores não reproduzem a estrutura normal da glândula e podem revestir diversos tipos histológicos consoante o arranjo architectural das suas células. Estas podem dispor-se isoladamente — *carcinoma anaplástico* — e daí a necessidade de impregnações argênticas para reconhecer a estrutura organóide e estabelecer o diagnóstico diferencial com os sarcomas; agrupar-se em cordões e maciços — *carcinoma sólido* — lembrando a estrutura dos tumores cilindro-celulares sólidos da mama ou ainda os elementos celulares serem volumosos, caracterizando o chamado *carcinoma de células gigantes*.

Qualquer que seja o seu tipo histológico, todas as variedades possuem, como características comuns, o aparecimento em adultos e individuos idosos e a *tendência para o crescimento rápido e progressivo*, envolvendo precocemente as estruturas vizinhas e traduzindo-se por sinais clínicos reveladores de uma malignidade evidente. A disfadia, a disфонia e a dispnea constituem uma tríade sintomática tardia ou inexistente em carcinomas diferenciados e frequentes vezes observada nas formas indiferenciadas, como consequência da invasão dos órgãos da vizinhança.

São tumores em que a malignidade é fácil de determinar, quer clínica quer histologicamente, pois as *atipias e monstruosidade celulares* estão sempre presentes e são evidentes. Não constitue um problema o diagnóstico da malignidade, mas sim o de saber a sua extensão, grau de invasão e possibilidades de extirpação cirúrgica. Segundo certas estatísticas dignas de crédito, dado o número de tumores observados, apenas 20% possuem boas condições de operabilidade quando do internamento dos doentes e 50% já apresentam metástases ganglionares, ósseas ou pulmonares, quando o médico observa o doente pela primeira vez. Atingem grandes dimensões e *não fixam o iodo*, pelo que o tratamento complementar da cirurgia só pode fazer-se pela radioterapia externa. Ainda que inextirpáveis na totalidade devem ressecar-se dentro das possibilidades cirúrgicas, incluindo as massas musculares do pescoço, para assim se facilitar o tratamento posterior pelas radiações.

Até mesmo em condições de inoperabilidade o exame histopatológico tem uma palavra a dizer, preconizando a terapêutica correcta-radioterapia externa ou administração de I_{131} — consoante o tipo tumoral em causa.

Sintetizando — são as formas carcinomatosas de pior prognóstico, dado o seu crescimento rápido e invasivo e as dificuldades de extirpação cirúrgica que daí resultam. Morrem em menos de 1 ano 70% dos doentes.

IV — Tumores de células de Hürthle

O diagnóstico histológico dos tumores de células de Hürthle não oferece dificuldades ao patologista, por serem característicos os aspectos morfológicos das células que os formam. Constitue, porém, motivo de controvérsia a determinação de sua benignidade ou malignidade baseada apenas em critérios histológicos, dada a ausência frequente de atipias em formas de reconhecida malignidade clínica. Por esta razão, alguns autores sustentam que são tumores de prognóstico sempre incerto, devendo ser considerados malignos ou, pelo menos, potencialmente malignos e tratados como tal.

Harris prefere classificá-los como carcinomas de moderada malignidade. Estes critérios parecem-nos inexactos por excessivos. Admite-se hoje a existência de verdadeiros *adenomas de células de Hürthle*, isto é, tumores benignos que se comportam como tal

histológica e clinicamente. Ao lado destes há formas malignas — carcinomas de cel. de Hürthle, grupo que engloba os *carcinomas de malignidade franca* com atipias e monstruosidades evidentes (Fig. 5) e os *carcinomas de malignidade discutível*. O diagnóstico destes assenta não em critérios citológicos de anaplasia, mas na existência de algumas imagens de invasão capsular ou vascular e, clinicamente, pelo aparecimento posterior de metástases.

São estas últimas formas, sem atipias ou monstruosidades, que podem ser diagnosticadas como adenomas, quando não se faz um estudo histológico mais cuidadoso, incluindo cortes em série, até encontrar imagens de invasão (Fig. 6). Em tais situações há que alertar o clínico para que vigie mais atentamente o doente, dada a possibilidade de aparecimento posterior ou tardio de metástases e mesmo de recidivas.

Em resumo : os aspectos morfológicos celulares são idênticos nos adenomas de células de Hürthle e nos carcinomas de malignidade discutível. Apenas a existência de *características invasoras* permite individualizar estes últimos. Justifica-se, portanto, um estudo histopatológico pormenorizado em todo o tumor que não apresente atipias francas.

Os cinco casos de tumores de células de Hürthle que reunimos, compreendiam um adenoma, dois carcinomas apresentando monstruosidades evidentes e numerosas e dois outros tumores sem características celulares de malignidade, mas mostrando invasão da cápsula e dos vasos sanguíneos. Num deles foi possível ainda observar focos de estrutura papilar com calcificações.

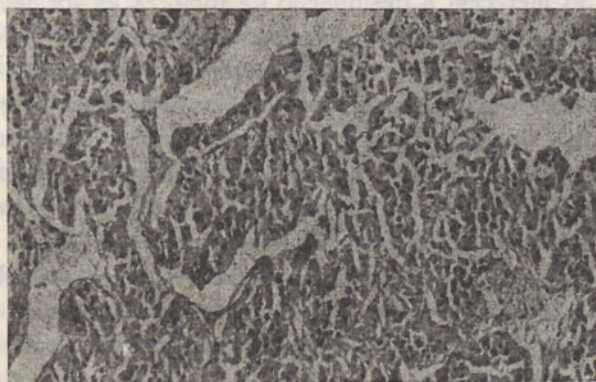


Fig. 5—Carcinoma de células de Hürthle com atipias evidentes e estrutura endócrinoide.

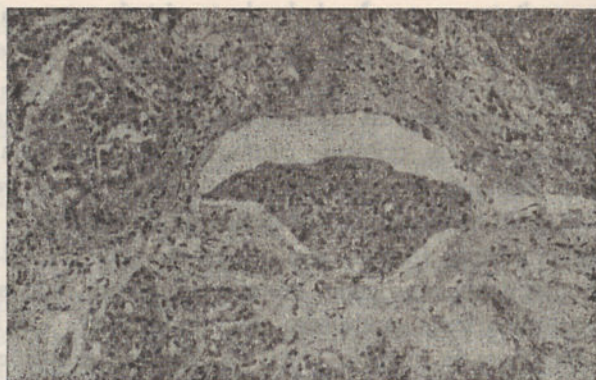


Fig. 6 — Invasão vascular observada num tumor de células de Hürthle.

Quer na forma adenomatosa, quer na carcinomatosa, o tumor é constituído por volumosas células poliédricas, de citoplasma intensamente eosinófilo, finamente granuloso ou vacuolizado. Podem estas células revestir diversas disposições: folicular, papilar, em maciços sólidos ou até reproduzir uma estrutura endocrinóide com os lobos tumorais em contacto directo com capilares que os rodeiam, duma maneira idêntica ao que se observa nos tumores de células claras do rim.

Estas células, os oncócitos de Hamperl, podem surgir em pequenos ninhos não só na glândula normal, mas em quase todos os estados patológicos desta, benignos ou malignos, constituindo a chamada degenerescência oncocitária ou reacção de células de Hürthle. Só merecem a designação de tumores as formações constituídas exclusivamente por estas células. Estas observações permitem considerar a célula de Hürthle como provindo dos tireócitos por um processo de degenerescência ou envelhecimento, que é mais precoce nos estados de hiperfunção e não como um elemento com individualidade anatómica. A ideia da sua possível origem a partir de células paratiroideias ou parafoliculares tende a abandonar-se, em favor da que a considera uma variante fisiopatológica da célula tireoideia normal, por alteração metabólica local (perturbação da secreção, erro metabólico a nível da fixação do iodo ou modificação do metabolismo lipo-proteico) ou favorecida por alterações do equilíbrio endócrino geral.

Os tumores de células de Hürthle, conhecidos, também além de outras, pelas designações de oncocitomas de Hamperl, tumores de

Askanazy ou tumores de Baber, são endocrinamente inactivos. As suas células não sintetizam a hormona tireoideia, pelo que se revelam nódulos frios ao exame cintigráfico.

O prognóstico dos tumores de células de Hürthle é incerto, como vimos, nas formas de malignidade discutível, requerendo uma mais atenta vigilância clínica e agrava-se nas formas em que as atipias reconhecem uma malignidade franca. Se não se trata de verdadeiros adenomas, o que só cortes seriados permitem afirmar, devem ser considerados e tratados como verdadeiros tumores malignos. Como, porém, na prática o estudo, ainda que seriado, não compreende toda a massa tumoral, havendo a possibilidade de características invasoras não serem observadas, compreende-se que seja preferível pecar por excesso e considerar clinicamente todos os tumores de células de Hürthle como potencialmente malignos

V — Sarcomas

O diagnóstico de sarcoma da tireóide é uma afirmação que deve fazer-se com toda a precaução e só após exclusão da sua possível origem em estruturas adjacentes à glândula, com invasão secundária deste órgão. Torna-se também necessário efectuar o diagnóstico diferencial com carcinomas histióides, forma histológica frequentes vezes confundida com sarcomas, quando não se tem o cuidado de realizar técnicas de impregnação argêntica, imperiosa em casos de dúvida. À dissociação reticulínica monocelular nos sarcomas opõe-se a delimitação em maciços ou grupos celulares própria dos carcinomas.

O diagnóstico histopatológico de sarcoma não comporta dificuldades de maior; as atipias, monstruosidades, lagos sanguíneos ou vasos sarcomatosos estão sempre presentes, decalcando as imagens comuns aos sarcomas de outros órgãos.

Dos tumores malignos conjuntivos da tireóide é o *fibrossarcoma* o que mais vezes se observa. Têm sido descritos linfossarcomas da glândula, mas correspondendo quase sempre a uma manifestação local de uma doença sistémica e, portanto, não podendo classificar-se como verdadeiros tumores primitivos do órgão, mas fazendo parte de um quadro de linfocitose ou linfossarcomatose generalizada.

Só um patologista menos experiente tomaria por linfossarcoma uma tireoidite de Hashimoto, ainda que esta hipótese seja sempre

de ponderar antes de estabelecer o diagnóstico definitivo de sarcoma de pequenas células.

Os sarcomas da tireóide são tumores dos adultos e em especial dos velhos e o seu prognóstico é francamente mau, não diferindo do que acontece com outras localizações do tumor. *Metástases sanguíneas, crescimento muito rápido, carácter invasor local e recidivas frequentes*, são características sempre constantes deste tipo tumoral.

Dos três casos de fibrossarcoma tireoideu que estudámos, dois foram inextirpáveis devido à infiltração neoplásica dos órgãos vizinhos e um recidivou no curto prazo de três meses, impondo uma traqueotomia de urgência para desimpedir as vias aéreas comprimidas pelo crescimento brusco da formação tumoral.

Estes factos atestam a reconhecida malignidade e o mau prognóstico dos sarcomas da tireóide.

*

*

*

Vemos, pois, que existem na glândula tireóide fundamentalmente dois tipos de tumores: uns que reproduzem a estrutura do órgão e que se designam em conjunto por *tumores diferenciados* e outros de estrutura atípica, nos quais não é possível reconhecer histològicamente a origem tireoideia e que são reunidos sob a designação de *tumores indiferenciados*. Nos primeiros o crescimento é lento, a evolução arrastada e o diagnóstico de malignidade baseia-se, sobretudo, em imagens de invasão vascular ou capsular. Metastizam tardiamente ou fazem-no apenas para os gânglios periglandulares ou cervicais. A extirpação cirúrgica permite removê-los completamente, fixam o iodo, bem como as suas metástases e são hormonodependentes. Mais de 50 % dos doentes, com este tipo de tumor, sobrevivem ao fim de dez anos.

Nos tumores indiferenciados (carcinomas anaplásticos e sarcomas) em que as características celulares de malignidade estão sempre presentes, o crescimento é rápido e a evolução breve, conduzindo rapidamente à invasão das estruturas vizinhas. Como consequência, raramente são extirpáveis na totalidade e, como não fixam o iodo, nem são hormonodependentes, tratam-se pela radioterapia externa. Apenas 10 a 15 % dos doentes sobrevivem

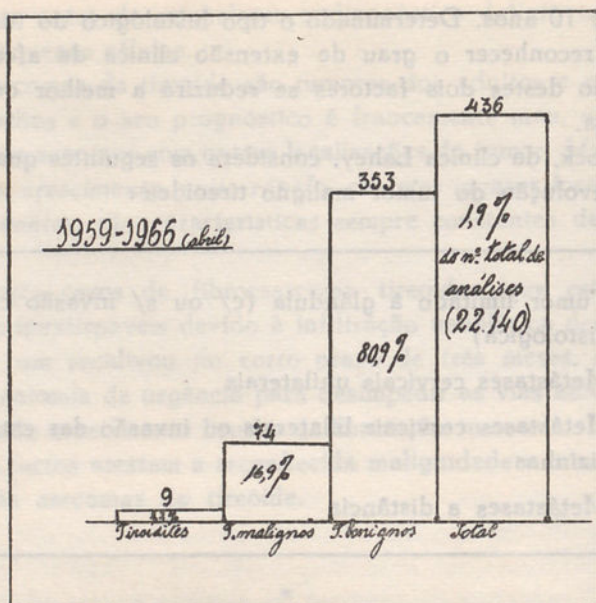
ao fim de 10 anos. Determinado o tipo histológico do tumor, tem interesse reconhecer o grau de extensão clínica da afecção. Da conjugação destes dois factores se reduzirá a melhor orientação terapêutica.

Colcock, da clinica Lahey, considera os seguintes quatro estádios na evolução do tumor maligno tireoideu :

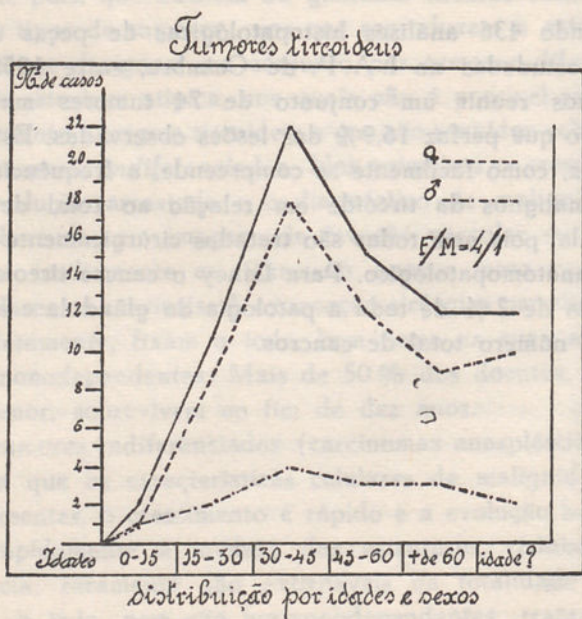
- I — Tumor limitado à glândula (c/ ou s/ invasão capsular histológica)
- II — Metástases cervicais unilaterais
- III — Metástases cervicais bilaterais ou invasão das estruturas vizinhas
- IV — Metástases a distância

*
* *
*

Revedo 436 análises histopatológicas de peças de tireoidectomia estudadas no I. A. P. de Coimbra, entre 1959 e 1966, conseguimos reunir um conjunto de 74 tumores malignos da glândula, o que perfaz 16,9% das lesões observadas. Este número não traduz, como facilmente se compreende, a frequência real dos tumores malignos da tireóide em relação ao total de afecções da glândula, pois nem todas são tratadas cirurgicamente e sujeitas a exame anátomopatológico. Para Lahey o cancro tireoideu representa cerca de 2% de toda a patologia da glândula e apenas 0,5 a 1% do número total de cancros.



QUADRO I



QUADRO II

A maior incidência no sexo feminino de lesões tireoideias e em especial das neoplasias malignas é demonstrada pelo Quadro II, no qual é também possível observar que a sua frequência, em ambos os sexos, têm um cume entre os 30 e 45 anos, mantendo-se ainda elevada até aos 60.

Sendo os tumores malignos encontrados mais vezes em mulheres, o seu prognóstico agrava-se, porém, nos homens, sobretudo em idades avançadas.

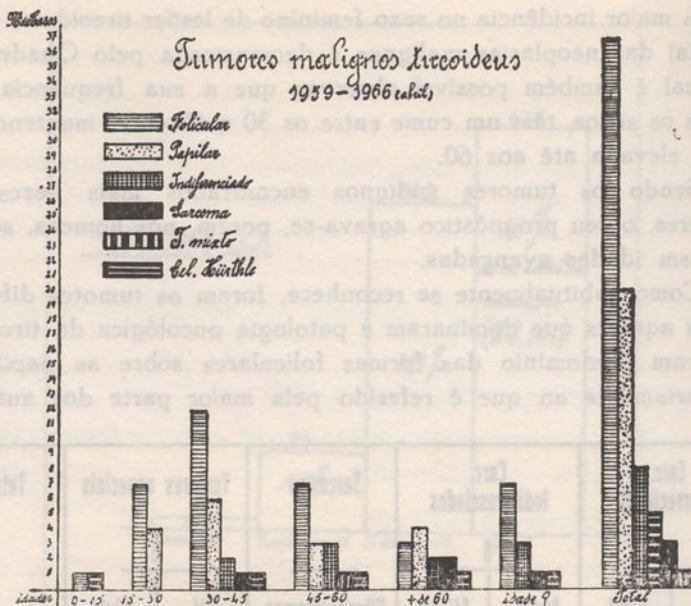
Como habitualmente se reconhece, foram os tumores diferenciados aqueles que dominaram a patologia oncológica da tireóide, mas com predomínio das formas foliculares sobre as papilares, contrariamente ao que é referido pela maior parte dos autores.

Carc. Diferenciados		Carc. Indiferenciados		Sarcomas	Tumores especiais		Total
57		8		3	6		
Folic.	Papil.	Anapl.	Sólidos	Fibrossarcomas	Cél. Hürthle	Misto	
37	20	6	2	3	5	1	74

Carc. Diferenciados		Carc. Indiferenciados		Sarcomas		Tumores especiais		Total	
57		8		3		6		74	
♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂
47	10	5	3	3	0	4	2	59	15

Os sarcomas estiveram representados apenas pelos fibrossarcomas, que atingiram só o sexo feminino. No grupo dos tumores especiais incluímos um tumor misto, semelhante ao das glândulas salivares, muito raro na localização tireoideia e que teve a particularidade de recidivar no curto período de dois meses, sob a forma de um tumor maligno com atipias evidentes.

O quadro III em que se procurou verificar qual a distribuição dos diferentes tipos tumorais segundo as idades, permite-nos fazer algumas considerações.



QUADRO III

Ainda que as neoplasias malignas atingissem jovens (um aos 14 e outro aos 15 anos), não encontrámos as formas mais graves — os carcinomas indiferenciados ou sarcomas — senão após os 30 anos. O tumor de células de Hürthle, observado num adolescente de 14 anos, correspondia a uma forma sem atipias celulares e portanto de prognóstico incerto.

O sarcoma compreendido no grupo de idades entre os 30 e os 45 anos atingia uma mulher de mais de 40 anos. Nota-se que é a partir da sexta década de vida que tendem a equilibrar-se em número os tumores menos graves e os de pior prognóstico, predominando sempre aqueles em idades precedentes.

*

* *

A associação de tumores malignos na glândula tireoideia não é frequente e mais rara se torna quando se trata de neoplasias de histogénese diferente. Tivemos ocasião de observar em duas situações a associação de um carcinoma com um sarcoma. Num dos casos tratava-se de uma mulher de 69 anos com um volumoso

tumor largamente invasor e só parcialmente extirpável. Era constituído pela conjugação de um fibrossarcoma com vários nódulos tumorais do tipo carcinoma de células de Hürthle dotadas de monstruosidades e atípias frequentes. Em certos pontos persistia uma certa individualização dos nódulos carcinomatosos, rodeados por uma cápsula conjuntiva espessa, noutros, porém, os tumores interpenetravam-se, sem possibilidade de demarcação. Uma técnica de impregnação argêntica efectuada numa dessas zonas de colisão dá-nos a sugestiva imagem que a figura 7 reproduz. Nela é possível reconhecer uma distribuição reticulínica totalmente diferente, consoante se trata de uma zona carcinomatosa ou duma sarcomatosa.

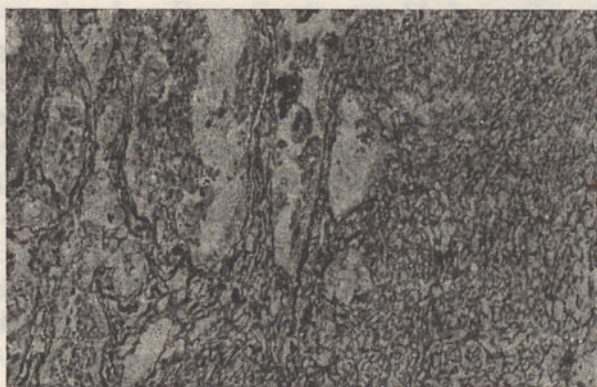


Fig. 7 — Distribuição da rede reticulínica de modo diferente na zona carcinomatosa e na sarcomatosa.

Num outro caso, os dois tipos tumorais — carcinoma do tipo sólido e fibrossarcoma — situavam-se em nódulos independentes na glândula. A recidiva tumoral observada decorridos três meses após a remoção destes nódulos fazia-se à custa do tumor fibrossarcomatoso.

A possibilidade de nódulos de aparência benigna puderam conter em si lesões malignas em início, que só cortes múltiplos permitem pôr em evidência e ainda o facto de tecido tireoideu da região lateral do pescoço corresponder a metástases de carcinoma tireoideu ipsolateral é demonstrada pelo caso seguinte.

Tratava-se de uma mulher de 20 anos a quem foi extirpado um nódulo tireoideu como o diagnóstico de adenoma macrovesicular. Um mês depois é-lhe removida uma formação tumoriforme

da região lateral do pescoço, que se mostrou constituída por um tecido tireoideu proliferativo, mas sem atipias nítidas. Dias depois, após indicação da possível existência de tumor tireoideu concomitante, é-lhe extraído um nódulo da glândula. Neste, os aspectos encontrados foram os de adenoma tireoideu com aspectos de invasão da cápsula. Finalmente, quatro anos depois, a doente é operada a um novo nódulo tireoideu, cujo estudo histopatológico permitiu afirmar sem hesitação o diagnóstico de carcinoma folicular.

*
* *
*

Com base em algumas das noções atrás expressas, pensamos que o prognóstico dos tumores tireoideus é susceptível de ser melhorado se se observarem certas normas. Para atingir tal objectivo há que orientar a conduta terapêutica pelos dados histopatológicos, praticar a exérese sistemática dos nódulos frios nos eutiroideus, e abandonar a enucleação, se não a favor de uma tireoidectomia sub-total, pelo menos de uma lobectomia.

A utilização de uma maneira correcta do I_{131} , quer como meio de diagnóstico, quer como meio de terapêutica, é, nos nossos dias, mais uma valiosa arma de que dispomos para tentar a cura dos doentes.

BIBLIOGRAFIA

- Albeaux-Fernet, M. ; Bellot, L. — «L'année endocrinologique» — Masson e Cie. Ed., Paris, 1965.
- Albors-Saavedra, J. — Rose, G. ; Ibanez, M. L. — «The amyloidin solid carcinoma of the thyroid gland» — Lab. Investig. 13, 1 : 77, 1964.
- Arean, V. N. — «Los tumores malignos de la glandula tiroidea» — Rev. Clin. Esp., 85 : 231-249, 1962.
- Amaral, E. G. — «Tumores malignos da tiroideia» — G. Med. 47 : 649, 1962.
- Bark, W. W. — «The histology of the cancer of the thyroid» — Cancer, 8 : 320, 1955.
- Botelho, L. da Silveira — «Tumores malignos da tiroideia — Estudo anátomo-clínico de 155 casos em Portugal» — Tese — Arquivo de Pat. do I. P. O., 35 : 3, 1963.
- Brewer, D. B. — «Papillary tumors of the thyroid gland» — J. Path. Bact. 77 : 149, 1959.
- Canavese, R. — «Les cancers du corps thyroïde (a propos de 132 observations)» — Thèse — Marseille, 1963.
- Chesky, V. E. — «Fibrosarcoma of the thyroid gland» — Surg. Gyn. e Obst., 111 : 767, 1960.
- Colling, D. — «A study of Hürthle cell tumors of the thyroid gland» — Arch. Path. 73 : 225, 1956.
- Conde, G. ; Gander, G. — «Sobre um tumor maligno da tiroideia» — Arq. Pat. do I. P. O., 36 : 133, 1964.
- Crile, J. — «Carcinoma of the thyroid in children» — Ann. Surg., 150, 6 : 959, 1959.
- Crile, J. ; Mc Namara, J. M. ; Hazard — «Papillary carcinoma of the thyroid» — Ann. Surg., 160, 2 : 178, 1964.
- Dargent, M. — «Traitement du cancer thyroïdien» — Rev. du Prat., 11, 27 : 2713, 1961.

- Dargent, M. ; Laurent, H. — «Le problème des tumeurs dites primitives du cou» — Press. Méd. 72, 22 : 1289, 1964.
- Ferreira, Marcelino J. — «Algumas considerações sobre tumores malignos tireoideus» — Tese de licenc. — Coimbra, 1965.
- Friedel, G. H. ; Carey, R. J. ; Rosen, H. — «Familial thyroid cancer» — Cancer, 15 : 241, 1962.
- Frazel, E. L. ; Foote, F. W. — «Papillary cancer of the thyroid — A review of 25 years of experience» — J. A. M. A., 11 : 895, 1958.
- Freire da Cruz — «Um caso de tiroideia lingual» — Arq. de Pat. do I. P. O., 36 : 129, 1964.
- Garnier, H. ; Reynier, J. ; Savoie, J. C. — «Le cancer thyroïdien» — Ann. Chir., 18 : 251, 1964.
- Gérard-Marchand, R. ; Picard, J. D. ; Babinet, J. — «Les calcifications thyroïdiennes. Valeur diagnostique» — Press. Méd. 70, 40 : 1849, 1962.
- Gonzaga, R. — «Sobre a malignidade dos tumores tiroideus» — Port. Méd. 34 : 410, 1950.
- Hamperl, H. — «Benign and malignant oncocyoma» — Cancer, 15 : 109, 1962.
- Marrano, D. — «Sui tumori tiroideia cellule di Hürthle (contributo anatomo-clínico)» — Arq. «De Vecchi» 36 : 383, 1961.
- Mc Cormack, K. R. — «Bone metastases from thyroid carcinoma» — Cancer, 19 : 181, 1966.
- Nassif, N. ; Laumier, R. ; Laquerrière, R. — «Les critères de malignité des épithéliomas thyroïdiens» — Press. Méd. 51, 69 : 2300, 1961.
- Rodrigues Branco, J. ; Anastácio, T. ; Martins, M. Irene, Matos Beja, M. L. — «Comparação dos exames cintigráficos e anátomo-patológicos dos nódulos tiroideus» — Coimbra Méd. 12, 1 : 3, 1965.
- Savoie, J. C. ; Vallée, G. — «Cancers du corps thyroïde. Indications thérapeutiques dans les formes nodulaires» — Press. Méd., 68, 48 : 1780, 1960.
- Silliphant, W. M. ; Klinck, G. H. ; Levitin, M. S. — «Thyroid carcinoma and death — a clinicopathological study of 193 autopsies» — Cancer, 17 : 513, 1964.
- Thibault, Ph. — «Quelques donnés récentes sur le cancer du corps thyroïde» — Press. Méd. 70, 7 : 329, 1962.
- Tremblay, G. ; Pearse, A. G. E. — «Histochemistry of oxidative

- enzyme systems in human thyroid, with special reference to Askanazy cells» — J. Path. Bact., 80 : 1960.
- Trincão, Renato — «Epitélio malpighiano na tireoide» — Folia Anat. Univ. Conimb. 33, 15 : 1, 1958.
- Turolla, E. — «Il tumore ad oncociti della tiroide» — Arch. «De Vecchi», 29 : 343, 1959.
- Ward, G. E. — «Tumors of thyroid» — Am. J. Surg., 95 : 385, 1958.
- Warren e col. — «Tumors of the thyroid gland» — Armed Forces Inst. Path.
- Werner, S. e col. — «The thyroid ; a fundamental and clinical text» — Hoeber-Harper, 1955.
- Williams, E. D. ; Brown, C. L. ; Doniach, I. — «Pathological and clinical findings of the thyroid» — J. Clin. Path., 19 : 103, 1966.
- Williams, E. D. — «Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid» — J. Clin. Path., 19 : 114, 1966.
- Year Book of Cancer — 1964/1965.
- Year book of Endocrinology — 1964/1965.
- Year book of General Sugery — 1963/1964 e 1964/1965.

TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERTIROIDISMO

Luís José Raposo

Entre as afecções da glândula tiroideia, não inflamatórias, nem cancerosas, há que distinguir as que se acompanham de hipertiroidismo daquelas em que há eutiroidismo ou hipotiroidismo. A ter na devida conta o *tema* que nos foi distribuído para tratar nesta lição, só teremos de nos ocupar dos estados em que se assinala hipertiroidismo.

Ora, semelhante síndrome pode observar-se:

- 1.º — Em glândulas de morfologia normal ou ligeiramente aumentadas de volume;
- 2.º — Em glândulas volumosas, no todo ou em parte, devido a lesões hiperplásico-distróficas;
- 3.º — Em glândulas em que existe uma ou mais formações francamente nodulares, cuja hiperactividade esteja circunscrita a estas zonas, quer dizer, quando se trata dos chamados *nódulos quentes* e não *mornos* e muito menos *frescos*, ou hipofuncionais, e *fríos*, ou *gelados* (1).

(1) Para os não iniciados nesta nomenclatura esclarece-se que por *quentes* se quer dizer que fixam iodo em quantidade superior ao restante tecido tiroideu; por *mornos* quando essa fixação se verifica em igualdade com o tecido tiroideu; por *frescos*, ou hipofuncionais se há ligeira tendência para baixar; e finalmente por *fríos*, ou *gelados*, sempre que tal fixação é nitidamente reduzida ou nula.

Quando haja hiperactividade glandular e simultâneamente adenomas com fraca captação de iodo, semelhantes casos, sob o ponto de vista do hipertiroidismo, passam a fazer parte do 1.º e 2.º grupos referidos, consoante não há ou há, hiperplasia bastante pronunciada do resto da glândula. Como esses adenomas não são hiperfuncionantes, antes pelo contrário, o comportamento em face deles obedecerá a indicações especiais, estranhas ao nosso objectivo. Se nos é permitido, sempre diremos que estes adenomas, por serem hipofuncionantes, devem ser removidos, mormente quando se tentou a tiroestimulação com T. S. H. e a situação persistiu sem alteração apreciável. E deve proceder-se assim para nos pormos a salvo duma degenerescência cancerosa (se é que porventura tal degenerescência se não observou já anteriormente à operação), hipótese esta muito de temer, nomeadamente quando se trata de pessoas novas.

É bom dizer-se que a degenerescência quística denota igualmente no cintigrama má fixação do iodo; em todo o caso não confiemos demasiado, continuando, por isso, a inscrever os nódulos *frios* como potencialmente malignos.

A designação *tóxico* ou *toxicose* tem um significado idêntico ao de hipertiroidismo.

— Antes de entrar pròpriamente no assunto, achamos bem esclarecer que nesta exposição não nos interessa pormenorizar outros aspectos relacionados com o hipertiroidismo, como sejam a sua etiopatogenia e fisiopatologia, a anatomia patológica da tiróide nas afecções hiperfuncionantes, a bioquímica da increção tiroideia e, inclusive, o seu diagnóstico, conquanto a este propósito nos permitamos chamar a atenção:

1.º — Para a facilidade do diagnóstico, na maior parte das vezes, através dos sinais clínicos próprios e das provas laboratorais de uso corrente, ou seja a determinação do metabolismo basal, e da fixação do iodo radioactivo pela tiróide e o estudo da razão de conversão (R. C.), do PBI¹³¹ e do PBI¹²⁷;

2.º — Para a possível dificuldade desse mesmo diagnóstico em alguns exemplares, dado que o aumento do metabolismo basal, além da marca tida como razoável, não é patognomónico do hipertiroidismo (a insuficiência cardíaca e respiratória pronunciada, a febre, certos estados simpaticotónicos, etc., podem ocasioná-lo), como igualmente, a hiperfixação do iodo não implica, necessariamente, hipertiroidismo (podendo ver-se, por exemplo, nas nefroses

e, inclusive, em certos bócios carenciais), como tem sido demonstrado por vários autores e entre nós por Rocha Alves, Rodrigues Branco e colaboradores. Esta circunstância levou Dário Cruz a dizer num estudo sobre a *topografia da tiróide*, realizado no Laboratório de Isótopos da nossa Faculdade, que «a despeito da confiança que o método nos merece, o cintigrama tiroideu, mesmo perfeitamente executado e rigorosamente interpretado, só pode render a excepcional utilidade que lhe atribuímos, se integrado no conjunto de todos os restantes elementos clínicos e laboratoriais de que o médico possa dispor». Não deixemos de ter presente que o significado dos sinais clínicos usuais também está sujeito a algumas reservas.

Felizmente, na grande maioria dos casos, o diagnóstico não oferece dúvidas de maior, até por ser raro não se acompanhar de aumento de volume da tiróide. Quando a glândula não se mostre volumosa haverá que chamar a terreiro todos os elementos semiológicos; mas este assunto, repetimos, foge ao âmbito do nosso estudo, cabendo a outros apreciá-lo, tal como a outros pertence a interpretação exacta dos cintigramas simples ou com estimulação da fixação do iodo pelo T. S. H., ou a sua frenação mediante a acção da triiodotironina e, outrossim, a captação de iodo pela tiróide às 2, 6 e 24 horas.

Em matéria de diagnóstico, desejamos acentuar que não nos preocuparemos em distinguir os hipertiroidismos primários dos secundários, isto é, aqueles cuja causa é francamente tiroideia daqueles outros de proveniência hipotálamo-hipofisária. No aspecto cirúrgico actuamos como se o hipertiroidismo fosse sempre primário.

Falta, ainda, frisar que está também fora da alçada do nosso trabalho entrar em considerações com o valor absoluto dos meios de tratamento médico e fisioterápico; por outras palavras, não nos ocuparemos da interpretação farmacológica e bioterapêutica do iodo simples, dos chamados anti-tiroideus de síntese, do iodo radioactivo, dos Raios X e com maioria de razão do protocolo da sua aplicação. Ninguém ignora quão numerosos têm sido os estudos consagrados a semelhantes métodos, quão variada é a simpatia dos diferentes autores por este ou por aquele processo, apoiados em avultado número de exemplares clínicos, diversidade de critérios esta tornada mais patente depois dos ensaios semiológicos e terapêuticos levados a cabo com o I^{131} , entre os quais é de toda

a justiça destacar os realizados no nosso Laboratório de Isótopos, por uma plêiade de observadores, tão distinta como activa. A pluralidade de opiniões é tal que mal se consegue discriminar como deve orientar-se, hoje em dia, o tratamento do hipertiroidismo, melhor dizendo, para nos reportarmos ao nosso caso, qual o papel que à cirurgia fica ainda reservado, depois de tudo, ou quase tudo, parecer resolvido com o iodo radioactivo. Parecer resolvido, dissemos nós e segundo cremos com inteira razão, pois, em boa justiça, ainda tem plena actualidade as palavras escritas por S. Werner há 11 anos e cuja tradução é a seguinte: «É evidente a falta de concordância nas indicações para uso nas várias modalidades terapêuticas do hipertiroidismo. Qualquer recomendação está sujeita a crítica adversa e torna-se numa preferência pessoal». O motivo principal de semelhante diferendo reside no facto dos bons e maus resultados atribuídos às radiações e à cirurgia serem sensivelmente iguais (85 a 95 % de bons efeitos contra 5 a 15 % de fracassos).

Embora cirurgião, procuraremos não nos apaixonar demasiado pelos métodos cirúrgicos, mas se isto acontecer os nossos possíveis contraventores que nos perdoem e nos paguem na mesma moeda, se não quiserem indulgenciar a falta cometida, se falta é.

— Ao occuparmo-nos da terapêutica cirúrgica da tirotoxicose teremos uma vez por outra de falar no tratamento pelas radiações, dum modo particular do iodo radioactivo, visto que ambos os métodos são considerados como curativos. Jogaremos com um e com outro na medida em que qualquer dos processos possa constituir preferência ou, porventura, contra-indicação, com a pequena ressalva, quanto às radiações, de sermos, como já foi dito, o mais sucintos possível.

Posto isto, vejamos qual o papel que à cirurgia cabe na trilogia do hipertiroidismo atrás enunciada :

I — HIPERTIROIDISMO SEM BÓCIO APRECIÁVEL NEM FORMAÇÕES NÓDULARES

Nestes casos os fenómenos compressivos dos órgãos da proximidade não contam. O que preocupa o médico é a hiperactividade tiroideia com as desvantagens que lhe são inerentes. Posto de parte o factor morfológico, duas condições temos a ponderar :

1.^a — Se o hipertiroidismo é pouco pronunciado, pensamos que a cirurgia está fora de causa, o mesmo sucedendo à radioterapia, dando a esta palavra toda a sua latitude, isto é, radiações com Raios Roentgen e com iodo radioactivo.

Os meios médicos simples (iodo e anti-tiroideus) bastam, como regra, exigindo, embora, a alternância duns e doutros, segundo a tolerância e os efeitos registados. O doente será vigiado devidamente e se tudo se encaminhar no bom sentido será dispensado de actuações mais enérgicas. Na hipótese de não melhorar ou, inclusive, se piora, passará a ser incluído na forma a seguir referida.

2.^a — Nos hipertiroidismos acentuados, ou quando menos intensos não melhorem com o tratamento médico banal, haverá que escolher entre as radiações e a cirurgia. No número das primeiras a maioria dos autores prefere, hoje em dia, o I^{131} , a despeito de alguns abencerragens continuarem fiéis aos Raios X. Por tal motivo, quando falarmos em radiações reportar-nos-emos às emitidas pelo iodo radioactivo. (Devemos anotar, pela nossa parte, não possuímos prática alguma nem com umas nem com outras, mas o que lemos foi suficiente para formar um juízo crítico a este propósito).

Nos hipertiroidismos deste género podemos alcançar efeitos sensivelmente iguais com qualquer dos métodos :

a) A favor da cirurgia deporá a sua acção mais rápida e mais duradoura. Segundo Elme Bartels a resposta à medicação com o I^{131} dá-se, em regra, passadas 6 a 9 semanas. Nas variantes adenomatosas (agora não consideradas) semelhante resposta pode não se verificar antes de 6 meses, na opinião do mesmo autor.

b) Contra a cirurgia inscrever-se-á a possível relutância do doente ante os meios cruentos.

Mas, repetimos, o tratamento pelo iodo radioactivo pode ser tentado desde que não esteja contra-indicado por qualquer motivo. À cabeça das contra-indicações figuram : a idade do doente, a gravidez, o aleitamento e certa resistência ao tratamento pelo iodo I^{131} .

No respeitante à idade continua a ser corrente não fazer applicações de I^{131} aquém dos 40 anos, dado o receio de que as propriedades genéticas do enfermo e as próprias gónadas possam ser alteradas pejorativamente com as radiações. Para W. Clode e outros, este contratempo parece mais ilusório do que real, por

isso se tem baixado o limite etário para 35 anos. Mesmo assim, é prudente manter-nos pelos 40 anos.

Quanto à gravidez e ao aleitamento, a contra-indicação é absoluta, devido ao efeito deletério das radiações sobre a tiróide do feto e da criança. Lembramos que o iodo se elimina em parte pelo leite.

A acção cancerígena em tempos atribuída às radiações não é de temer no grau em que nas formas tóxicas de actividade tiroideia são aplicadas, pelo menos assim o entende a maioria dos autores.

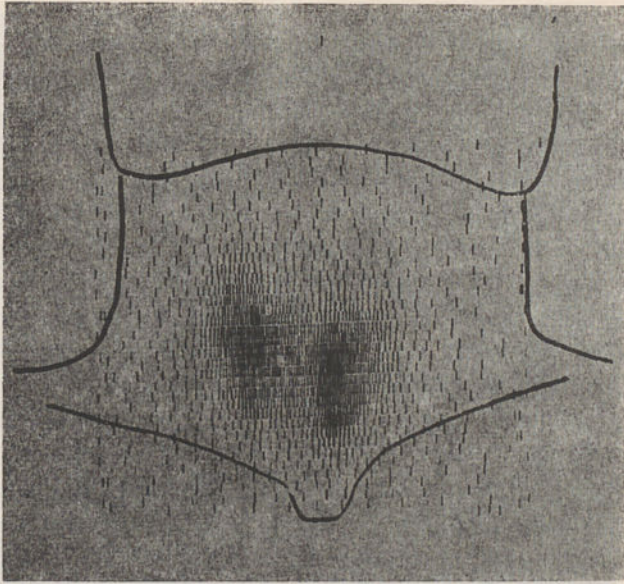
No tocante às cárdio-tirotoxicoses não graves há quem prefira o I^{131} mas o maior número inclina-se pela cirurgia. As muito graves é arriscado sujeitá-las à operação e, igualmente, as pessoas muito idosas ou com achaques sérios em outros departamentos do organismo e, ainda, os casos recidivados depois duma intervenção cirúrgica anteriormente realizada.

A um pressuposto é preciso atender, na hipótese que estamos considerando, qual seja determinar o volume da glândula, dado que nos estamos referindo a hipertiroidismos sem aumento apreciável da tiróide.

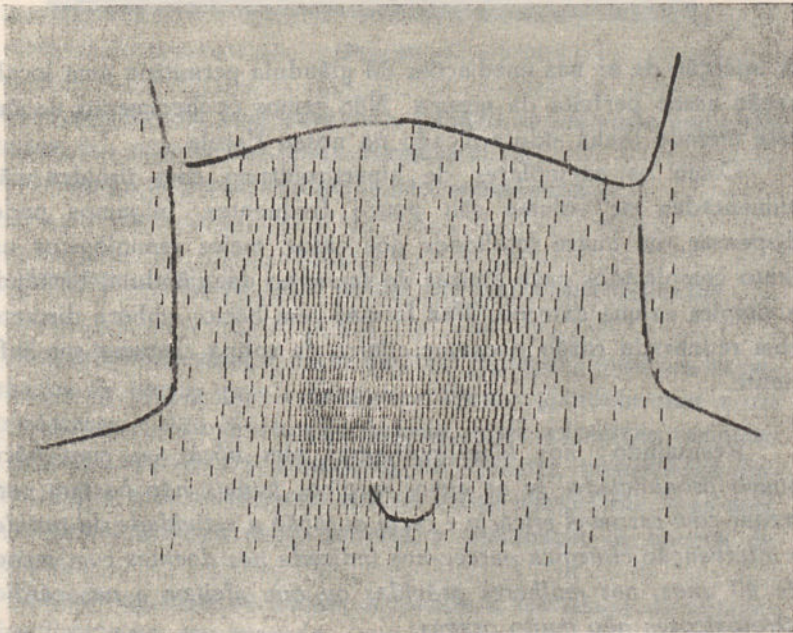
Para o efeito servimo-nos, em regra, do exame clínico, suficiente, aliás, na grande maioria dos casos. Algumas vezes, porém, este pode não bastar, tornando-se necessário estudos semiológicos complementares. O exame radiográfico e o próprio cintigrama são susceptíveis de nos dar elementos bastante satisfatórios, nomeadamente o segundo, visto ser capaz, ao contrário do primeiro, de detectar glândulas anormalmente situadas e, até, agenesias, doutra maneira não diagnosticáveis (certo é que em tais exemplares em vez do síndrome de hipertiroidismo costuma estar presente o de hipotiroidismo).

Chamamos à colação, neste particular, o trabalho executado por Dário Cruz no nosso Laboratório de Isótopos, já atrás referido. Por meio do I^{131} consegue-se referendar a posição, a morfologia e com esta as dimensões da tiróide. Devidamente autorizados reproduzimos quatro figuras do mencionado trabalho, paradigmas, respectivamente, duma glândula normal (Fig. 1), de um bócio difuso (Fig. 2), dum nódulo quente (Fig. 3) e dum bócio retro-esternal (Fig. 4).

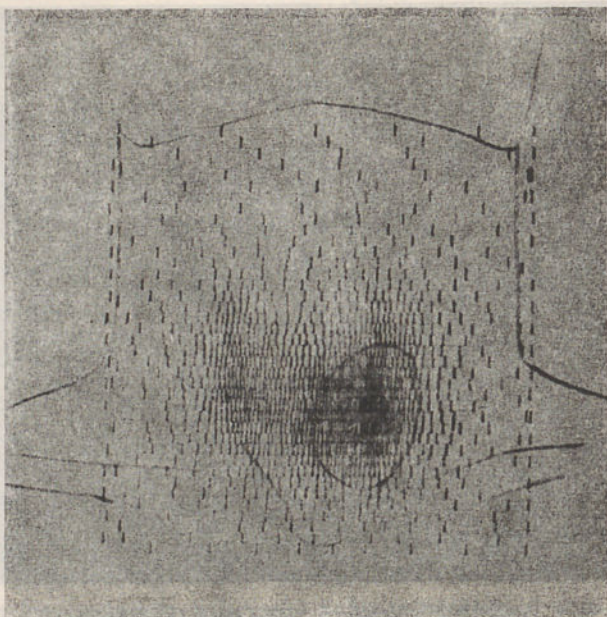
A radiografia simples não dá resultados satisfatórios; para obviar a isto há quem proponha a pneumo-radiografia tiroideia.



(Fig 1)



(Fig. 2)



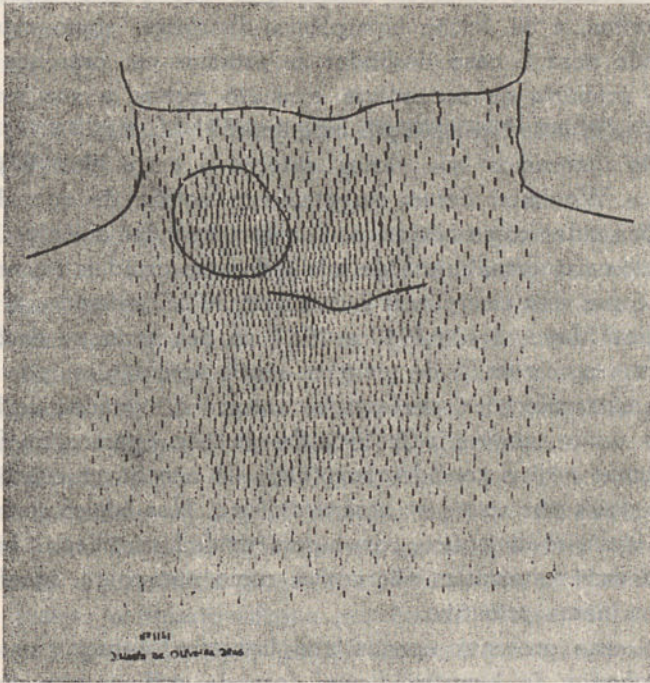
(Fig. 3)

A injeção de ar nas imediações da glândula permitiria uma localização assaz perfeita da mesma. Não temos conhecimento de que este método tenha sido aplicado na nossa Escola.

Como os exemplares de hipertiroidismo com tiróides não aumentadas de volume são pouco frequentes, julgamos poder dispensar, na quase totalidade dos casos, meios semiológicos um tanto complicados para ajuizar do tamanho da glândula, bastando o simples exame externo. Nas formas com bócio, embora discreto, com redobrada razão o exame clínico de rotina costuma ser suficiente.

Resumindo: nos hipertiroidismos sem bócio ou com bócio pouco pronunciado, se os meios médicos banais não bastam para frenar com razoável eficácia e certa duração a actividade da tiróide, a intervenção cirúrgica parece-nos indicada nos doentes com menos de 40 anos, nas mulheres grávidas ou que aleitem e nas cárdio-tirotoxicoses não muito graves.

Nos restantes casos é defensável o tratamento por meios



(Fig. 4)

médicos simples, ou pelo radioiodo, quando se pretende um efeito curativo, ou, pelo menos, mais duradouro.

As taxas de bons resultados são semelhantes.

II — HIPERTIROIDISMO COM BÓCIO DIFUSO PRONUNCIADO

Consideramos dentro desta hipótese os hipertiroidismos acompanhados de bócios quer extensivos a toda a glândula quer a um lobo somente. (Não se esqueça que na nossa exposição tomamos por bócios, apenas, as formações de carácter hiperplásico-distrófico). É a esta modalidade que se aplica usualmente, mas nem sempre duma maneira muito própria, a designação de doença de Basedow.

Quando se trata de bócios ocupando a totalidade da tiróide, o hipertiroidismo corresponde, como regra, a hiperfuncionamento de toda a massa hiperplasiada.

A verdadeira natureza morfológica dos bócios difusos, ou circunscritos, é de feição hiperplásico-distrófica, como referimos, não vindo para o caso deslindar se estamos em presença duma afecção primária ou secundária e muito menos a sua estrutura histológica e a sua compleição bioquímica.

Não ignoramos que vários autores e entre eles Wychulis, Beahrs e Woolmer, deram recentemente notícia de que algumas formações, tidas como bócios, podem corresponder a lesões metastáticas de carcinoma, cuja sede inicial é extra-tiroideia; a verdade, porém, é que esta emergência é rara (em 20 262 operados à tiróide na Clínica Mayo, desde 1940 a 1962, só dez vezes se encontram metástases cancerosas); de resto, os sinais semiológicos por que se revelam estas afecções, por aqueles autores designadas de bócios, dão-nos, quase sempre, indicativos de que não estamos em face de bócios como nós os consideramos, além de não haver concomitantemente quaisquer sinais de hipertiroidismo. Nos bócios comuns de tipo hiperplásico-distrófico, com hiperactividade tiroidea, a hipótese de carcinoma metastático não conta, como não conta, igualmente, a de carcinoma primitivo.

No caso presente apenas nos interessa apreciar os bócios acompanhados de hipertiroidismo, fora de quaisquer conjecturas estranhas ao seu aspecto clínico; logo, não vale a pena desviar-nos do objectivo proposto.

O tratamento dos estados que estamos apreciando obedece ao duplo fim de eliminar o hipertiroidismo e o bócio, dum modo particular se este é bastante pronunciado.

Embora certos autores não hesitem em prescrever as radiações com o I^{131} (salvo, bem entendido, se o bócio provocar compressões de certa gravidade ou estiver contra-indicado pelas razões atrás expostas), alegando que o próprio bócio é susceptível de regressar por este meio, na nossa maneira de ver, em tais casos, a operação constitui o melhor modo de proceder, sem prejuízo dum tratamento médico prévio, como em todos os casos de hipertiroidismo destinados a serem operados. A cirurgia resolve ao mesmo tempo o factor bócio e o factor tirotoxicose, com a vantagem dos resultados serem superiores, em nosso entender, e bem assim da acção ser mais rápida e praticamente sem riscos, se a intervenção for executada por quem possua os requisitos necessários.

Em resumo: nos hipertiroidismos com bócio bastante pronunciado a operação representa, quanto a nós, a melhor forma de

actuar, postas de parte complicações sérias extra-tiroideias. É esta, aliás, a opinião geral.

III — HIPERTIROIDISMO COM FORMAÇÕES NODULARES DA TIROIDE

Os nódulos da tiróide podem ser unos ou pluros, como podem, igualmente, ser acompanhados de hipertiroidismo, de eutiroidismo, ou de hipotiroidismo. Só os primeiros nos interessam, como é óbvio.

O diagnóstico dos nódulos em questão costuma fazer-se por meios clínicos, dando a esta palavra o significado corrente. Em regra, trata-se de formações arredondadas, de compleição sólida, interessando unicamente uma parte da glândula.

Consoante ficou dito, o hipertiroidismo nestes estados não é necessariamente de origem nodular, ou seja de feição adenomatosa, casos havendo, inclusive, em que semelhantes nódulos são hipoactivos e o resto da glândula hiperfuncionante. Habitualmente não é assim: o hipertiroidismo provém de excesso de actividade funcional dos nódulos, que quando são autónomos entram na chamada doença de Plummer.

Para discriminar em que medida são hiperfuncionantes só temos um meio seguro: a obtenção de um *cintigrama*. O metabolismo basal não dá indicativos suficientes para o efeito.

Uma vez aceite a existência de um ou mais nódulos em doentes com tirotoxicose a terapêutica, quanto a nós, não oferece quaisquer dúvidas. A sua extirpação impõe-se:

a) Se o hipertiroidismo é de proveniência extra-nodular pela razão simples de que um nódulo eutiroides e dum modo especial hipotiroideu, isto é, *frio*, quando não extirpado, constitui um risco sério, dada a possibilidade da sua degenerescência maligna. Remover-se-á, então, além do nódulo uma boa porção da glândula não afectada pela formação tumoral, com vista à cura do hipertiroidismo. Tentar, em tal emergência, o tratamento pelo iodo radioactivo parece-nos um mau modo de actuar.

b) Se o hipertiroidismo é de origem nodular, a excisão levar-nos-á à cura daquele síndrome, pondo-nos, ao mesmo tempo, a coberto de quaisquer complicações possivelmente derivadas da presença do nódulo. Embora a degenerescência maligna das formações nodulares *quentes* seja menos de temer, não esqueçamos

que todas as neoformações deste género devem ser consideradas como susceptíveis de degenerar. Por outro lado, existem complicações de natureza diferente, dignas, também, de serem levadas em conta (degenerescência quística, hemorragias e compressões de órgãos da proximidade).

Há quem nos hipertiroidismos multi-nodulares prefira o I^{131} para não correr o risco duma tiroidectomia quase total; sem embargo, mesmo nesta hipótese, inclinamo-nos abertamente pelo método cruento.

É bom ter presente que os nódulos tóxicos não respondem, em regra, às radiações tão bem como os bócios difusos.

Em síntese poderemos dizer que *todo o hipertiroidismo coexistindo com nódulos, quentes, mornos ou frios, deve ser tratado por meios cirúrgicos, salvo a hipótese de qualquer contra-indicação séria.*

OPERAÇÃO A REALIZAR

Não nos parece recomendável num Curso desta índole entrar em pormenores sobre métodos e técnicas operatórias, cujo interesse, verdadeiramente, só diz respeito aos cirurgiões, além de que para estes tal capítulo também não encerra particularidades que não sejam suficientemente conhecidas.

Mas, porque o tema da lição a isso nos obriga, não nos parece correcto deixar de pronunciar algumas palavras a este propósito, aliás muito curtas como julgamos de preceito. Começaremos por dizer:

1.º) Que tratando-se duma operação aparentemente simples, semelhante aparência não passa de ilusória, porquanto, em boa verdade, toda e qualquer intervenção cirúrgica sobre a tiróide deve figurar na 1.ª linha das operações delicadas, tantas são as implicações a ela adstritas. Há casos fáceis, sem dúvida, mas também os há extremamente difíceis e cheios de riscos, mormente se os bócios ou adenomas são volumosos, mergulhantes, ou se estendem em profundidade dum ou doutro lado. Os operadores conhecem bem a latitude destas implicações.

2.º) A preparação dos doentes para o acto cirúrgico deve merecer-nos cuidados especiais, dum modo particular se o coração foi tocado pela tirotoxicose. É elementar não intervir sem pro-

curar reduzir os hipertiroidismos pronunciados para limites próximos do normal, servindo-nos para tanto do iodo, dos anti-tiroi-deus, de sedantes, duma vida calma, duma alimentação conveniente, sem menosprezo dum tratamento conveniente deste ou daquele órgão, se as circunstâncias assim no-lo exigirem.

As contra-indicações do acto operatório não são muitas, mas essas poucas devem ser escrupulosamente respeitadas.

Nos casos mais delicados, em especial quando a operação se executa em indivíduos com hipertiroidismo não corrigido, por intolerância ou resistência aos meios médicos adequados para esse fim, torna-se necessário contar com uma crise de hipertiroidismo nos primeiros dias do pós-operatório, não sendo para subestimar as consequências daí advenientes.

Duma maneira geral, as complicações são raras, apontando-se estatísticas de muitas centenas de casos sem se registar qualquer fracasso ligado ao acto cirúrgico. Como média a mortalidade operatória não vai além de 0,3 - 0,5 %.

a) No respeitante à anestesia há opiniões para todos os gostos.

Nos Serviços do Prof. Luís Raposo, onde trabalhámos durante muitos anos, fazia-se por sistema a anestesia local, aliás com excelentes resultados. Muitos cirurgiões preferem-na, igualmente, utilizando, em regra, um soluto de novocaína a 1%. Santos Lachetti e Galmarini, da Argentina, empregam antes a noradrenalina a 0,5%. Mas, não fazemos questão do produto anestésico, deixando a sua escolha ao gosto de cada um.

Uma das vantagens apontadas à anestesia local está no facto de permitir explorar a integridade dos recorrentes antes de qualquer corte tido por duvidoso. Em boa verdade este pormenor tem talvez mais valor teórico do que prático, pois uma simples pinçagem dos nervos em questão pode não se traduzir desde logo por modificações da voz, aliás também possíveis por acção do próprio produto anestésico.

Um pouco por isto e, ainda, por a operação se tornar menos sangrenta, mais cómoda para o cirurgião e, no fim de contas, melhor aceite pela grande maioria dos enfermos, muitos operadores utilizam a anestesia geral. Assim temos procedido, na quase totalidade dos doentes por nós operados, sem termos registado o mais pequeno contratempo. Nas operações mais extensas, duma maneira especial nas tiroidectomias totais por carcinoma, temos o

cuidado de pôr a descoberto os recurrentes, tal como nas amputações do recto procedemos com os ureteres. É escusado dizer que a intubação traqueal neste tipo de anestesia é absolutamente indispensável.

Passemos em julgado sobre outros pormenores relacionados com a anestesia por, no caso em questão, não interessarem grandemente.

Em suma, neste particular o modo de agir será ditado pelo estado geral dos doentes, pelo agrado dos mesmos e pela simpatia dos cirurgiões.

b) Como operação, própria dita, executa-se a tiroidectomia, mais ou menos ampla segundo é muito ou pouco acentuado o hipertiroidismo. Quando a ressecção é de pequena amplitude designamo-la por *tiroidectomia parcial*; quando extensa rotulamo-la de *tiroidectomia-subtotal*, apesar desta última variante corresponder, na realidade, a uma tiroidectomia parcial.

A adenomectomia pura e simples, nos casos de hipertiroidismo, não conta praticamente, por, em regra, não nos limitarmos à excisão dos nódulos adenomatosos, como é de uso nos enfermos em que não há hiperactividade tiroidea.

Na maior parte dos casos na estimativa glandular a extirpar peca-se por defeito, no receio de se cair no hipotiroidismo; a verdade, porém, é que devemos ser o menos económicos possível, particularmente se os doentes ultrapassaram os 35 anos e o hipertiroidismo é de certo vulto. Os volumes de tiróide a deixar, em centímetros, senão mesmo em gramas, tantas vezes mencionados nos Livros e nas Revistas, devemos convir que são bastante fantasistas, a menos que com uma régua ou uma balança nos fosse possível um cálculo exacto, mas não é, evidentemente. Semelhantes utensílios, em tais casos, são substituídos pelos olhos e pelo senso clínico do cirurgião.

A incisão é sempre em colar, mais alta (Kocher), ou mais baixa (Joll), consoante o tamanho do bócio e a idade do doente. Nas mulheres novas vamos até junto da fúrcula esternal, seguindo a prega da pele. Empregando pontos separados de seda fina, ou fio metálico, também fino, volvidos alguns meses, a cicatriz torna-se quase imperceptível.

Nos bócios pequenos não fazemos a secção dos músculos pretiroideus, mas apenas a sua dissociação a meio. Nos bócios grandes,

ou quando se trata de doentes gordos, seccionamo-los no sentido transversal, não havendo nisso qualquer inconveniente.

Nas tireoidectomias usuais atacamos a glândula por dentro da cápsula. Destarte colocamo-nos a salvo de lesões dos nervos recorrentes e dos laríngeos superiores, e até das paratiróides.

Quando a ressecção tenha de ser muito ampla, ou, mesmo, total, pomos os recorrentes à vista, como já dissemos.

Piulachs não costuma drenar, mas a grande maioria dos cirurgiões drena durante dois ou três dias e nós enfileiramos nesse número. O facto de não se notar hemorragia na ocasião não impede que venha a produzir-se nas horas subsequentes, parecendo-nos inútil insistir no grande perigo que resultaria da formação dum hematoma naquele local.

As sequências das operações sobre a tiróide carecem duma vigilância aturada, mas também não vale a pena discorrer sobre este ponto como, igualmente, não interessa referirmo-nos às possíveis complicações imediatas ou a pequena distância.

RESULTADOS DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DO HIPERTIROIDISMO

Não possuímos prática bastante para, por nossa conta, ajuizar dos resultados colhidos com os métodos cirúrgicos no tratamento do hipertiroidismo. Haverá, pois, que nos reportar a outras fontes, Permitimo-nos colher alguns dados duma *Publicação* do Prof. Luís Raposo (*O Médico* n.º 441 de 1960), em boa parte por não sabermos doutra tão documentada no nosso meio hospitalar. Como atenuante servir-nos-á o facto de termos actuado como ajudante e bastantes vezes como operador em muitas das *Observações* ali mencionadas.

A média geral das estatísticas regista :

Cura completa 75% Melhorados 15%

Hipotiroidismo subsequente 4% Recidivas 6%

Reproduzimos, com a devida vênia, do *trabalho* em questão, os Quadros I, II e III, com leves alterações no tocante à designação das entidades nosológicas.

QUADRO III

RESULTADOS DO INQUÉRITO (25 doentes)

Idade	Diagnóstico	Operação	Resultado (em 1959)
25	B. D. T.	Agosto / 951	Curado
37	B. D. T.	Fevereiro / 952	Curado
23	B. D. T.	Agosto / 952	Curado
20	B. D. T.	Novembro / 953	Recidiva / 1 ano depois
28	B. D. T.	Junho / 954	Mesmo estado
20	B. D. T.	Novembro / 956	Recidiva
27	B. D. T.	Junho / 959	Curado
21	B. D. T.	Junho / 959	Curado
57	B. N. T.	Dezembro / 950	Curado
60	B. N. T.	Maio / 951	Curado
30	B. N. T.	Agosto / 951	Curado
53	B. N. T.	Dezembro / 951	Recidiva meses depois
42	B. N. T.	Dezembro / 952	Recidiva (?) há 2 anos
43	B. N. T.	Fevereiro / 953	Curado
42	B. N. T.	Maio / 953	Curado
21	B. N. T.	Abril / 954	Curado
19	B. N. T.	Março / 955	Curado
43	B. N. T.	Outubro / 956	Recidiva
44	B. N. T.	Março / 957	Curado
42	B. N. T.	Julho / 957	Recidiva
44	B. N. T.	Agosto / 957	Curado
22	B. N. T.	Dezembro / 957	Curado
53	B. N. T.	Fevereiro / 959	Curado
52	B. N. T.	Maio / 959	Curado
29	B. N. T.	Junho / 959	Curado

com os inconvenientes atribuídos ao iodo radioactivo em certos domínios, como atrás ficou dito.

Pelo que respeita à explicação da eficácia dos métodos cruentos, também se escreve no referido trabalho: «O mecanismo de acção da tiroidectomia subtotal é fácil de compreender nos hipertiroidismos primários, quer dizer, quando a causa é intrinsecamente glandular. Nos secundários, ou seja naqueles cuja origem se situa nos centros hipotálamo-hipofisários, o mecanismo da cura é um pouco mais complexo. A não remoção da causa deveria lógica-

mente conduzir ao reaparecimento do síndrome, de ponto de partida da continuação dos influxos superiores sobre o núcleo tiroideu restante. Sem excluir a possibilidade do maior número de recidivas corresponder a esta variante de hipertiroidismo, o certo é que a cura se dá na grande maioria dos casos».

Em conclusão :

1.º Os hipertiroidismos acompanhados de bócios difusos extensivos a toda a glândula ou apenas a um determinado sector, são, a nosso ver, subsidiários do tratamento cirúrgico, excepção feita dos casos raros em que a operação constitui perigo de temer. A indicação é igual nos bócios nodulares tóxicos.

2.º Nos hipertiroidismos sem aumento apreciável da tiróide pode preferir-se o I^{131} , com a condição de não se tratar de doentes à quem dos 40 anos, nem de mulheres grávidas ou em período de aleitamento. Isto não quer dizer que semelhantes casos não possam ser tratados, e bem, pelos processos cruentos. (Pessoalmente preferimos estes, como aliás a grande maioria dos autores).

3.º Os resultados operatórios são bons duma maneira geral, a mortalidade é insignificante e as recidivas pouco frequentes, além de que com a operação a perda de tempo para o doente é pequena, circunstância digna de ser ponderada.

4.º A operação não guarda segredos de técnica para todo o cirurgião digno desse nome, exigindo, todavia, uma preparação adequada e uma vigilância cuidadosa no pós-operatório.

5.º Uma outra razão (não invocada no texto) da preferência cirúrgica, está no facto de continuar por resolver o problema da dose activa do I^{131} e bem assim das radiações Roentgen, qualquer que seja o método da sua aplicação. Tanto se pode ficar à quem como ir além da dose óptima. Mas, enfim, este pormenor não nos compete a nós apreciá-lo.

BIBLIOGRAFIA

- Anastácio (Tice) — *Coimbra Médica XII*, 1, 75, (1960)
- Astwood (E.) e col. — *Jour. Am. Med. Obs.* 174, 5, 459, (1960)
- Berard (L.) e Colson — *Presse Médicale*, 43, 681, (1953)
- Bricaire (H.) e Mathieu — *Revue des Praticiens*, 12, 1387 (1963)
- Canadell — *Bol. Inst. Pat. Med.* 1, (1956)
- Cruz (Dário), R. Alves, R. Branco e P. Lima — *Coimbra Médica VIII*, 4, 429, (1961)
- Cruz (Dário) — *Coimbra Médica XIII*, 1, 97, (1966)
- Dias (H. L.) — *Algumas considerações sobre bóciós* (1959)
- Dias (J) — *Bol. Inst. Pat. Med.* 16, 3, 62 (1961)
- Galvão Lobo (L.) — *O Tireograma no estudo da glândula tireoide* — Rio de Janeiro (1959)
- Halsted (W.) *Johns Hopkins Hosp.*, 19, 72, (1920)
- Heredia (J. M.) — *Medicamenta* 22, 259, 146, (1954)
- Martin (J.) — *La France Médicale* 9, 469, (1964)
- Martin (J.) — *A Medicina Contemporânea*, 33, 307, (1940)
- Palenzuela (M.) — *Rev. Cli. Esp.* 39, 1, 27, (1954)
- Peycelon — *Du traitement Chirurgical de la m. de Basedow* — Tese de Lyon (1939).
- Pimenta (D.) — *Bol Clin. Hosp. de Lisboa*, 16, 1, 31, (1952)
- Piulachs e Canadell — *Enfermedades Del Tiroides* (1950)
- Raposo (L.) — *O Médico*, 441 (1960)
 Quinze anos de regência da Cadeira de Patologia cirúrgica (1958)
- Rego (A. M.) — *Rev. Med. de Guanabara*, 27, 2, 165 (1960)
- Rocha Alves (J.) e col. — *Coimbra Médica, Fas. 7.* (1960)
- Rodrigues Branco (J.) e col — *Coimbra Médica VIII*, (1961)
 Coimbra Médica X, 8, (1963). *Coimbra Médica XII*, (1965)
- Shepard (T.) e col. — *New England Jou. Med.*, 262, 2, 1099, (1960)
- Sidney (C.) e Werner — *The Thyroid*, (1957)
- Smith (M. K.) — *Ann. Surg.* — 108, 563, (1958)
- Soler (Blanco) — *Rev. Cli. Esp.* 51, 2, (1953).

CANCRO DA TIREÓIDE

Serviço de Clínica Cirúrgica; Director; BARTHOLO DO VALLE PEREIRA

Bartholo do Valle Pereira

— Apesar da relativa raridade com que é apresentada na maioria das estatísticas o cancro da tiróide — constituiria apenas 1% do cancro em geral e, segundo alguns autores, a sua frequência seria idêntica, no homem, à do cancro da mama, e, na mulher, à do cancro da vagina, isto é, haveria um caso de cancro da tiróide por 100 000 homens, e três casos por 100 000 mulheres — é um assunto da Patologia que verdadeiramente tem suscitado um interesse apaixonante por parte de múltiplos investigadores e clínicos.

São várias as razões desta atenção especial:

1. O reconhecimento de certos factores etiopatogénicos que lançam certa luz no seu determinismo;
2. A diversidade histopatológica destes tumores evidenciada na multiplicidade de classificações propostas;
3. O seu aparecimento com certa frequência em indivíduos jovens e muitas vezes o seu prognóstico de relativa benignidade, bem diferente do que é conhecido para os tumores malignos;
4. A diversidade de terapêuticas propostas, não só pelo aparecimento de nova arma defensiva — o Iodo¹³¹ — mas também pela controvérsia entre os cirurgiões, quanto à melhor atitude a tomar.

Para melhor sistematização desta lição procurarei responder a quatro quesitos que ponho ao meu próprio espírito e que, julgo, constituem os principais problemas actuais desta patologia.

São eles :

1. Como se inicia e desenvolve um cancro da tiróide ;
2. Como se reconhece ; 3. Como evolue, e finalmente ; 4. Como se trata.

I

No que se refere ao problema etiopatogénico pouco temos a acrescentar à variedade de hipóteses que apenas demonstram a nossa ignorância sobre a origem do cancro. Desconhecemos, pois, a razão porque uma ou várias células, num determinado ponto ou em várias zonas simultâneas da glândula tiróide — como o querem alguns autores — súbitamente se multiplicam desordenada e anárquicamente apresentando as características biológicas de tecido tumoral.

É certo que em muitos casos existem tumores benignos — adenomas — a anteceder o aparecimento do cancro, parecendo para alguns o adenoma solitário mais apto a degenerar do que os múltiplos, mas desconhece-se a causa dessa transformação.

É natural que agentes externos entre os quais não podemos deixar de citar os Raios X, conforme é apontado para alguns casos por vários autores e agentes internos, como a própria tireoestimulina, tenham certa responsabilidade na cancerização destes adenomas, mas por enquanto vive-se em pleno domínio de hipóteses.

É verdade que nos últimos anos alguns estudos estatísticos fazem notar a provável responsabilidade da irradiação da parte alta do torax e pescoço, nomeadamente em crianças por hipertrofia do timo, no determinismo de lesões cancerosas tiróideias, alguns anos mais tarde.

E de especial relevância para marcar a importância dos Raios X como causa de alguns carcinomas da tiróide parece-nos o dado estatístico referido por alguns autores de que nos doentes irradiados a relação de sexo é de 1 para 1, ao contrário do que acontece no cancro da tiróide em geral em que esta relação é de 3 mulheres para 1 homem.

Como já referimos também, sabe-se hoje que muitos dos cancros da tiróide são hormono-dependentes, sofrendo a influência da tireoestimulina segregada pela hipófise, noção essa que, como se verá mais adiante, é extremamente útil e importante, pois a

partir dela podemos actuar benêficamente sobre a evolução do tumor, frenando a secreção desta hormona.

II

Como se reconhece um cancro da tiróide ?

Eis uma pergunta a que a resposta é idêntica a muitas outras situações tumorais : isto é, quando o diagnóstico de cancro da tiróide é fácil clinicamente, ele encontra-se já numa fase avançada de evolução, enquanto nas suas fases iniciais o diagnóstico seguro é impossível com os simples dados clínicos.

Os sinais que nos poderão permitir afirmar um diagnóstico de cancro da tiróide com grande probabilidade são a existência de uma massa de maior ou menor volume, fixa aos órgãos vizinhos, na região da tiróide, a rouquidão acompanhada de um nódulo da tiróide ou existência de gânglios palpáveis no pescoço a acompanhar o nódulo da tiróide.

É pois, praticamente impossível reconhecer um cancro da tiróide na fase inicial pelos simples dados clínicos, mas dispomos hoje de certos meios que nos poderão orientar nesse sentido. Referimo-nos ao facto da maioria dos casos de carcinoma da tiróide fixarem pouco ou nenhum I^{131} , isto é, se comportarem como nódulos frios. Deste modo, pelos dados do Cintigrama, a observação de um nódulo frio da tiróide torna-o suspeito de um possível carcinoma, se bem que só cerca de 30 % dos nódulos frios se revelem posteriormente como carcinomas.

Em última análise, pois, a única maneira de se fazer um diagnóstico precoce de cancro da tiróide reside na norma terapêutica de se excisar todo o nódulo tiróideo cuja verdadeira natureza só o anatomo-patologista nos poderá dar a reconhecer. E, mesmo para este, em alguns casos é difícil afirmar a verdadeira natureza do tumor, não sendo raro que diferentes anatomo-patologistas apelidem de diversos modos o mesmo caso.

III

Como evolue um cancro da tiróide ?

A resposta a esta pergunta só pode ser dada em função do tipo do tumor, isto é, em grande medida a evolução dum cancro

da tiróide depende da sua natureza histológica. É grande a diversidade de tipos histológicos encontrados nos cancros da tiróide e variadas são as classificações propostas e adoptadas pelos diversos autores.

Para a clínica a classificação a adoptar deverá ser a mais simples, correlacionando o tipo de tumor com a sua evolução clínica, sem podermos deixar de anotar que nem sempre é fácil para o anatomo-patologista a inclusão de um dado tumor num ou noutro grupo, até porque aqui, como noutros tumores, como por exemplo nos carcinomas brônquicos, há a associação de vários tipos histológicos sendo definido o grupo a que pertence pela prevalência de um tipo em relação a outro. Assim, julgamos mais prático a classificação dos tumores em diferenciados, indiferenciados e tumores raros incluindo nos diferenciados os tumores papilíferos e foliulares, nos indiferenciados os de pequenas e os de grandes células e nos tumores raros os de células de Hürthle, os carcinomas epidermóides e os sarcomas (fibro e linfosarcomas).

Os tumores diferenciados, tanto os papilíferos como os foliulares cuja distinção histológica, aliás, depende muito do critério do anatomo-patologista, podem evoluir com uma notável benignidade, pois não são raros os casos que se podem contar com uma sobrevivência de quinze, vinte, ou vinte e cinco anos. Embora os primeiros se reproduzam com maior facilidade nos linfáticos vizinhos e para os segundos se apontem mais frequentemente as metástases por via sanguínea, nomeadamente as metástases esqueléticas e pulmonares, não há dúvida que tanto uns como outros podem permitir mesmo sem tratamento uma evolução arrastada, de relativa benignidade bem diversa da que se está habituado a encontrar nos tumores malignos de outra localização. Apesar disso vão infiltrando a cápsula da tiróide e os órgãos vizinhos, como a traqueia e outros embora muito mais lentamente do que os tumores anaplásticos.

De qualquer modo são tumores que habitualmente correspondem a pequenos ou grandes nódulos da tiróide podendo perguntar-se se o carcinoma já subsistia há muito tempo ou se pelo contrário houve uma súbita evolução carcinomatosa de um adenoma benigno até aí, ou até, se um carcinoma de tipo papilar, de evolução lenta e inaparente, não teria sofrido uma transformação anaplástica em algumas das suas zonas fazendo com que evoluísse com maior rapidez. Não é raro encontrar-se já metástases linfáticas no pes-

çoço, como pretende Nealon, que afirma serem já portadores de metástases 70 % dos carcinomas no momento da sua descoberta.

É esta a razão do reconhecimento de nódulos das regiões laterais do pescoço cuja estrutura histológica é a de tecido tiroideu, que até há anos eram considerados tiróides aberrantes e hoje se julgam antes metástases linfáticas de carcinoma tiroideu, por vezes inaparente clinicamente. Muito embora Crile admita em alguns casos um fenómeno idêntico ao que se observa na endometriose a ideia corrente actual é de procurar em face de um nódulo destes o carcinoma responsável na tiróide. Tivemos ocasião de observar vários casos destes dos quais destacamos o caso de um homem de 60 anos, portador de massa tumoral da região supra-clavicular esquerda que se demonstrou ser uma metástase dum carcinoma da tiróide pouco aparente à inspecção clínica mas evidente no acto operatório e que se tratou cirurgicamente, com o maior êxito, já com uma evolução de sete anos.

Ou será que se deverão aceitar os dois conceitos o de metástases linfáticas de carcinoma tiroideu e em outros casos o do processo embólico, tipo endometriose que assim explicaria o já antigo conhecimento de adenomas benignos metastasantes?

O carcinoma do tipo folicular seria mais raro, segundo a maior das estatísticas, embora segundo creio e me foi dito no Instituto de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de Coimbra, o Prof. Renato Trincão observou maior número destes tumores em relação aos papilares. A sua estrutura é mais idêntica à estrutura normal da tiróide e daí a dificuldade em se reconhecer os tumores deste tipo morfológico. Embora de evolução igualmente arrastada todos são unânimes em considerá-lo um pouco mais maligno que o papilar e isto deverá ser certo uma vez que as metástases por via sanguínea parecem ser mais frequentes nestes tipos de tumor.

Quanto aos carcinomas do tipo sólido e anaplástico de células indiferenciadas felizmente bem mais raros a sua evolução é rápida e grave. Rápida e invadem os tecidos vizinhos, crescem até proporções por vezes gigantes. Dão metástases linfáticas e por via sanguínea e na maioria dos casos acabam por determinar a morte do doente com fenómenos de asfixia, hemorragia ou caquexia.

Segundo alguns autores estes tumores originar-se-iam na grande maioria dos casos (80 %) em bócios nodulares, facto que, além de outros, deverá condicionar a atitude terapêutica cirúrgica nestes bócios.

Vejamus finalmente a quarta questão posta de início. O problema do seu tratamento.

Assim como já dissemos do interesse em conhecer o tipo histológico do tumor para se reconhecer ou antever a sua evolução clínica, e portanto o seu prognóstico, também para a escolha da terapêutica essa achega é da maior importância.

Podemos dizer dum modo geral que os sarcomas e os tumores anaplásticos, felizmente mais raros, só são susceptíveis de exérese cirúrgica, que infelizmente é quase sempre incompleta e pouco mais do que paliativa.

Tão pouco a radioterapia é eficaz, que no entanto se deverá aplicar, quer isoladamente, quer em conjunção com a cirurgia.

No caso dos tumores diferenciados, os mais frequentes e que como já vimos, não são raros em jovens, as possibilidades terapêuticas são mais largas com uma maior diversidade de meios a utilizar. Se até há poucos anos as armas terapêuticas se reduziam apenas à cirurgia e à radioterapia, hoje temos a contar ainda com as possibilidades de aplicação do I^{131} e o tratamento hormonal.

Foi com as maiores esperanças que se iniciou o tratamento destes tumores com I^{131} , na ideia de se ter encontrado o meio de electivamente ir destruir as células neoplásicas tiroideias, sem grande prejuízo para o restante organismo.

Cedo se reconheceu, no entanto, que foram demasiado exageradas essas esperanças. De facto, o I^{131} só poderá actuar sobre as células tumorais se elas o fixarem em quantidade suficiente e, como já tivemos ocasião de dizer, a grande maioria destes nódulos ou carcinomas, mesmo diferenciados, apresentam uma fixação reduzida de I^{131} a ponto de se chamarem nódulos frios. Não são, pois, numerosos os tumores da tiróide que podem ser convenientemente tratados com doses destrutivas de I^{131} , situação que mostra não ter o advento desta terapêutica deslocado a exérese cirúrgica da posição cimeira no tratamento do cancro de tiróide, em que já se encontra há anos e continua a ocupar nos nossos dias.

Com raras excepções, pois, a aplicação do I^{131} estará indicada como tratamento adjuvante da cirurgia e em especial quando existem metástases ou se suspeita da sua existência.

De facto, mesmo nos casos de carcinoma da tiróide com metástases a distância em que à primeira vista parece supérflua

a exérese cirúrgica do tumor primitivo, a sua exérese cirúrgica ou seja a tireoidectomia total ou quase, continua a ter a sua indicação.

Efectivamente, verificou-se que após a exérese cirúrgica da glândula tiróide tão completa quanto possível, retirando mesmo glândula sã para além do tumor, se podia assistir ao despertar de uma actividade funcional das metástases a distância.

Deste modo, ao pretenderem compensar a falta de actividade tiroideia, tornam-se susceptíveis às radiações do I^{131} que começariam a fixar em maior quantidade.

Assim se poderão vir a tratar metástases pulmonares, ósseas ou outras de carcinoma da tiróide. Portanto, mesmo nestes casos em que existem metástases disseminadas está indicada a intervenção cirúrgica no sentido de extirpar tão completamente quanto possível todo o tecido tiroideu, normal ou tumoral, ao contrário do que é norma habitual na cirurgia dos tumores malignos, em que a existência de metástases a distância torna habitualmente inútil a exérese do tumor primitivo. Mas se esta atitude é a que actualmente está preconizada não quer dizer que não se procure actuar medicamente no mesmo sentido, isto é, no sentido de estimular a actividade funcional das metástases tiroideias e após a intervenção cirúrgica.

Apesar de todas as esperanças postas nesta nova arma terapêutica — o I^{131} — e apesar de todos os artificios terapêuticos que se lhe podem adicionar, só em cerca de 15-20 % dos casos ela é verdadeiramente eficaz.

De qualquer forma e apesar dos seus bons resultados no cancro da tiróide de resto como na grande maioria dos tumores de qualquer localização a cirurgia é a terapêutica mais indicada e que melhores resultados poderá apresentar.

No entanto, a este propósito levantam-se dois problemas: 1. Que tipo de exérese cirúrgica se deverá realizar em face do nódulo carcinomatoso? 2. Qual a atitude a tomar em face de metástases linfáticas, isto é, dever-se-á realizar ou não sistematicamente o esvaziamento ganglionar do pescoço?

Variadas em extensão podem ser as exéreses no cancro da tiróide e todas essas modalidades têm sido defendidas por variados autores.

A enucleo-ressecção, sem dúvida a mais simples, dever-se-á excluir por completo, pois quando muito estará indicada em certos pequenos adenomas quísticos da tiróide, sem malignidade.

Mesmo nestes casos e, portanto, por maioria de razão nos adenomas em geral preferimos a lobectomia, que além de ser mais radical é acompanhada de menor hemorragia uma vez que se faz previamente a laqueação da artéria tiroideia superior e os ramos da inferior.

Nos casos de comprovada malignidade, mesmo em face de um nódulo pequeno, muito embora haja quem se contente com a simples lobectomia, um pouco alargada, para além do istmo, antes advogo a tiroidetomia bilateral quase total. São duas razões que justificam esta atitude mais radical.

1. Não são raros os casos de bócios múltiplos de carcinoma na mesma glândula, mesmo no lobo contralateral — que alguns autores consideram evidência da origem multicêntrica do cancro da tiróide e outros nelas querem ver metástases intra-parenquimatosas do carcinoma inicial; e 2. porque ao realizar a ablação completa da glândula se consegue a condição necessária para poder eventualmente tratar metástases que porventura existam ou venham a descobrir-se, com o I³¹.

É certo que alguns autores advogam nos tumores malignos da tiróide a ablação completa da glândula, isto é, a tiroidetomia bilateral extracapsular, mas somos de opinião que esta intervenção é exagerada, pois, além de poder trazer consigo o sacrifício de ambos os nervos recorrentes e das glândulas paratiroideias, não deverá satisfazer o critério de radicalidade que se exige na cirurgia do cancro uma vez que em muitos desses casos há já invasão de órgãos vizinhos, como a traqueia, etc., que não podem ser extirpados.

Portanto, e, em princípio, em face de qualquer tipo de carcinoma da tiróide, quer existam ou não metástases, está indicada a exérese tão completa quanto possível da glândula tiróide, sem cair, no entanto, no exagero de comprometer gravemente o estado do doente, tanto mais que se não pode ter a certeza de ter extirpado completamente o tecido tumoral.

Vejam agora a atitude a tomar em face dum tumor da tiróide com metástases ganglionares do pescoço.

Também nesta situação se verificam diferenças de opinião. Enquanto alguns cirurgiões se limitam a realizar a exérese de alguns gânglios mais aparentes, outros procedem sistematicamente em face de qualquer nódulo carcinomatoso ao esvaziamento ganglionar do pescoço.

Existem argumentos para defender ambas as atitudes, mas, em meu entender, mais de que um critério racional qualquer das duas atitudes revela antes uma simpatia pessoal pelo cirurgia ultra-radical, que é a expressão de um temperamento mais juvenil e animoso, ou a aceitação das limitações das possibilidades cirúrgicas no tratamento do cancro.

Para os que advogam a cirurgia radical, isto é, o esvaziamento ganglionar no cancro da tiróide, apoiando-se na opinião de Mac Donald e Kotin (1953), a atitude a tomar seria a seguinte: — faz-se uma biópsia extemporânea, se possível, de qualquer nódulo suspeito da glândula tiróide e, no caso de se demonstrar a existência de carcinoma de tipo folicular ou papilar, realiza-se além da tiroidetomia bilateral o esvaziamento ganglionar tão completo quanto possível da região mediana do pescoço, entre as duas veias jugulares que será completado uni ou bilateralmente, no caso de se encontrarem gânglios na região lateral do pescoço.

A apoiar esta atitude cirúrgica existem algumas observações clínicas que demonstram: 1. A existência frequente de focos vários na glândula tiróide o que alimenta a ideia de que o tumor papilar da tiróide tem uma origem multicentrica (Russel); e 2. a existência frequente de metástases a nível dos gânglios da cadeia cervical para alguns autores constantes e até com a frequência de 15% na região contra lateral.

Pelo contrário, os cirurgiões de princípios mais moderados advogam outros argumentos que me parecem mais judiciosos. De facto, se estudarmos a extensão local e regional metastática do carcinoma da tiróide verificamos que antes de se estender e propagar às cadeias laterais do pescoço, há outros órgãos ou gânglios invadidos dos quais destacamos a laringe, a traqueia e os gânglios paratraqueais, os do mediastino superior e os glânglios medianos delfianos. Portanto, a não ser nos carcinomas situados nos polos superiores dos lobos da tiróide, que drenam directamente para a cadeia lateral, esta é habitualmente invadida em segundo lugar depois de outros, referidos anteriormente, já serem a sede de metástases ou extensão local. É esta a minha experiência também em vários casos que tive ocasião de operar.

Deste modo é difícil conceber uma intervenção radical em continuidade para o cancro da tiróide à semelhança do que se exige para o carcinoma do seio, por exemplo. Não é pois exequível habitualmente uma ressecção em bloco do tumor primitivo e das

cadeias ganglionares dependentes, pois há estruturas intermédias que não se podem sacrificar.

Pode, pois, perguntar-se se é lícito propor uma intervenção radical com sacrifício do esterno-cleido-mastoideu e consequente desfiguração tantas vezes em pessoas jovens, se o mais provável é não se ter conseguido extirpar todo o tecido neoplásico.

Pessoalmente, pois, e de acordo com a minha experiência em vários casos, com evolução favorável em muitos, nos quais ao lado de alguns gânglios da região lateral do pescoço, coexistia a invasão local da traqueia e de gânglios do mediastino superior, somos partidários desta última atitude mais moderada e com tanta ou mais razão que para além da terapêutica cirúrgica existe actualmente uma outra arma terapêutica, a terapêutica hormonal, que consegue dominar pelo menos durante largo tempo a evolução destes tumores.

Com efeito, uma vez verificada a hormono-dependência de certos carcinomas papilares, tem-se procurado suprimir a secreção e libertação de T. S. H. pela hipófise, mediante a administração de tiroxina. Crile, defensor desta terapêutica, apresenta alguns resultados muito curiosos e interessantes e nós próprios temos a referir alguns doentes tratados deste modo, além de uma cirurgia moderada, que me animaram a prosseguir nela.

Dentre vários posso referir o caso do doente de 60 anos de idade operado há sete anos de tiroidetomia bilateral sub-total com exérese de alguns gânglios mais visíveis nomeadamente de um na região supra-clavicular do tamanho de uma noz grande que foi o motivo, pelo qual procurara o médico.

Ao ressecar a tiróide, observou-se a infiltração neoplásica dos tecidos da traqueia e da laringe das quais libertamos a tiróide neoplásica, com a certeza de que esses órgãos continuavam invadidos. Com a administração de tiroxina observou-se uma boa evolução do processo e em dada altura em que o doente deixava de tomar essa droga fazendo com que surgisse uma pequena tumefacção na região tiroideia ela desapareceu de novo com a administração, em doses mais fortes, da mesma medicação. Hoje, ainda, ao fim de sete anos, continua de perfeita saúde e sem a mais pequena manifestação de recidiva local ou regional do tumor.

Pelo que fica exposto, verifica-se que não é fácil, para já, seguir uma orientação terapêutica única e segura para os tumores da tiróide. Para isso, seria necessária uma estatística adequada

e detalhada de pelo menos uma centena de casos durante um período de evolução de quinze a vinte anos, o que não é fácil dada a sua relativa raridade e o seu longo tempo de evolução, que, mesmo sem tratamento adequado, apresentam.

Entretanto, a atitude terapêutica a tomar dependerá como já referi da simpatia e da disposição temperamental do cirurgião, embora para mim a terapêutica menos radical, mas adequada a cada caso, me pareça apresentar maiores vantagens e menores inconvenientes, do que a atitude ultra-radical.

A GLÂNDULA TIROIDE NA FISIOPATOLOGIA CUTÂNEA

Por

Juvenal Esteves

As relações fisiológicas da glândula tiroide com o revestimento cutâneo depreendem-se naturalmente do sugestivo paralelismo entre as bem conhecidas alterações da pele e as grandes disfunções daquele órgão (Quadro I). Trata-se, no caso, de exemplo de como a fisiologia pode ser investigada a partir de análise da doença, a qual perturba de forma característica a função normal.¹

Referimos como paradigma à pele fina, quente e húmida do hipertiroidismo em oposição à pele seca e fria do mixedema, factos que afirmam dependência entre a glândula e o mecanismo de termorregulação corporal.

Como é bem conhecido, o mecanismo secretório e a vascularização cutânea desempenham importante papel termorregulatório. Assim, segundo Rothman (1), o aumento do metabolismo e da consequente produção calórica põe em acção mecanismo regulador da temperatura análogo ao que é suscitado pelas modificações do ar ambiente. As modificações cutâneas que se observam no hiper e no hipotiroidismo são consequência imediata de reacções vasomotoras e secretórias às alterações na produção do calor metabólico.

O maior fluxo de sangue na pele e o aumento do metabolismo no hipertiroidismo promovem também maior difusão de CO₂ através

¹ Devemos comentar que esta norma clássica na investigação da patologia interna não tem a respectiva contrapartida em patologia cutânea. Em regra as dermatoses não perturbam suficientemente as funções cutâneas para do estudo delas se derivar o conhecimento da fisiologia, o que tem constituído importante óbice ao respectivo progresso.

da pele; no hipotiroidismo a situação é inversa (5). No hipertiroidismo haveria ainda reactividade especial primária das glândulas sudoríparas aos estímulos sensoriais. Este facto explicaria também a tendência para a transpiração acentuada no hipertiroidismo.

A pele fina e húmida nesta situação condicionaria, segundo Barnett (cit. por Rothman) (6), a diminuição da resistência à passagem da corrente alterna (impedância), a qual está aumentada no hipotiroidismo.

Encontra-se ainda relação entre a função tiroide e a de revestimento cutâneo no que se refere ao filme lipídico da superfície da pele. Este é meio gordo, meio aquoso, homogéneo e constituído principalmente por colesterol e álcoois diversos, protege a pele contra o excesso de secura ou de humidade, reduz a absorção de substâncias estranhas extrínsecas, protege pela sua constituição química contra infecção e infestações, contém o precursor da vitamina D e as substâncias odoríferas que promovem atracção sexual e reconhecimento da própria espécie. O material lipídico origina-se na secreção sebácea e na queratina. A esterificação do colesterol é função intrínseca da pele. Segundo Lincke (cit. por Rothman), em coelhos alimentados com colesterol nos quais a função tiroide foi suprimida por grandes doses de tiouracilo, o quociente de esterificação foi muito mais baixo que nos animais normais.

Deve-se aqui referir que a relação entre a tiroide e as glândulas sebáceas é pouco conhecida, mas, segundo Jurenka (cit. por Rothman) (4), a tiroidectomia em animais jovens promove a regressão completa do aparelho pilo-sebáceo.

A relação aparente entre a causa e efeito nos fenómenos referidos constitui assim ponto básico de fisiopatologia cutânea.

Outro aspecto também clássico diz respeito às alterações pilosas no hipotiroidismo, no qual os cabelos são raros, secos, quebradiços, os pêlos desaparecem no terço externo dos supercílios, na região púbica e axilas. A pele está áspera e pálida. As unhas sofrem atraso no crescimento, estão sulcadas e são frágeis. A reversibilidade destas alterações com a hormonoterapia específica e adequada é outro facto bem estabelecido.

A influência da glândula tiroide no aspecto da superfície, na temperatura da pele e no desenvolvimento piloso é portanto um dos aspectos mais salientes de interdependência funcional e patológica demonstrada entre os dois órgãos.

QUADRO I

Pele	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo
Espessura	diminuída	aumentada (edema resistente à pressão)
Superfície	aveludada	áspera, seca (queratoses palmar e plantar)
Cor	rosada (eritema no peito e dorso)	pálida (amarelo-claro)
Temperatura	quente	fria (acrocianose)
Secreções :		
sebácea	aumentada	diminuída
sudorípara	»	» (anidrose)
Revestimento piloso	cabelo fino, liso (alopecia difusa ou circunscrita)	cabelos : raros, baços, secos, quebradiços (alopecia frontal, marginal ou total). Pêlos sexuais escassos ou ausentes. Lanugo persistente no hipotiroidismo infantil
Unhas	estriação, atrofia, onicólise	delgadas, quebradiças, crescimento lento
Pigmento	leuconíquia	
Vasos periféricos	tipo Addison ligeiro (região periorbitária)	aumentado (fronte e pálpebras)
	capilares : mais numerosos, mais delgados na superfície, dilatados nos ple-xos mais profun-dos	
Edema	telangectasias	
	transitório, localizado, dermatografismo, urticária crónica, edema angioneu-rótico, pálpebras túmidas (mixedema circunscrito)	permanente, difuso, fronte, pálpebras inferiores, pavilhões, lábios, fossas supraclavi-culares, dorso das mãos e pés, lin-gua, úvula, muco-sa laríngea e nasal)
Perturbações subjectivas	sensação de calor, afrontamentos, prurido	sensação de frio
Susceptibilidade para infecções		aumentada
Sensibilidade a radiações		aumentada
Resistência eléctrica (impedância)	diminuída	aumentada
Difusão de CO ₂	aumentada	diminuída

Não admira por isso que tenham constituído, particularmente o segundo, o da acção sobre o revestimento piloso, ponto de partida para investigação dilatada não só no homem mas no animal (Quadro II), esta última cultivada agora de preferência no sector veterinário em consequência dos reflexos económicos implícitos.

QUADRO II

	Tiroidectomia	Tiroxina
Teor em água	+	—
» » cloretos	+	—
» » azoto total	+	
» » derivados proteicos	+	
» » açúcar		+
Tumefacção da pele em CIH N/10	+	
Tempo de reabsorção de pápula salina	+	—
Tempo de reabsorção de IK	—	+
Secreção sebácea	—	
Esterificação do colesterol	—	
Metamorfose com produção de queratina		+
Sistema piloso :		
substituição espontânea	—	+
velocidade de crescimento	—	+
ondas de crescimento	—	+
desenvolvimento de folículos secundários	—	+
dimensão das células pilosas	—	+
Função pigmentar		+

Antes de abordarmos este interessante assunto analisemos ainda alguns aspectos do comportamento geral da pele em relação à glândula tiroide.

Segundo Mercer (2), apoiado em trabalhos de Barnett e Herberg, na evolução filogenética, quando os animais anfíbios se tornam capazes de viver fora da água e após metamorfoses, a epiderme queratiniza-se. Esta modificação é também provocada pela tiroxina, a qual produz metamorfose prematura. É interessante referir que o desenvolvimento do mecanismo termorregulatório cutâneo está igualmente em relação com a evolução filogenética e corresponde ao desaparecimento da pelagem.

O crescimento do cabelo e dos pêlos depende de função normal da tiroide. Esta actua directamente ou através das gónadas. Regista-se o facto de a insuficiência tiroide alterar o desenvolvimento piloso na vida intra-uterina, se observar lanugo fetal em crianças com hipotiroidismo e nestas a administração de hormona na tiroide promover desenvolvimento folicular.

As alterações pilares no mixedema são clássicas e foram referidas. No hipertiroidismo também se observa ocasionalmente perda de cabelos e de pêlos púbicos e axilares com carácter difuso ou de pelada.

É neste sector que a investigação no animal tem sido mais desenvolvida. As doenças da tiroide são conhecidas nos animais, tais como o bócio e mixedema no porco, conforme é referido por Schwartzman (7). Segundo este autor, no hipotiroidismo do cão observa-se alopecia difusa, perda de brilho do pêlo, dermite seborreica e acantose negra. O hipotiroidismo deste animal tem sido largamente estudado com o método clínico e laboratorial utilizado em medicina humana (iodo radioactivo, colesterol, etc., histoquímica), resultando achados paralelos aos registados no homem.

O interessante fenómeno da «muda» do revestimento ou das penas tem sido abordado nas inter-relações do ambiente com o sistema endócrino. Neste realizaram investigações perspectivando a tiroide Ebling (8) e Maderson (9). Segundo este último autor, o mecanismo que controla a «muda» é quase seguramente hormonal, mas os factos até agora conhecidos não permitem ainda acentuar a importância relativa das diversas glândulas.

Para Walton (10) modificações do ambiente, tais como as estações, influenciam consideravelmente tanto as funções endócrinas como o crescimento do pêlo nos animais domésticos. Cita Pitt-

-Rivers, Tata, Brooks, Ross, Pipes, Hoersch, Reinecke, Hennemann e outros autores, os quais afirmam, baseados em diversas experiências, que a função da tiroide é afectada por alterações na temperatura ambiente.

O crescimento normal do pêlo e a influência do sistema endócrino na periodicidade das ondas de substituição têm sido cuidadosamente investigados no animal. O assunto foi revisto em extenso, em 1958, por Mohn, que fixou os factos essenciais até então estabelecidos. Segundo este autor, quando os ratinhos são tratados com propiltiouracilo (P.T.U.) até se tornarem deficientes em hormona tiroide a substituição espontânea do pêlo é suspensa por período longo, mas o crescimento é relativamente normal. A tiroxina acelera a substituição do pêlo nos animais tratados com P.T.U. e nos normais, mas o ciclo de crescimento é normal. A glândula tiroide exerce nos folículos pilosos efeito estimulante, o qual equilibra o efeito inibitório do córtex supra-renal. A tiroxina e a cortisona têm efeitos antagonistas, mas não existe tal relação entre tiroxina e as hormonas gonadais. Deste então a pesquisa tem prosseguido activamente.

A influência da função tiroide na produção da lã interessa particularmente os investigadores deste sector. Walton cita Coof e Clark, Bennman, Dowling e Navy, que, em diversos estudos, relacionam a velocidade de crescimento e o comprimento das fibras com o aumento da actividade tiroide e com a implantação ou aplicação tópica de tiroxina. Igualmente se observaram alterações da pele e da pelagem em animais submetidos a substâncias boci-genas ou a regime carente em iodo. Ferguson mostrou que a tiroidectomia de cordeiros recém-nascidos impede o desenvolvimento dos folículos secundários que originam a lã. A administração de tiroxina inverte o fenómeno.

Nos roedores foi verificado por Chang, Butcherinohn (cit. por Johnson) (11), atraso do crescimento do pêlo após tiroidectomia e a estimulação por hormonas tiroides.

Houssay, Epper e Pazo (12) verificaram que a tiroidectomia inibe nos roedores as ondas difusas de crescimento do pêlo provocadas pela castração e os animais mostram ondas de crescimento piloso aparentemente normais. Por outro lado a tiroidectomia não afectou a onda difusa produzida pela adrenalectomia.

Ferguson, Wallace e Lindner (13) observaram que a tiroidectomia provocou a redução de 40 % no crescimento da lã de

carneiros e a administração de tiroxina em dose suficiente provocou a estimulação, em animais normais ou tiroidectomizados, do crescimento de lã em valores acima do normal. Por sua vez Rougeot (14) observou que a tiroidectomia e a administração de tiroxina têm efeito marcado no metabolismo das ovelhas. Nas respectivas investigações verificou que depois da tiroidectomia as células da cutícula da fibra da lã se tornam mais delgadas e mais próximas. Quando se produz hipertiroidismo as células tornam-se mais espessas e as margens mais afastadas. Para este autor a hormona tiroide actuaria apenas sobre a dimensão celular e não sobre a actividade mitótica dos folicúlos.

Citamos os trabalhos acima por representativos da orientação da linha de pesquisa neste sentido.

O revestimento piloso humano tem sido muito menos estudado na perspectiva que acabamos de referir. Segundo Ebling (15), o folicúlo piloso humano, embora possua o mesmo ciclo que o dos roedores e outros mamíferos, difere destes por possuir ritmo assincronico. O ritmo próprio dos roedores parece estar normalmente dependente de controlo geral e pode ser influenciado por hormonas. No homem há sinais de que nele existem, tanto em estados patológicos como fisiopatológicos, dependência central e certo grau de sincronismo assim como sensibilidade regional específica para hormonas. Rook (16) chama a atenção para a relativamente escassa divulgação que têm tido os trabalhos acerca do carácter cíclico da actividade folicular e da importância do estudo dos respectivos mecanismos de regulação. Pelo que se refere ao homem, cita como exemplo que a alopecia do hipotiroidismo, embora bem conhecida clinicamente, não tem sido completamente investigada. Atribui o facto a possível relutância em praticar biopsias no coiro cabeludo. Cita trabalhos de Smith, Weinstein e Burr (17), os quais estudaram cabelos, depilados com pinça especialmente preparada, de doentes com hipotiroidismo natural, hipertiroidismo e de individuos normais. Verificaram que no hipotiroidismo a percentagem de cabelos que possuíam a bainha interna era menor que nos normais, e que no hipertiroidismo era mais elevada a percentagem dos que possuíam a bainha interna intacta. Em dois doentes tiorotóxicos, que se tornaram hipotiroideos depois do tratamento, baixou a percentagem dos cabelos com bainha interna conservada. Para Rook este método não é suficiente e sugere que o hipotiroidismo do cão pode servir de modelo.

O desenvolvido estudo recente da estrutura e das funções do tecido conjuntivo e particularmente do papel dos mucopolissacáridos na derme veio abrir outra perspectiva de investigação dos fenómenos cutâneos observados no hipotiroidismo.

Segundo Muir (18), o metabolismo dos mucopolissacáridos é intimamente afectado por alterações patológicas. A tiroide tem influência importante no metabolismo dos mucopolissacáridos da derme. O ácido hialurónico aumenta consideravelmente na pele dos ratinhos tratados com propiltiouracilo, enquanto o sulfato de dermatan diminui, e a tiroxina impede aquele fenómeno.

Assim, um dos aspectos mais interessantes da influência da glândula tiroide na grandes funções cutâneas exprime-se relativamente ao tecido conjuntivo da derme. No hipertiroidismo o metabolismo aumentado faz diminuir a gordura subcutânea. No hipotiroidismo a pele toma característico aspecto mixedematoso em consequência da acumulação de mucina, a qual retém água.

Segundo Byrom (cit. por Rothman) (19), nos indivíduos normais a tiroxina origina perda de líquido intracelular, caracterizado por maior excreção de potássio do que de sódio, enquanto nos mixedematosos a situação é inversa (maior excreção de sódio do que de potássio), o que indicaria perda de líquido intercelular. No mixedema a retenção hídrica intercelular estaria em relação com o poder osmótico de proteína (complexo mucoproteico) acumulada entre as células.

Asboe-Hansen (20), apoiado em estudos histoquímicos, afirma que o efeito biológico do extracto purificado tirotrófico da hipófise anterior é a estimulação da tiroide e dos tecidos conjuntivos. Na cobaia tiroidectomizada a administração do referido extracto hormonal produz mobilização da gordura dos depósitos habituais. Em consequência origina-se hiperlipémia e depósito lipídico no fígado, rins e músculos, incluindo o coração. Simultaneamente com este fenómeno surge produção de mucina. Os mastócitos aumentam de número e de dimensão nos tecidos, agrupando-se primeiro em redor dos pequenos vasos, posteriormente difundem-se na totalidade dos tecidos, e libertam mucopolissacáridos ácidos e ácido hialurónico. Por vezes também é estimulada a produção de sulfato de condroitina. Os mastócitos, em número elevado, ao romperem-se libertam mucopolissacáridos ácidos. Em virtude da afinidade destes para a água origina-se o edema — o mixedema.

O exoftalmo resultaria igualmente da substituição da gordura

retrobulbar do globo ocular por mucopolissacáridos ácidos hidrotópicos. A tiroxina inibe o efeito tecidual da hormona tirotrófica. Nos indivíduos tirotóxicos diminui o teor dos mucopolissacáridos ácidos, da substância fundamental do tecido conjuntivo e da capacidade da pele em reter água. Os mastócitos aparecem em menor número, pequenos com grânulos descolorados, e localizam-se em redor dos vasos. A tiroxina aumenta a difusão de fluidos na derme e no tecido celular subcutâneo.

O depósito de mucina com as propriedades histoquímicas dos mucopolissacáridos ácidos encontra-se por vezes nos estados de hipertiroidismo.

O facto toma aspecto particular na alteração descrita como mixedema circunscrito pré-tibial. Esta afecção, que se caracteriza por nódulos ou áreas infiltradas, de dimensões variadas e localizadas bilateralmente nas canelas das pernas com a figura clínica característica, surge em distiroideos com tiroxicose actual ou no passado e em regra com acentuado exoftalmo.

A aparência clínica e histológica é mixedematosa. No aspecto histoquímico, segundo Watson e Pearce (21), encontram-se mucopolissacáridos ácidos em quantidade superior à da pele normal tanto no que se refere à fracção de ácido hialurónico como do ácido do condroitino sulfúrico, mas com predomínio absoluto e relativo do primeiro. Posteriormente, Beierwaltes e Bollet (22) observaram aumento do teor dos mucopolissacáridos ácidos em outras áreas da pele destes doentes, embora em muito mais elevado teor nas lesões de mixedema pré-tibial.

Não se averiguou ainda se existem diferenças quantitativas em relação à pele de mixedematosos.

É interessante referir que alguns autores registaram localizações fora da região pré-tibial (esterno, fronte, face, espáduas, dorso, antebraço, dorso das mãos e dos dedos). Além da exoftalmia, que se encontra frequentemente associada, notou-se em alguns casos concomitância com acropaquia (dedos hipocráticos, espessamento das extremidades e neoformação óssea subperióstica).

Aparece em regra associada a tiroxicose, embora se observe com eutiroidismo ou hipotiroidismo. Procurou-se explicação que englobe simultaneamente o mixedema pré-tibial e o exoftalmo e propôs-se que seja devida a hiperactividade do eixo hipófise-tiroide em consequência de *stress* em pessoas predispostas. Sob a influência do hipotálamo existiria hiperfunção hipofisária com produção

aumentada de hormona estimulante da tiroide, a qual, além do efeito sobre a glândula tiroide, daria origem ao edema pré-tibial e retrobulbar com proptose consequente.

Aquela hormona é naturalmente neutralizada por aumento de secreção da tiroxina, mas se a glândula é suprimida bruscamente a hormona estimulante da tiroide aumenta e produz o mixedema pré-tibial.

Este parece, com efeito, surgir quando se verifica modificação da função tiroide, em regra no sentido de abaixamento.

Recentemente o exoftalmo e o mixedema localizado relacionam-se com um factor humoral designado como estimulante da tiroide, de acção prolongada (LATS). Este factor, de origem ainda desconhecida, mas seguramente não hipofisário, distingue-se da tireotrofina não só por características fisico-químicas mas igualmente por exercer efeito biológico mais prolongado e duradouro.

Têm sido incriminados diversos factores locais condicionantes desde os aspectos anatómicos e funcionais particulares das pernas até à insensibilidade tecidual local à hormona tiroide activa.

O mixedema pré-tibial não é regularmente reversível por terapêutica hormonal, redutora da função tiroide ou outra. A evolução é arrastada, variável e nalguns casos ocorre por vezes remissão espontânea. Em seguida à tiroidectomia subtotal observa-se eventualmente empastamento temporário da face, diferente do mixedema localizado. Parece corresponder à forma ligeira de mixedema que responde à hormona tiroide.

Devemos aqui referir, por motivo essencialmente dermatológico, que se conhecem quadros clínicos próximos em que as lesões de tipo papuloso liquenóide ou de infiltração em áreas incluindo a mucosa da boca são englobadas actualmente na designação genérica de mucinose. Caracteriza-se o grupo pela deposição de mucina na derme, mas não se conhece relação de dependência com a função tiroide.

Entre as alterações cutâneas associadas com o hipotiroidismo refere-se a carotenoderma, que contribui para a cor amarelada característica. Deve-se a depósito do lipocrómio na camada córnea da pele em virtude da sua excreção pelos poros em consequência do respectivo aumento no sangue circulante. Estaria associada com hiperlipémia. Esta última observa-se também ocasionalmente, em doentes com hipotiroidismo, associada a hipercolesterémia e xan-

toma eruptivo agudo. A hormona tiroide e o regime pobre em gordura promovem a regressão dos sintomas.

De observação excepcional é o quadro da hipervitaminose A, a qual é possivelmente devida a insuficiência tiroide provocada por excesso de antagonista da tiroide.

Quando realizado no adulto, revela-se na pele por hiperqueratose folicular, descamação fina, boqueiras, gretas do contorno das fossas nasais, secura e queda do cabelo, assim como das sobrancelhas, distrofia das unhas, hiperpigmentação da face e pescoço do tipo da melanose de Riehl, prurido, exoftalmo moderado, dores ósseas e articulares.

As relações da disfunção tiroide com diversas dermatoses, tais como a alopecia areata, o vitiligo, a acne, têm hoje menos adeptos do que em décadas passadas em virtude de os novos métodos de investigação endocrinológica não terem fornecido mais esclarecimentos.

Recentemente Readett (23), trabalhando em clínica para doenças da tiroide, observou que número considerável de doentes sofria de eczema atópico. Promoveu extensa investigação nestes e em grupo controlo. Verificou que 33% dos doentes com tirotoxicose sofriam de eczema constitucional, enquanto no grupo controlo apenas 3,2%. Pensa que ambas doenças estão relacionadas mas constituem entidades separadas de natureza constitucional.

Percorremos os factos essenciais conhecidos das relações entre as funções da glândula tiroide e certas grandes funções cutâneas. Pode-se estabelecer que os factos averiguados se referem por um lado à forma de revelação e por outro lado às probabilidades de interdependência em sentido interpretativo.

Surgem contudo e com verosimilhança os factos mencionados relativos: 1) à protecção superficial do corpo em sentido mecânico (espessura da pele, queratina, resistência à passagem da electricidade, revestimento piloso), ou em sentido fisico-químico — papel do filme lipídico; 2) à importante função termorregulatória corporal; 3) ao metabolismo do tecido conjuntivo nas suas diversas implicações fisiológicas.

Verificamos que a glândula tiroide exerce marcada acção regulatória nas grandes funções cutâneas que são igualmente funções vitais. O seu papel integrador aparece assim de forma proeminente.

O rápido desenvolvimento da investigação neste capítulo e o descobrimento de novos factos contribuirão para melhor conhecimento da fisiologia cutânea e, através desta, sem dúvida para melhor conhecimento da fisiologia humana.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rothman, S. — Physiology and Biochemistry of the Skin — Chicago, 1953, pág. 250.
- 2) Mercer, E. H. — Keratin & Keratinization — Pergamon Press., 1961, págs. 51-52.
- 3) Rothman, S. — Loc. cit., pág. 325.
- 4) Idem — The Human Integument — Washington, 1959, págs. 144-145.
- 5) Idem — Physiology and Biochemistry of the Skin — Chicago, 1953, pág. 582.
- 6) Idem — Loc. cit., pág. 16.
- 7) Schwartzman, R. M. — Skin diseases of domestic animals. A general survey Comparative Physiology and Pathology of the Skin — Arthur J. Rook, Oxford, 1965, págs. 16-18.
- 8) Ebling — Comparative and evolutionary aspects of Hair replacement — Idem, págs. 99-100.
- 9) Maderson, P. F. A. — The Structure and Development of the Squamate Epidermis, in Biology of the Skin and Hair Growth — Ed. Lyne A. G. and Short, B. F. Sydney, 1965, págs. 144-145.
- 10) Walton, G. S. — Abnormal Hair Growth in Domestic Animals. Comparative Physiology and Pathology of the Skin — Ed. Rook A. J., Oxford, 1965, pág. 212.
- 11) Johnson, E. — Growth and replacement of hair in rodents — Idem, pág. 139.
- 12) Houssay, A. B., Epper, C. E. e Pazo, J. H. — Neurohormonal regulation of Hair Cycles, in Biology of the Skin and Hair Growth — Idem, págs. 641-651.
- 13) Ferguson, K. A., Wallace, H. L. C. e Lindner, H. R. — Hormonal regulation of Wool Growth — Idem, págs. 655-676.
- 14) Rougeot, J. — The effect of Thyroid hormones on the morphology of the wool cuticle — Idem, págs. 625-640.

- 15) Ebling, F. J.—The Hair Follicle, in Progress in the Biological Sciences in relation to Dermatology. 2. Ed. Rook A. and Champion, R. H., Cambridge, 1964, págs. 320-321.
- 16) Rook, A.—Idem, págs. 369-370.
- 17) Smith, J. G., Weinstein, G. D. e Burr, J. M. J.—Invest. Dermat., 32, 1959, págs. 35-38.
- 18) Muir, H.—in Progress in the Biological Sciences in relation to Dermatology. 2. Ed. Rook A. and Champion, R. H., Cambridge, 1964, págs. 25-32.
- 19) Rothman — Loc. cit., pág. 438.
- 20) Asboe-Hansen, G. — Endocrine Control of Connective Tissue, in Inflammation and Diseases of Connective Tissue — W. B. Saunders Company, London, 1961, págs. 38-40.
- 21) Watson, E. M. and Pearce, R. H. — The mucopolysaccharid content of the skin in localized (pretibial) myxedema. II — Am. J. Clin. Path., págs. 19, 442, 1949.
- 22) Beierwaltes, W. H. e Bollet, A. J.—Mucopolysaccharid content of skin in patients with pretibial myxedema — J. Clin. Invest., págs. 38, 495, 1959.
- 23) Readett, M. D. — Constitutional eczema and Thyroid disease — Brit. J. Dermat., vol. 76, 3, págs. 126-139, 1964.

TRATAMENTO MÉDICO DAS DISFUNÇÕES DA GLÂNDULA TIROIDE

Prof. Doutor Vaz Serra

(*Catedrático de Clínica Médica*)

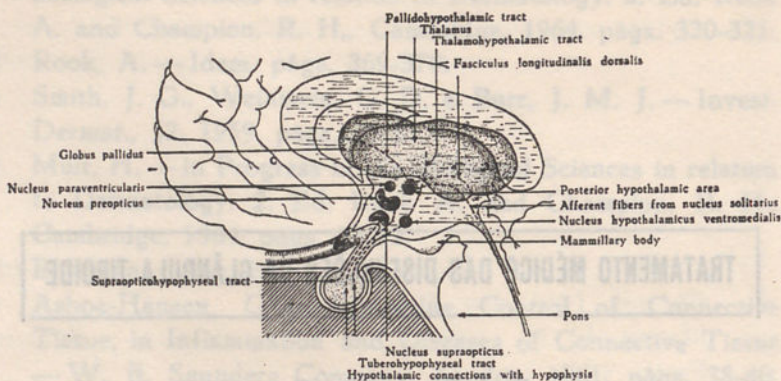
Noções elementares sobre fisiologia da Tiroide. Bócio difuso. Bócio nodular. Hipertiroidismo. Cardiotirotoxicose. Hipotiroidismo. Doenças não exclusivamente da glândula tiroide, mas possivelmente em dependência da insuficiência tiroideia. Cancro da tiroide.

A tiroide, glândula de secreção interna excepcional, não só pela sua intervenção decisiva no metabolismo, como pelo privilégio de ser a única glândula desta qualidade acessível ao exame directo, não é também uma glândula de vida autónoma.

Se, de facto, raros processos patológicos podem nela existir sem causa a distância, o certo é que a grande maioria das suas perturbações anatómicas e funcionais se compreendem à luz de vícios de funcionamento extra-tiroideu, que a certa altura passam a dar lugar a doença expressiva deste órgão.

Como se sabe a tiroide depende da hipófise anterior ou adeno-hipófise que segrega uma hormona tiroestimulante (TSH) a que compete regular o crescimento e a secreção daquela glândula.

Por seu lado a hipófise anterior não é também autónoma. Ligada intimamente ao hipotálamo, directamente por filetes nervosos e ainda por uma rede vascular invulgarmente rica que mereceu o nome de sistema portal hipotalamo-pituitário, o seu funcionamento depende da secreção neuro-hormonal dos núcleos para-ventriculares e da restante região hipotalâmica.



Schematic drawing illustrating interrelation between hypothalamic area and pituitary

Esta é a primeira noção fundamental que é preciso ter presente para se poder compreender a patologia tiroideia.

A tiroide é um órgão que segrega iodotironinas onde o iodo tem uma parte predominante. O iodo é elemento fundamental da vida humana, porque sem ele a tiroide não cumpre convenientemente a sua função hormonal. Absorvido através dos alimentos, entre os quais se destaca o peixe, ao nível do intestino delgado, rapidamente se incorpora na tiroide a proteínas e, mais tarde, vem a circular no plasma como iodo ligado a proteínas, universalmente designado por PBI, na percentagem habitual de 5 microgrs. %, contra 1 microgr. % de iodo livre.

O iodo é retirado principalmente ao nível da tiroide, porque lhe é indispensável para a secreção hormonal; depois da tiroide, certos tecidos como a mucosa gástrica, glândulas salivares e marmárias retêm-no também habitualmente.

O gradiente do Iodo normal entre a tiroide e o soro sanguíneo é aproximadamente de 20/1.

O iodo do plasma não passa para a tiroide de um modo passivo. Na incorporação do iodo na glândula e na elaboração dos vários produtos que terminam na hormona tiroideia, intervêm mecanismos fermentativos que podem ser diferentemente prejudicados.

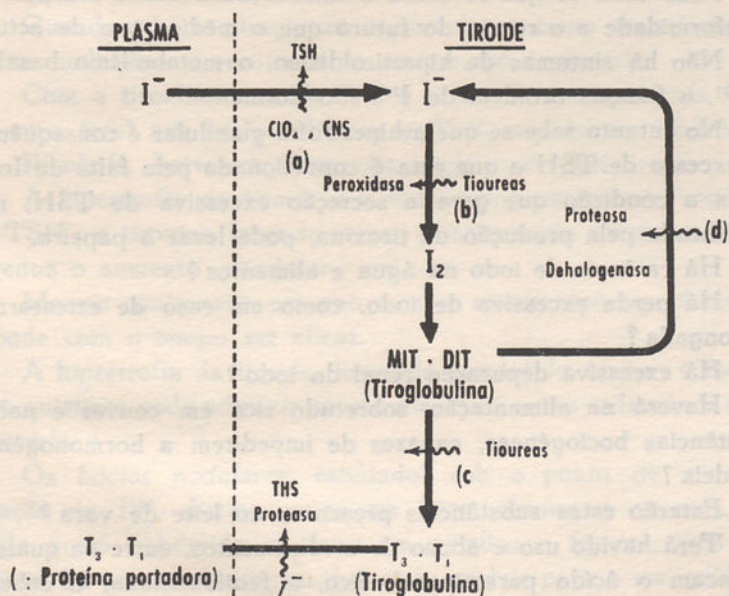
O iodo do plasma é retido na glândula, para o que é necessário a presença estimulante da TSH, possivelmente por mecanismos enzimáticos ainda não esclarecidos. Sabe-se porém que os iões tiocianato e perclorato inibem, em parte, a passagem de iodo para dentro da glândula.

Uma vez o iodo, incorporado na substância glandular, passa a iodeto para se unir à tirosina; esta acção é catalizada por uma peroxidase e pode ser inibida pelas tioureias.

Novas acções fermentativas levam à mono e diiodotirosina e a seguir à triiodotironina e à tiroxina.

Todas estas transformações se seguem rapidamente. Onze segundos depois de injectado Iodo radioactivo pode demonstrar-se o aparecimento no sangue do PBI respectivo (Ibertson).

O quadro, que transcrevo de Ibertson, dá uma ideia da sucessão dos fenómenos, desde a captação do iodo circulante até à parte final da hormona tiroideia incorporada na glândula e posta em circulação ligada também a uma proteína conhecida por TBP (proteína de transporte da hormona tiroideia).



De todo este conhecimento derivam ensinamentos valiosos. O iodo pode não ser captado pela glândula em caso de presença anormal de iões perclorato e tiocianato ou de ausência de TSH. As várias transformações por que passam as ligações de iodo às várias tiroglobulinas, para terminarem na hormona tiroideia, podem ser inibidas pelas tioureias e exigem uma riqueza enzimática suficiente.

Ao lado de deficiências na secreção de TSH, a presença de

iões inibidores, presença de substâncias do gênero das tioureias, deficiências enzimáticas, podem estar na causa da hormonogênese tiroideia imperfeita.

Eis, sumariamente exposta, a segunda ordem de ideias condutoras de qualquer juízo no tratamento dos distúrbios desta glândula.

*

* *

A doença da glândula tiroide, que mais vezes vem sob o juízo do médico, é o *bócio difuso* ou *nodular eutiroideo*, em que a doença se traduz apenas por hipertrofia difusa ou circunscrita da glândula, sem compromisso funcional, regional ou a distância.

Pode dizer-se que só conta a tumoração tiroideia e é perante a deformidade e o receio do futuro que o médico tem de actuar.

Não há sintomas de hipertiroidismo, o metabolismo basal, o PBI²⁷, a fixação tiroideia do I¹³¹ são normais.

No entanto sabe-se que a hipertrofia glandular é consequência de excesso de TSH e que esta é condicionada pela falta de Iodo. Toda a condição que gera a secreção excessiva de TSH, não equilibrada pela produção de tiroxina, pode levar à papeira.

Há carência de iodo na água e alimentos?

Há perda excessiva de iodo, como em caso de esteatorreia prolongada?

Há excessiva depuração renal do iodo?

Haverá na alimentação, sobretudo rica em couves e nabos, substâncias bociogéneas, capazes de impedirem a hormonogênese tiroideia?

Estarão estas substâncias presentes no leite de vaca?

Terá havido uso e abuso de medicamentos, entre os quais se destacam o ácido paraminosalicílico, a fenilbutazona, o cobalto, capazes de interferirem na elaboração da tiroxina?

Haverá um vício genético da glândula?

Eis perguntas para as quais não há uma resposta concludente.

Desde que desça o iodo circulante, a hipófise reage elevando a secreção de TSH.

Qualquer que seja a causa, as vias que se oferecem ao médico são, ou fornecer ao organismo um suplemento de iodo e de preferência de iodeto de potássio, esperando que um excesso desta substância possa permitir a sua fixação suficiente pela glândula.

ou então ministrar desde logo a hormona tiroideia. A hormona tiroideia é dada vulgarmente sob a forma de L-Tiroxina sódica (1), ou de triiodotironina.

Recomenda-se dar iodeto de potássio na dose de 200 a 300 miligramas diários, ou o Solutio de Lugol, em gotas de 3 a 10, admitindo que cada gota contém 300 microgramas de iodo, durante 6 a 8 semanas.

O iodo, quando dado continuamente e em doses elevadas, foi acusado de poder vir a provocar exagero do bócio e mesmo sintomas de Basedow. O Basedow-iódico foi indicado, logo no início da terapêutica iodada, por Kocher, e logo a seguir facilmente confirmado. A medicação iodada tem pois os seus riscos.

A tiroxina recomenda-se na dose diária de 0,3 a 0,4 mgr. e a triiodotironina em doses de 20 a 75 microgrs..

Quando o bócio atingiu um certo volume, como na maioria dos bócios nodulares, o resultado do tratamento é precário.

Com a tiroxina mantida 3 a 6 meses, Ibertson regista 50% de cura total nos bócios difusos e 25 % nos bócios nodulares.

Rienhoff, Astwood, Starr são ainda mais optimistas.

A hipertrofia da tiroide é devida a um excesso de secreção de TSH; a tiroxina fazendo cessar esta secreção excessiva detém e reduz o aumento glandular.

Mesmo continuada um ano e mais esta terapêutica é inócua e pode com o tempo ser eficaz.

A hipertrofia da tiroide, invadida por tecido fibroso e formações quísticas pode adquirir autonomia. Está então indicada a tiroidectomia.

Os *bócios nodulares*, estudados sob o ponto de vista da fixação do I^{131} , distinguem-se em frios, mornos e quentes. Há ainda quem subdivida os frios em gelados e frescos. Dos primeiros, há uma percentagem que pode evoluir para a malignidade, se bem que a maioria corresponde a formações quísticas e a tecido tiroideo hipofuncionante.

Tanto os nódulos frios, como os quentes, se podem reduzir com a tiroxina, pelo que se justifica a medicação pela hormona

(1) A tiroxina foi extraída em 1920 da glândula tiroide por Kendall pelo método de hidrólise alcalina a'coólica, como substância ácido-insolúvel. Foi posteriormente preparada sinteticamente e é considerada como a tetraiodotironina.

tiroideia em qualquer das circunstâncias. Se não desaparecem, há que recomendar a tiroidectomia, com maioria da razão em casos de nódulos frios. No entanto é inadmissível extrair qualquer nódulo isolado sem o apoio do resultado da fixação do I^{131} e da cintigrafia.

Basta pensar que nalguns destes nódulos pode estar a única tiroide funcionante, isto é, que em torno não há tecido tiroideu. Se fôr extraído um nódulo desta qualidade o doente cairá fatalmente no hipotiroidismo. Um nódulo quente pode corresponder a uma zona glandular ávida, porquanto o restante tecido não capta o iodo ou porque ele lhe não é fornecido pelas ingestões habituais ou porque, por motivos já referidos, o iodo captado não colabora na formação de hormonas tiroideias. Se for extraído, não é de surpreender que, meses depois, novo nódulo surja.

Antes da cirurgia, deve experimentar-se pois, como regra, a tiroide seca, a tiroxina ou a triiodotironina.

*
* * *

O *hipertiroidismo* (estudado neste Curso em pormenor pela Dr.^a Tice Anastácio e o seu tratamento cirúrgico pelo Prof. Doutor Luís José Raposo) é a doença tiroideia mais importante, sobretudo perante os consideráveis sucessos da terapêutica actual.

Nesta doença há um exagero de secreção de hormona tiroideia a que é devida a sintomatologia clínica o que se comprova pelas medidas laboratoriais clássicas, metabolismo basal e baixa da colesterolémia, e sobretudo as modernas, PBI¹²⁷, fixação do I^{131} , PBI¹³¹ e outras provas complementares.

Este excesso de secreção tiroideia leva a um estado conhecido por tirotoxicose.

Por mais que se tenha procurado, ignora-se-lhe a causa.

Doença autónoma ?

Doença hipofisária ?

Acção de uma hormona diferente de TSH, a substância estimulante de acção prolongada, da tiroide (LATS) que aparece no sangue e de origem imprecisa ?

É uma doença extrahipofisária, pois tem-se observado em indivíduos hipofisectomizados, correspondendo portanto a estímulos hipotalâmicos ?

Tratar-se-á de um transtorno periférico que leva a uma

degradação exagerada de tiroxina e daí necessidade acrescida de fabricação desta hormona ?

Tudo perguntas a que não é possível dar uma resposta decisiva.

O tratamento do hipertiroidismo volta-se hoje com justificada esperança para o Iodo radioactivo, podendo afirmar-se que o uso deste radioisótopo veio trazer uma verdadeira revolução entre os métodos curativos desta doença sempre grave.

Antes do I^{131} , a grande maioria dos clínicos considerava a tiroidectomia subtotal como o método terapêutico mais geralmente indicado, pois só assim se conseguia normalizar, de modo eficaz, a secreção glandular.

O *tratamento do hipertiroidismo* tem de considerar principalmente os vários graus da doença, podendo admitir-se 3 fases na sua evolução clínica: a fase prodrómica, na qual predominam distúrbios neurovegetativos e onde há muito provavelmente um factor genético e ao lado um factor psicológico, a fase de latência e a fase de actividade. São 3 graus da mesma doença, mas o que é certo é que, na maioria dos casos, a situação se pode manter inalterada durante muito tempo dentro da mesma categoria sem haver uma passagem progressiva de uma para outra.

Clínica e laboratorialmente, pois os dados laboratorais nas duas primeiras fases são por vezes imprecisos, porque confinando com o patológico, fica-se com a dúvida de se tratar de graus da mesma doença pois a doença de Basedow é, em si, a tirotoxicose acentuada e progressiva.

Seja como for, temos de ter presente que 20 a 30 % de doentes de qualquer categoria podem apresentar remissões expontâneas. Os sedantes, a mudança de vida, a psicoterápia, colaboram eficazmente nesta remissão. A moderna psicofarmacologia, sobretudo nos casos fronteiros, é chamada a desempenhar papel valioso na terapêutica desta enfermidade. Tem aqui um lugar primacial.

As várias tentativas terapêuticas do hipertiroidismo podem distinguir-se em :

1.º — Inibição da captação do iodo recorrendo aos tiocianatos ou aos percloratos. É uma indicação posta de lado perante o perigo de anemia aplástica condicionada por estes iões.

2.º — Inibição da ligação do iodo às proteínas. Para tal fim os medicamentos utilizados são a tioureia e seus derivados, entre

os quais se destacam, como mais usados, o propiltiouracil e metimazol (tapazol) e o carbimazol.

As doses a usar têm certo cunho de individualidade sendo necessário tactear a sensibilidade do indivíduo até se encontrar a dose óptima. É necessário prescrevê-los na dose de 10 a 20 mgr. de 8 em 8 horas e continuamente durante semanas e meses; infelizmente, o efeito cessa uma vez terminada a medicação.

É notável a eficiência desta medicação, dada em doses apropriadas, sobre a sintomatologia clínica.

A taquicardia, o tremor, sudação, o nervosismo, ao fim de poucos dias, sofrem acentuada redução, a ponto de se pretender definir a *tirotoxicose como a doença na qual os fármacos anti-tiroideus levam à remissão dos sintomas clínicos*.

Estes medicamentos, impedindo a elaboração da hormona tiroideia, levam a um exagero na secreção de TSH e daí ocasionam um aumento da glândula, bem conhecido dos cirurgiões que temem o acto operatório num doente que acaba de os tomar. Sabem que a glândula é mais volumosa e mais sangrante. Para evitar este inconveniente da hipertrofia tiroideia, que, se pode ser molesta para o cirurgião, muito mais molesta é para o doente, é indispensável associar a estes medicamentos a tiroxina, na dose diária de 0,3 a 0,4 mgr. de L-Tiroxina sódica. Deste modo se impedirá o aumento de volume da glândula.

O Carbimazol, o Tapazol, o Propiltiouracil e outros congêneres, não são medicamentos de efeito rápido e muito menos duradouro. Têm indicação nas crianças, em que a cirurgia e o I^{131} são perigosos e justificam-se em circunstâncias especiais, como na gravidez, e ainda como preparação para a cirurgia, em certos casos de insuficiência cardíaca, exoftalmia acentuada.

3.º — O iodo é um inibidor de libertação hormonal e daí a sua eficácia há muito comprovada na sintomatologia clínica do hipertiroidismo. Não corrige a doença, mas apenas impede a libertação da tiroxina. É menos activo que os anti-tiroideus mas é recomendável usá-lo uns dias antes da tiroidectomia, sobretudo em doentes submetidos ao Carbimazol ou ao Tapazol.

O iodo, só por si, não cura o hipertiroidismo, atenua a sintomatologia e suprime os riscos da libertação excessiva de tiroxina durante a tiroidectomia. Nas crianças, tem sido acusado de poder levar ao bócio. As doses de iodo ou de iodeto de sódio, ou potássio, a prescrever devem ser pequenas. As doses altas são perigosas.

4.º — No hipertiroidismo, são por vezes úteis os antagonistas periféricos. É certo que eles não corrigem a doença fundamental, mas podem atenuar poderosamente a sintomatologia geral, a distância, onde se encontram analogias com a devida à simpaticotonia. Assim os inibidores do simpático, a reserpina e a guanetidina, os ganglioplégicos, tipo clorpromazina, podem ser de grande vantagem.

A associação de antitiroideus com simpaticolíticos, corticosteroides, clorpromazina e até hipotermia, pode justificar-se em certas crises tiroideias.

5.º — O iodo radioactivo introduzido na terapêutica do hipertiroidismo, em 1942, por Hertz e Roberts, é hoje a grande terapêutica médica desta doença. Pretende-se deste modo, fácil, rápido e incruento, realizar uma verdadeira tiroidectomia total. O iodo radioactivo fixado no tecido tiroideu leva à destruição funcional deste órgão; o hipertiroidismo desaparece para dar lugar a um estado definitivo de eutiroidismo ou de hipotiroidismo.

Os perigos da radioactividade, ao fim de vasta experiência que ultrapassa já 20 anos e que conta dezenas de milhares de doentes (Ibertson avalia-os em 70 000), podem ser considerados nulos.

Foi utilizado, ao princípio, com extremo receio e assim a sua primeira indicação foi na papeira exoftálmica recorrente após tiroidectomia, perante os riscos de segunda intervenção.

Logo a seguir considerou-se que se devia limitar a doentes dentro das seguintes condições :

- Mais de 40 anos ;
- Recusa da cirurgia ;
- Grave risco operatório ;
- Exoftalmia progressiva ;
- Impossibilidade de manter o tratamento médico, durante 6 meses, antes da cirurgia.

A experiência de todos os lados rapidamente trouxe a consagração do I^{131} no tratamento do hipertiroidismo, reservando-se a cirurgia para as situações de doença de Basedow com grande hiperplasia tiroideia.

O perigo do cancro desencadeado pelas radiações está hoje posto de lado. Em 1960, na IV Conferência Internacional da Papeira, realizada em Londres e logo a seguir no I Congresso

Internacional de Endocrinologia, de Copenhague, onde convergiram tiroidologistas de toda a parte, nem um só caso pode ser apresentado suspeito de devido ao I^{131} . Este medicamento tem a semivida de 8 dias, de modo que a radioactividade não se fixa duradouramente. As doses terapêuticas têm-se revelado inócuas.

O maior risco de leucemia, de acidentes genéticos, de esterilidade, de redução da média de vida, têm sido discutidos com minúcia, não havendo dados suficientes para se considerar como possíveis.

As radiações ionisantes têm sempre algum risco. As doses correntes, a semivida do radioisótopo utilizado, a experiência acumulada, garantem a sua inocuidade. Deste modo se exprime Beierwalter: «apesar de se não poder garantir que nunca resulta prejuízo da sua acção, certamente temos sido mais cautelosos com o I^{131} do que com drogas desconhecidas usadas em larga escala, tais como agentes anti-hipertensivos e tranquilizantes».

É na previsão deste risco potencial sobre as gónadas que os autores ingleses recomendam não usar o I^{131} terapêutico em indivíduos com menos de 45 anos.

Todos estão de acordo em o não usar em crianças e adolescentes, sendo aqui preferíveis os derivados da tioureia complementados pelo Iodo e seguidos pela cirurgia, em casos especiais.

Na criança há o receio especial de poder levar ao cancro, dentro de um prazo que pode ir até 10 anos.

Em indivíduos adultos, com 35 anos e mesmo menos, Beierwalter e Astwood não o recusam. Nas mulheres, corrigindo a tirotoxicose, o I^{131} pode suprimir a irregularidade menstrual, infertilidade e o aborto fácil.

A técnica do tratamento não tem normas rigorosas. Ao lado de autores que recomendam uma dose única elevada que leva decisivamente ao eu, ou hipotiroidismo, outros preferem doses mais pequenas e repetidas, cujo efeito se vai associando.

Os primeiros não receiam criar logo de entrada um estado de hipotiroidismo que será muito fácil de corrigir com o tratamento substitutivo adequado. Considerando ser o peso provável da glândula, de 35 a 45 gr. e o grau de fixação do I^{131} às 24 horas de 65 a 75 %, a dose útil será de 10 milicuries dados por uma só vez. Esta dose será aumentada, ou diminuída, conforme as variações prováveis do volume da glândula e a fixação do Iodo.

A técnica das doses fraccionadas recomenda não ultrapassar

4 milicuries de cada vez e, em seguida, esperar 3 meses para se avaliar o seu efeito. A dose de 2 a 4 milicuries será repetida tantas vezes quantas o necessário.

Como bem se compreende, certos casos há em que é preferível não correr o risco da dose única :

- Tirotoxicose invulgarmente acentuada ;
- Papeira invulgarmente grande ;
- Doente idoso ou portador de outras doenças que o diminuam.

Mesmo com finalidade de dose única curativa, no nosso Laboratório de Radioisótopos, temos utilizado doses menores, em regra não excedendo 7 milicuries.

Nada está rigorosamente fixado. Na utilização do I^{131} como tratamento do hipertiroidismo, o terreno tem sido experimentado em toda a parte não havendo dados decisivos.

Temos a impressão de que, em vários países e em diversas regiões do mesmo país, há uma sensibilidade distinta da tiroide para o I^{131} . Em duas doentes nossas, em que depois de um estudo atento com o I^{131} , foi confirmado o diagnóstico clínico de hipertiroidismo, a dose de 4 milicuries trouxe, ao fim de 3 meses, um estado de hipotiroidismo. Noutros dois, em que demos de entrada 7 milicuries, foi preciso, meses mais tarde, dar mais 3 a 4 milicuries para se obter o eutiroidismo. O efeito das doses associou-se sem o menor inconveniente para os doentes.

Parece-nos preferível esta orientação e não dar logo de entrada doses altas, como por vezes se indica, aliás sem o menor receio de vir a provocar o hipotiroidismo.

A doença de Basedow que principalmente justifica o tratamento pelo iodo radioactivo é aquela em que a hipertrofia glandular é difusa e não muito acentuada. Os casos de papeira tóxica nodular, ou de hipertrofia glandular apreciável, continuam per-tencendo principalmente à cirurgia.

Os *inconvenientes* do iodo radioactivo são a possibilidade de se criar um hipotiroidismo definitivo, avaliado em grandes estatísticas de 10 a 15 %, a circunstância de, em certos casos em que se deu lugar ao eutiroidismo, haver no sangue excesso de anticorpos tiroideus, a possibilidade do aparecimento de alterações histológicas na glândula irradiada quimicamente, próprias da tiroidite de Hashimoto e ainda o risco imediato de tirotoxicose

aguda, ou tempestade tiroideia, inerente à libertação maciça de tiroxina.

O «background» com o tratamento pelo I^{131} é de 0,3 % ; com o exame radiológico corrente é de 20 %.

A alguma experiência que temos com o tratamento pelo iodo radioactivo não nos permite registar qualquer destes inconvenientes.

Sheline, Lindsay, Mc Cormack e Galante (J. Cl. Int. 22.8. 1962), em 256 doentes com doença de Graves-Basedow, após o I^{131} registaram 8 casos de novos nódulos tiroideus e um caso de adenoma invasor.

O sucedido em doentes operados de tiroidectomia subtotal indica alterações semelhantes e em maior grau.

O sintoma clínico dominante do hipertiroidismo é a taquicardia. Traduz o efeito mais imediato da hormona tiroideia quando segregada em excesso. Calleb Hillier Parry quando, em 1786, fez a primeira referência à doença hoje mais conhecida como doença de Graves, ou doença de Basedow, foi o primeiro a chamar a atenção para as relações entre a papeira e o coração, se bem que admitindo estar no coração a causa primeira.

A frequência com que os hipertiroideus se queixam do coração levou a estudos especiais sobre a tirototoxicose como causa suficiente de cardiopatia.

Admite-se, hoje, que em doentes que sofrem de hipertiroidismo grave, a fibrilação auricular e a insuficiência cardíaca congestiva podem ser manifestações próprias desta doença.

Henry H. Thomas estudando o efeito da hormona tiroideia sobre a circulação, depois de reconhecer que os estudos experimentais e os estudos histológicos no homem não tinham fornecido dados suficientes para incriminar a hormona tiroideia como causa suficiente de cardiopatia, põe em relevo a frequência dos sintomas cardio-vasculares no hipertiroidismo e a positividade de alterações hemodinâmicas. Assim as pulsações activas das carótidas, o pulso rápido, cheio, saltão, a existência ocasional de sopros, na ponta e na base do coração, a pressão arterial divergente, o pulso hepático, traduzem irregularidades no funcionamento cardiovascular.

O aumento do débito cardíaco, do volume sanguíneo, a aceleração do fluxo sanguíneo, a dilatação dos capilares cutâneos, têm sido registados.

Compreende-se que a persistência destas perturbações funcionais possa com o tempo criar a insuficiência cardíaca. Mostra, porém, a experiência que tal é sobretudo frequente passados os 40 anos e com antecedentes de reumatismo articular agudo ou coronariopatia evidentes.

Assim, a cardiopatia verdadeira, se tem uma causa próxima, esta não foi senão agravar, ou pôr em evidência, situações pré-existentes.

A cardiopatia merece porém uma posição destacada sobretudo desde que o iodo radioactivo nos dá a possibilidade de corrigir o hipertiroidismo de um modo tão simples quanto exacto.

A facilidade no diagnóstico e a relativa simplicidade e eficácia da terapêutica pelo I^{131} , impõem ao médico uma responsabilidade especial em considerar o hipertiroidismo como factor evidente ou obscuro de todos os doentes que se queixam do coração (Selenkow e Marcus).

Por outro lado há muito se sabe que a cardiopatia é uma situação temível. Os digitálicos não têm aqui a influência que manifestam na habitual insuficiência cardíaca. São precisas doses muito mais altas para reduzirem a frequência ventricular e este efeito é fugaz. Experimentalmente comprova-se que a triiodotironina eleva as necessidades da digitalina, tornando a sua acção muito reduzida.

Em caso de suspeita de cardiopatia há uma indicação quase de urgência para se recorrer ao iodo radioactivo. O doente está em perigo de vida. Nos dois meses em que se aguarda o seu efeito decisivo é preciso não esquecer os anti-tiroideos, sedantes, medicação tonicardíaca.

*

* *

O tratamento da *insuficiência tiroideia* é fundamentalmente um tratamento de substituição. A glândula está incapaz de segregar hormona tiroideia e só se podem remediar tais inconvenientes fornecendo-a ao doente. É muito simples dar nestas circunstâncias, ou simples tiroide seca — o primeiro medicamento aqui utilizado com sucesso — a Tiroxina Sódica, Levógira que começou por ser uma forma cristalina do extracto tiroideu mas hoje é obtida sinteticamente e identificada como a Tetraiodotironina, ou a Triiodoti-

ronina. A tiroide seca está no mercado em comprimidos doseados a 0,1 ou 0,20 grs., enquanto que a tiroxina e a triiodo se usam em doses de miligramas e microgramas respectivamente. Umas e outras dão-se «per os»; em caso de necessidade de tratamento urgente indica-se a via parenteral e então é preciso usar a Triiodotironina que é rapidamente absorvida.

A tiroxina prefere-se à tiroide seca, por se não alterar tanto com o tempo, apesar de sensível à luz; 1 gr. de tiroide seca corresponde sensivelmente a 0,10 de L-Tiroxina sódica. A Triiodotironina dá-se em doses de 75 microgr. que correspondem a 0,12 (12 centigrs.) de tiroide seca.

Perante um diagnóstico de hipotiroidismo há que considerar a causa. Assim se podem distinguir quatro modalidades:

- Hipotalâmico;
- Hipofisário, que na sua forma mais expressiva corresponde ao síndrome de Sheehan;
- Intratiroideu;
- Somático.

O *hipotiroidismo hipotalâmico*, como se pode observar em certos síndromas neurológicos desta região, e o hipotiroidismo hipofisário não são doenças próprias da glândula tiroide. Pode a sintomatologia atenuar-se com a terapêutica específica, mas esta pode não ser de necessidade definitiva. Melhorando o síndrome hipotalâmico, ou melhorando o síndrome hipofisário, pode assistir-se à regressão do hipotiroidismo sem a terapêutica específica.

Há um *hipotiroidismo somático* em que a baixa do funcionamento tiroideu não é senão uma parte do compromisso somático geral. A doença não é exclusivamente tiroideia. O tratamento a distância pode corrigi-lo.

Dentro do hipotiroidismo propriamente *intratiroideu* há que considerar a doença glandular primitiva e, ao lado, os prejuízos da função condicionados por vícios no metabolismo do iodo até chegar à fase final da hormona tiroideia.

Temos, como exemplos da primeira, a agenesia tiroideia primitiva, os hipotiroidismos secundários à tiroidectomia cirúrgica ou do iodo radioactivo, as doenças destrutivas não funcionantes da glândula tiroide; como exemplos da segunda temos as doenças da tiroide condicionadas pela carência de iodo, pelas tioureias

e substâncias afins, por vícios enzimáticos espontâneos ou provocados acidentalmente, as doenças inflamatórias por auto-imunização como é a tireoidite linfomatosa de Hashimoto.

Na prática clínica a grande dificuldade no diagnóstico do hipotireoidismo está em poder distinguir, o hipotireoidismo por glândula tireoide deficiente, do hipotireoidismo por adenohipófise deficiente. A prova de estimulação pelo TSH proposta por Scowen em 1937, numa só dose ou em doses divididas por 3 dias seguidos, resolve facilmente a dificuldade. Mas, não se pode esquecer que certos casos de hipotireoidismo, se tornam de futuro refractários ao TSH.

Mas, tanto numa como noutra situação, o tratamento pela tireoide seca, L-Tiroxina sódica, ou pela triiodotironina, trará dentro de pouco tempo uma transformação radical.

Não são necessárias grandes doses sendo mesmo recomendável, em casos graves de mixedema, iniciar o tratamento com pequenas doses que se podem ir elevando à medida da tolerância.

3 centigrs. de tireoide seca, ou 1 mgr. de tiroxina, ou a dose equivalente de triiodotironina podem passar para o dobro e por vezes mais com intervalos de 5 a mais dias.

Em casos de mixedema tireoideu assiste-se progressivamente a uma transformação radical da sintomatologia local e geral. É das situações em que o tratamento é seguido rapidamente de um acesso impressionante.

12 centigramas de tireoide seca considera-se a dose média para equilibrar um adulto hipotiroideu. Pode, porém, esta dose, como já foi dito, ser necessária toda a vida. No mercado encontram-se comprimidos doseados a 0,10 e 0,20.

12 centigramas de tireoide seca correspondem a 75 microgramas de triiodotironina, sendo indiferente usar uma ou outra. Os comprimidos de triiodotironina estão doseados a microgramas. Ao lado da tiroxina e da triiodotironina têm-se estudado vários análogos da tiroxina, num número que ultrapassa os 60 (M. G. Wohl, C. R. Sherman). Entre eles, os derivados do ácido acético, entre os quais o ácido tri- e tetraiodoacético (Triac e Tetrac) e do ácido propiónico — o ácido tetraiodopropiónico (Tripop) mostraram-se susceptíveis de baixar a colesterolémia sem os inconvenientes que se têm apontado à tireoide seca, tiroxina e triiodotironina, como o agravamento de doença anginosa latente.

Está registado, em toda a parte, que, em pessoas já idosas, com compromisso da circulação coronária, a medicação tiroideia pode agravar uma sintomatologia de momento apagada.

Trata-se quase sempre de situações clínicas sugestivas de hipotiroidismo e em que se fez uma prova terapêutica deste género sem as devidas precauções e sobretudo sem se considerar que este hipotiroidismo entra dentro do grupo, acima referido, do hipotiroidismo somático, não sendo portanto doença independente.

Pode, em muitos destes casos, dizer-se que afinal se trata, não de verdadeira doença mas antes de involução salutar.

As palpitações, dores anginosas, opressão, nervosismo, taquicardia, de que alguns destes doentes podem vir a queixar-se após o tratamento específico, são indicativos de que o aparente hipotiroidismo não requiere a medicação tiroideia, ou então requiere-a com prudência.

Não temos, como já foi dito, suficiente experiência, em Portugal, da *estruma linfomatosa* ou tiroidite de Hashimoto. Doença inflamatória por auto-agressão, caracterizada histologicamente por invasão de células linfoplasmocitárias, reconhecem-se-lhe afinidades especiais com o hipotiroidismo chamado primário.

Há entre as duas situações certa afinidade.

Se, no Hashimoto, tem sido registado como mais frequente o eutiroidismo, sabe-se que a doença abandonada a si mesmo vai terminar no hipotiroidismo. O facto é de tal modo constante que permitiu definir a tiroidite de Hashimoto como o «hipotiroidismo primitivo com aumento compensador da glândula, desde que o hipotiroidismo sem papeira é conhecido como a insuficiência descompensada».

Daqui uma noção de ordem terapêutica: a tiroidite de Hashimoto com eutiroidismo, desde que por evolução natural termina no hipotiroidismo, deve atalhar-se o mais rapidamente possível com a medicação anti-inflamatória onde se não esquecerão os corticosteroides, os salicilatos, o frio local; se o hipotiroidismo fôr já laboratorialmente evidente não se deve esquecer a tiroxina.

O diagnóstico clínico de hipotiroidismo é relativamente fácil perante o mixedema, sensibilidade anormal ao frio, apatia. A fixação tiroideia do I^{131} avaliada pelo doseamento de radiações, a cintigrafia, a determinação do PBI¹²⁷, as provas complementares com o Iodo radioactivo, confirmam ou infirmam decisivamente tal diagnóstico.

O PBI¹²⁷ é da simpatia de muitos investigadores, cujo valor é exaltado pela simplicidade em o realizar. Há quem pretenda mesmo fixar graus de hipotiroidismo conforme os seus dados.

Creio porém que a condição fundamental para se fazer tal diagnóstico, é pensar nele, admitindo que, em muitas contingências da vida humana, pode estar reduzida a produção da hormona tiroideia.

Os autores anglo-saxónicos usam a expressão de hipotiroidismo apatético referente aos casos de hipotiroidismo sub-clínico, em que a sintomatologia é muito vaga, inaparente ou discordante. É um ou outro sintoma, como fadiga, reacções lentas, incapacidade para o trabalho, anemia, obstipação, celulite, menorragia, infertilidade, aborto habitual, obesidade, dores articulares ou musculares, desatenção, suores, comportamento psico-nevrótico, que pode servir de ponto de partida para um diagnóstico exacto.

Diagnosticando o hipotiroidismo pela baixa do PBI¹²⁷ que para alguns autores corresponde habitualmente à hormona tiroideia circulante, avaliado no normal, em torno de 4 m.c.g.%, Starr viu que 12% dos dadores de sangue de um banco comercial eram desta categoria; que a mesma percentagem foi encontrada em 20 000 empregados industriais; e que em 5% de 769 médicos, se encontrou também grande baixa de PBI, logo forte suspeita de hipotiroidismo.

É nesta categoria que se incluem os sucessos de clínicos experimentados e argutos, ao prescreverem extractos tiroideus em situações clínicas não pròpriamente ligadas ao hipotiroidismo, mas que afinal de contas eram sintomáticas desta insuficiência endócrina.

Como mais flagrantes se apontam casos de doenças rebeldes à terapêutica própria, como anemia, reumatismo, celulite, artropatias, atrazo do crescimento, lesões cutâneas, dispepsia, insuficiência cardíaca, desatenção e que foram decisivamente corrigidas quando se recorreu a uma medicação que os primeiros exames clínicos não sugeriam. A insuficiência tiroideia, se não era a única doença, colaborava na instauração de uma sintomatologia estranha.

O tratamento, nos casos de mixedema bem definido, como nas formas de hipotiroidismo sub-clínico, e nestas outras de hipotiroidismo mascarado, é, do mesmo modo, o tratamento substitutivo dado por via bucal.

O hipotiroidismo grave, abandonado a si mesmo pode levar à morte, em choque. Em regra, causas adjuvantes, como a infecção e as perturbações digestivas, podem precipitar esta complicação de prognóstico temível. A maioria dos casos referidos, quando observados em choque, terminou na morte.

Para o tratamento destas complicações já não bastam os produtos referidos, mas é preciso agir rapidamente recorrendo-se à triiodotironina em doses de 12 a 20 microgramas por via subcutânea ou intravenosa, repetida de 6 em 6 horas, ou mais e associar-lhe as medicações comuns aos estados de choque, aquecimento prudente, vasopressores, electrólitos, corticosteroides, água, transfusões de sangue, taqueostomia, respiração artificial. Só agindo sem demora e com persistência, se pode actuar nesta situação excepcionalmente grave.

*

* *

No tratamento do *cancro da tiroide*, doença já tratada proficientemente neste curso, o médico pode dizer também uma palavra.

Nada se pode fazer de correcto, senão por obra do acaso, sem a colaboração íntima do I^{131} . Mesmo nesta doença, eminentemente cirúrgica, a tiroidologia actual revive à luz dos métodos radioisotópicos.

Duas alternativas se podem oferecer logo de entrada: a glândula fixar ou não fixar iodo. Se, tanto num como noutro caso, o doente pertence, em primeiro lugar, ao cirurgião, quando a glândula fixa iodo e parece perigosa ou insuficiente a sua extirpação, pode utilizar-se o I^{131} em doses que atingem 100 a 150 milicuries. Esta dose pode repetir-se de 3 em 3 meses até cessar a captação do radioiodo. A existência de proteínas iodadas no sangue, a determinação do PBI¹²⁷ e do PBI¹³¹ podem dar também indicações de valor.

40 % dos cancros foliculares e 10 % dos papilares são desta qualidade; o carcinoma indiferenciado, anaplásico, é um tumor frio e como tal pertence só à cirurgia ou à radioterápia externa.

Num e noutro caso após o tratamento cirurgico ou roentgenoterápico há sempre que procurar as metástases regionais ou a distância e, para tal fim, os métodos de captação do I^{131} e a cintigrafia são imprescindíveis.

Após a tiroidectomia podem encontrar-se metástases até ai quiescentes e só agora chamadas à função por natural estímulo da secreção de TSH. Antes da tiroidectomia, dando TSH em doses mais elevadas e prolongadas que habitualmente — 5 dias e mais — antes do exame cintigráfico, ou então recorrendo ao subterfúgio dos anti-tiroideus durante uns dias e fazendo a cintigrafia após a sua cessação brusca para aproveitar o fenómeno do sobressalto da função até ai detida (rebound) podem encontrar-se metástases latentes.

Se, o tumor ou as metástases são sensíveis ao radioisótopo — pois há metástases sensíveis quando o tumor principal o não era, como aliás a histopatologia o faz compreender — o radioiodo será dado as vezes necessárias até realizar o seu objectivo.

É prudente não esquecer que, durante este tratamento, é recomendável dar tiroxina de modo a manter-se o equilibrio hormonal. Ficando quiescente o tecido glandular tiroideu, acrescem poderosamente as possibilidades de acção desta nova terapêutica.

Os tumores malignos dos jovens e mesmo, por vezes, dos adultos quando neoplasias papilares, são dependentes da secreção de TSH. Dando a hormona tiroideia a tais doentes, de modo prolongado, pode observar-se uma apreciável regressão.

Nos indivíduos novos, antes da tiroidectomia, ou das irradiações externas ou internas com o I^{131} , justifica-se dar duradouramente a tiroxina ou produtos afins, e o resultado pode ser tão satisfatório que dispense outra terapêutica.

BIBLIOGRAFIA

- W. H. Beierwalter — Radioisotopes in Cl. Med. — The Med. Cl. of N. A., 45, 1055, 1961.
- Watson Buchanan, R. Harden — Primary Hypothyroidism and Hashimoto's Thyroiditis — Arch. of I. Med., 115, 411, 1965.
- B. Catz, S. Russel — Mixedem, shock and Coma — Arch. of I. Med., 108, 407, 1961.
- Frye, Braunwald — Studies on Digitalis — The influence of Triiodothyronin on Dig. Req. — Circulation, 23, 376, 1961.
- Hertz, Roberts — Apl. of Rad. Iodine in Therap. of Graves Dis. — J. Cl. Inv., 21, 624, 1942.
- Ibertson — El. Tiroides — in Recientes avances en Medicina, de Baron e out., trad. espan., 1966.
- Rosenblum, Delman — First degree Heart Block ass. with Thyrotoxicosis — Arch. of I. Med., 112, 488, 1963.
- Schevartz, Rose — Neuromyopathies and Thyroid Dysfunction — Arch. of I. Med., 112, 555, 1963.
- Herbert A. Selenkow, Frank I. Marcus — Marcked Hyperthyroidism and Heart Dis. — The Med. Cl. of N. A., 44, 1305, 1960.
- Paul Starr — Modern Med. Manag. of Thy. Dis. — The Med. Cl. of N. Am., 43, 1071, 1959.
- Taguchi, Porvell, Nickerson — Thyroida¹ I¹³¹ Uptake Patherns Folowing Iodides — Arch. of I. Med., 112, 569, 1963.
- Henry M. Thomas — Effect of Thyroid Horm. on Circul. — Arch. of I. Med., 99, 165, 1957.
- Michael G. Wohl, C. R. Sherman — Hypothyroidism — The Med. Cl. of N. A., 45, 1523, 1961.



COMPOSTO E IMPRESSO
NA TIP. «NOTÍCIAS DA COVILHÃ»
C O V I L H Ã

BIBLIOGRAFIA

- W. H. Beersvalde — Radiotopes in Cl. Med. — The Med. Cl. of N. A., 48, 1051, 1961.
- Watson Buchanan, R. Harden — Primary Hypothyroidism and Addison's Thyroiditis — Arch. of I. Med., 115, 211, 1965.
- B. Katz, S. Rowel — Myxedema, shock and Coma — Arch. of I. Med., 108, 503, 1961.
- Fryc, Braunwald — Studies on Digitalis — The influence of Thyroidectomy on Digitalis — *COMPTOS RENDUS DE L'ACADEMIE DES SCIENCES DE PARIS*, 1961.
- Hecht, Roberts — *ANÁLISIS DE CONDICIONES CLÍNICAS DE GOITROS* — J. Cl. Inv., 28, 443, 1960.
- Herrero — El Tiroideo — in *Resumen de la Medicina de la Base*, 2.º ed., trad. españ., 1956.
- Hovvolden, DeJager — First degree Heart Block ass. with Thyrotoxicosis — Arch. of I. Med., 112, 485, 1963.
- Schwartz, Rose — Neurosympathics and Thyroid Dysfunction — Arch. of I. Med., 112, 225, 1963.
- Harber, A. Scapine, Frank J. Marcus — Marked Hypothyroidism and Heart Dis. — The Med. Cl. of N. A., 45, 1205, 1960.
- Paul Starr — Modern Day Meaning of Thy. Dis. — The Med. Cl. of N. Am., 43, 1671, 1958.
- Taguchi, Harold, Nickerson — Thyroidal Pathology Following Iodides — Arch. of I. Med., 112, 551, 1963.
- Herr, M. Thomas — Effect of Thyroid Horm. on Cerebr. — Arch. of I. Med., 70, 155, 1957.
- Michael G. Wohl, C. R. Sherman — Hypothyroidism — The Med. Cl. of N. A., 45, 1507, 1961.



