

Fisiologia da tireoide e avaliação laboratorial.

Autor: Murilo Azevedo Marques.

Curso: Bioquímica clínica com ênfase em hormônios

Turma: 2014.

Introdução:

A tireoide é o maior órgão endócrino que tem por função a produção dos hormônios 3,5,3'-TriiodoL-tironina (T3) e a Tiroxina (T4), que estão diretamente relacionados com o gasto energético e a produção de calor. Alterações nas concentrações desses hormônios podem ser explicadas por deficiência alimentar (falta de iodo) e autoanticorpos produzidos por nosso organismo, que reagem em locais específicos da glândula (anti-Tireoperoxidase, Anti-Tireoglobulina e Anti-receptor de TSH, sendo que os dois primeiros levam a Tireoidite de Hashimoto e o último a doença de Graves. A avaliação dos hormônios e anticorpos contra a glândula são de grande utilidade no diagnóstico da doença.

Embriologia estrutural

O primórdio da glândula tireoidiana é reconhecido primeiro no estágio embrionário e inicia-se com um espessamento do epitélio do assoalho da faringe, que mais tarde forma um divertículo adjacente às células miocárdicas em desenvolvimento. Com a continuidade do desenvolvimento, o divertículo mediano é deslocado no sentido caudal seguindo as células miocárdicas no seu trajeto descendente. Durante o seu deslocamento no sentido caudal, o primórdio assume uma forma bilobada.

Em torno da 12ª semana aparecem os arranjos foliculares, e por volta da 13ª e 14ª semanas os folículos começam a se encher de colóide.

Ontogenia funcional

Enquanto as futuras células foliculares adquirem a capacidade de formar tireoglobulina (Tg) precocemente, por volta do 29º dia de gestação, a capacidade de concentrar iodo e sintetizar tiroxina (T4) só ocorre a partir da 11ª semana. O crescimento e desenvolvimento iniciais da tireoide não parecem ser dependentes de TSH porque a hipófise aparentemente não é capaz de secretar TSH antes da 14ª semana. Subsequentemente ocorrem rápidas mudanças hipofisária e tireoidiana. Provavelmente, como consequência da maturação do hipotálamo e do aumento da liberação do hormônio liberador de tireotrofina (TRH), a concentração sérica de TSH se eleva entre a 18ª e 26ª semana da gestação, e depois disso seus níveis permanecem mais elevados do que os da mãe.

A globulina ligadora de tiroxina (TBG), a principal proteína ligadora do hormônio no plasma, é detectada no soro por volta da 10ª semana e sua concentração aumenta progressivamente até o término da gestação. O aumento da TBG se justifica em parte pelo aumento progressivo da T4 ao longo da gestação.

Anatomia e histologia

A tireoide é um dos maiores órgãos endócrinos, pesando aproximadamente 15 a 20g em adultos. Além disso, o potencial de crescimento da tireoide é enorme. A tireoide

aumentada, comumente é denominada bócio, pode atingir centenas de gramas. A tireoide normal é constituída de dois lobos unidos por uma fina banda de tecido, o istmo, que tem aproximadamente 0,5 cm de espessura, 2 cm de largura e 1 a 2 cm de altura.

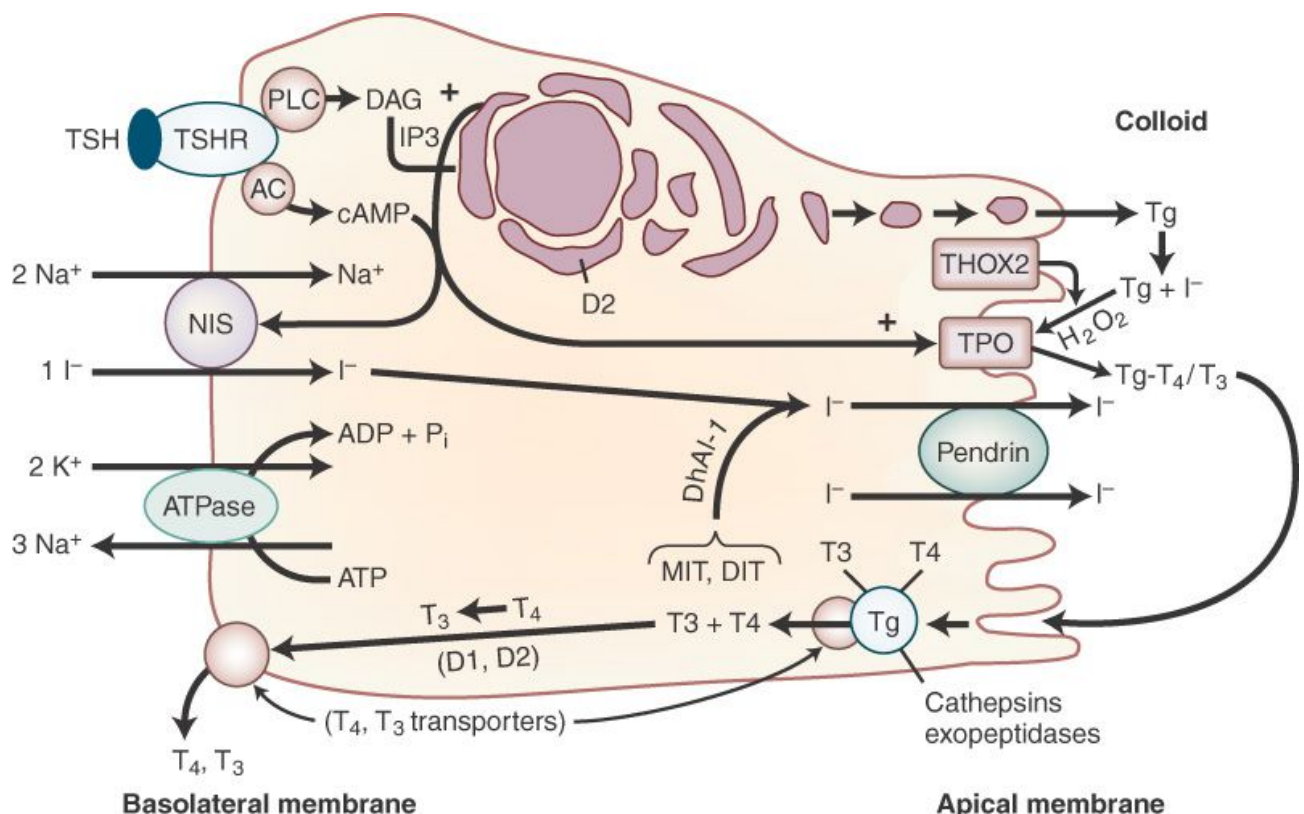
A glândula é composta de unidades esféricas muito próximas entre si, denominadas folículos, que estão circundados por uma rica rede de capilares. O interior dos folículos é repleto por coloide proteico claro que normalmente é o principal constituinte da massa tireoidiana total.

No ápice das células foliculares numerosos microvilos se estendem para o coloide. É na superfície celular ou próxima a ela que ocorre a iodinação, a exocitose e a fase inicial da secreção do hormônio tireoidiano.

Iodo e a síntese e secreção de hormônios tireoidianos

A função da tireoide é gerar a quantidade de hormônio tireoidiano necessária para suprir a demanda dos tecidos periféricos. Isso requer um transporte diário suficiente de iodeto pela proteína Simporter sódio-iodeto (NIS), transferência do iodeto para o coloide e sua oxidação pela tireoperoxidase (TPO) para permitir a síntese de T4, que tem 65% de seu peso constituído por iodo. Requer ainda, a síntese de um homodímero glicoproteico, a tireoglobulina (Tg) que é exportada para o lúmen. Resíduos tirosina específicos da tireoglobulina são então iodinados na margem apical da célula tireoidiana para formar diiodotirosina e monoiodotirosina. A TPO também catalisa a ligação de duas moléculas de DIT ou uma molécula de DIT e uma de MIT levando a formação de T4 e T3, respectivamente, os quais ficam então estocados como coloide ainda como parte da molécula de tireoglobulina. Pinocitose do coloide estocado leva a formação de fagolisossomos, as gotículas de coloide em que a tireoglobulina é digerida por protease específica para a liberação de T4, T3, DIT e MIT à medida que as gotículas se deslocam para a porção basal da célula.

Para uma síntese hormonal eficiente, além da TG e TPO, o receptor de TSH também é necessário para conduzir os efeitos do TSH extracelular.



(Modified from Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid iodine transport. *Thyroid* 2000;10(4):321-330.)

(ilustração esquemática de uma célula folicular, mostrando o metabolismo dos hormônios tireoidianos)

Organização e oxidação do iodeto

O primeiro passo envolve a oxidação do iodeto e incorporação do intermediário resultante nas iodotirosinas inativas MIT e DIT, um processo denominado organificação. Normalmente, o iodeto é rapidamente oxidado, aparecendo imediatamente em combinação orgânica na Tg. As iodinações que levam a formação das iodotirosinas ocorrem na Tg, em vez de ocorrer nos aminoácidos livres. A oxidação do iodeto tireoidiano é mediada pela proteína que contém heme peroxidase tireoidiana (TPO) e necessita de H₂O₂ gerada pela enzima dependente de cálcio DUOX1 e 2. TPO é o principal antígeno microsomal tireoidiano, sendo detectada presença de anticorpos contra esse antígeno na Tireoidite de Hashimoto.

A taxa de iodinações orgânicas é dependente do grau de estímulo tireoidiano pelo TSH. Defeitos congênitos no mecanismo de ligação orgânica causam hipotireoidismo congênito com bócio ou, se menos grave, bócio sem hipotireoidismo. Em algumas famílias, a TPO tireoidiana está ausente. Em outras, o defeito pode residir na produção inadequada de peróxido de hidrogênio pela DUOX2 ou anormalidade na Tg que a deixa menos propensa à iodinação.

Síntese de iodotironinas

O MIT e o DIT formados via oxidação e ligação orgânica de iodeto são precursores das iodotironinas hormonalmente ativas T₄ e T₃. Uma vez que não se observa tironina não iodinada na molécula de Tg, T₄ e T₃ devem ser originados dos precursores iodinados da tirosina.

A Tg é essencial para uma síntese eficiente de T₄ e T₃ na tireoide. Os resíduos de Tg formadores de T₄, rapidamente iodinados, e formadores de iodotironinas de diferentes espécies. Existem três ou quatro moléculas de t₄ em cada molécula de Tg em condições normais de iodinação, mas apenas cerca de uma em cada cinco moléculas de Tg contém um resíduo de T₃. Na Tg de pacientes com doença de Graves não tratada, o conteúdo de resíduos de T₄ permanecem aproximadamente o mesmo, mas o número de resíduos de T₃ dobra para a média de 0,4 por molécula.

Papel e mecanismo dos efeitos da tireotrofina (TSH)

Todos os passos na formação e liberação de hormônios tireoidianos são estimulados pelo TSH secretado pelos tireotrofos hipofisários. As células da tireoide expressam o receptor de TSH (TSHR).

O principal ligante de TSHR é o TSH, mas o receptor também se liga aos anticorpos estimuladores da tireoide (TSAb), anticorpos bloqueadores da Tireoide (TRAb) e anticorpos neutros contra o TSHR. Os hormônios relacionados, luteinizantes (LH) e gonadotrofina coriônica (CG), também se ligam ao TSHR e ativam a sinalização mediada por este receptor. O CG é responsável pelo hipertireoidismo fisiológico no início da gravidez.

Transporte plasmático

Uma grande variedade de iodotironinas e seus derivados metabólicos existem no plasma. Dentre esses, T4 está em maior concentração sendo o único que se origina somente da secreção direta pela glândula tireoide. Em humanos normais, T3 é também liberado pela tireoide, mas 80% são derivados dos tecidos periféricos pela remoção enzimática de um único 5'iodeto do T4. As iodotironinas remanescentes e seus derivados são gerados nos tecidos periféricos a partir de T4 e T3. As principais entre eles são T3 reverso e 3,3'-diiodo-L-tirosina.

Avaliação laboratorial do estado tireoidiano

Os testes laboratoriais podem ser divididos em cinco categorias principais: (1) aqueles que avaliam o estado do eixo hipotálamo – hipófise – tireoide; (2) estimativa das concentrações séricas de T4 e T3; (3) teste que refletem o impacto dos hormônios tireoidianos nos tecidos; (4) teste para avaliar a presença de doenças tireoidianas autoimune; (5) testes que fornecem informações sobre o metabolismo tireoidiano do iodo.

1- teste do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tireoide:

A velocidade de secreção de TSH é extremamente sensível as concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos livres, proporcionando assim um indicador preciso e específico do estado tireoidiano do paciente. A tecnologia de ensaio imunométricos tornou possível definir se a função tireoidiana está adequada. Esse ensaio utiliza a molécula de TSH como um ligante entre um anticorpo anti-TSH aderido a uma superfície inerte e um segundo anticorpo direcionado contra um epítipo diferente do TSH que é marcado com um marcador detectável, então o sinal gerado é proporcional a concentração do soro de TSH.

2- quantificação das concentrações séricas de hormônios tireoidianos:

T3 e t4 totais. A quantificação das concentrações de hormônios tireoidianos circulantes é essencial para a confirmação de que a anormalidade do estado tireoidiano sugerida por um resultado de TSH alterado é verdadeiro.

3- teste que refletem o impacto dos hormônios tireoidianos nos tecidos:

Taxa de metabolismo basal. Os hormônios tireoidianos aumentam o gasto energético e a produção de calor, como manifestado pela perda de peso, aumento da necessidade calórica e intolerância ao calor.

Marcadores bioquímicos de alteração do estado tireoidiano.

Ocasionalmente alterações tireoidianas são suspeitadas devido a uma anormalidade em um exame não específico da tireoide, exemplos clássicos são um aumento significativo do CPK (creatina cinase) ou lipoproteína de baixa densidade (LDL) colesterol.

Outros marcadores bioquímicos se alteram como não tóxicose ocorre o aumento de osteocalcina, fosfatase alcalina, hormônio natriurético, globulina ligadora de esteroides sexuais, ferritina e fator de Von Willebrand e diminuição de lipoproteínas de baixa densidade e Lp(a).

No hipotireoidismo ocorre aumento da CK, LDL colesterol, noradrenalina plasmática e redução da vasopressina.

4- teste para autoanticorpos tireoidianos:

São formados por três anticorpos; o anticorpo contra Tg, TPO e contra o receptor de TSH. Anti tg e TPO estão relacionados com tireoidite de Hashimoto enquanto que o anti-receptor de TSH está ligado a doença de Graves. .

Bibliografia:

- Tratado de endocrinologia – Williams 11ª edição.

Henry M. Kronenberg, Sklomo Melmed, Kenneth S. Polonski e P. Reed Larsen.

- Diagnósticos Clínicos e Tratamento Por Métodos Laboratoriais de Henry – 19ª edição

Richard A. Mcpherson, Matthew R. Pincus.

- Bioquímica Hormonal e Patologias Associadas – 2008

Nadilson Cunha.