

Plasmaferese e hemoperfusão na intoxicação por hormona tiroideia

Cristina Santos, Dulce Carvalho, Carlos Oliveira, Aura Ramos, Isabel Carvalho¹, Sequeira Andrade, Jorge Silva, José P. Loureiro Santos, Susana Colaço, Pedro Ponce.

Serviço de Nefrologia, ¹Serviço de Patologia Clínica, Hospital Garcia de Orta, Almada

RESUMO

A tireotoxicose é um síndrome clínico resultante da exposição a níveis excessivos de hormona tiroideia. Descrevemos quatro casos de hipertiroidismo de causa exógena ocorridos no ano de 1999 e nos quais foram utilizadas técnicas de depuração extra-renal.

Quatro doentes do sexo feminino foram internadas no Serviço de Urgência do Hospital Garcia de Orta com um quadro grave de tireotoxicose por intoxicação com hormona tiroideia, no contexto de terapêutica para emagrecimento. Todas as doentes apresentavam hipertermia, hiperémia generalizada,

taquicardia sinusal, e necessitaram suporte hemodinâmico e ventilatório. O doseamento inicial das hormonas tiroideias revelou títulos extremamente elevados: T3 total \bar{X} =1978ng/dL (normal: 10-40); T4 total \bar{X} =69 mcg /dL (normal: 5-12).

Concomitantemente às medidas de suporte e de terapêutica específica para a tireotoxicose, e face à gravidade do quadro, ponderou-se a realização de plasmaferese (PF) e hemoperfusão (HP). Na tentativa de aumentar a remoção das hormonas tiroideias circulantes estas duas técnicas foram efectuadas sequencialmente. A PF foi realizada com albumina (3g/L), considerando uma remoção de volémia e meia. A HP foi efectuada com filtros de carvão durante 6 horas e com mudança de filtro após 3 horas. Foi determinado o nível sérico das hormonas tiroideias pré e pós cada uma das técnicas. Três doentes efectuaram três sessões de HP e PF em dias consecutivos. A quarta doente apenas realizou três sessões de PF.

Recebido em 14/07/2002

Aceite em 24/02/2003

Verificámos uma redução dos títulos séricos com a PF, que apresentou taxas de remoção significativas, variando entre 35 a 65%. Em oposição, com a HP obtivemos taxas de remoção inferiores a 10% e apenas nas situações de títulos de T3 superiores a 600ng/dL.

Registou-se uma melhoria clínica em todas as doentes, apresentando-se assintomáticas e com níveis hormonais no limite superior do normal à data da alta hospitalar.

Em conclusão a PF é eficaz na remoção de hormona tiroideia circulante, sendo uma arma terapêutica a ponderar nos quadros graves de tireotoxicose. A HP não demonstrou eficácia nas condições efectuadas.

Palavras chaves: tireotoxicose, plasmaferese, hemoperfusão

SUMMARY

Treatment of thyrotoxicosis with plasmapheresis and hemoperfusion

We report four cases of severe hyperthyroidism caused by massive intake of levothyroxine treated with extracorporeal depurative techniques.

All patients developed classic symptoms of thyrotoxicosis and presented grade II to III coma within twenty four hours of admission. Total thyroid hormone levels in serum on admission were: T3 \bar{X} = 1978 ng/dL (normal: 10-40); T4 \bar{X} = 69 mcg/dL (normal: 5-12)

All patients underwent submitted to conventional methods of treatment with beta-blockers, propylthiouracil and dexametasone. In addition, all patients were treated with plasmapheresis and three patients were also treated with haemoperfusion.

Plasmapheresis was performed on three

consecutive days with albumin solution (3g/L) aiming to exchange 1,5 times plasma volume. Haemoperfusion was performed immediately after PF session with activated charcoal for six hours.

Thirty five to 65% reduction of thyroid hormone levels was achieved after PF session. After haemoperfusion, only 10% remotion rate was obtained and for cases when T3 levels were above 600 ng/dL.

All patients recovered and were assymptomatic on discharge.

Key words: thyreotoxicosis, plasmapheresis, haemoperfusion.

INTRODUÇÃO

O hipertiroidismo é um síndrome clínico resultante do excesso de hormona tiroideia. A identificação da causa subjacente é importante pois condiciona o tipo de terapêutica a instituir. Do ponto de vista patogénico, as causas podem dividir-se em dois grupos de acordo com a captação de iodo radioactivo pela glândula. A elevada captação de iodo associa-se à secreção aumentada de hormona tiroideia. O hipertiroidismo com reduzida captação de iodo corresponde a uma destruição completa do tecido tiroideu com libertação de hormona tiroideia pré formada ou a uma administração exógena de hormona tiroideia¹.

O hipertiroidismo de causa exógena (tireotoxicose factícia) pode ocorrer em várias situações clínicas, nomeadamente na ingestão excessiva, intencional ou acidental, de hormona tiroideia no contexto de doença psiquiátrica, de tratamento de bócio, obesidade ou infertilidade². Estão descritos surtos de hipertiroidismo associados à ingestão de tecido tiroideu inadvertidamente utilizado na preparação de hambur-

gers (tireoidite de hamburger)³.

Clinicamente, a tireotoxicose manifesta-se por sudorese, hipertermia, taquicardia, tremor e diarreia, associados a hiperactividade, labilidade emocional, incapacidade de concentração, insónia e ansiedade. Nos casos mais graves esta sintomatologia é mais intensa podendo ocorrer insuficiência cardíaca congestiva de alto débito, agitação psicomotora, manifestações psicóticas e coma⁴. As manifestações clínicas de tireotoxicose factícia são de um modo geral, idênticas às do hipertiroidismo endógeno, existindo contudo duas excepções, que podem facilitar o diagnóstico. No hipertiroidismo de causa exógena não existe geralmente aumento das dimensões da tiroide, porque ocorre inibição da secreção da TSH (*thyroide stimulating hormone* ou tiotropina). Exceptuam-se os doentes com bócio em que a hormona tiroideia é administrada numa tentativa de redução da glândula. Por outro lado, a existência de exoftalmia é característica da Doença de Graves⁵.

No hipertiroidismo de causa exógena, as manifestações clínicas surgem habitualmente com ingestão superior a 200 µg de levotiroxina (T4), 50 µg de liotironina (T3), 120 mg de extracto tiroideu ou no caso de preparações mistas com dosagens superiores a 37.5 µg de T3/150 µg de T4².

O diagnóstico de hipertiroidismo exógeno baseia-se na evidência laboratorial de excesso de hormona tiroideia associada a uma redução dos níveis séricos de tiroglobulina e redução da captação de iodo radioactivo pela glândula^{1, 2, 6}.

A terapêutica convencional da tireotoxicose exógena implica a interrupção imediata da administração de hormona tiroideia, e adicionalmente a utilização de beta bloqueantes para reduzir os efeitos cardiovasculares do excesso de T3 e T4, de colestiramina para redução da

absorção intestinal de hormona tiroideia e de inibidores da conversão de T4 em T3, como o propiltiouracilo e a dexametasona⁷. Em situações de "tempestade tiroideia", para além destas medidas, têm sido utilizadas técnicas de depuração extra-corporal, nomeadamente plasmaferese e hemoperfusão².

Apresentamos quatro casos de hipertiroidismo de causa exógena ocorridos no ano de 1999, descrevendo a utilização terapêutica de técnicas de depuração extra renal.

CASOS CLÍNICOS

No início de 1999 e no prazo de três meses, quatro doentes do sexo feminino (MIC, AVM, MOR, IM), com idades compreendidas entre 35 e 61 anos foram admitidas no serviço de urgência do hospital com um quadro de agitação psico-motora, perturbação do equilíbrio e da linguagem, febre, hiperémia generalizada e taquicardia sinusal. Ocorreu evolução para coma com necessidade de suporte ventilatório e hemodinâmico em Unidade de Cuidados Intensivos. O diagnóstico de tireotoxicose associado à ingestão de levotiroxina foi efectuado após a colheita cuidada de dados anamnésicos. Todas as doentes estavam medicadas com 15 mg três vezes ao dia de levotiroxina, no contexto de dieta para emagrecimento.

A determinação sérica de hormonas tiroideas, TSH e tiroglobulina (Quadro I) confirmou a hipótese de tireotoxicose por administração exógena. Todas as doentes apresentavam níveis séricos muito elevados de T3 total (\bar{x} = 1978 ng/dL; normal: 70-190 ng/dL) e T4 total (\bar{x} = 59 mcg/dL; normal: 5-12 mcg/dL), com TSH muito suprimida e níveis reduzidos de tiroglobulina.

Paralelamente às medidas de suporte

QUADRO I
Níveis séricos iniciais de hormonas tiroideias, TSH e TBG nos quatro doentes com intoxicação por hormona tiroideia

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
T3 total (70-190 ng/dl)	713	>1800	>1800	>1800
T4 total (5-12µg/dl)	60	>60	51	56
TSH (0,4-5 UI)	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05
TBG (7-52 ng/ml)	5,3	3,4	<1,0	12

ventilatório e hemodinâmico foram efectuadas terapêuticas específicas que consistiram na administração de propranolol para diminuição da sintomatologia associada à estimulação adrenérgica e na utilização de dexametasona e propiltiouracilo para redução da conversão de T4 em hormona activa, T3.

Face à gravidade do quadro clínico decidiu-se associar à terapêutica convencional a utilização de técnicas de depuração extra-renal numa tentativa de aumentar a eliminação de hormona tiroideia. A plasmaferese e a hemoperfusão foram realizadas sequencialmente com determinação dos níveis séricos hormonais, imediatamente antes e após a realização destas técnicas.

Depois da primeira sessão de plasmaferese verificou-se uma marcada melhoria clínica traduzida por recuperação do estado de consciência e controle da frequência cardíaca. Três doentes efectuaram sessões de plasmaferese e hemoperfusão, sequencialmente, em 3 dias consecutivos. A quarta doente realizou apenas 3 sessões de plasmaferese. A decisão de suspender a técnica depurativa extra-renal ao 3º dia foi baseada na melhoria do estado clínico e na diminuição dos níveis séricos de hormona

tiroideia para o limite superior do normal.

Todas as doentes tiveram alta hospitalar, assintomáticas e com função tiroideia no limite superior do normal.

Plasmaferese e hemoperfusão

Na técnica de plasmaferese foi efectuada a remoção de uma volémia e meia com substituição por soro fisiológico e albumina numa concentração de 3gr/litro. Adicionalmente, a cada 1000cc de soro fisiológico foram aplicados 10mEq de KCl para prevenção de hipocaliémia. Esta técnica foi efectuada com equipamento de hemodiálise, utilizando um filtro de polietileno (PFN 2000, Gambro), um débito de sangue de 50ml/min e anticoagulação com heparina (2000U de dose de carga seguida de administração contínua de 1000U/h).

A técnica de hemoperfusão efectuada após a sessão de plasmaferese com uma duração total de 6h. Foi realizada com equipamento de hemodiálise e filtros de carvão activado (Adsorba 300C, Gambro), substituídos após 3h de terapêutica. A anticoagulação foi idêntica à utilizada na plasmaferese.

Não se registaram complicações associadas às técnicas.

A evolução dos níveis séricos de hormona tiroideia T3 total, efectuada antes e depois das técnicas depurativas, a cada uma das doentes, está representada nas figuras 1-4. Demonstra-se uma redução progressiva dos níveis séricos de T3 total, em todas as doentes. Contudo, a taxa de remoção é diferente consoante o tipo de técnica efectuada, como se pode ver nos quadros II e III. A plasmaferese condicionou uma elevada percentagem de remoção, variando entre 35 a 65% (Quadro II). Em oposição, a hemoperfusão teve uma reduzida eficácia, com taxas de remoção inferiores a 10%, valor que foi atingido quando o nível sérico de T3 total era superior a 600ng/dl (Quadro III). Por este motivo, a quarta doente realizou exclusivamente sessões de plasmaferese.

O cálculo de clearance T3 total pela técnica de plasmaferese foi apenas possível numa doente apresentando um valor de 87 ml/min.

Nas primeiras três doentes não foi possível

obter os doseamentos seriados de T4 total e das fracções livres de T3 e T4. No último caso clínico, a determinação seriada demonstrou que a plasmaferese também é eficaz na redução dos valores séricos de T4 total. Relativamente às fracções livres ocorreu uma redução de 33% e 47% respectivamente de T3 e T4 livres após a primeira sessão de plasmaferese, não se registando alterações dos níveis séricos nas sessões seguintes.

DISCUSSÃO

A tempestade tiroideia é uma situação clínica de elevada morbidade e mortalidade⁴. As quatro doentes descritas apresentavam um quadro clínico muito grave com evolução rápida para paragem cardio-respiratória, associado à ingestão maciça de hormona tiroideia. Estas doentes ingeriram 45 mg por dia de levotiroxina por erro na manipulação de um preparado para terapêutica de emagrecimento. É de

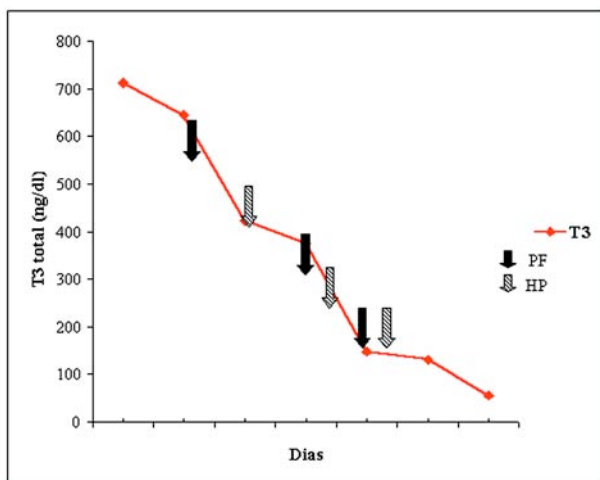


Figura 1. Doente 1: evolução dos níveis séricos de T3 total (ng/dl).

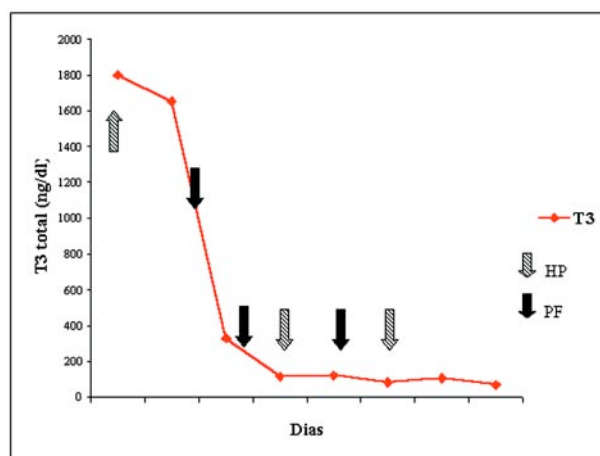


Figura 2. Doente 2: evolução dos níveis séricos de T3 total (ng/dl).

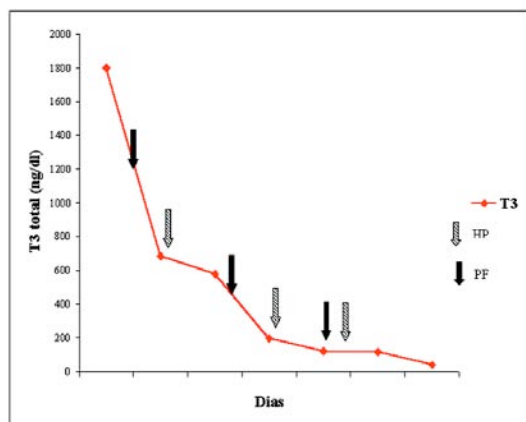


Figura 3. Doente 3: evolução dos níveis séricos de T3 total (ng/dl).

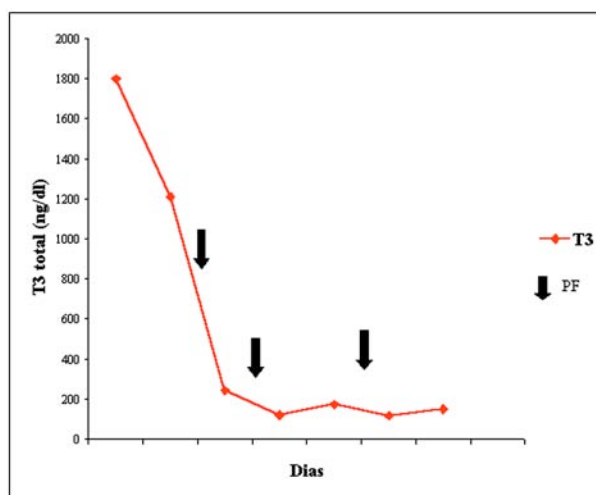


Figura 4. Doente 4: evolução dos níveis séricos de T3 total (ng/dl).

QUADRO II
Taxa de remoção de T3 total (ng/dl) por plasmaferese

	Doente 1	Doente 2	Doente 3	Doente 4
Pré-PF	645	328	1800	241
Pós-PF	422	114	685	120
% remoção T3	35%	65%	62%	50%

salientar que doses diárias superiores a 200 mcg/d condicionam o aparecimento de sintomatologia de hipertiroidismo.

Nos casos de tireotoxicose endógena, a terapêutica consiste na redução da síntese hormonal⁷. O metimazol e o soluto de lugol permitem reduzir a síntese de T4, enquanto que a dexametasona e o propiltiouracilo reduzem a conversão periférica de T4 em T3, que é o

QUADRO III
Taxa de remoção de T3 total (ng/dl) por hemoperfusão

	Doente 1	Doente 2	Doente 3
Pré-HP	422	114	685
Pós-HP	374	120	578
% remoção	11%	0%	15%

metabolito activo.

No hipertiroidismo de causa exógena, as possibilidades terapêuticas são mais limitadas, condicionadas pela farmacocinética da hormona tiroideia. Estas hormonas, lipossolúveis, estão presentes em circulação, ligadas a proteínas numa elevada percentagem, 99,95% e 99,5% respectivamente para T4 e T3⁸. Apenas 0.05% de T4 e 0.5% de T3 circulam livres. A TBG (tiroxin binding globulin) é a principal proteína transportadora de hormona tiroideia (75% para T4 e 80% para T3). A transtiretina, a albumina e as lipoproteínas ligam menores quantidades. O volume de distribuição destas hormonas é elevado, aproximadamente de 8,7 a 9,7 L, com 90% do metabolito activo (T3) localizado a nível celular. A semivida de T3 é de 16 - 49h com eliminação renal. A T4 tem uma semivida mais prolongada, 3-4 dias em situações de hipertiroidismo e 6-7 dias nos eutiroideus, tendo uma excreção renal e fecal, com uma clearance de 0.84-1.37 L/dia⁸.

É discutível a utilização de técnicas depurativas extra-renais na terapêutica da tireotoxicose. De acordo com as indicações para plasmaferese da American Association of Blood Banks, as evidências da eficácia e relação risco/benefício da utilização de plasmaferese na tempestade tiroideia são inconclusivas⁹. O grande volume de distribuição e a elevada ligação às proteínas circulantes das hormonas tiroideias podem constituir limitações à utilização destas técnicas. Adicionalmente, deve-se ser considerada a possibilidade de ocorrência de complicações inerentes às técnicas bem como os seus custos económicos. A gravidade dos quadros clínicos apresentados justificou o recurso a estas técnicas.

Na literatura, estão descritos vários casos de intoxicação por hormona tiroideia nos quais a plasmaferese foi utilizada com evidência de benefício clínico e laboratorial¹⁰⁻¹⁴. Contudo,

outros estudos não documentaram qualquer eficácia¹⁵⁻¹⁷.

Na nossa experiência, a técnica de plasmaferese determinou uma marcada melhoria clínica imediatamente evidenciada após a primeira sessão, demonstrada por recuperação do estado de consciência e controle da frequência cardíaca. Analiticamente, esta técnica condicionou diminuição dos níveis séricos de T3 e T4 total, com significativas taxas de remoção de hormona. O clearance de T3 total, determinado numa doente, mostrou uma significativa depuração da hormona (87 ml/min).

Apesar de 90% do metabolito activo ter uma distribuição celular, é possível que a diminuição súbita dos níveis circulantes tenha gerado um gradiente de difusão favorável à deslocação de hormona do compartimento intracelular para o espaço vascular. Por outro lado, a elevada dose administrada, atingindo níveis séricos muito elevados, poderá ter saturado a capacidade de transporte por proteínas, com aumento da fracção livre. Não dispomos de dados conclusivos para avaliação do efeito da plasmaferese na remoção de fracção livre, mas no único caso em que dispomos da determinação seriada, a plasmaferese demonstrou eficácia.

Os nossos resultados são semelhantes aos publicados na literatura, em que a plasmaferese apresentou uma taxa de remoção plasmática de hormona tiroideia 30 vezes superior à apresentada pela terapêutica médica convencional, com diminuição da semi-vida de T4 de quatro para dois dias¹¹. A remoção parece ser directamente proporcional à concentração inicial de hormona e à diminuição sérica de TBG¹⁰. No nosso estudo, a eficácia da técnica mostrou-se também dependente dos níveis séricos iniciais como se pode verificar nas figuras.

Os três estudos que documentaram falência da plasmaferese referem-se apenas a casos isolados¹⁵⁻¹⁷. Num caso de tiroidite induzida por

amiodarona, a plasmaferese foi acompanhada de uma melhoria temporária, com agravamento posterior por provável incapacidade de controle da produção endógena¹⁶.

Na nossa experiência, a hemoperfusão teve um papel muito limitado na redução dos níveis séricos de hormona circulante. A depuração de tóxicos por esta técnica está dependente da afinidade para o carvão activado¹⁸. No único estudo publicado, a hemoperfusão mostrou uma eficácia superior à plasmaferese na diminuição dos níveis séricos de T3 total¹¹. Não conseguimos explicar a discrepância com os nossos resultados.

Em conclusão, a nossa experiência indica que a plasmaferese pode ser útil na obtenção de uma melhoria rápida num quadro clínico grave de crise tireotóxica.

Correspondência:

Dra. Cristina Santos

Serviço de Nefrologia, Hospital Garcia de Orta

Av. Torrado Silva

1200 Almada

E-mail: servnefrol@sapo.pt

REFERÊNCIAS

1. WARTOFSKY L, INGBAR SH. Diseases of the Thyroid, in Principles of Internal Medicine, ed. Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, McGraw-Hill Inc, 1991:1702-1712.
2. COHEN JH 3D, INGBAR SH, BRAVEMAN LE. Thyrotoxicosis due to ingestion of excess thyroid hormone. *Endocr Rev* 1989; 10:113-124
3. HEDBERG CW, FISHBEIN DB, JANSSEN RS et al. An outbreak of thyrotoxicosis caused by the consumption of bovine thyroid gland in ground beef. *N Engl J Med* 1987; 316: 993-998.
4. BURCH HB, WARTOFSKY L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22:263-268.
5. WEETMAN AP. Graves Disease. *N Engl J Med* 2000; 343:1236-1248.
6. SURKS MI, CHOPRA IJ, MARIASH CN, et al. American Thyroid Association guidelines for use of laboratory tests in thyroid disorders. *JAMA* 1990; 263: 1529-1532.
7. FRANKLYN JA. The management of hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1994; 330:1731-1738.
8. ROBBINS J. Thyroid hormone transport proteins and physiology of hormone binding. In: *The Thyroid: Fundamental and Clinical Text*. Ed Braverman, LE, Utiger RD, Lippincott-Raven, 1996:96-105.
9. LEITMAN SF, CIAVERELLA D, MCLEOD B, et al. Guidelines for therapeutic hemapheresis. *Am Association of BloodBanks*, Bethesda, 1994.
10. SCHLIENGER JL, FARADJI A, SAPIN R, BLICKLE JF, CHABBRIER G, SIMON C, IMLER M. Treatment of severe hyperthyroidism by plasma exchange. Clinical and biological efficacy. 8 cases. *Presse Med* 1985; 14: 1271-1274.
11. BINIMELIS J, BASSAS L, MARRUECOS L, et al. Massive thyroxine intoxication: evaluation of plasma extraction. *Intensive Care Med* 1985; 13: 33-38.
12. AGHINI-LOMBARDI F, MARIOTTI S, FOSELLA PV, et al. Treatment of amiodarone iodine-induced thyrotoxicosis with plasmapheresis and methimazole. *J Endocrinol Invest* 1993; 16: 823-826.
13. TSHIRCH LS, DREWS J, LIETKE R, SCHEMMELE K. Treatment of thyroid storm with plasmapheresis. *Med Klin* 1975; 70: 807-811.
14. HORN K, BREHM G, HABERMANN J, et al. Successful treatment of thyroid storm by continuous plasmapheresis with a blood-cell separator. *Klin Wochenschr* 1976; 54: 983-986.
15. MAY ME, MINTZ PD, LOWRY P, et al. Plasmapheresis in thyroxine overdose: a case report. *J Toxicol Clin Toxicol* 1983; 20:517-520.
16. SAMARAS K, MAREL GM. Failure of plasmapheresis, corticosteroids and thionamides to ameliorate a case of protacted amiodarone-induced thyroiditis. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 365-368.
17. HENDERSON A, HICKMAN P, WARD G, POND SM. Lack of efficacy of plasmapheresis in a patient overdosed with thyroxine. *Anaesth Intensive Care* 1994; 22: 463-464.
18. CARVALHO D, OLIVEIRA C. Depuração extra-renal de tóxicos: indicações e limitações. In *Insuficiência renal aguda na Unidade de Cuidados Intensivos*, Ed Ponce P, Permanyer Portugal, 1999: 99-137.