

Universidade de Évora – Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

Avaliação da disfunção tiroideia e relação com colesterol e glicémia em utentes da região do Alentejo

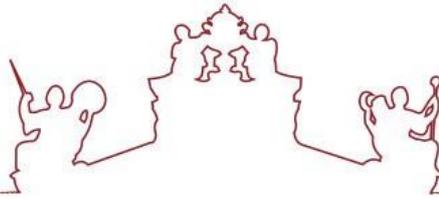
Ana Cláudia Mendes Gonçalves

Orientador(es) / Maria Rosário Martins

Henrique Vicente

Maria Gabriel Barroca

Évora 2023



Universidade de Évora – Escola de Ciências e Tecnologia

Mestrado em Bioquímica

Dissertação

Avaliação da disfunção tiroideia e relação com colesterol e glicémia em utentes da região do Alentejo

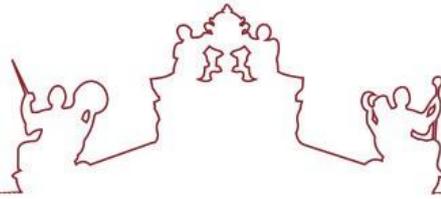
Ana Cláudia Mendes Gonçalves

Orientador(es) / Maria Rosário Martins

Henrique Vicente

Maria Gabriel Barroca

Évora 2023



A dissertação foi objeto de apreciação e discussão pública pelo seguinte júri nomeado pelo Diretor da Escola de Ciências e Tecnologia

Presidente / Alfredo Jorge Palace Carvalho (Universidade de Évora)
Vogais | António Manuel Vaz (Universidade de Évora) (Arguente)
Maria Rosário Martins (Universidade de Évora) (Orientador)

Dedicatória

Dedico este trabalho a toda a minha família.

Em especial, aos meus pais, manos, sobrinhos e cunhada.

Agradecimentos

Em primeiro lugar quero agradecer à Universidade de Évora por todo o carinho e acolhimento destes últimos cinco anos fantásticos da minha vida académica.

Em segundo lugar quero agradecer à Professora Doutora Maria do Rosário Martins e ao Professor Doutor Henrique Vicente pelas dicas, pela paciência, compreensão, ajuda, conselhos, a sua inteira disponibilidade, conhecimentos transmitidos e por todo o carinho. O meu muito obrigada.

Um agradecimento especial à Doutora Maria Gabriel Barroca do Laboratório Synlab – Alentejo, pela bonita oportunidade que me deu de poder presenciar o mundo do trabalho e por tudo o que fez por mim durante todos aqueles meses. Não posso deixar de deixar a minha maior gratidão a todos os que me receberam tão bem, com muito carinho e por terem disponibilizado toda a ajuda em todas as secções. Fizeram sentir-me que era da casa e levo-os a todos para sempre no meu coração. O meu muito obrigada.

Às minhas amigas Cátia e Rita que conheci nesta Universidade para a vida toda, pela disponibilidade de sempre e pelo apoio fundamental que sempre me deram, carinho, admiração e muita força nas horas mais difíceis.

Aos meus amigos de sempre por todo o apoio, ajuda, amizade, companheirismo e por me levarem a desanuviar a cabeça. Neste momento, em especial aos meus três amigos mais próximos e especiais, tendo eles o papel de porto seguro e sentido na minha vida nos últimos tempos.

Em último, mas não menos importante, aliás muito especial, a toda a minha família. Aos pais porque sem eles nada disto teria sido possível. À minha irmã por toda a paciência, apoio e força que me deu. Ao meu irmão e minha cunhada por toda a calma e força que me transmitiram. Aos meus sobrinhos maravilhosos que são para sempre a minha casa. Aos meus avós, padrinhos e tios. Um obrigada é pouco.

Porque a família e o amor vencem tudo!

Resumo

A tiroide é uma glândula que sintetiza hormonas Triiodotironina (T3) e Tiroxina (T4), responsáveis pela regulação de múltiplos processos metabólicos e sujeita a regulação endócrina pela Tirotropina (TSH), libertada pela hipófise. A disfunção tiroideia está associada ao hipertiroidismo, quando há um excesso de produção de hormonas tiroideias ou ao hipotiroidismo quando há défice destas hormonas, podendo nalguns casos serem autoimunes, como a Doença de Graves e a tiroidite de Hashimoto.

Neste trabalho pretendeu-se avaliar a prevalência de disfunção tiroidea nos utentes registados na base de dados do Synlab-Alentejo, no período de 2 anos (maio de 2021 a abril de 2023), bem como a influência da disfunção tiroidea para patologias como a diabetes e a aterosclerose. Procedeu-se à análise de 81255 registos, tendo-se observado uma incidência de 16% de disfunção tiroidea, com prevalência para o género feminino (71%), e para as faixas etárias de 60 e 80 anos.

Palavras-chave: Disfunção tiroideia; Triiodotironina livre (FT3); Tiroxina livre (FT4); Tirotropina (TSH), Glicémia, Colesterol.

Abstract

Assessment of thyroid dysfunction and relationship with cholesterol and glycemia in patients

The thyroid is a gland that synthesizes the hormones Triiodothyronine (T3) and Thyroxine (T4), responsible for regulating multiple metabolic processes and subject to endocrine regulation by Thyrotropin (TSH), released by the pituitary gland. Thyroid dysfunction is associated with hyperthyroidism, when there is an excess production of thyroid hormones, or hypothyroidism, when there is a deficit of these hormones, and in some cases may be autoimmune, such as Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis.

The aim of this study was to assess the prevalence of thyroid dysfunction in users registered in the Synlab-Alentejo database over a 2-year period (May 2021 to April 2023), as well as the influence of thyroid dysfunction on pathologies such as diabetes and atherosclerosis. A total of 8,125 records were analyzed and a 16% incidence of thyroid dysfunction was observed, with a prevalence in females (71%) and in the 60 and 80 age groups.

Keywords: Thyroid Dysfunction; Free Triiodothyronine (FT3); Free Thyroxine (FT4); Thyrotropin (TSH), Glycemia, Cholesterol.

Índice

Agradecimentos.....	iii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas	ix
Abreviaturas ou Siglas.....	x
Unidades e Sistemas de Medida	xii
Capítulo 1 – Objetivos.....	1
Capítulo 2 – Fundamento Teórico	3
2.1. Sistema Endócrino	4
2.2. Tiroide e Hormonas Tiroideias	5
2.2.1. Síntese das Hormonas Tiroideias	8
2.3. Disfunção tiroideia.....	10
2.3.1. Etiologia	11
2.3.2. Epidemiologia.....	11
2.3.3. Diagnóstico.....	12
2.3.4. Hipotiroidismo.....	14
2.3.5. Hipertiroidismo.....	18
2.4. Pâncreas e Insuficiência Pancreática	20
2.5. Relação entre a Disfunção Tiroideia e Dislipidemias.....	21
2.6. Relação entre a Disfunção Tiroideia e Diabetes	23
Capítulo 3 – Materiais e Métodos	25
3.1. Breve Descrição das Secções Analíticas do Laboratório SYNLAB	26
3.1.1. Fase Pré-Analítica.....	26
3.1.2. Fase Analítica	28
3.1.3. Fase Pós-Analítica	30
3.2. Procedimento Experimental.....	30
3.2.1. Amostra Biológica.....	30

3.2.2. Quantificação dos Marcadores Bioquímicos de Disfunção Tiroideia.....	30
Capítulo 4 – Resultados e Discussão de Resultados.....	33
4.1. População em estudo	34
4.2. Caracterização dos Marcadores Tiroideus e da Disfunção Tiroideia	35
4.3. Caracterização das Alterações ao Metabolismo Lipídico.....	40
4.4. Caracterização das Alterações ao Metabolismo Glucídico	43
4.4. Estudo de Casos	44
Capítulo 5 – Conclusões	49
Referências Bibliográficas.....	51

Índice de Figuras

Figura 1 – Sistema endócrino: glândulas e órgãos que o integram.	4
Figura 2 – Esquema representativo da tiroide.	6
Figura 3 – Estruturas moleculares de T4 e T3 respetivamente.....	7
Figura 4 – Regulação da secreção das hormonas T3 e T4.....	8
Figura 5 – Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e síntese de hormonas da tiroide.....	10
Figura 6 – Esquema representativo da doença da tiroide.	13
Figura 7 – Equipamentos utilizados na secção Bioquímica.	29
Figura 8 – Distribuição por género da população em estudo.	34
Figura 9 – Distribuição da população em estudo por género e por faixa etária.	35
Figura 10 – Percentagem de rastreio de cada um dos marcadores bioquímico em estudo.	36
Figura 11 – Distribuição dos níveis séricos de TSH e FT4 nos utentes em estudo.....	36
Figura 12 – Uteses que realizaram análises à TSH por faixas etárias.....	37
Figura 13 – Uteses que realizaram análises à FT4 por faixas etárias.	37
Figura 14 – Distribuição da população por utentes com disfunção tiroidea ou normais. .	38
Figura 15 – Distribuição da população com disfunção tiroidea por tipo de disfunção...	39
Figura 16 – Distribuição da população com disfunção tiroidea por tipo e por género...	40
Figura 17 – Distribuição dos níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos na amostra em estudo.	41
Figura 18 – Distribuição da população com hipercolesterolemia ou hipetrigliceridémia na população com disfunção tiroidea por tipo e por género.....	42
Figura 19 – Distribuição dos níveis de HDL nos casos em estudo.	42
Figura 20 – Distribuição dos níveis séricos de glucose e hemoglobina glicada nos uteses em estudo.....	43
Figura 21 – Distribuição da população com hiperglicemia na população com disfunção tiroidea por tipo e por género.....	44

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Descrição sumária dos tubos utilizados com indicação do produto obtido e os testes executados de cada amostra.	27
Tabela 2 – Intervalo de referência para os marcadores em estudo.....	32
Tabela 3 – Tabela resumo dos casos com duas datas de análise para os diferentes parâmetros em estudo.	46

Abreviaturas ou Siglas

ALP – Fosfatase alcalina

ALT – Alanina aminotransferase

ANS – Ácido 8-anilinaftaleno-1-sulfônico

ApoAV – Apolipoproteína AV

ASO – Antiestreptolisina-O

AST – Aspartato aminotransferase

ATDs – Anticorpos antitiroideos

ATg – Anticorpos antitrioglobina

ATP – Adenosina trifosfato

ATPO – Anticorpo antiperoxidase

BSA – Albumina do soro bovino

CETP – Proteína de transferência dos ésteres do colesterol

CK – Creatina cinase

CLIA – Imuno-quimioluminescência

CT – Colesterol total

DIT – 3,5-diiodotirosina

EA – Éster de acridínio, do inglês, *acridinium ester*

EDTA – Ácido etilenodiaminotetracético

ELISA – Reação enzimática de competição

FITC – Isotiocianato de fluoresceína

FT3 – Triiodotironina livre

FT4 – Tiroxina livre

GC – Cromatografia gasosa

γ -GT – Gama glutamiltransferase

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HL – Lipase hepática

HMG-CoA redutase – 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência, do inglês *Hight Performance Liquid Chromatography*

IDL – Lipoproteína de densidade intermédia

ISE – Eléttodos seletivos de iões

LDH – Lactato desidrogenase

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LPL – Lipoproteína lipase

MIT-3 – Monoiodotirosina

PCR – Proteína C reativa

PMP – Partículas paramagnéticas

RAIU – Teste de captação do iodo radioativo

RF – Fator reumatóide

sdLDL – Fração pequena e densa da lipoproteína de baixa densidade, do inglês *Small dense low-density lipoprotein*

SREBP-2 – Elemento regulador do esteroI regulador de esteróis, do inglês, master regulator of sterol

T3 – Tri-iodotironina

T4 – Tiroxina

TBG – Albumina

Tg – Tiroglobulina

TREs – Elementos específicos de resposta à hormona da tiroide

TRH – Hormona libertadora de Tirotropina

TSH – Hormona Tiroestimulante ou Tirotropina

TTR – Transtirretina

VLDL – Lipoproteínas de baixa densidade

Unidades e Sistemas de Medida

% – Percentagem

g; mg; µg; ng – Grama; miligrama; micrograma; nanograma

L; dL, mL – Litro; decilitro; mililitro

°C – Graus Celsius

UI; mUI – Unidades internacionais; miliunidades, internacionais

Capítulo 1:

Objetivos

O objetivo deste estudo foi avaliar a incidência e a prevalência da disfunção tiroidea numa amostra populacional da região do Alentejo, no período de maio de 2021 a abril de 2023. Para o efeito procedeu-se à avaliação dos parâmetros da função tiroideia (TSH, FT3, FT4, entre outros) dos pacientes existentes na base de dados, do laboratório de Análises Clínicas SYNLAB – Alentejo, com vista à caracterização da incidência da disfunção tiroideia em função do género e da idade do utente, tendo também sido analisados os anticorpos antitiroglobulina (ATg) e antiperoxidase (ATPO) para avaliação de patologias autoimunes. Pretendeu-se também avaliar a influência da disfunção tiroideia na desregulação da glicémia e dos níveis séricos de lípidos e colesterol, tendo sido analisados os níveis séricos de glucose, hemoglobina glicada, colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-HDL e triglicéridos nos doentes com disfunção tiroideia, com vista a inferir sobre a influência desta patologia hormonal na diabetes e dislipidemia, frequentemente associada à obesidade e a patologias cardíacas.

Assim, este trabalho teve como principais objetivos específicos:

- Conhecer as patologias em estudo (disfunção tiroideia e dislipidemias e diabetes), as suas causas, sintomas e também a incidência destas na região do Alentejo;
- Ter conhecimento das técnicas utilizadas num laboratório de análises clínicas;
- Conhecer e aplicar as regras e normas gerais de controlo de qualidade e segurança que se aplicam nos laboratórios de análises clínicas;
- Ter conhecimento das amostras biológicas analisadas e os marcadores bioquímicos que permitem diagnosticar/monitorizar as patologias, mais especificamente a disfunção tiroideia e dislipidemias e diabetes;
- Compreender os processos bioquímicos que ocorrem na síntese de hormonas tiroideas e os métodos para a quantificação dos marcadores em estudo;
- Perceber como se utilizam os equipamentos laboratoriais, as técnicas e os seus mecanismos para quantificação/monitorização dos marcadores em estudo;
- Ter em atenção os cuidados de segurança a ter em conta num laboratório de análises clínicas;
- Interpretar os resultados obtidos para a população em estudo; e
- Executar e interpretar a análise dos resultados obtidos.

Capítulo 2:

Fundamento Teórico

2.1. Sistema Endócrino

O sistema endócrino é constituído por uma rede complexa de glândulas e órgãos encarregado por comunicar e regulamentar as funções do organismo para coordenar o crescimento, metabolismo e reprodução através de hormonas (Watamura, 2008). As células especializadas das glândulas, que constituem este sistema, sintetizam e libertam substâncias sinalizadoras que atuam em células alvo à distância, transportadas pelo sangue desde o local de libertação até ao local onde exercem a sua ação, as hormonas (Winter et al., 2015; Watamura, 2008). O metabolismo do corpo, o nível de energia, a reprodução, o crescimento, o desenvolvimento são uma série de controlos e/ou coordenações que o sistema endócrino rege, como também a resposta a lesões, o stress e humor (Watamura, 2008). Na Figura 1 representa-se o sistema endócrino, as glândulas e órgãos que o integram, como o hipotálamo, o corpo pineal, a hipófise ou glândula pituitária, a tiroide e paratiroide, timo, glândula adrenal, pâncreas, ovário e testículo (Winter et al., 2015; Watamura, 2008).

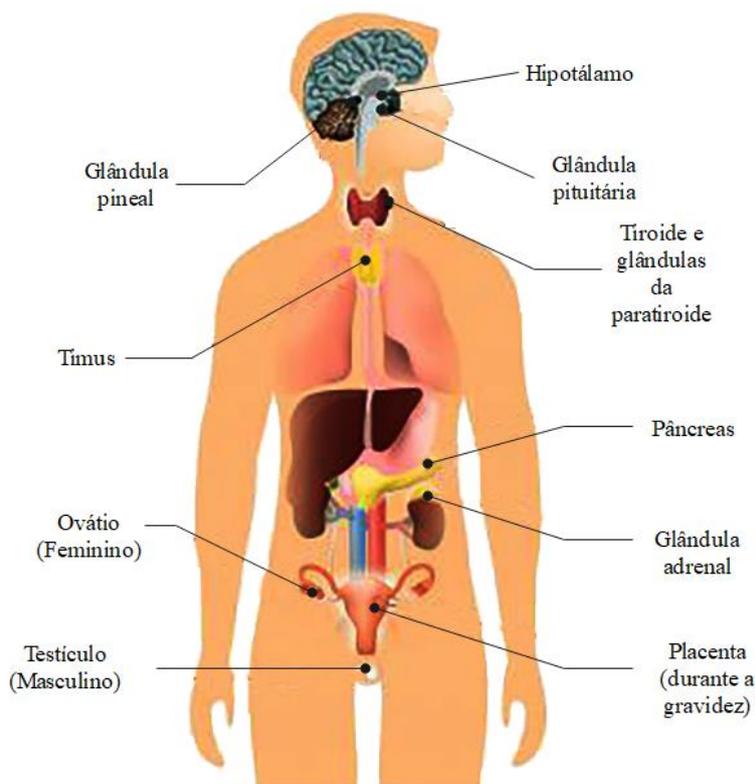


Figura 1 – Sistema endócrino: glândulas e órgãos que o integram. Adaptado de EPA (2023).

O sistema endócrino é composto por dez glândulas principais ao longo de todo o corpo, como o hipotálamo, glândula pituitária ou hipófise, a tiroide e paratiroide, a glândula adrenal (supra-renais), o pâncreas e as glândulas dos sistemas masculino e feminino. O hipotálamo e a glândula pituitária (hipófise) são responsáveis por controlar, a nível central, a secreção de hormonas das outras glândulas. A hipófise é controlada pelo hipotálamo e segrega hormonas que estimulam/regulam as outras. O mecanismo de regulação hormonal é efetuado por controlo por mecanismos de feedback e as alterações dos níveis hormonais estão associados a distúrbios endócrinos. As doenças endócrinas estão associadas à produção excessiva ou ao défice de libertação de hormonas, sendo frequentemente designadas pelos prefixos “hiper” e “hipo”, referentes à libertação de hormonas em excesso e em défice, respetivamente. Um problema na glândula primária pode ser a causa das patologias endócrinas, frequentemente designadas por primárias, mas também podem ser devidas a uma interação dos sinais hormonais entre hipotálamo-hipófise que está a fornecer um estímulo excessivo ou insuficiente, designando-se nesse caso de secundárias (Neal, 2016; Sorino et al, 2020; Guber et al., 2022).

2.2. Tiroide e Hormonas Tiroideias

A tiroide é uma glândula endócrina (Figura 2) que consiste num órgão de pequeno porte localizado na parte da frente do pescoço junto à traqueia, normalmente de tom vermelho-acastanhado ou rosa acinzentado, mas varia de acordo com a circulação sanguínea (Arthur et al., 1999). A glândula tiroide é regulada por via endócrina pela hipófise anterior e pelo hipotálamo. Esta encontra-se subdividida em lóbulos, os quais são constituídos por folículos separados por tecidos conjuntivos. Estes folículos contêm coloide, hormonas tiroideias, tiroglobulina (Tg) e outras glicoproteínas. É aqui que ocorre a iodação, exocitose e a fase inicial de secreção hormonal, pois os folículos são bons sintetizadores e armazenadores de hormonas tiroideia (Arthur et al., 1999; Nilsson & Fagman, 2017).

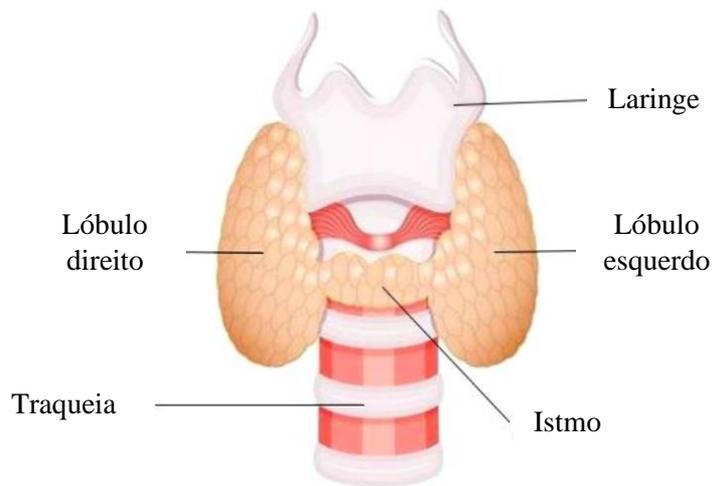


Figura 2 – Esquema representativo da tireoide. Adaptado de Oliveira (2017).

A hormona libertadora de tirotropina (TRH) é produzida no hipotálamo e tem como função a indução da libertação da hormona tiroestimulante ou tirotropina (TSH) ao nível da hipófise, a qual vai estimular a produção de hormonas tiroideias. As hormonas tiroxina (T4) e tri-iodotironina (T3) permitem a regulação do metabolismo e a síntese proteica, influenciando o crescimento e desenvolvimento do ser humano tendo um papel fundamental no controlo de peso, gasto energético, aparelho digestivo, desenvolvimento e funcionamento do cérebro e coração (Guimarães & Castro, 2008).

As hormonas T4 e T3 são sintetizadas na glândula da tireoide por iodinação e acoplamento de duas moléculas de tirosina ligadas a uma proteína complexa (tiroglobulina) (Malik & Hodgson, 2002; Gaw et al., 2013; Silva, 2013).

A tiroxina (T4) tem quatro átomos de iodo enquanto a tri-iodotironina (T3) tem apenas três (Figura 3), sendo que, cerca de 20% da sua origem ocorre na síntese e na secreção direta da tireoide e, aproximadamente, 80% na desiodação periférica de T4 em T3. Apesar dos níveis sérios de T3 serem geralmente baixos comparativamente com a T4, alguns estudos indicam que esta tem uma maior potência fisiológica que T4 (Malik & Hodgson, 2002; Gaw et al., 2013; Silva, 2013).

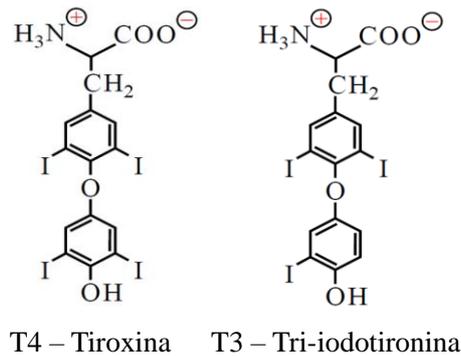


Figura 3 – Estruturas moleculares das hormonas Tiroxina (T4) e Tri-iodotironina (T3).

Como resposta à hormona hipofisária (TSH), as hormonas da tiroide são libertadas e transportadas para os tecidos-alvo onde a T4 é parcialmente transformada em T3. A TRH, produzida por parte do hipotálamo, aumenta devido a estímulos como a exposição ao frio ou ao stress, já a produção de TRH é diminuída pelo jejum prolongado. A produção de TSH é estimulada pela TRH, sendo a TSH estimuladora da produção de T3 e T4, através de hiperplasia e hipertrofia das células da tiroide. Logo, existe uma relação entre a TRH e a TSH e consequentemente com a produção das hormonas da tiroide, assim quando a libertação de TRH diminui, a secreção de TSH também diminui e consequentemente diminuem as hormonas T3 e T4, como se mostra na Figura 4 (Malik & Hodgson, 2002; Silva, 2013).

O feedback é o mecanismo que regula a ação das duas hormonas, onde a regulação da tiroide é realizada pelo seu produto final e o organismo utiliza este mecanismo para ajustar a concentração de hormonas tiroideias presentes em cada momento (Figura 4). Assim, com a relação existente entre as hormonas sugere-se que o mecanismo de feedback negativo, a TSH, controla todas as glândulas (Malik & Hodgson, 2002; Silva, 2013). De facto, as hormonas da tiroide, T3 e T4, têm um efeito inibitório sobre as secreções de TRH pelo hipotálamo e de TSH pela adeno-hipófise, quando presentes em excesso na corrente sanguínea (Malik & Hodgson, 2002; Silva, 2013). As hormonas restantes que são produzidas pela tiroide e que se encontram de forma livre na corrente sanguínea não se ligam às proteínas de transporte assim sendo são moléculas metabolicamente ativas, denominadas de tri-iodotironina livre (FT3) e tiroxina livre (FT4) (Malik & Hodgson, 2002).

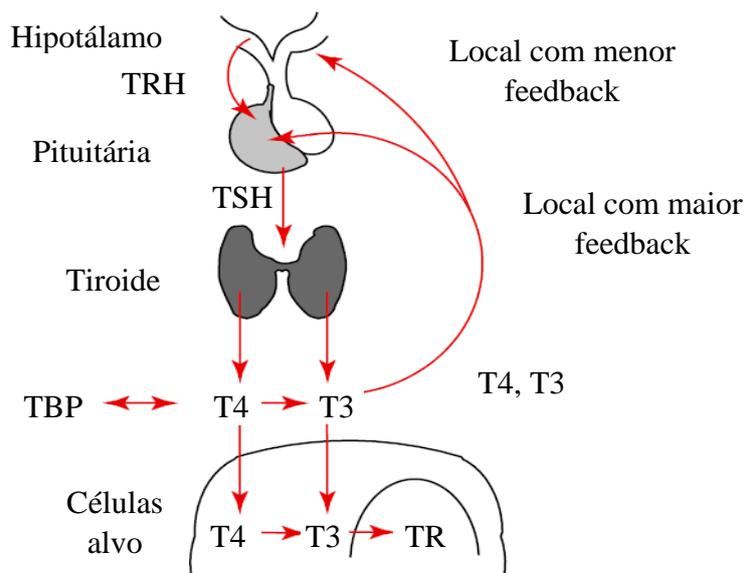


Figura 4 – Regulação da secreção das hormonas Tiroxina (T4) e Tri-iodotironina (T3). Adaptado de Winter et al. (2015).

2.2.1. Síntese das Hormonas Tiroideias

O início da síntese das hormonas tiroideias dá-se no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi das células epiteliais cuboides. O primeiro passo é quando o coloide é originado através da ligação da tiroglobulina (Tg) sintetizada com o iodo (Winter et al., 2015). Depois de entrar no organismo através da alimentação, o iodo é absorvido para a corrente sanguínea a nível do duodeno e, após a absorção é captado para o interior das células foliculares da Tg através da oxidação por ação da enzima tiroperoxidase e do peróxido de hidrogénio são passadas imediatamente para a membrana apical. Assim, um átomo de iodo forma 3 – monoiodotirosina (MIT) quando se liga a resíduos da tiroglobulina, no carbono 3, enquanto outro átomo de iodo se liga no carbono 5, formando a 3,5-diidotirosina (DIT) (Winter et al., 2015). Estas, MIT e DIT, interagem entre si e dão origem assim às hormonas tiroideias, T3 e T4, que ficam armazenadas no interior da tiroglobulina. As hormonas tiroideias passam através de endocitose para as células foliculares, conforme seja necessário. Por último, a tiroglobulina funde-se com os lisossomas formando endossomas, libertando as hormonas tiroideias para o exterior do folículo, sendo que as hormonas FT3 e FT4 (livres) vão para a corrente sanguínea (Winter et al., 2015).

As disfunções associadas à tiroide podem levar à produção excessiva de hormonas tiroideias, designada por hipertiroidismo ou, pelo contrário, ao défice de produção de

hormonas tiroideas, designado por hipotireoidismo, podendo ainda haver, em ambas as patologias, desenvolvimento de nódulos da tiroide (Beynon & Pinneri, 2016). Estudos estatísticos evidenciam que na população geral, o hipertireoidismo tem menor incidência, cerca de 2,2 %, quando comparado com o hipotireoidismo (Rizos et al., 2011).

Para determinar a patologia é necessário a quantificação dos biomarcadores e monitorização da disfunção tiroidea que incluem os níveis séricos de TSH (produzida pela adenohipofise), as hormonas da tiroide T4 e T3 e as frações livres das hormonas tiroideas FT4 e FT3. A T3 e a T4 são as principais hormonas secretadas pela tiroide, sendo libertadas na corrente sanguínea sob a ação da TSH, estas são quantificadas no soro ou no plasma com anticoagulante (EDTA ou heparina) através de imunoensaios e métodos radioimunológicos como isótopos. Através deste processo, geralmente realizada de forma competitiva utilizando anticorpos policlonais de alta afinidade, que se quantificam a frações livres e as totais de T3 e T4 (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019).

A quantificação de T4 e T3 total, é necessária uma dissociação entre a hormona e as proteínas do soro albumina (TBG) e transtiretina, (TTR). Alguns dos agentes mais utilizados para que ocorra esta dissociação são o ácido 8-anilinoftaleno-1-sulfónico (ANS), ião salicilato, timerosal e fenitoína. Assim, para a monitorização, é mais aconselhável quantificar as frações livres porque a quantificação das totais fornece informações limitadas (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019).

A quantificação destas hormonas é muito importante porque permite a posterior realização de um quadro clínico que facilita o diagnóstico de hipertireoidismo e hipotireoidismo ou outras patologias associadas à disfunção tiroidea, mas os exames físicos e ecografia ou noutros casos também as citologias, são exames complementares que também são indispensáveis para o seu diagnóstico. Por fim, estes valores quantificados são comparados com os valores de referência (Bensor et al., 2012; Gottwald-Hostalek & Schulte 2021; Guber et al., 2022). Na Figura 5 é possível observar o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, as hormonas e a síntese de hormonas da tiroide, podendo esta pode ser dividida por seis etapas tais como (1) transporte ativo de iodeto para dentro da célula, (2) iodação dos resíduos de tirosilo na Tg, (3) acoplamento e moléculas de iodotirosina na Tg para formar T4 e T3, (4) proteólise da Tg com libertação de iodotirosina livre, T4 e T3, e secreção de iodotirosina na circulação, (5) desiodação das iodotirosinas na tiroide e reutilização do iodeto libertado e (6) desiodação de T4 em T3 (Guber et al., 2022).

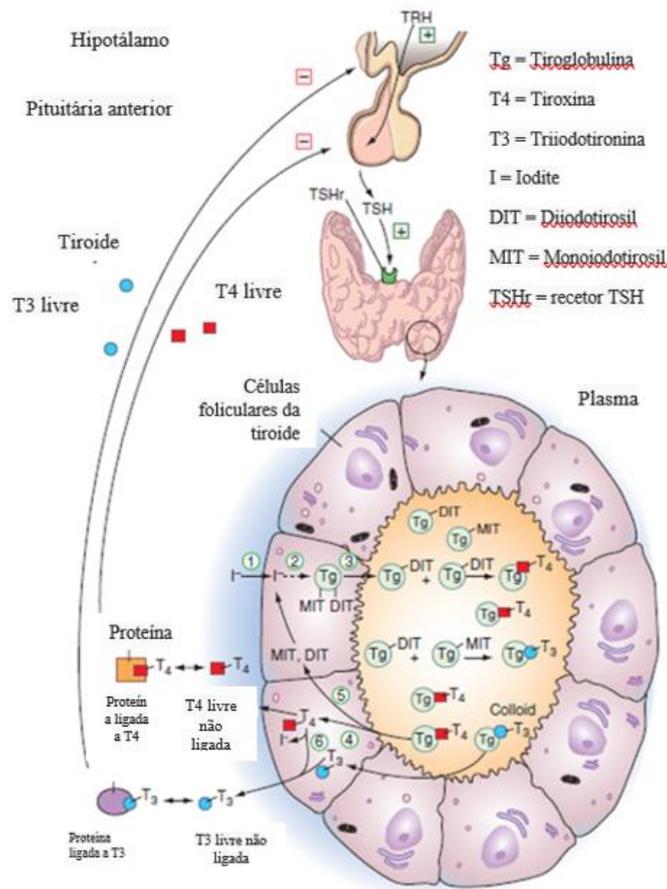


Figura 5 – Eixo hipotálamo-hipófise-tiroide e síntese de hormônios da tiroide. Adaptado de Guber et al., 2022.

2.3. Disfunção Tiroideia

A disfunção tiroideia é uma das principais patologias endócrinas que representa cerca de 30% a 40% dos doentes, com grande impacto nos lípidos e tem interferência com o metabolismo das lipoproteínas e também nos fatores de risco de doenças cardiovasculares (Rizos et al., 2011; Madariaga et al., 2014). Associada a esta disfunção estão anomalias a nível da glândula da tiroide ou também da hipófise, alterando o seu funcionamento desencadeando-se várias patologias sendo o hipotireoidismo e o hipertireoidismo as mais comuns. Outras das patologias associadas à tiroide estão relacionadas com a autoimunidade da tiroide, como acontece na Doença de Graves e na Tiroide de Hashimoto (Winter et al., 2015).

2.3.1. Etiologia

A disfunção tiroideia está frequentemente associada a mecanismos bioquímicos que levam à diminuição ou ao aumento da síntese de hormonas tiroideias, T3 e T4. A ingestão do iodeto é um dos componentes mais importantes das hormonas da tiroide. Este entra nas células dos folículos de modo a transformar-se em T3 e T4, atravessando uma série de etapas metabólica, através da estimulação da TSH (Winter et al., 2015; Guber et al., 2022). O transporte de iodeto para a glândula da tiroide é influenciado pelos seus níveis séricos, onde a deficiência deste aumenta a captação e o excesso de iodeto inibindo-o. Um aumento na secreção de TSH aumenta a captação de iodeto na célula folicular. O iodeto ajuda na produção das hormonas T3 e T4 o que vai influenciar a produção da hormona TSH (Winter et al., 2015; Guber et al., 2022).

Quando existe um nível baixo de T3 e T4 no sangue a glândula pituitária secreta mais TSH para induzir uma resposta na glândula da tiroide para esta produzir mais hormonas da tiroide, quando os níveis de T3 e T4 estão altos acontece o contrário e existe a diminuição da produção de hormonas da tiroide (Winter et al., 2015; Guber et al., 2022).

Relativamente às patologias autoimunes da tiroide, na Doença de Graves desenvolve-se um anticorpo ATg que se liga às células da tiroide e atua como estimulador das hormonas da tiroide, fazendo com que este se produza em maior quantidade. Neste caso estão associados valores elevados de T3 e T4, valores baixos de TSH e em toda a tiroide um aumento da concentração de radioiodo. Nesta patologia o iodo também é importante devido ao agravamento da patologia caso haja excesso de iodo ingerido, sendo esta uma patologia suscetível. Quanto à Tiroide de Hashimoto, há o aparecimento do anticorpo ATPO levando à diminuição da produção das hormonas T4 e T3 devido à inflamação que as lesões dos estes anticorpos causam nas células. Nesta doença autoimune também está associada a ingestão excessiva de iodeto pois este é prejudicial para esta doença (Ralli et al., 2020; Pokhrel & Bhusal, 2022).

2.3.2. Epidemiologia

As patologias da tiroide são muito comuns e, através de alguns estudos, sabe-se que a nível mundial a prevalência de hipotireoidismo é de 3 a 12% e no hipertireoidismo de 1 a 6% podendo-se ainda afirmar que 5% da população não é diagnosticada. Em Portugal já afeta mais de um milhão de pessoas e mais de 300 milhões de pessoas no mundo. De

acordo com diversos estudos podemos afirmar que as patologias da tiroide estão mais presentes em mulheres, principalmente as que apresentam uma idade avançada (Vanderpump, 2011; Kim & Park, 2014; Freitas et al., 2019). A prevalência destas patologias está relacionada com a quantidade de iodo e onde este se encontra. Países como Madagáscar, Camboja, Líbano, Noruega, Haiti, Alemanha, Finlândia, Coreia e Moçambique, entre outros são países com uma alimentação com déficit de iodo, por isso a prevalência de hipertiroidismo é maior. A prevalência de hipotiroidismo é maior onde os níveis de iodo são elevados, por exemplo em países como a Colômbia, Nepal, Camarões, Guiné, entre outros (Vanderpump, 2011; Kim & Park, 2014; Freitas et al., 2019).

2.3.3. Diagnóstico

O processo de diagnóstico/prognóstico das doenças da tiroide inicia-se, principalmente, por uma avaliação da história clínica, pelos sintomas descritos pelo paciente em causa e por uma observação do mesmo. No entanto, para um diagnóstico final, e também para a monitorização do tratamento, é necessário a realização de um conjunto de exames, nomeadamente, análises sanguíneas, de modo a quantificar a presença das hormonas da tiroide, e ecografia, para compreender as dimensões e características da glândula. A combinação de todas as informações adquiridas leva ao diagnóstico da patologia em questão (Winter et al., 2015). Na Figura 6 é apresentado um esquema sugestivo de classificação da patologia de acordo com as análises obtidas, podendo observar perturbações da tiroide através do diagnóstico. São maioritariamente classificados como hipotiroideus, hipertiroideus e eutiroideus (Winter et al., 2015).

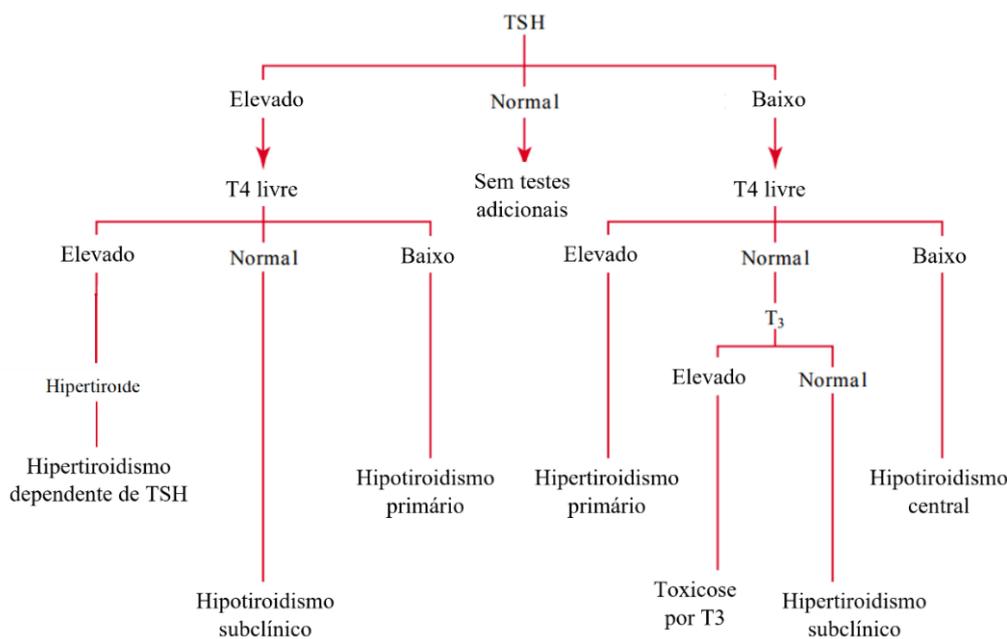


Figura 6 – Esquema representativo da doença da tiroide. Adaptado de Winter et al., 2015.

Existem métodos específicos para quantificar os biomarcadores necessários no diagnóstico e monitorização desta patologia. A hormona estimulante da tiroide (TSH), é um biomarcador muito utilizado para avaliar a causa da disfunção tiroideia e pode ser quantificado tanto no soro como no plasma (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019). Quanto aos métodos para a sua quantificação são, na sua maioria, imunoensaios do tipo sanduíche que podem envolver enzimas, substratos fluorométricos ou quimiluminescentes. Estes ensaios utilizam dois anticorpos, um anticorpo de captura e outro de sinalização, e, as suas diferenças envolvem o método utilizado para separar as frações ligadas e livres antes da aplicação do anticorpo de sinalização. Estes imunoensaios são os mais utilizados pelos laboratórios uma vez que apresentam limites de deteção baixos e um tempo de resposta rápida (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019).

Em seguida está a tiroxina (T4) total, a principal hormona secretada na tiroide e é libertada na corrente sanguínea sob a ação da TSH. Este biomarcador é quantificado, no soro ou no plasma EDTA sódico ou heparina, através de imunoensaios e métodos instrumentais de análise. Esta hormona pode ser armazenada à temperatura ambiente até 7 dias ou congelada até 30 dias. A quantificação através de imunoensaios é, geralmente, realizada de forma competitiva utilizando anticorpos policlonais de alta afinidade. Estes imunoensaios quantificam tanto a T4 livre como T4 ligada a proteínas e, por isso, para uma quantificação exata da T4 total é necessário haver uma dissociação entre a hormona

e as proteínas do soro TBG e TTR. Alguns dos agentes mais utilizados para que ocorra esta dissociação são o ácido 8-anilinoftaleno-1-sulfônico (ANS), salicilato, timerosal e fenitoína. Relativamente aos métodos de quantificação baseados em instrumentos, estes incluem a cromatografia gasosa (GC), cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC) e espectrometria de massa. Apesar de tudo, a quantificação da T4 total fornece informações limitadas e, por isso, para monitorização é preferível quantificar a T4 livre (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019).

Por fim, existe a tri-iodotironina (T3), a principal hormona ativa da tiroide que, em semelhança com a T4 está na sua maioria ligada à proteína. A dissociação que tem de ocorrer para que haja uma quantificação é realizada devida à presença de agentes de bloqueio tais como o ANS. Esta hormona pode ser quantificada tanto no soro como no plasma com EDTA ou heparina e o seu armazenamento é feito entre 2 a 8°C após 24 h da colheita ou congelamento até 30 dias (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019). Os métodos para a quantificação deste biomarcador são imunoensaios tanto radioimunológicos como não isotópicos. Em relação aos imunoensaios radioimunológicos estes utilizam um marcador que incorpora anticorpos ligados a uma fase sólida. Enquanto isso, os imunoensaios não isotópicos para quantificação da T3 são semelhantes aos de quantificação da T4 total. Muitos deles utilizam enzimas conjugados com anticorpos T3, onde a atividade enzimática é determinada utilizando substratos fotométricos sensíveis, fluorescentes ou quimiluminescentes (Winter et al., 2015; Freitas et al., 2019).

2.3.4. Hipotiroidismo

O hipotiroidismo é uma patologia que resulta do défice de hormonas da tiroide e a nível mundial tem uma prevalência de 3 a 12% (Ralli et al., 2020; Pokhrel & Bhusal, 2022). Este, consoante a região de origem das lesões que determinam o défice de produção de hormonas tiroideas, pode ser designado por hipotiroidismo primário, secundário ou terciário, onde o hipotiroidismo primário se deve a uma lesão da glândula da tiroide, o hipotiroidismo secundário é causado por uma lesão hipofisária e o hipotiroidismo terciário é causado por uma lesão hipotalâmica, que determina uma baixa produção de TSH e de hormonas tiroideas. Os sintomas principais do hipotiroidismo são a rouquidão, sensibilidade ao frio, pele seca, constipação, batimentos cardíacos lentos ou irregulares e também fraqueza muscular (Chaker et al., 2017).

A Tireoide de Hashimoto normalmente é caracterizada pelo bócio e o hipotireoidismo, sendo observada por uma produção de anticorpos antiperoxidase (ATPO) que causam lesão nas células da tireoide, com inflamação da glândula, resultando numa situação de hipertireoidismo leve que evolui rapidamente para hipotireoidismo, com déficit de produção de T3 e T4. Cerca de 90% dos casos desta patologia estão associados ao cansaço excessivo, queda de cabelo, quebras nas unhas e falhas de memória são sintomas associados a esta patologia (Ralli et al., 2020; Pokhrel & Bhusal, 2022).

2.3.4.1. Quadro Clínico

Para um quadro clínico ser feito têm de ser realizados uma série de ensaios que permitem o diagnóstico de hipotireoidismo, neste caso. Um dos ensaios necessários para este diagnóstico são as análises ao sangue onde se vão detetar e quantificar os níveis de hormonas da tireoide no sangue. A hormona TSH é um dos marcadores pois podem estar baixos em casos de hipotireoidismo. Outras hormonas que podem ser detetadas e quantificadas são as totais, T3 e T4 e posteriormente exames complementares também são importantes para o seu diagnóstico, como exames físicos e ecografia ou noutros casos também as citologias (Bensenor et al., 2012; Winter et al., 2015; Gottwald-Hostalek & Schulte, 2021; Guber et al., 2022).

Através da literatura podemos ter acesso a valores de referência para os marcadores de diagnóstico das patologias da tireoide, TSH e T4. O excesso da hormona T4 causa inibição da secreção de TSH e o déficit de T4 causa o aumento de TSH, com isto, no hipotireoidismo primário a T4 está presente no sangue em níveis baixos e assim a TSH torna-se elevada. No hipotireoidismo secundário temos um valor de TSH baixo o que se deve à pouca quantidade de T4 (Bensenor et al., 2012; Winter et al., 2015; Gottwald-Hostalek & Schulte, 2021; Guber et al., 2022).

Para a doença de Graves e Tireoide de Hashimoto os marcadores são os mesmos das outras patologias, como as hormonas TSH e T4, mas também anticorpos peroxidase e antioglobulina são utilizados como marcadores. Em específico, na tireoide de Hashimoto as concentrações de TSH e T4 são normais e as concentrações dos anticorpos peroxidase tiroidiana (ATPO) são elevadas, também presente, mas em menor quantidade está presente o anticorpo anti-tiroglobulina (ATg) (Ralli et al., 2020).

Como foi referido anteriormente, existem valores de referência para diagnóstico de patologias na literatura que podemos consultar. Assim, para TSH, em pessoas não idosas,

os valores de referência sem qualquer tipo de patologia da tiroide são de 0,45-4,12 mUI/L. Para pessoas idosas, idade compreendida entre os 70 e 79 anos são de TSH inferior a 0,4 mUI/L ou superior a 4,5 mUI/L, ou seja, estes valores são ligeiramente superiores às da restante população. Relativamente aos níveis de referência de T4, estes variam consoante o género e a idade. Para T4 livre os valores estão compreendidos entre 0,9 a 1,8 ng/dL, quanto à T4 total os níveis são de 4,5 a 12,6 µg/dL (Freitas et al., 2019).

2.3.4.2. Fatores de Risco

Quando o assunto é saúde, qualquer acontecimento que aumente a probabilidade de ocorrer uma doença ou outra patologia é designado de fator de risco (Kim & Park, 2014). O nível basal de TSH, o género, a idade, a alimentação, o tabagismo, a temperatura ambiental, a etnia e a presença de anticorpos tiroidianos são condições que afetam e influenciam as patologias da tiroide e por isto o tratamento deve ter em conta os diferentes fatores de risco, dependendo também da área onde vivem devido ao nível de iodo das diferentes áreas geográficas. A localização geográfica onde o iodo existe em excesso relaciona-se com hipotireoidismo (Kim & Park, 2014).

O diagnóstico das patologias da tiroide é muito importante a partir de uma idade avançada porque estas pessoas apresentam um grande risco de outras patologias, como arritmia cardíaca, a probabilidade de morte por cardiovascular ser superior e também osteoporose (Kim & Park, 2014). Alguns estudos mostraram isso mesmo, que os níveis de TSH anormais aumentam o risco de patologias cardiovasculares. E através dos estudos podemos concluir que esta patologia tem mais prevalência no género feminino do que no género masculino e em pessoas com idade a partir dos 50 anos (Kim & Park, 2014).

2.3.4.3. Tratamento e Monitorização

O tratamento do hipotireoidismo traduz-se na recolocação das hormonas tiroideias que estão em défice para a melhora da sintomatologia e da prevenção dos resultados adversos que esta patologia possa ter. O medicamento normalmente utilizado para o tratamento do hipotireoidismo é a levotiroxina, utilizada para reposição das hormonas tiroideias mais propriamente a T4 (Hueston, 2001; Duntas & Yen, 2019). Este medicamento deve ser tomado inicialmente em pacientes com uma idade mais avançada com problemas a nível cardiovascular, com uma dosagem baixa e ir subindo gradualmente consoante a necessidade de cada paciente. A administração pode ser feita uma vez ao dia, mas também

sugerem que é eficaz a dosagem semanal. O alvo do medicamento é manter o nível de TSH dentro dos valores ditos normais para cada idade, sendo este muito eficaz pois atua na maior parte dos sintomas (Hueston, 2001; Duntas & Yen, 2019).

A monitorização do hipotireoidismo vem da obrigação que o tratamento exige e deve ser feita através do doseamento plasmático de TSH e/ou de T4 livre, em casos específicos. Existem algumas substâncias ou fatores que podem afetar os resultados das análises para diagnóstico ou monitorização da patologia. A existência destes fatores pode levar a uma má interpretação dos resultados e um consequente diagnóstico incorreto (Guber et al., 2022). Entre estas substâncias estão:

- Os estrogénios que induzem um aumento dos níveis de TBG e, consequentemente, de T4 e T3 total. Apesar de tudo, os estrogénios não têm qualquer efeito na TSH, nem na T4 e T3 livre;
- Os glicocorticoides que, em grande quantidade, podem suprimir a TSH e reduzir a conversão de T4 a T3;
- A dopamina que, uma vez que suprime a TSH e pode atenuar ao aumento de TSH em pacientes hospitalizados com hipotireoidismo primários, serve como forma de tratamento;
- O propranolol que é um medicamento utilizado no tratamento da tireotoxicose, visto que interrompe a conversão de T4 a T3;
- O iodo que apresenta efeitos complexos na função tiroideia podendo causar hipertireoidismo ou hipotireoidismo, mas em doses farmacológicas, inibe a libertação de T3 e T4 em pouco tempo podendo ser utilizado como tratamento de emergência da tireotoxicose e para pacientes com hipertireoidismo que tenham sido submetidos a cirurgia;
- O lítio que inibe a síntese e a libertação da TSH podendo causar hipotireoidismo.

Assim, para um tratamento correto do paciente é necessário ter em conta os valores das análises realizadas precocemente. Quando a produção de TSH está baixa é necessário um tratamento que tenha por base a reposição da hormona T4. Para que os efeitos sejam os desejados é necessário a toma diária do medicamento de manhã, em jejum, 30 minutos antes do pequeno-almoço e a sua dose irá depender da gravidade da patologia (hipotireoidismo). Normalmente, o tratamento para o hipotireoidismo é realizado durante toda a vida do paciente.

2.3.5. Hipertiroidismo

O hipertiroidismo é uma síndrome clínica resultante de um excesso de hormonas tiroideias, podendo ser classificado por hipertiroidismo primário, doença primária da glândula da tiroide, hipertiroidismo secundário resultante de hipersecreção da hormona hipofisária, frequentemente associada a tumores da hipófise (De Leo et al., 2016; Guber et al., 2022). Os sintomas associados a hipertiroidismo são a intolerância a alimentos, fraqueza, instabilidade emocional e tremores, adenomas tóxicos, carcinomas pituitários produtores de TSH e carcinomas da tiroide, mas também a perda de peso, devido ao metabolismo do corpo, batimentos cardíacos rápidos ou irregulares (De Leo et al., 2016; Chaker et al., 2017). Esta patologia é mais frequente em mulheres e pode estar relacionado à hipocolesterolemia adquirida ou à melhoria inexplicável do perfil lipídico e tem uma prevalência de 1 a 6% a nível mundial, sabendo que 5% da população não é diagnosticada.

A Doença de Graves é uma situação clínica de hipertireoidismo em que tiroide produz hormonas tiroideas em excesso. Nesta patologia há produção de anticorpos tiroglobulina (ATg) designando-se uma doença multifatorial causada por uma interação complexa entre fatores ambientais e genéticos que conduz à extinção da tolerância imunológica dos anticorpos tiroideos. Os principais sintomas desta patologia são o aumento de apetite, nervosismo, perda de peso e palpitações cardíacas, sendo muito mais frequente em mulheres do que em homens e é observada em qualquer idade, mas tem uma maior incidência em idades entre os 50 e os 60 anos. Cerca de 60 a 80% dos casos são desta patologia (Melo, 2006; Quéirat et al., 2015; De Leo et al., 2016).

2.3.5.1. Quadro Clínico

O diagnóstico de hipertiroidismo é feito através de uma série de ensaios designadamente análises ao sangue onde se detetam e quantificam níveis hormonais específicos da tiroide. Mais uma vez a hormona principal é a TSH uma vez que nesta patologia pode apresentar valores altos, mas também as hormonas totais T3 e T4 são quantificadas e consoante o resultado são complementadas com exames físicos e ecografias (Bensenor et al., 2012; Winter et al., 2015; Gottwald-Hostalek & Schulte, 2021; Guber et al., 2022).

Os níveis de TSH no sangue são baixos por consequência da elevada quantidade de T4, designando-se hipertiroidismo primário. Também existe outra patologia associada,

quando a TSH é secretada em excesso e a T4 também está aumentada, isto deve-se a uma lesão primária na glândula pituitária, designada de hipertiroidismo secundário. Existem valores de referência para diagnóstico de patologias na literatura que podemos consultar, assim em pessoas não idosas, para TSH, os valores de referência são de 0,45-4,12 mUI/L, para pessoas que não tenham qualquer tipo de patologia da tiroide. Para pessoas com idade entre os 70 e 79 anos são de TSH inferior a 0,4 mUI/L ou superior a 4,5 mUI/L, sendo estes valores ligeiramente superiores às da restante população. Os valores de referência de T4 variam consoante o género e a idade, sendo que para T4 livre os valores estão compreendidos entre 0,9 a 1,8 ng/dL, quanto à T4 total os níveis são de 4,5 a 12,6 µg/dL (Freitas et al., 2019).

2.3.5.2. Fatores de Risco

Tal como o hipotiroidismo, o hipertiroidismo tem fatores de risco associados tais como casos que tenham já histórico de família desta doença, em particular a Doença de Graves. A ocorrência de doenças crónicas, mais especificamente anemia perniciosa e insuficiência adrenal primária (Braunstein, 2022; Cleveland Clinic; 2021).

A medicação que cada paciente com esta patologia também está sujeito a fatores de risco associados, como efeitos colaterais que podem ocorrer em qualquer idade. O dano hepático e a agranulocitose são dois deles, mas com frequência rara. Quanto à medicação por radiação existe sempre o risco de cancro, mas no tratamento com iodo radioativo ainda não há nenhum caso conhecido. Um dos sintomas associados é a perda de sensação na boa, mas não é preocupante porque dura apenas alguns meses (Braunstein, 2022; Cleveland Clinic; 2021).

2.3.5.3. Tratamento e Monitorização

Relativamente ao tratamento do hipertiroidismo, à semelhança do hipotiroidismo, varia de acordo com a gravidade da doença e a sua causa. No princípio, são utilizados medicamentos que bloqueiam a produção das hormonas da tiroide e controlam os sintomas, chamados de anti-tiroideos (ATDs). Quando este tratamento não é o suficiente, o paciente pode ser submetido ao uso de iodo radioativo, de modo a destruir a parte hiperativa da glândula, ou a cirurgia, para retirar parcialmente ou totalmente a tiroide. Já o tratamento da doença de Graves depende das regiões geográficas devido à presença ou ao défice do iodo dessas regiões (De Leo et al., 2016).

Os medicamentos ATDs são ativados para atuar na tiroide utilizados para inibir a oxidação do iodeto, a peroxidase tiroidiana e o acoplamento das iodotirosinas que sintetizam T4 e T3 nos tecidos periféricos (De Leo et al., 2016). O iodo radioativo é um medicamento administrado oralmente que é absorvido pelas células hiperativas da tiroide. Estas células são danificadas e por consequência há diminuição da tiroide e assim os níveis hormonais da tiroide diminuem também, a longo prazo estabilizam a tiroide o que cura o hipertiroidismo. É importante a toma deste medicamento para o resto da vida dos pacientes com esta patologia porque assim os níveis hormonais estão dentro dos parâmetros normais. A radiação que é cedida a cada paciente depende da quantidade que é utilizada para o teste de captação do iodo radioativo (RAIU). O tratamento com iodo radioativo é seguro e também económico e é utilizado por ser muito eficaz no tratamento para a doença de Graves, adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico (De Leo et al., 2016).

2.4. Pâncreas e Insuficiência Pancreática

O pâncreas é uma glândula endócrina que afeta todo o corpo, com células produtoras de insulina e de glucagina, com importantes funções na regulação dos níveis de glicémia, mas também tem um papel muito importante como glândula exócrina, produtora de enzimas digestivas, através da libertação de peptidases, lipases, nucleases e amílases (Guimarães & Castro, 2008; Rizos et al., 2011; Karpińska & Czuderna, 2022). Quando este órgão é incapaz de biossintetizar e/ou segregar, em quantidades suficientes, as enzimas digestivas que são utilizadas para digerir e absorver dos intestinos as partes dos alimentos, a isto chama-se insuficiência pancreática. Normalmente as lesões no pâncreas levam à insuficiente pancreática que se manifesta através da desnutrição, da má absorção de lípidos, da perda de peso ou da carência de vitaminas (Karpińska & Czuderna, 2022).

A má absorção de lípidos leva à desregulação do teor de lípidos no plasma sanguíneo, designadamente de colesterol total, lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C) e a lipoproteína de alta densidade (HDL-C), bem como os níveis de triglicéridos é designada por dislipidemias. Muitos fatores influenciam estas patologias negativamente, como o sedentarismo, a má nutrição e/ou obesidade, o tabagismo, mas também o distúrbio alimentares podem ser considerados (Pappan & Rehman, 2023).

No caso do pâncreas endócrino, regula os níveis sanguíneos de glucose através da hormona hipoglicemiante, insulina e da hormona hiperglicemiante glucagina. A insulina, com vista á diminuição dos níveis de glucose do sangue ativa a glicólise, a

glicogenogênese, bem como a síntese de ácidos gordos e de outros lípidos e inibe a lipólise e a neoglucogênese. A glucagonina, é geralmente ativada quando os níveis séricos de glucose são baixos e tem o efeito antagônico da insulina, com vista à libertação de glucose no plasma sanguíneo (Karpińska & Czauderna, 2022).

A diabetes é um distúrbio do metabolismo, isto é, o modo como o corpo utiliza os alimentos que digere. Esta transforma-se em glucose e é a maior e mais importante fonte de alimento para o corpo. Esta patologia ocorre quando o corpo acumula glucose no sangue devido à má produção de insulina pela parte do pâncreas. A função da insulina é empurrar a glucose da corrente sanguínea e nos pacientes com diabetes o pâncreas não produz insulina suficiente e a glucose acumula-se no sangue (Sapra & Bhandari, 2023).

Em relação à regulação da glucose através das hormonas tiroideias, no hipertiroidismo o metabolismo fica acelerado devido ao aumento da produção das hormonas T3 e T4, assim existe a possibilidade de ocorrer perda de peso e aumento dos níveis de glucose plasmática. No hipotiroidismo os níveis de glucose no sangue diminuem devido à diminuição do metabolismo (Guimarães & Castro, 2008; Rizos et al., 2011).

2.5. Relação entre a Disfunção Tiroideia e Dislipidemias

O mecanismo das lipoproteínas e uma gama de fatores de risco de doenças cardiovasculares são afetados pela função da tiroide pois esta regula uma série de parâmetros do metabolismo, tendo assim influência no risco global da doença. A disfunção tiroideia altera tanto a composição como o transporte das lipoproteínas e isto correlaciona-se com as possíveis alterações dos níveis de FT4 (Duntas, 2002).

Em relação à regulação do colesterol a partir das hormonas da tiroide, o hipertiroidismo pode estar associado a um metabolismo lipídico com alterações, especificamente uma elevada degradação e excreção que leva a uma diminuição do colesterol. O hipotiroidismo está relacionado com o aumento do colesterol por consequência da baixa atividade dos recetores LDL (Guimarães & Castro, 2008; Rizos et al., 2011). A disfunção tiroideia tem um grande impacto sobre o metabolismo lipídico, bem como uma série de outros riscos cardiovasculares e diversas patologias relacionadas com o hipotiroidismo e o hipertiroidismo (Guimarães & Castro, 2008; Rizos et al., 2011). Por este impacto ser grande a relação da disfunção tiroideia com outras patologias associadas à disfunção pancreática é importante porque esta tem efeito no perfil lipídico e no metabolismo geral dos hidratos de carbono, ou seja, as hormonas da tiroide podem

ter influência na regulação do colesterol e da glicose. Por isso, a avaliação entre a relação das disfunções da tiroide com o colesterol e diabetes é um fator a considerar importante (Guimarães & Castro, 2008; Rizos et al., 2011).

Apesar da atividade da 3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A redutase (HMG-CoA) reduza com a diminuição da função da tiroide, os níveis de colesterol-LDL alteram-se nos pacientes que tenham hipotiroidismo primário. Ainda assim, no hipotiroidismo há uma redução da atividade da lipoproteína lipase (LPL) tendo existido uma diminuição da depuração das lipoproteínas ricas em triglicéridos, resultando no aumento dos níveis de lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e consequência quilomicra em jejum em doentes com hipotiroidismo (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017).

Os recetores de LDL são regulados, no sentido positivo, pela T3 que controla a ativação do gene deste recetor feita por ligação direta do T3 a TREs (elementos específicos de resposta à hormona da tiroide). A hormona T3 não só controla o regulador da expressão do gene recetor LDL, proteína – 2 de ligação ao elemento regulador do esteroide regulador de esteróis – 2 (SREBP-2), como está relacionado com a proteção do LDL contra a oxidação (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017). As hormonas tiroideias também podem ter influência no metabolismo do HDL levando ao aumento da atividade da proteína de transferência de ésteres de colesterilo (CETP), sendo responsável pela troca de ésteres de colesterilo do HDL2 pelas lipoproteínas de baixa densidade (VLDL) e TGs, mas em direções opostas (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017). As hormonas da tiroide ainda são responsáveis pela estimulação da lipoproteína lipase (LPL), encarregues pelo catabolismo das lipoproteínas ricas em TG. A lipase hepática (HL) é incumbida pela hidrólise do HDL2 em HDL3 dando o seu contributo para converter as lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) em LDL e ainda de LDL a LDL pequeno, mas denso (sdLDL). O T3 ainda tem efeito positivo na regulação da apolipoproteína AV (ApoAV) sendo esta muito importante na regulação dos TG e assim, quando há níveis baixos de TGs observa-se o aumento dos níveis de ApoAV (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017).

Contudo, para este efeito, os procedimentos apresentados abrangem o aumento dos níveis e da atividade da LPL no plasma e a diminuição da produção hepática de VLDL-TG que resulta num aumento da produção de lipoproteínas por consequência do aumento da lipólise mediada por LPL de VLDL-TG (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017). Foi também concedido ao ApoAV uma depuração maior dos

restos do núcleo das lipoproteínas, através do aumento da captação hepática, graças a uma maior compatibilidade pelo recetor de LDL (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017). As hormonas tiroideias não afetam só o perfil lipídico, mas também outros parâmetros metabólicos associados ao risco de doenças coronárias e vasculares, como a influência da função da tiroide no metabolismo dos adipócitos e da produção de adipocinas. Duas das patologias da disfunção tiroideia como o hipertiroidismo está associada a um aumento dos níveis de adiponectina ou no caso do hipotiroidismo não há nenhuma alteração considerável (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Hagh et al., 2017).

2.6. Relação entre a Disfunção Tiroideia e Diabetes

Os pacientes com disfunção tiroideia não diagnosticada como tal podem ter complicações relativamente ao controlo metabólico em doentes com diabetes e assim a relação entre as duas tem complicações para o paciente. Isto pode dever-se ao facto do hipotiroidismo e hipertiroidismo causarem respetivamente tiroide de Hashimoto e doença de Graves, estas doenças são doenças autoimunes e podem ter uma relação com a diabetes tipo 1. O tratamento dos problemas da tiroide em pacientes com diabetes podem beneficiar o controlo de glicémia tanto como amenizar o risco cardiovascular. Estas duas patologias são das mais vistas na sociedade e quando estas coexistem, o que é muito regular, a disfunção tiroideia predomina em maior número em utentes com diabetes do que a restante população (Perros et al., 1995; Brenta, 2010; Kadiyala et al., 2010).

Os doentes que partilham das duas patologias (diabetes e hipertiroidismo) produzem um excesso de hormonas tiroideias o que favorece a hiperglicemia fazendo com que a absorção da glucose a nível do intestino seja mais fácil, levando ao aumento da depuração da insulina tanto como o aumento da glicogenólise e a gluconeogénese. Também está interligada com um progresso da produção hepática de glucose e por consequência o decréscimo da ação da insulina e aumento da lipólise. Assim, os doentes com ambas as patologias podem ter um descontrolo glicémico. Uma hiperglicemia considerada grave está associada a um valor de T3 baixo (Kadiyala et al., 2010; Hage et al., 2011).

Tal como no hipertiroidismo, o hipotiroidismo pode ter influência no controlo do metabolismo da glucose. A hipoglicemia está associada ao hipotiroidismo subclínico, com valores de TSH elevados e marcadores tiroideus normais e apesar disto estudos indicam que as sintomatologias da hipoglicemia melhoram com o tratamento para hipotiroidismo,

mas a eficácia deste pode ser comprometida pela doença da diabetes (Kadiyala et al., 2010; Hage et al., 2011). Os valores normais de hormonas tiroideias e um valor de TSH normal definem-se como hipotiroidismo subclínico e este diagnóstico bioquímico tem como responsabilidade nos doentes diabéticos, uma proporção substancial da disfunção tiroideia (Brenta, 2010; Kadiyala et al., 2010). A função da tiroide está também associada à resistência à insulina, pois a concentração de insulina em jejum e pós-prandial associa-se pelo lado positivo à TSH e pelo negativo da sensibilidade à insulina. Sendo que a resistência à insulina também se pode associar significativamente a níveis baixos de FT4 (Liberopoulos & Elisaf, 2002; Kadiyala et al., 2010; Haghi et al., 2017).

Ainda é possível afirmar que pacientes com hipertiroidismo apresentam, de forma geral, níveis de glucose plasmática consideravelmente elevados o que pode levar a uma maior tendência para desenvolver diabetes devido à síntese hepática de glucose que aumenta através do aumento da gliconeogénese (Guimarães & Castro, 2008).

Capítulo 3:

Materiais e Métodos

3.1. Breve Descrição das Secções Analíticas do Laboratório SYNLAB

De acordo com o Despacho n.º 10009/2019 do ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2019) existem três fases essenciais para a análise das amostras num laboratório de Análises Clínicas: a fase pré-analítica, a fase-analítica e a fase pós-analítica.

3.1.1. Fase Pré-Analítica

O SYNLAB Alentejo é um laboratório central que recebe amostras de vários postos de colheita do Alentejo. A receção é o primeiro contacto com o utente onde é efetuada a sua inscrição e verificada a credencial médica. Ao balcão da receção é facultado a cada utente uma identificação de três letras e um número com quatro algarismos onde as letras são representativas do local da colheita, sendo diferente em todos os locais e os números equivalem à identificação do utente. Esta identificação é política do laboratório para as amostras estarem identificadas durante as três fases do processo.

3.1.1.1. Colheita das Amostras

A colheita das amostras biológicas é realizada por um flebotomista ou analista clínico certificado para o efeito. A recolha de sangue é efetuada com seringa e agulha estéreis, sendo posteriormente o sangue distribuído pelos diferentes tubos de colheita segundo a prescrição médica e distribuído de acordo com uma ordem específica (Tabela 1), sendo o primeiro tubo o tubo para preparação do soro, depois o tubo com citrato de sódio, seguido do tudo de fluoreto de potássio e por fim o tudo de EDTA K3, consoante os testes prescritos.

Para além do sangue, são também colhidas outras amostras biológicas, consoante a prescrição médica, designadamente urina, fezes e exsudados. Existem três tipos de recolha de urina, uma colheita de urina ocasional que corresponde à primeira urina diária por ser a urina mais concentrada. Esta é recolhida para um frasco próprio, estéril e sem conservantes, sendo esta logo guardada e refrigerada após a recolha. O outro tipo de urina, a urina assética é utilizada para análises bacteriológicas, colhida para um frasco estéril após a lavagem da zona genital, sendo o primeiro jato de urina rejeitado e o restante guardado no frasco. A outra recolha é a urina de 24h que consta nas urinas diárias exceto a primeira urina da manhã, mas contendo a urina da manhã do dia que acaba às 24h.

Tabela 1 – Descrição sumária dos tubos utilizados com indicação do produto obtido e os testes executados de cada amostra.

	Cor da Tampa	Tubo	Nº de Inversões	Aplicação
ORDEM DE DISTRIBUIÇÃO 		Tubo com citrato	3 a 4 vezes	Coagulação
		Tubo seco (sem anticoagulante)	8 a 10 vezes	Bioquímica, Serologia, Drogas Terapêuticas
		Tubo de heparinato de lítio	8 a 10 vezes	Bioquímica
		Tubo de EDTA K3	8 a 10 vezes	Hematologia, Hemoglobina Glicada
		Tubo com NaF/KF	8 a 10 vezes	Doseamento da Glicose

A colheita de fezes que é feita através da recolha de amostras fecais de três dias diferentes para frascos próprios estéreis para realização de uma pesquisa de sangue oculto ou para exame parasitológico. Estas colheitas devem ser conservadas entre 2 e 8 °C até no máximo cinco dias.

A colheita de exsudados vaginais que é realizada com uma zaragatoa rodando-a sob a mucosa vaginal, sendo recolhida apenas uma zaragatoa colocada num meio para mais tarde semear em meios de cultura específicos. Também existe o exsudado vaginal e anal onde a zaragatoa é introduzida também no canal anal seguido do vaginal. Neste último caso são recolhidas duas zaragatoas, onde da primeira são feitos dois esfregaços em lâmina, um para ser logo realizada a visualização “a fresco” e a outra sendo a sua visualização feita depois da coloração. A segunda zaragatoa é colocada num meio líquido para posteriormente ser semeado num meio de cultura específico. Outro exsudado é o uretral que é feito com uma zaragatoa fina inserindo-a e rodando-a no orifício da uretra. Por último os exsudados faríngeo, nasal e auricular são feitos da mesma forma do uretral, mas colocado nos respetivos locais faringe, nariz ou ouvidos respetivamente.

3.1.1.2. Recepção e Triagem de Amostras

A triagem das amostras é a fase que segue a colheita e é onde as amostras são recepcionadas, onde podem sofrer tratamento pré-analítico, depois separadas e posteriormente encaminhadas para as diferentes valências do laboratório. Quando as amostras são provenientes de postos de colheita são transportadas em contentores térmicos com termoacumuladores no interior e à chegada é avaliada a temperatura das amostras (não podem exceder os 20 °C) e a temperatura dos termoacumuladores que permitem controlar a temperatura das amostras no transporte (não pode exceder os 8 °C).

A recepção das amostras faz-se a partir de um sistema informático pela leitura do código de barras de cada amostra, que corresponde a cada utente e verificam-se todas as análises de cada utente inscrito. Nesta fase verifica-se também se as amostras estão conforme os critérios e política do laboratório, podendo ser aceites para análise ou rejeitadas consoante os seguintes critérios: amostra hemolisada, coagulada, insuficiente ou que não está adequada à análise pedida.

Por fim, inicia-se o tratamento necessários das amostras biológicas, no caso das amostras sanguíneas ficam a repousar cerca de 15 minutos até serem centrifugadas. Posteriormente os tubos sem anticoagulante para obtenção do soro são centrifugados durante 10 minutos a 4000 rpm a 20 °C e os tubos com anticoagulante para obtenção do plasma são centrifugados durante 15 minutos a 3000 rpm a 20 °C, sendo posteriormente recolhido o respetivo sobrenadante (soro ou plasma) para análise.

3.1.2. Fase Analítica

Na fase analítica realizam-se as análises das amostras biológicas utilizando os equipamentos automatizados necessários existentes no SYNLAB-Alentejo, nele existem sete secções analíticas tais como a Urianálise, Microbiologia, Coagulação, Serologia, Hematologia, Imunologia e Bioquímica. É nesta fase que se reúnem os procedimentos laboratoriais como a execução laboratorial e a validação dos resultados. Devido aos equipamentos automatizados e ao rigor do controlo e qualidade interno e externo existente no laboratório, esta fase do procedimento laboratorial tem uma percentagem mínima de erros. Ainda é nesta fase que se valida os resultados consoante os valores de referência, mas também o histórico clínico do utente.

3.1.2.1. Descrição da Secção de Bioquímica e de Imunologia

Na secção de Bioquímica são analisados todos os parâmetros bioquímicos e a maioria dos parâmetros imunológicos. É utilizado um analisador automatizado ADVIA® 1800 Chemistry System da SIEMENS (Figura 7 (3)), para determinar os parâmetros bioquímicos. Juntamente com este equipamento está o ADVIA® CENTAUR XP *Immunoassay System* (Figura 7 (1)) e o VERSACELL® X3 (Figura 7 (2)) que os liga a partir de um braço robótico. Nesta secção são analisados soros e/ou plasma que são introduzidos num equipamento automatizado, VERSACELL® X3 que funciona em conjunto com os restantes equipamentos (ADVIA® 1800 e ADVIA® CENTAUR) através de duas rodas, para serem distribuídos pelos diferentes equipamentos, consoante as análises prescritas.

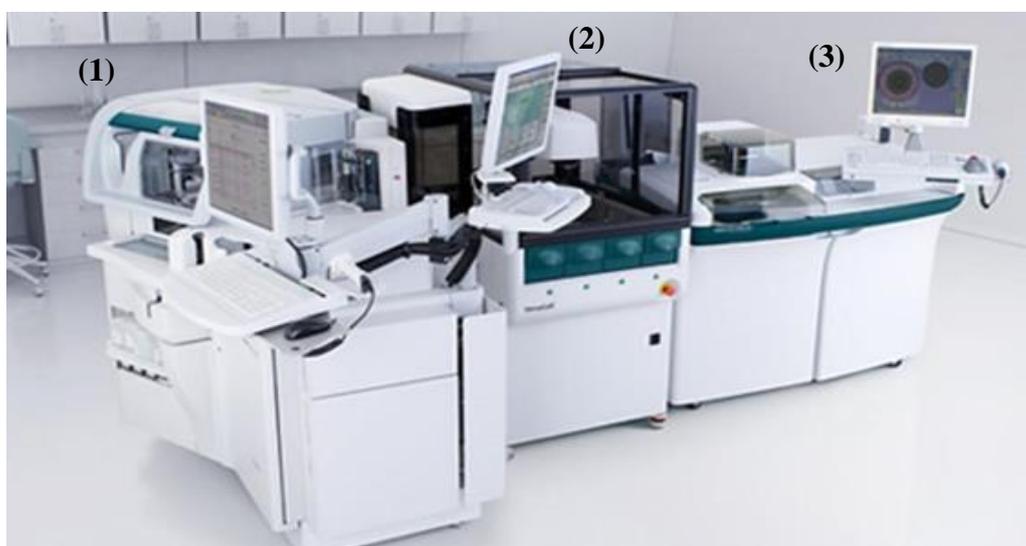


Figura 7 – Equipamentos utilizados na secção Bioquímica. (1) Equipamento ADVIA® CENTAUR XP *Immunoassay System*; (2) VERSACELL® X3 e (3) ADVIA® 1800.

Na secção de Imunologia são analisados os marcadores tiroideus como TSH, FT4, T4, FT3, T3 que são analisados no equipamento ADVIA® CENTAUR, enquanto a análise de ATg e ATPO são efetuadas através do equipamento IMMULITE® 2000. Após a passagem pelos diferentes equipamentos os tubos voltam às gavetas iniciais do VERSACELL®, sendo depois retirados e arrumados nos respetivos suportes.

A fotometria de absorção molecular UV/Vis e a eletroquímica são as técnicas utilizadas no ADVIA® 1800 *Chemistry System* para determinar parâmetros como as transaminases, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e outros parâmetros como fosfatase alcalina (ALP), gama glutamiltransferase (γ -GT), as

bilirrubinas (total, direta e indireta), proteínas totais, albumina, ácido úrico, creatinina, ureia, fósforo, glicose, colesterol total, lipoproteína de alta e baixa densidade (HDL e LDL, respetivamente), triglicéridos, creatina cinase (CK), lactato desidrogenase (LDH), fator reumatóide (RF), proteína C reativa (PCR) e a antiestreptolisina-O (ASO). Este aparelho determina também o ionograma (sódio, potássio e cloreto) a partir de elétrodos seletivos de iões (ISE). Apesar do equipamento determinar todos estes parâmetros, alguns deles, como o colesterol, a glicémia, o ionograma e os triglicéridos são os mais solicitados na rotina do laboratório e, por isso, constituem o perfil normal de rotina.

As amostras são arrumadas em suportes devidos com a ajuda do software Apollo, que integra a base de dados com os resultados. Todas as análises são validadas uma a uma e, caso seja necessário repetir alguma análise, os tubos dos soros e plasmas são armazenados através do software e assim a localização é conhecida.

3.1.3. Fase Pós-Analítica

Por último, a fase pós-analítica corresponde à interpretação dos resultados obtidos, posteriormente validado o relatório dos mesmos, o boletim de resultados, para ser entregue ao utente.

3.2. Procedimento Experimental

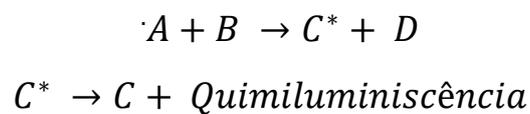
3.2.1. Amostra Biológica

A amostra biológica utilizada para este estudo científico foi o sangue humano, designadamente a fração sérica. Para a análise dos marcadores em estudo não é necessária uma preparação prévia do utente para a colheita de sangue. Após a colheita de sangue, este deve de ser transferido para um tubo seco e centrifugado para se obter o soro, por separação do sobrenadante. As amostras de soro devem ser conservadas por um período mínimo de 4 dias à temperatura de 2 – 8 °C, e até 6 meses a uma temperatura de –20 °C.

3.2.2. Quantificação dos Marcadores Bioquímicos Indicadores de Disfunção Tiroideia

As análises dos biomarcadores TSH, T4, FT4, T3 e FT3 foram realizadas através do equipamento ADVIA ® CENTAUR XP e a análise dos anticorpos anti tiroideus ATg

e ATPO foram realizados no equipamento IMMULITE ® 2000. A quantificação destes marcadores foi realizada por imunoquimiluminescência (CLIA, do inglês *Chemiluminescent Immunoassays*). Esta técnica consiste numa reação química que emite energia sob a forma de radiação e quando utilizada em combinação com tecnologia de complexos antigénio – anticorpo (imunocomplexos), a luz produzida pela reação indica a quantidade de analito da amostra. Atualmente estes ensaios são muito utilizados pela sua elevada sensibilidade e especificidade permitindo assim detetar concentrações muito baixas de analitos (Winter et al., 2015; Clarke et al., 2020). A reação genérica que ocorre no método de quimiluminescência pode ser representada por (Ciarlini et al., 2002):



O equipamento automatizado IMMULITE ® 2000 utiliza CLIA para determinar vários parâmetros, utilizando esferas revestidas como fase sólida, na superfície com antigénios ou anticorpos que apontam para o analito alvo. Neste aparelho a reação acontece quando a amostra do utente toca na esfera dentro de um tubo chamado tubo de reação utilizando a fosfatase alcalina como marcador quimiluminescente ligando-se ao imunocomplexo. Após o contacto entre a esfera e o marcador o tubo de reação inicia uma rotação, depois de eliminar o excesso de antigénio ou o anticorpo junta-se o substrato enzimático (fosfato de dioxetano adamantil) e juntamente com a fosfatase alcalina emite luz através de um composto instável. A concentração de analito é quantificada através da luz que é emitida. Os ensaios competitivo (tipo sanduíche) e não competitivo são os métodos utilizados pelo equipamento para a quantificação de analitos.

Estes ensaios para a análise dos níveis de TSH são conhecidos como ensaios de terceira geração que utiliza a captura de anticorpos. Recorrem aos anticorpos anti-FITC (anticorpos anti-isotiocianato de fluoresceína) ligado por covalência a partículas paramagnéticas (PMP), um anticorpo monoclonal de captura anti-TSH marcado com FITC e um detetor “*trace*” que é composto com éster de acridínio e um anticorpo mAb anti-TSH conjugado com albumina de soro bovino para detetar quimiluminescência.

O método utilizado para a quantificação dos marcadores tiroideus em estudo foi a captura de anticorpos e reação competitiva, mas depende do marcador. Os ensaios competitivos usados nos ensaios das hormonas, mais especificamente imunoensaios, foram feitos através da tecnologia quimiluminescente direta. As hormonas tiroxina total

e livre são analisadas através dos antígenos FT4 ou T4 presentes na amostra do paciente, competindo com T4 marcado com EA por uma quantidade limitada de anticorpos anti-T4 policlonal de coelho marcado com biotina. A avidina está covalentemente reunida às PMP na fase sólida e assim o anti-T4 marcado com a biotina combina-se com a avidina. O mesmo se passa com a análise da triiodotironina total e livre (Davies, 2013; Siemens Healthineers, 2023a; Siemens Healthineers, 2023b).

Para a quantificação de anticorpos anti-tiroglobulina (ATg) e antiperoxidase (ATPO) recorrem a ensaios de pesquisa que utilizam métodos de reação enzimática de competição (ELISA). Os anticorpos anti-tiroglobulina na amostra do paciente em estudo competem com o anticorpo policlonal anti-Tg humano ligado a um anticorpo policlonal anti-humano combinado por covalência a PMP na fase sólida por uma quantidade limitada de tiroglobulina humana marcada com EA. O mesmo acontece com o anticorpo ATPO para a quantificação do mesmo (Siemens Healthcare Diagnostic, 2018a; Siemens Healthcare Diagnostic, 2018b).

Na Tabela 2, apresentam-se os valores de referência para os biomarcadores em estudo, de acordo com os dados fornecidos pelo laboratório SYNLAB-Alentejo.

Tabela 2 – Intervalo de referência para os marcadores em estudo utilizados no Laboratório Synlab – Alentejo.

Marcadores	Valores de Referência
TSH	0,55-4,78 mUI/L
FT4	8,9-17,6 ng/L
T4	4,5-10,9 µg/dL
FT3	2,3-4,2 ng/L
T3	0,60-1,81 µg/mL
ATg	<60,0 mUI/L
TPO	<35,0 mUI/L
Colesterol Total	<200 mg/dL
LDL	<100 mg/dL
Glucose	<106 mg/dL
HbA1c	4,3 – 5,9 %

Capítulo 4:

Resultados e Discussão de Resultados

4.1. População em Estudo

O período em estudo dos marcadores tiroideus está compreendido entre 1 de maio de 2021 e 30 de abril de 2023, sendo a população em estudo constituída por 81255 utentes. A distribuição por género, Figura 8, mostra que a amostra é maioritariamente composta por utentes do género feminino correspondendo a 70,6%.

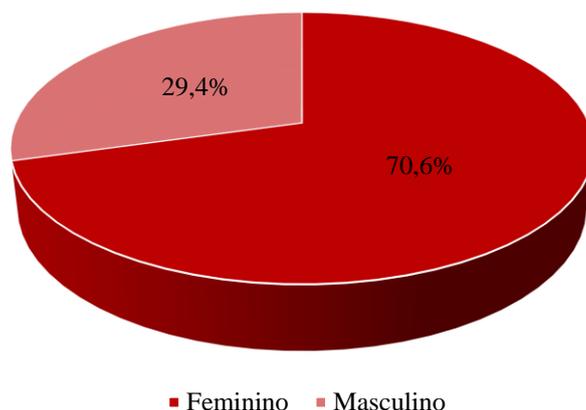


Figura 8 – Distribuição da população em estudo por género.

Tendo em conta o que está descrito na literatura foram consideradas neste estudo as faixas etárias compreendidas nos intervalos [18, 40[anos, [40, 60[anos, [60, 80[anos e ≥ 80 anos de idade (Biondi & Cooper, 2008; Guimarães & Castro, 2008). A Figura 9 apresenta a distribuição da população em estudo por faixa etária e por género, verificando-se que o género feminino é predominante em todas as faixas etárias. A análise da Figura 9 mostra que 39,0% da população em estudo tem idades compreendidas entre os 60 e 80 anos, 29,6% tem idades compreendidas entre 40 e 60 anos, 15,1% com idades entre 18 e 40 anos e, por fim, 13,7% com 80 anos ou mais.

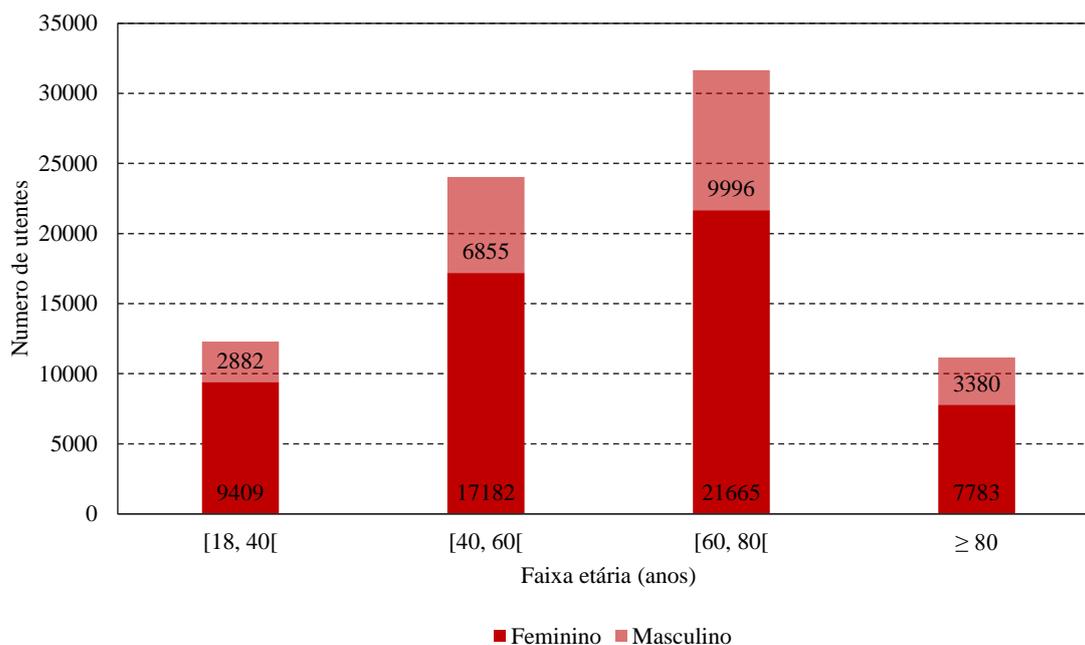


Figura 9 – Distribuição da população em estudo por faixa etária e por gênero.

4.2. Caracterização dos Marcadores Tiroideus e da Disfunção Tiroideia

A Figura 10 apresenta as percentagens de incidência de cada parâmetro bioquímico estudado. Analisando o gráfico da figura 10, verifica-se que o marcador submetido a um maior rastreio foi a tirotropina (TSH) com 97,2% (n = 79018) seguido de FT4 com 70,0% (n = 56851). Os restantes marcadores tiroideus como triiodotironina (T3), triiodotironina livre (FT3) e tiroxina (T4) foram estudados, mas em muito menor percentagem, correspondendo respetivamente a 10,3% (n = 8390), 6,4% (n = 5219) e 3,0% (n = 2477) do total de utentes em estudo. No que se refere à análise dos anticorpos tiroideus, o anticorpo anti-peroxidase (ATPO) e o anticorpo anti-tiroglobulina (ATg), apenas foram estudados em cerca de 7% dos casos, n = 5317 e n = 5359 respetivamente.

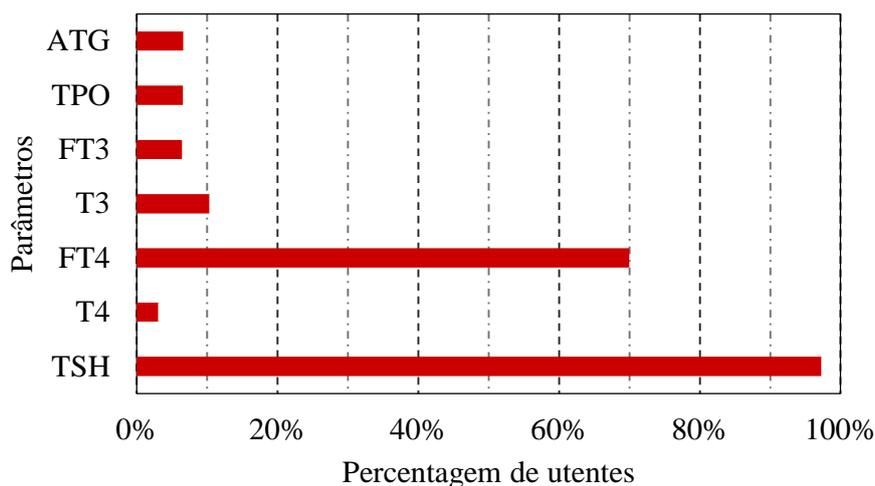


Figura 10 – Percentagem de rastreio de cada um dos marcador bioquímico em estudo.

A Figura 11 permite estimar a incidência de disfunção tiroideia tendo em conta os níveis (dentro, abaixo ou acima do intervalo de referência) dos marcadores analisados com maior frequência, tirotropina (TSH) e tiroxina livre (FT4). A análise da Figura 11 mostra que a maior parte dos utentes apresentam valores séricos de TSH e FT4 dentro do intervalo de referência (normal). No entanto, 4309 e 1758 utentes apresentam níveis baixos de TSH e FT4, enquanto 5891 e 956 apresentam valores elevados para os referidos parâmetros.

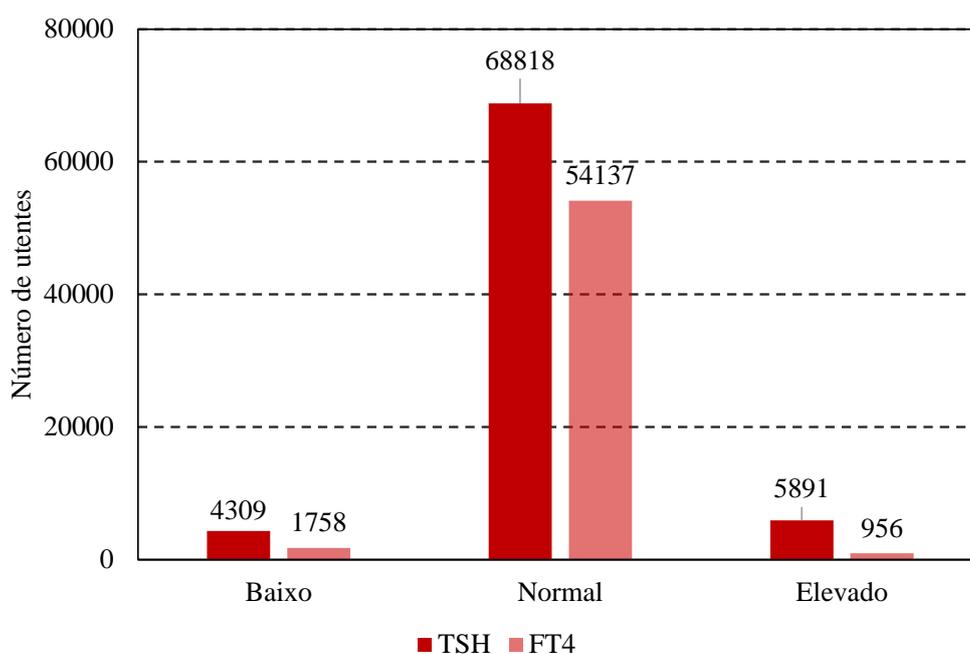


Figura 11 – Distribuição dos níveis séricos de TSH e FT4 nos utentes em estudo.

Como foi referido anteriormente, foram consideradas quatro faixas etárias para a avaliação da influência da idade na distribuição da população que apresenta disfunção da tiroide. Nas Figuras 12 e 13 estão apresentadas a distribuição da população com valores de TSH e FT4 respetivamente, abaixo e acima dos valores de referência (TSH 0,55 – 4,78 mUI/L e FT4 8,9 – 17,6 ng/dL).

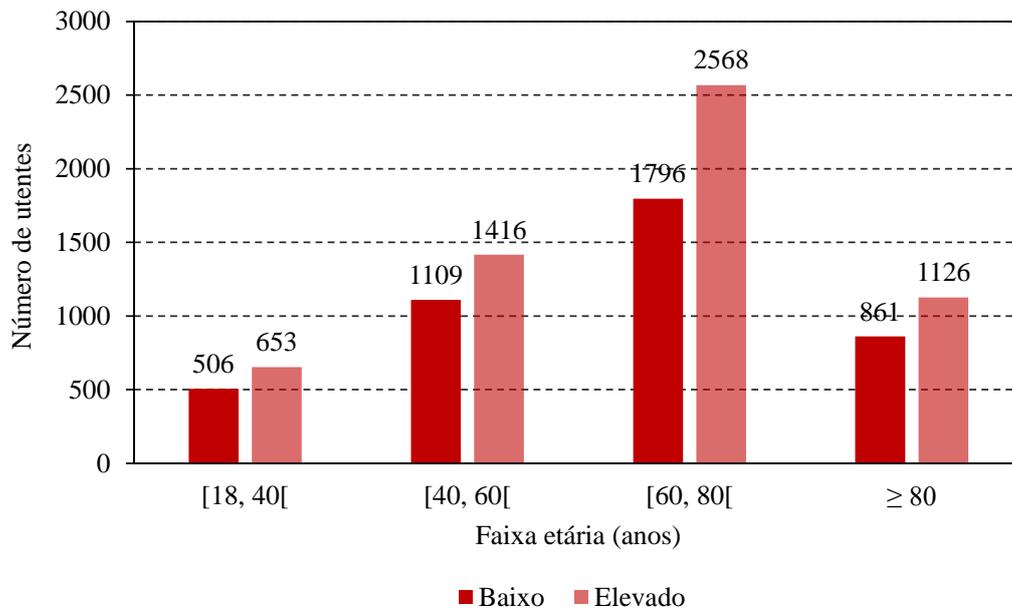


Figura 12 – Utentes que realizaram análises à TSH por faixas etárias.

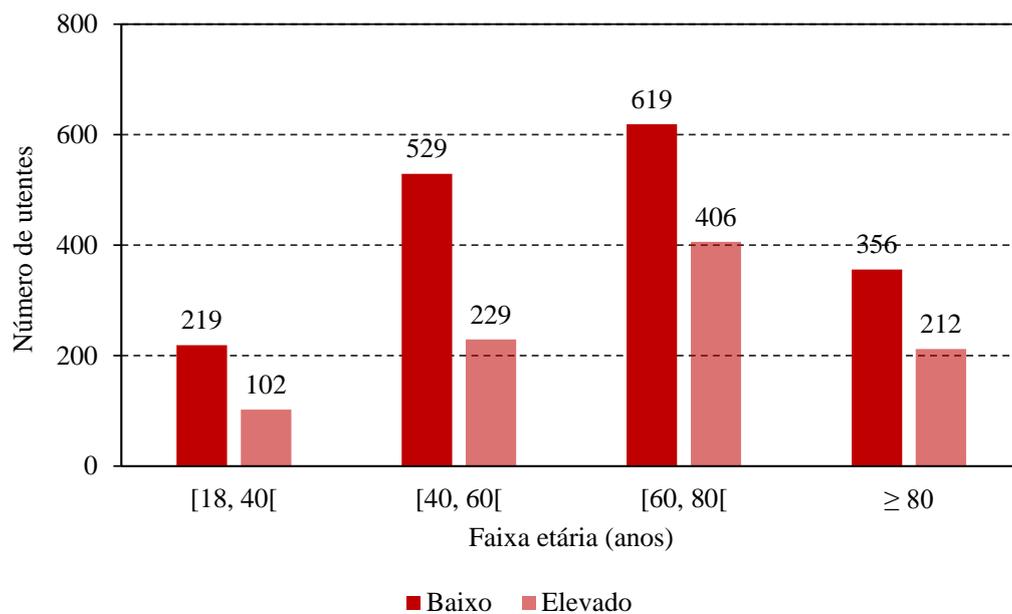


Figura 13 – Utentes que realizaram análises à FT4 por faixas etárias.

A análise do gráfico da Figura 12 mostra que o maior número de casos de disfunção tiroideia ocorreu na faixa etária de 60 e 80 anos de idade o que corresponde a 37,8% do total de utentes que fizeram análises ao parâmetro TSH. A análise do gráfico da Figura 13, que se refere ao estudo do parâmetro FT4, a faixa etária com maior número de casos com valores séricos fora de intervalo de referência continua a ser a das idades compreendidas entre os 60 e 80 anos com 27,1% do total dos utentes que fizeram análises a esse parâmetro.

A análise conjunta dos gráficos das Figuras 12 e 13 mostra que há uma maior prevalência de valores elevados para o parâmetro TSH ao contrário do que acontece em relação ao parâmetro FT4 que tem uma maior prevalência de valores baixos.

A disfunção tiroideia é caracterizada pelas duas maiores patologias associadas, i.e., o hipertiroidismo e o hipotiroidismo. Como referido anteriormente o hipertiroidismo e hipotiroidismo primário são causados maioritariamente pela direta disfunção da tiroide, baseando-se nos níveis séricos dos marcadores específicos. Também são considerados o hipertiroidismo e hipotiroidismo secundário que acontecem mais pela disfunção da pituitária da hipófise sendo esta que impulsiona a tiroide em défice ou em excesso.

Apenas 16,2% da população em estudo apresenta disfunção tiroideia (Figura 14). A elevada percentagem de pacientes que não apresentam a referida disfunção pode ser devida ao facto de alguns pacientes terem este problema diagnosticado e, por isso, estejam a efetuar o tratamento adequado apresentando valores dentro do intervalo de referência.

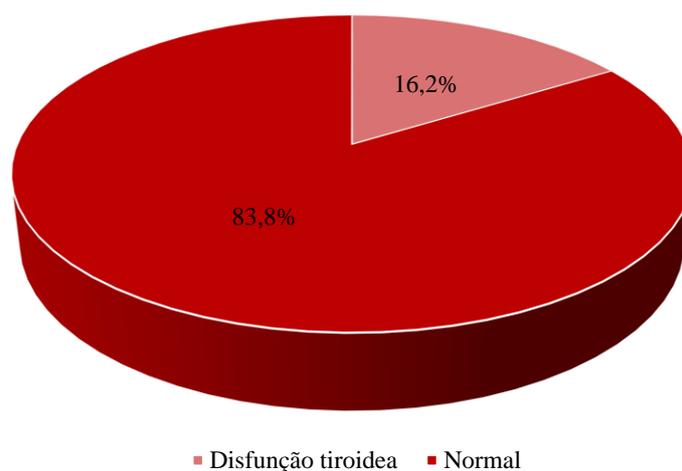


Figura 14 – Distribuição da população por utentes com disfunção tiroideia ou normais.

A Figura 15 apresenta a distribuição da população com disfunção tiroideia, tendo em conta o tipo de disfunção (hipertiroidismo primário, hipertiroidismo secundário, hipotiroidismo primário e hipotiroidismo secundário). A análise da Figura 15 mostra que o hipotiroidismo primário é a disfunção mais comum na população em estudo (36,8%), seguido do hipertiroidismo secundário (32,5%). O hipotiroidismo secundário e o hipertiroidismo primário são menos comuns, ocorrendo em 23,0% e 7,7% da população com disfunção tiroideia, respetivamente. Deste modo, pode afirmar-se que 55,5% da população estudada, que apresenta disfunção tiroideia, esta é devida a disfunções pituitárias. Já em 44,5% desta população a disfunção tiroideia é devida a problemas de funcionamento da glândula da tiroide.

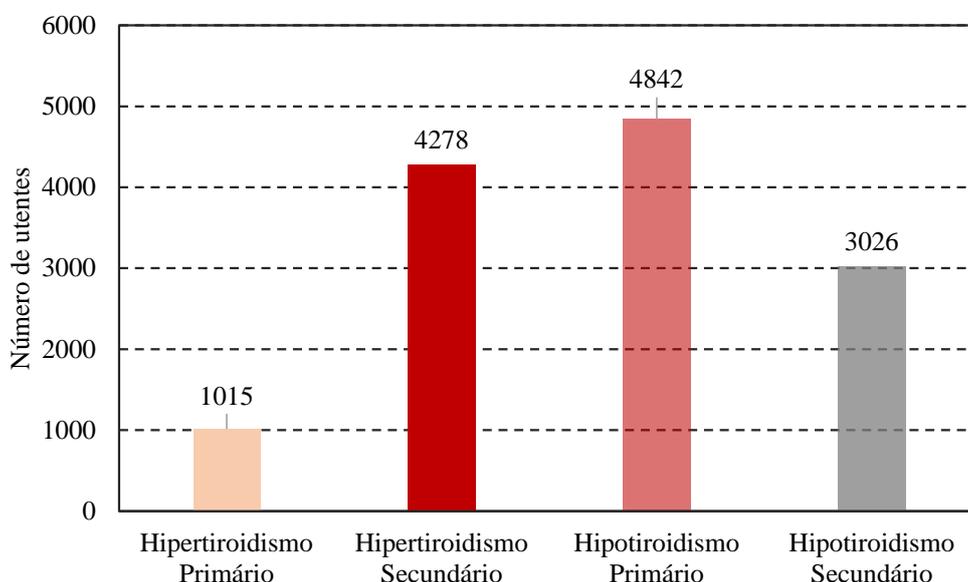


Figura 15 – Distribuição da população com disfunção tiroideia por tipo de disfunção.

A Figura 16 apresenta a distribuição da população com disfunção tiroideia tendo em conta o tipo de disfunção e o género, podendo verificar-se que a maioria dos pacientes são do género feminino, independentemente do tipo de disfunção, variando entre 78,6% (hipertiroidismo primário) e 81,9% (hipotiroidismo secundário).

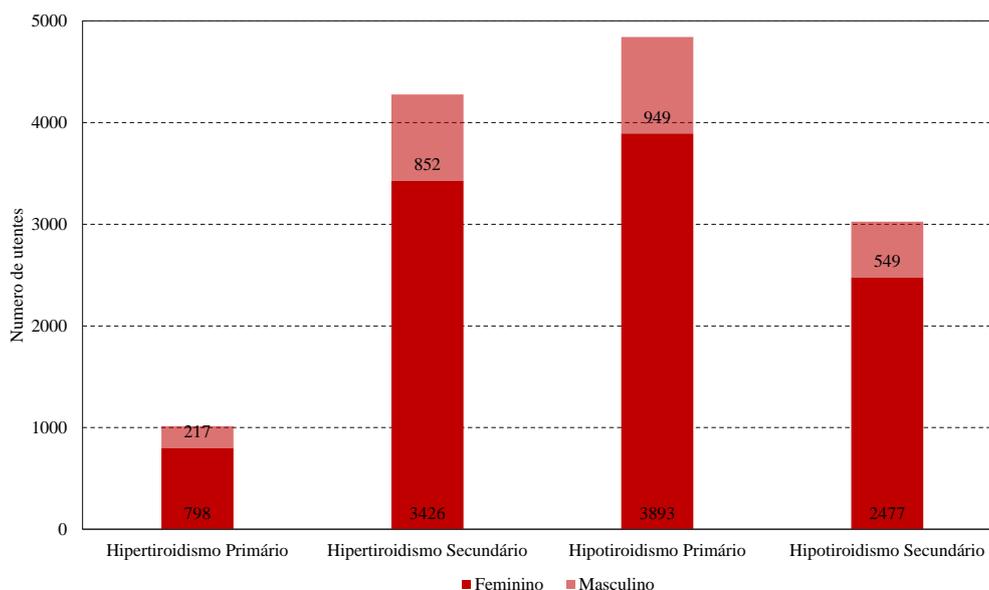


Figura 16 – Distribuição da população com disfunção tiroideia por tipo de disfunção e por género.

4.3. Caracterização das Alterações ao Metabolismo Lipídico

Na mesma amostra populacional analisou-se, também, os níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL, HDL. O objetivo desta análise é observar a prevalência do desenvolvimento de dislipidemias em pacientes com disfunção tiroideia. A Figura 17 apresenta a distribuição dos níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos. A análise da Figura 17 mostra que a população estudada, maioritariamente, apresenta níveis normais de triglicéridos (79,2%) e de colesterol (64,5%). Relativamente aos níveis de colesterol LDL, 53,7% da população estudada apresenta níveis normais, enquanto 46,3% apresenta níveis elevados, realçando assim que o colesterol LDL apresenta maior percentagem de níveis elevados do que os parâmetros triglicéridos e colesterol total.

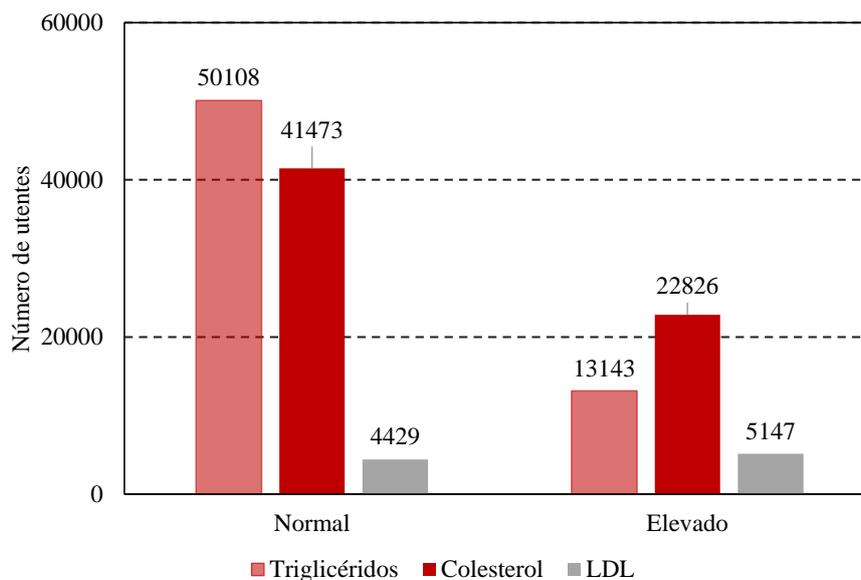


Figura 17 – Distribuição dos níveis séricos de colesterol total, colesterol LDL e triglicéridos na amostra em estudo.

Como está descrito na bibliografia o hipotiroidismo está relacionado com o aumento do colesterol em virtude da baixa atividade dos recetores LDL. A Figura 18 mostra a distribuição da população com disfunção tiroideia que apresentou dislipidemia, ou seja, com valores de colesterol total superiores a 200 mg/dL e valores de LDL superiores a 100 mg/dL. Este gráfico está segmentado pelos tipos de disfunção tiroideia e por género. Dos 4842 utentes identificados como tendo hipotiroidismo primário 33,4% apresentam dislipidemias. Relativamente ao hipertiroidismo secundário, dos 4278 utentes identificados, 32,8% apresentam dislipidemias. No que se refere ao hipotiroidismo secundário, dos 3016 casos identificados 26,8% também apresentam dislipidemia. Por fim, no que respeita ao hipertiroidismo primário, dos 1015 casos identificados, 21,5% apresentam dislipidemias. A Figura 18 revela, também, que a maioria dos pacientes com disfunção tiroideia e dislipidemia são do género feminino, variando entre 84,2% (hipertiroidismo secundário) e 87,2% (hipotiroidismo secundário).

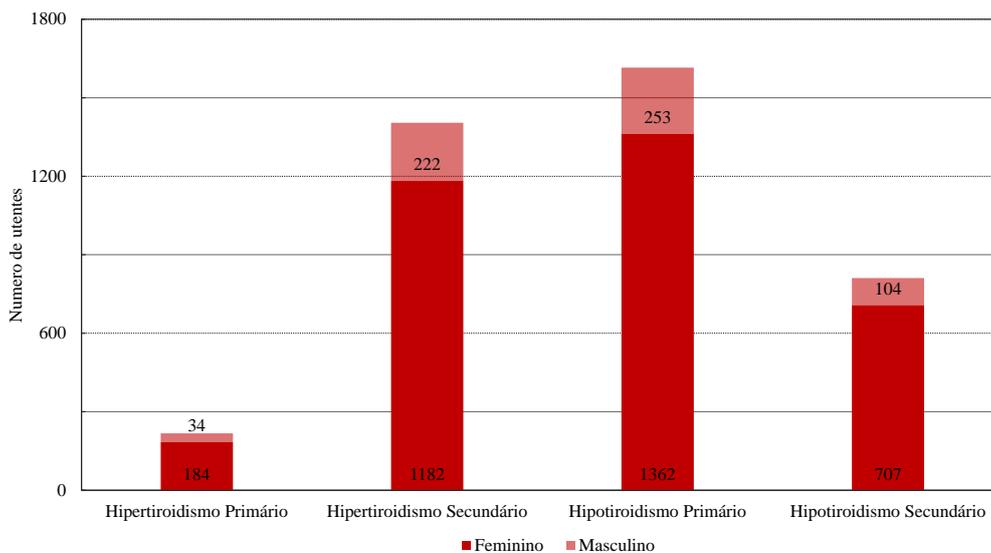


Figura 18 – Distribuição da população com hipercolesterolemia ou hipertrigliceridémia na população com disfunção tiroideia por tipo e por género.

Os dados referentes ao colesterol HDL estão apresentados na Figura 19. A sua análise mostra que a maioria dos utentes tem valores normais de HDL. O colesterol HDL é responsável pelo transporte reverso do colesterol em excesso para o fígado, promovendo a sua degradação em ácidos biliares, e, conseqüentemente prevenindo doenças cardiovasculares. Já os níveis baixos devem ser controlados. No entanto, de acordo com a Figura 19 só 11,4% (n = 9258) estão nesta situação.

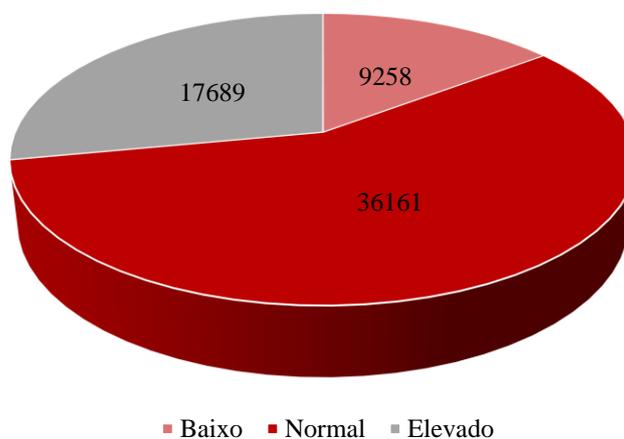


Figura 19 – Distribuição dos níveis de HDL nos casos em estudo.

4.4. Caracterização das Alterações ao Metabolismo Glucídico

Na Figura 20 apresenta-se a distribuição dos níveis séricos de glucose (GLU) e hemoglobina glicada (A1c%) na população em estudo. A maior parte dos utentes apresentam valores séricos de GLU e A1c dentro do intervalo de referência (normal) mas, mesmo assim, observou-se utentes com valores elevados de GLU e A1c, $n = 7237$ e $n = 12581$ respetivamente e 5342 utentes que apresentaram valores muito elevados para a GLU.

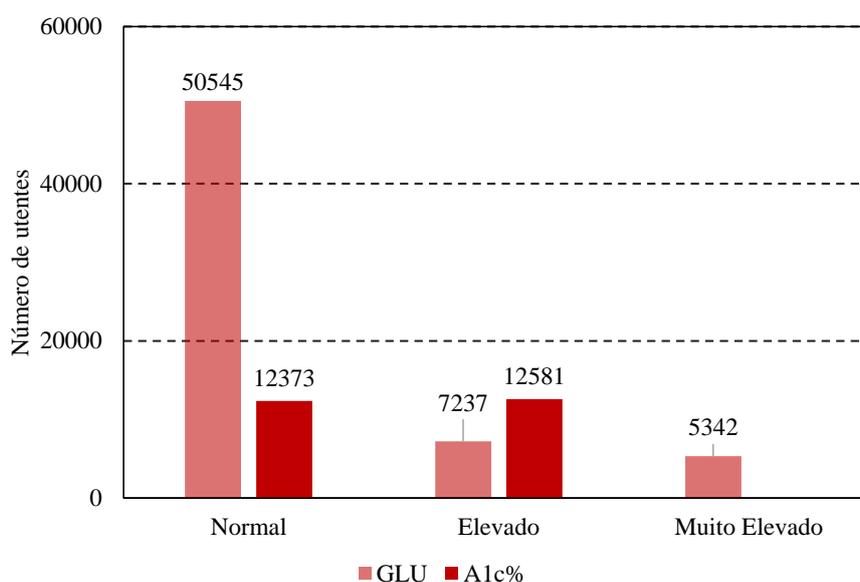


Figura 20 – Distribuição dos níveis séricos de glucose e hemoglobina glicada nos utentes em estudo.

A Figura 21 mostra a distribuição da população com disfunção tiroideia que apresentou desregulação da glicémia, i.e., com valores de glucose superiores a 106 mg/dL e valores de HbA1c superiores a 5,9%. Este gráfico está segmentado pelos tipos de disfunção tiroideia e por género. Dos 4842 utentes identificados como tendo hipotiroidismo primário 21,7% apresentam desregulação da glicémia. Relativamente ao hipertiroidismo secundário, dos 4278 utentes identificados, 22,2% apresentam desregulação da glicémia. No que se refere ao hipotiroidismo secundário, dos 3016 casos identificados 20,9% também apresentam desregulação da glicémia. Por fim, no que respeita ao hipertiroidismo primário, dos 1015 casos identificados, 23,7% apresentam desregulação da glicémia. A Figura 21 revela, também, que a maioria dos pacientes com disfunção tiroideia e desregulação da glicémia são do género feminino, variando entre 75,1% (hipertiroidismo primário) e 79,2% (hipotiroidismo secundário).

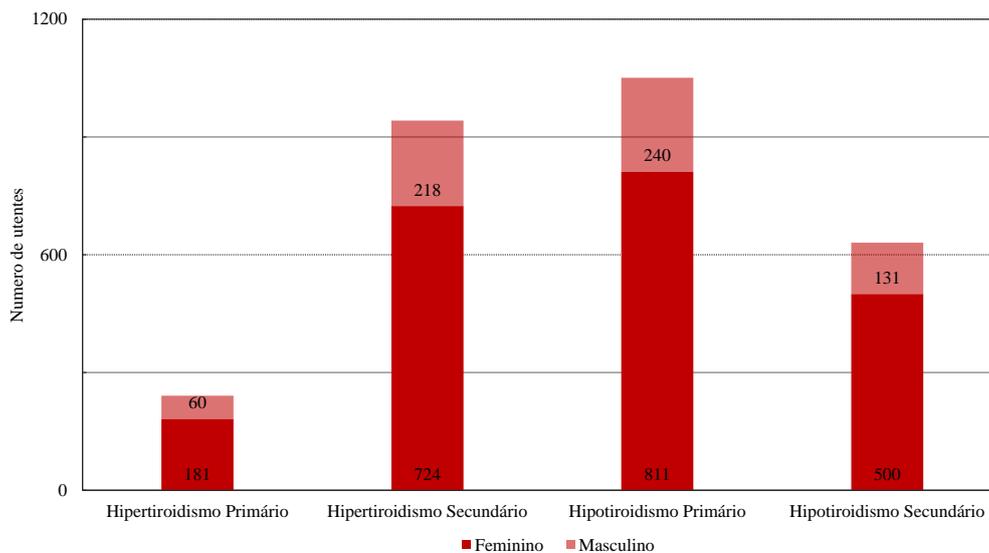


Figura 21 – Distribuição da população com hiperglicemia na população com disfunção tiroideia por tipo e por género.

Como foi referido anteriormente, o hipertiroidismo e o hipotiroidismo podem ter influência no controlo metabólico tendo efeitos contrários no metabolismo da glicose. De acordo com a bibliografia, o hipertiroidismo está relacionado com hiperglicemia, pois o hipertiroidismo primário corresponde a uma maior percentagem de utentes com níveis de glicose elevados. Quanto ao hipotiroidismo, podemos observar o contrário, mesmo com uma maior incidência, existe uma percentagem mais baixa de utentes com níveis de glicose elevados, ou seja, uma maior percentagem de utentes com níveis de glicose baixos o que correspondem a hipoglicemia (Kadiyala et al., 2010; Hage et al., 2011).

4.4. Estudo de Casos

Com o objetivo de avaliar com mais detalhe a disfunção tiroideia e a sua influência nas dislipidemias e/ou diabetes, analisou-se diversos casos clínicos com as diferentes patologias. Nestes pacientes selecionados analisa-se tanto os níveis dos parâmetros da disfunção tiroideia como os níveis séricos de colesterol total, LDL e também a glicémia e HbA1c, com a finalidade de avaliar a prevalência destas na disfunção. Uma vez que quando se fala em hipertiroidismo altera-se o metabolismo lipídico o que leva a uma diminuição do colesterol, por consequência a produção de hormonas T3 e T4 aumenta e um dos sintomas frequentes é a perda de peso o aumento dos níveis de glicose plasmática.

Na Tabela 3 estão descritas, para cada paciente, duas datas de análise. Pretende-se monitorizar, com mais precisão, as patologias de cada um deles e perceber, com mais ênfase, a incidência das patologias da tiroideia tanto com as alterações do metabolismo lipídico como com a desregulação da glicémia. Dos pacientes em estudo foram escolhidos 10, aleatoriamente, tendo sido organizados na Tabela 3 de A a J. Os pacientes A, B, C e D são casos de hipertiroidismo, os pacientes E, F, G e H são casos de hipotiroidismo e por último os pacientes I e J são casos de doenças autoimunes, doença de Graves e Tiroide de Hashimoto, respetivamente. Dos dez pacientes em análise, seis deles são do género feminino e têm idades compreendidas entre os 33 e os 93. A Tabela 3 mostra que os pacientes A e B têm valores de TSH baixos ou normais e valores de FT4 elevados significando que podem ser casos de hipertiroidismo. No caso específico dos pacientes A e B estes apresentam valores de TSH baixos e de FT4 elevados podendo ser assim classificado como casos de hipertiroidismo primário. Os pacientes C e D podem ser classificados como casos de hipertiroidismo secundário pois apresentam valores de TSH elevados e valores de FT4 elevados ou normais.

No que se refere aos valores de colesterol total, menos de metade dos utentes em estudo, presentes na Tabela 3, estão acima dos valores de referência, sendo estes superiores a 200 mg/dL. Quanto aos valores de LDL, estes estão concordantes com os de colesterol total quando estes são analisados, superiores aos valores de referência, maiores que 100 mg/dL. Relativamente aos níveis séricos de glucose podemos observar também que menos de metade dos pacientes em estudo na Tabela 3 apresentam valores superiores aos de referência. No parâmetro HbA1c a maioria está acima dos valores de referência, isto evidencia que a maioria dos pacientes são diabéticos.

Os pacientes A e B aparentam apresentar hipertiroidismo primário, que é a patologia da tiroide com mais prevalência no nosso estudo, apresentando valores elevados de FT4 e valores baixos de TSH. No entanto, no caso dos pacientes C e D parecem corresponder a hipertiroidismo secundário, dado que os valores de TSH estão elevados e de FT4 e o hipertiroidismo secundário é caracterizado por valores de TSH elevados e de FT4 elevados ou normais. Nestes quatro casos específicos e de acordo com a literatura, os valores de glucose e de HbA1c é que estão alterados, o que significa que o hipertiroidismo está relacionado com o funcionamento do equilíbrio homeostático da glicose (Kadiyala et al., 2010; Hage et al., 2011).

Tabela 3 – Tabela resumo dos casos com duas datas de análise para os diferentes parâmetros em estudo.

Pacientes	Gênero	Idade	Data da Análise	Marcadores								
				TSH (mUI/L)	FT4 (ng/L)	Colesterol Total (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Glucose (mg/dL)	HbA1c (%)	ATPO (mUI/L)	ATg (mUI/L)
A	F	59	mar/22	0,01	42,20	189	-	60	-	-	-	-
			abr/22	0,01	28,90	-	-	-	-	-	-	-
B	M	81	mai/21	0,04	21,3	111	-	33	120	6,60	-	-
		82	mar/22	0,67	23,9	187	-	38	116	6,40	-	-
C	M	75	jul/22	1,91	17,70	139	-	58	102	6,50	-	-
			jan/23	6,41	16,50	141	-	85	95	6,20	-	-
D	F	92	abr/22	4,18	15,70	179	-	55	79	6,00	-	-
		93	dez/22	5,21	15,70	171	-	59	90	6,50	-	-
E	M	65	out/21	6,74	9,90	212	-	71	80	-	-	-
		66	jan/23	8,59	8,80	217	-	80	95	6,10	-	-
F	F	69	out/21	12,78	6,90	246	-	86	84	-	-	-
			mai/22	7,83	9,80	229	-	76	-	-	-	-
G	M	74	mai/22	2,32	10,00	91	43	39	93	5,60	-	-
		75	dez/22	1,99	9,10	96	-	41	105	5,70	-	-
H	F	50	jun/22	0,60	9,70	204	131	52	84	5,00	-	-
			set/22	0,47	11,80	200	130	-	95	5,10	-	-
I	F	59	mar/22	0,01	42,20	192	-	-	-	-	1000	2777
			abr/22	0,01	28,90	189	-	60	-	-	1000	1183
J	F	71	set/22	16,17	9,70	-	-	-	-	-	1000	88
		72	jan/23	2,13	11,90	-	-	-	-	-	580	37
Valores de Referência				0,55 – 4,78	8,9 – 17,6	<200	<100	45-65 Mulher 35-55 Homem	<106	4,3 – 5,9	<60	<35

Os pacientes I e J apresentam disfunção tiroideia autoimune. O paciente I parece apresentar doença de Graves, hipertiroidismo primário, causado por libertação de hormonas da tiroide em excesso, apresentando valores de ATg e de ATPO muito elevados. No entanto, o paciente J apresenta Tiroide de Hashimoto, hipotiroidismo primário autoimune, apresenta valores elevados de TSH e ATPO causando lesões nas células da tiroide com inflamação da glândula. Ambos são do género feminino e têm idades compreendidas entre os 30 e 70 anos. No caso específico da Doença de Graves, do paciente I, esta doença é uma doença autoimune com valores de TSH baixos ou normais e valores de ATg elevados. Normalmente esta doença está associada aos diabetes, sendo que este caso mostra isso mesmo, valores de glucose altos. Nas duas datas de análise o paciente manteve os valores de TSH, ATPO e ATg e sempre valores de glucose elevados.

Quanto ao paciente J este parece apresentar valores de Tiroide de Hashimoto, doença autoimune, constituindo cerca de 70% dos casos de hipertiroidismo primário. Esta patologia está frequentemente associada a valores de TSH e ATPO elevados, porque maioria dos pacientes desenvolverem anticorpos utilizados contra alguns antigénios da tiroide, como o ATPO e ATg, mas também bloqueadores de recetores de TSH atacando o tecido da tiroide o que leva à produção imprópria de hormonas tiroideias. Neste caso específico à produção em excesso, devido ao funcionamento da hipófise para a compensação da escassez das hormonas tiroideias no sangue, ou seja, a hipófise aumenta a produção de TSH para existir o aumento dos níveis as hormonas tiroideias, ou ainda existe a hipótese de o paciente estar em tratamento, com a toma do medicamento levotrioxina (Mincer & Jialal, 2023).

Em relação ao índice aterogénico (IA) é um bom indicador de risco de doenças cardiovasculares, calculado através da divisão entre os valores de colesterol total e os valores de HDL, sendo o valor de referência inferior a 4. Nestes casos clínicos não observamos índices aterogénicos elevados, ou seja, significa que não há aterosclerose e isto pode dever-se ao facto destes pacientes já estarem medicados para a desregulação da dislipidemia.

Como foi descrito anteriormente o hipotiroidismo está relacionado com o aumento do colesterol total e também de valores de LDL, os casos específicos em estudo E e F de possível hipotiroidismo primário e G e H de hipotiroidismo secundário evidenciam isso mesmo. Como podemos observar os pacientes E e F apresentam valores elevados de TSH, mas valores normais de FT4 o que significa que se pode tratar de um hipotiroidismo primário. Quanto aos pacientes G e H estes apresentam valores de TSH normais e valores

de FT4 dentro dos valores de referência, podendo ser assim caracterizados como hipotireoidismo secundário. Estes valores conjugados com os valores elevados de colesterol total e de LDL explicam que esta patologia se associa facilmente ao risco de doenças cardiovasculares comparando com os pacientes que não tenham qualquer tipo de problema de tireoide. Quanto ao valor de glucose para estes dois pacientes têm valores dentro dos valores de referência, mas valores de HbA1c elevados o que significa que os pacientes sofrem de diabetes, mas provavelmente tomam medicação para os controlar, devido ao valor controlado de glucose e ao valor de HbA1c acima do indicado.

Para termos termo de comparação com estes dez casos específicos temos casos em estudo onde se faz a associação entre a disfunção da tireoide e a diabetes e também a implicação que as dislipidemias têm nestes casos no Nepal (Khatiwada et al., 2015). Neste presente estudo podemos observar que 36,03% dos pacientes com diabetes apresentam também disfunção da tireoide, com mais prevalência nas mulheres. Sendo que este é baseado noutros estudos anteriores efetuados na Índia, na Arábia Saudita e na Grécia, provando também que os a maioria dos pacientes com disfunção tiroideia são diabéticos. É também neste estudo que concluem que os pacientes com estas duas patologias associadas apresentam os níveis de colesterol total e LDL elevados, pois as hormonas da tireoide têm influência na regulação de vias metabólicas, como no metabolismo das lipoproteínas (Khatiwada et al., 2015). Outro estudo foi feito pela Europa de uma forma geral a maioria dos doentes com disfunção tiroideia apresenta diabetes e neste caso o género feminino também tem mais incidência (Kalra et al., 2019).

Capítulo 5:

Conclusões

Este trabalho teve como objetivo geral a avaliar a incidência e a prevalência da disfunção tiroidea numa amostra populacional da região do Alentejo. Para o efeito foram avaliados os parâmetros da função tiroidea (TSH, FT3, FT4, entre outros) dos pacientes já existentes na base de dados, no período de maio de 2021 a abril de 2023 e a caracterização da incidência da patologia em função do género e da idade do utente. Posteriormente ainda se analisou a caracterização das alterações ao metabolismo lipídico e/ou glucídico.

A população em estudo é caracterizada pela incidência da disfunção tiroidea para as idades compreendidas entre os 60 e 80 anos, com uma maior incidência para indivíduos do género feminino. 81255 utentes realizaram análises com marcadores tiroideos, em que 84% da população apresentaram quadros clínicos com níveis normais, 60% da população apresentava um quadro clínico de hipotiroidismo e por fim 40% apresentava um cenário clínico indicativo de hipertiroidismo.

Ainda se caracterizou as alterações ao metabolismo lipídico e viu-se que 33,4% dos pacientes com hipotiroidismo primário (a patologia com mais prevalência) têm dislipidemia, ou seja, valores de colesterol total e LDL elevados. Isto significa que esta patologia da tiroide está relacionada com o aumento dos níveis de colesterol total e LDL. Quando às alterações do metabolismo glucídico, observou-se que 23,7% correspondem a utentes que tem hipertiroidismo primário, sendo neste caso a patologia mais incidente neste caso, e também níveis de glucose e hemoglobina glicada elevados e muito elevados respetivamente. Isto evidencia que como previsto as patologias da tiroide influenciam o metabolismo da glicose, pois o hipertiroidismo está relacionado com a hiperglicemia enquanto o hipotiroidismo está relacionado com a hipoglicemia.

Com isto, é necessário a realização de análises sanguíneas periódicas para que seja feito um controlo dos níveis hormonais em estudo.

Referências Bibliográficas

- Arthur, J. R., Beckett, G. J. & Arthur, D. (1999). Thyroid function. *British Medical Bulletin*, 55, 658–668. <https://doi.org/10.1258/0007142991902538>
- Bensenor, I. M., Olmos, R. D. & Lotufo, P. A. (2012). Hypothyroidism in the Elderly: Diagnosis and Management. *Clinical Interventions in Aging*, 7, 97–111. <https://doi.org/10.2147/CIA.S23966>
- Beynon, M. E. & Pinneri, K. (2016). An Overview of the Thyroid Gland and Thyroid-Related Deaths for the Forensic Pathologist. *Academic Forensic Pathology*, 6, 217–236. <https://doi.org/10.23907/2016.024>
- Biondi, B., & Cooper, D. S. (2008). The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*, 29, 76–131. <https://doi.org/10.1210/ER.2006-0043>
- Braunstein, G. D. (2022). Hyperthyroidism (Thyrotoxicosis), <https://www.msdmanuals.com/en-pt/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/thyroid-disorders/overview-of-thyroid-function>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Brenta, G. (2010). Diabetes and thyroid disorders. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*, 10, 172–177. <https://doi.org/10.1177/1474651410371321>
- Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J. & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *The Lancet*, 390, 1550–1562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1)
- Ciarlini, L. D. R. P., Ciarlini, P. C., & Feitosa, F. L. F. (2002). Quimiluminescência: Princípio e Aplicações. *Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP*, 5, 181–187.
- Clarke, W., Sokoll, L. J. & Rai, A. J. (2020). Immunoassays. In: Clarke, W. & Marzinke, M. (eds.) *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*, 4ª edição, pp. 201–214, Academic Press, Londres, Reino Unido. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815499-1.00012-0>
- Cleveland Clinic (2021). Hyperthyroidism, <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/14129-hyperthyroidism>, acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Davies, C. (2013). Principles of Competitive and Immunometric Assays (Including ELISA). In: Wild, D. (eds.) *The Immunoassay Handbook – Theory and Applications*

- of Ligand Binding, ELISA and Related Techniques*, 4ª Edição, pp. 29–59, Elsevier, Oxford, Reino Unido. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-097037-0.00004-X>
- De Leo, S., Lee, S. Y. & Braverman, L. E. (2016). Hyperthyroidism. *The Lancet*, 388, 906–918). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00278-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00278-6)
- Duntas, L. H. & Yen, P. M. (2019). Diagnosis and Treatment of Hypothyroidism in the Elderly. *Endocrine*, 66, 63–69. <https://doi.org/10.1007/s12020-019-02067-9>
- Duntas, L. H. (2002). Thyroid Disease and Lipids. *Thyroid*, 12, 287–293. <https://doi.org/10.1089/10507250252949405>
- EPA – United States Environmental Protection Agency. (2023). Overview of the Endocrine System, <https://www.epa.gov/endocrine-disruption/overview-endocrine-system>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Freitas, C., Rodrigues, F., Rocha, G., Simões, H., Miguel, M. & Azevedo, T. (2019). Diagnosis, Treatment and Follow up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET). *Portuguese Journal of Endocrinology, Diabetes and Metabolism*, 2, 167–179. <https://doi.org/10.26497/na190056>
- Gaw, A., Murphy, M. J., Srivastava, R., Cowan, R. A. & O'Reilly, D. St.-J. (2013). *Clinical Biochemistry – An Illustrated Colour Text*, 5ª edição, Churchill Livingstone, New York, Estados Unidos da América.
- Gottwald-Hostalek, U. & Schulte, B. (2021). Low Awareness and Under-Diagnosis of Hypothyroidism. *Current Medical Research and Opinion*, 38, 59–64. <https://doi.org/10.1080/03007995.2021.1997258>
- Guber, H. A., Oprea, M. & Russel, Y. X. (2022). Evaluation of Endocrine Function. In: McPherson, R. A. & Pincus, M. R. (eds.) *Henry's Clinical Diagnosis Laboratory and Management by Laboratory Methods*, 24ª edição, pp. 387–424, Elsevier, Filadélfia, Estados Unidos da América.
- Guimarães, S. & Castro, A. R. (2008). A Função da Tiróide: Relação com o Colesterol e Glicose num Meio Hospitalar. *Revista da Faculdade de Ciências da Saúde*, 5, 36–45.
- Hage, M., Zantout, M. S. & Azar, S. T. (2011). Thyroid Disorders and Diabetes Mellitus. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 439463. <https://doi.org/10.4061/2011/439463>

- Haghi, A. R., Solhjoo, M. & Tavakoli, M. H. (2017). Correlation Between Subclinical Hypothyroidism and Dyslipidemia. *Iranian Journal of Pathology*, 12, 106–111.
- Hueston, W. J. (2001). Treatment of Hypothyroidism. *American Family Physician*, 64, 1717–1725.
- Kadiyala, R., Peter, R. & Okosieme, O. E. (2010). Thyroid Dysfunction in Patients with Diabetes: Clinical Implications and Screening Strategies. *International Journal of Clinical Practice*, 64, 1130–1139). <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2010.02376.x>
- Kalra, S., Aggarwal, S. & Khandelwal, D. (2019). Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. *Diabetes Therapy*, 10, 2035–2044. <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9878615>
- Karpińska, M. & Czauderna, M. (2022). Pancreas – Its Functions, Disorders, and Physiological Impact on the Mammals’ Organism. *Frontiers in Physiology*, 13, 807632. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.807632>
- Khatiwada, S., Kc, R., Sah, S. K., Khan, S. A., Chaudhari, R. K., Baral, N. & Lamsal, M. (2015). Thyroid Dysfunction and Associated Risk Factors among Nepalese Diabetes Mellitus Patients. *International Journal of Endocrinology*, 2015, 570198. <https://doi.org/10.1155/2015/570198>
- Kim, Y. A. & Park, Y. J. (2014). Prevalence and Risk Factors of Subclinical Thyroid Disease. *Endocrinology and Metabolism*, 29, 20–29. <https://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1.20>
- Liberopoulos, E. N. & Elisaf, M. S. (2002). Dyslipidemia in Patients with Thyroid Disorders. *Hormones*, 1, 218–223. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1170>.
- Madariaga, A. G., Palacios, S. S., Guillén-Grima, F. & Galofré, J. C. (2014). The Incidence and Prevalence of Thyroid Dysfunction in Europe: A Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 99, 923–931. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2409>
- Malik, R. & Hodgson, H. (2002). The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM: An International Journal of Medicine*, 95, 559–569. <https://doi.org/10.1093/qjmed/95.9.559>
- Melo, M. (2006). Tiroidites Autoimunes. *Acta Médica Portuguesa*, 19, 387–394.

- Mincer, D. L. & Jialal, I. (2023). Hashimoto Thyroiditis. In: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island, Estados Unidos da América, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459262/>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Ministério da Saúde (2019). Despacho n.º 10009/2019 – Manual de Boas Práticas Laboratoriais de Patologia Clínica ou Análises Clínicas. Diário da República n.º 212/2019, Série II, Parte C de 2019-11-05, pp.66–80. <https://files.diariodarepublica.pt/2s/2019/11/212000000/0006600080.pdf>
- Neal, J. M. (2016). *How the Endocrine System Works*, 2ª edição, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Estados Unidos da América.
- Nilsson, M. & Fagman, H. (2017). Development of the thyroid gland. *Development*, 14, 2123–2140. <https://doi.org/10.1242/dev.145615>
- Oliveira, N. (2017). Quais os sintomas de câncer de tireoide, <https://saude.umcomo.com.br/artigo/quais-sao-os-sintomas-de-cancer-de-tiroide-22497.html>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Pappan, N. & Rehman, A. (2023). Dyslipidemia. In: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island, Estados Unidos da América, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Perros, P., McCrimmon, R. J., Shaw, G. & Frier, B. M. (1995). Frequency of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients: Value of Annual Screening. *Diabetic Medicine*, 12, 622–627. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.1995.tb00553.x>
- Pokhrel B. & Bhusal K. (2023). Graves Disease. In: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island, Estados Unidos da América, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448195/>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Quérat, C., Germain, N., Dumollard, J. M., Estour, B., Peoc'H, M. & Prades, J. M. (2015). Surgical Management of Hyperthyroidism. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, 132, 63–66. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2014.04.005>
- Ralli, M., Angeletti, D., Fiore, M., D'Aguanno, V., Lambiase, A., Artico, M., de Vincentiis, M. & Greco, A. (2020). Hashimoto's Thyroiditis: An Update on Pathogenic Mechanisms, Diagnostic Protocols, Therapeutic Strategies, and Potential Malignant Transformation. *Autoimmunity Reviews*, 19, 102649. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102649>

- Rizos, C. V., Elisaf, M. S. & Liberopoulos, E. N. (2011). Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 5, 76–84. <https://doi.org/10.2174/1874192401105010076>
- Sapra, A. & Bhandari, P. (2023). Diabetes. In: StatPearls, StatPearls Publishing, Treasure Island, Estados Unidos da América, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551501/>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Siemens Healthcare Diagnostic (2018a). Anti-TG Ab – PIL2KTG-23, 2018-03-15. Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Llanberis, Reino Unido, <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=538193>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Siemens Healthcare Diagnostic (2018b). Anti-TPO Ab – PIL2KTO-24, 2018-03-15. Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Llanberis, Reino Unido, <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=540035>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Siemens Healthineers (2023a). FT3 – 10629863_EN Rev. 19, 2023-03. Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, Estados Unidos da América, <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=981885>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Siemens Healthineers (2023b). FT4 – 10629864_EN Rev. 15, 2023-03. Siemens Healthcare Diagnostic Inc., Tarrytown, Estados Unidos da América, <https://content.doclib.siemens-healthineers.com/rest/v1/view?document-id=981418>. Acedido pela última vez em 2024/01/28.
- Silva, C. C. (2013). Alterações do Funcionamento Llanberis, da Glândula da Tiróide. Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Lisboa, Portugal.
- Sorino, C., Negri, S., Spanevello, A. & Feller-Kopman, D. (2020). The Pleura and the Endocrine System. *European Journal of Internal Medicine*, 72, 34–37. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.12.034>
- Vanderpump, M. P. J. (2011). The Epidemiology of Thyroid Disease. *British Medical Bulletin*, 99, 39–51. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>

Watamura, S. E. (2020). Endocrine System. In: Haith, M. M. & Benson, J. B. (eds.) *Encyclopedia of Infant and Early Childhood Development*, vol. 1, pp. 450–459, Academic Press, Boston, Estados Unidos da América. <https://doi.org/10.1016/B978-012370877-9.00057-8>

Winter, W. E., Schatz, D. & Bertholf, R. L. (2015). Thyroid Disorders. In: Burtis, C. A. & Bruns, D. E. (eds.) *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, 7ª edição, pp. 806–823; Elsevier Saunders, New York, Estados Unidos da América.