

Diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso

Breve revisão e protocolo de actuação

Oliveira AI^{1,2}, Vinha E¹, Carvalho-Braga D^{1,2}, Medina JL^{1,2}

¹ Serviço de Endocrinologia do Hospital de S. João – EPE; ² Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Dra. Ana Isabel Oliveira · Serviço de Endocrinologia. Hospital de S. João, EPE · Alameda Prof. Hernâni Monteiro · 4200-319 Porto
E-mail: nisampaiooliveira@gmail.com

RESUMO

O coma mixedematoso é a forma mais grave de hipotireoidismo. Caso não seja diagnosticado e tratado precoce e adequadamente pode ser fatal. Atinge com maior frequência mulheres idosas nos meses de Inverno que apresentam inicialmente alterações ligeiras do estado de consciência. Mesmo com diagnóstico relativamente precoce e tratamento preconizado, a mortalidade pode atingir os 50%. Os autores apresentam uma breve revisão e um protocolo de diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso.

PALAVRAS-CHAVE

Coma mixedematoso; Hipotireoidismo; Emergência endócrina.

SUMMARY

Myxedema coma represents the most severe form of hypothyroidism. It readily progresses to death unless diagnosed promptly and treated vigorously. It is most common in elderly females who begin to manifest mental status changes. Even with reasonably early diagnosis and customary therapy, the mortality rate can reach 50%. The authors present a brief review and a protocol for the diagnosis and treatment of myxedema coma.

KEY-WORDS

Myxedema Coma; Hypothyroidism; Endocrine Emergency.

INTRODUÇÃO

O coma mixedematoso representa a forma mais grave de hipotireoidismo e se não for diagnosticado e tratado agressiva e precocemente pode ser fatal. É uma situação relativamente rara com cerca de 300 casos descritos na literatura¹⁻⁹, que tem sido revista pela comunidade científica nos últimos anos.

O hipotireoidismo é mais frequente nas mulheres e nas últimas décadas de vida. É importante manter um alto nível de suspeita espe-

cialmente perante uma doente idosa com sinais e sintomas compatíveis com hipotireoidismo¹ que inicia alterações do estado de consciência e alguns dos sinais típicos descritos a seguir.

Mesmo após um diagnóstico relativamente precoce e tratamento adequado, apresenta uma mortalidade que pode atingir os 50 a 60%¹.

Serão revistos inicialmente alguns aspectos em particular e posteriormente apresentada uma proposta de protocolo de diagnóstico e tratamento desta emergência médica.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A **tríade de diagnóstico** inclui alteração do estado de consciência, alteração da termorregulação e a presença de um factor precipitante¹⁰. Contrariamente ao que o nome sugere, a maioria dos doentes não se apresenta verdadeiramente em coma⁶. A alteração do estado de consciência engloba uma variedade de situações que vão desde o estado de prostração, letargia ou confusão até ao coma^{3,11,12}. As alterações da termorregulação incluem a hipotermia que está presente na maioria dos casos. O frio aumenta a vulnerabilidade dos doentes e, por isso, a maioria dos casos surge no Inverno. Nos factores precipitantes incluem-se o uso de fármacos, situações agudas como AVC ou EAM e as infecções como por exemplo uma pneumonia.

Independentemente do factor precipitante, o quadro evolui tipicamente de letargia para estupor e, finalmente, coma com hipotermia e falência respiratória. As alterações neuropsiquiátricas incluem convulsões em cerca de 25% dos casos que poderão estar relacionadas com a hiponatremia, hipoglicemia ou hipoxia¹.

Poderá haver história de patologia tiroideia, terapêutica prévia com Iodo radioactivo, cirurgia da tiróide ou suspensão da terapêutica tiroideia de substituição. O protocolo apresenta a sintomatologia e os sinais ao exame físico sugestivos de hipotiroidismo geralmente presentes. O exame físico poderá mostrar uma cicatriz cervical ou um bócio palpável, mas também pode ser normal.

As **manifestações cardiovasculares** incluem bradicardia, cardiomegalia e diminuição da contractilidade cardíaca. A nível **respiratório**, a obesidade e a diminuição da força muscular são factores agravantes da hipoventilação¹³⁻¹⁵. A depressão respiratória leva a hipoventilação alveolar e posteriormente a retenção de CO₂ e progressão para o coma. Embora o coma seja multifactorial, o principal factor contributivo parece ser a depressão do centro respiratório com insuficiente resposta ao dióxido de carbono¹. A **sintomatologia gastrointestinal** inclui a atonia gástrica que contribui para a má absorção de medicação por via oral.

Deve ser sempre considerada a presença de **infecção**, que pode passar despercebida porque os sinais clássicos como a febre, a taquicardia e a leucocitose estão geralmente ausentes¹⁰.

Foram descritos casos de sepsis não reconhecidos em doentes que faleceram com coma mixedematoso¹.

A maioria dos doentes com coma mixedematoso apresenta hipotiroidismo primário, com valores marcadamente elevados de TSH e valores baixos de T4 livre³. No entanto, é importante realçar que o valor de TSH também pode estar apenas ligeiramente elevado por um fenómeno paralelo ao “euthyroid sick syndrome” a que se chama “hypothyroid sick syndrome”¹. Por outro lado, cerca de 5% destes casos de hipotiroidismo são de causa central estando o TSH normal ou baixo. Em qualquer situação, todos os doentes com coma mixedematoso apresentam T4 e T3 livres baixos¹.

Devemos pensar na hipótese de insuficiência da supra-renal associada se houver hipotensão, hipoglicemia, hiponatremia e hipercalemia⁹, podendo aquela ser de causa hipofisária ou de etiologia auto-imune (Síndrome de Schmidt com insuficiência supra-renal e tiroidite concomitante). Para despiste de insuficiência da supra-renal deve ser doseado cortisol plasmático antes do início da corticoterapia e pode ser necessária uma prova de estimulação com ACTH^{1,3}.

TERAPÊUTICA

Devemos pensar rapidamente na hipótese provável de coma mixedematoso perante um doente com clínica sugestiva de hipotiroidismo, na presença de estupor, confusão ou coma, especialmente se a hipotermia estiver presente. Após essa suspeita, é consensual que a terapêutica deve ser iniciada imediatamente sem esperar pelos resultados da função tiroideia^{1,4,9,16}. O tratamento deve ser iniciado numa Unidade de Cuidados Intensivos^{3,4,17}. No que diz respeito à terapêutica com hormona tiroideia, a levotiroxina actua mais lentamente mas não sofre tantas flutuações e tem menos efeitos laterais sendo defendida por inúmeros autores^{3,6,11,18-20}. Outros defendem a associação de T3 e T4¹. É considerado prudente, seguro e eficaz o uso de **corticóides**^{9,10} quer pela possibilidade de insuficiência supra-renal (associada ou relativa devido ao *stress*) quer pelo aumento da *clearance* de cortisol com o início da terapêutica com hormona tiroideia⁹.

Dadas as dificuldades acrescidas na identificação de infecção (ausência de febre, taqui-

cardia, etc.), mesmo que não seja encontrado nenhum foco infeccioso a **antibioterapia** deve ser iniciada empiricamente³ até que os exames culturais apropriados sejam negativos.

PROGNÓSTICO

O diagnóstico precoce e os avanços na medicina intensiva podem reduzir a taxa de mortalidade para 20 a 25%¹¹. A mortalidade as-

socia-se à gravidade dos sintomas neurológicos, sendo o prognóstico mais favorável nos que são diagnosticados com alterações mais subtis do estado de consciência¹¹. Os que se apresentam inicialmente com temperaturas muito baixas ou com hipotermia persistente e os mais idosos estão associados a pior prognóstico^{9,20,21}.

Após esta breve revisão de alguns aspectos práticos, apresenta-se de seguida um protocolo de diagnóstico e tratamento do coma mixedematoso.

PROTOCOLO DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DO COMA HIPOTIROIDEU (COMA MIXEDEMATOSO)

Definição

Trata-se de uma emergência médica rara com mortalidade elevada. O termo coma mixedematoso é enganador no sentido em que muitos doentes não se apresentam verdadeiramente em coma. Representa na verdade um estado de hipotiroidismo severo muitas vezes descompensado por um factor precipitante, originando principalmente disfunção cardiovascular e do sistema nervoso central, hipotermia, hipoventilação e podendo ser fatal.

Diagnóstico

Triade de diagnóstico:

Alteração do estado de consciência (desde desorientação e prostração a coma)

Alterações da termorregulação (hipotermia ou ausência de febre na presença de infecção)

Factor precipitante

A maioria dos casos ocorre no Inverno e em mulheres idosas.

Factores precipitantes

- Insuficiência cardíaca
- Uso de fármacos: ansiolíticos, opiáceos, diuréticos, antidepressivos
- Exposição ao frio
- EAM
- AVC
- Infecção (pneumonia, etc.)
- Hemorragia gastrointestinal
- Suspensão de terapêutica de substituição com hormona tiroideia

Exame físico

- Hipotermia moderada a profunda
- Bradicardia
- Hipotensão
- Pele seca, pálida ou amarelada
- Macroglossia
- Cabelos escassos e grosseiros
- Olhos congestionados, edema periorbitário
- Lentificação dos reflexos osteotendinosos, edemas periféricos
- Cicatriz cervical ou bócio (tiróide não palpável não exclui)
- Sinais de doenças concomitantes como pneumonia, derrames pleurais ou pericárdicos, ascite

Clínica – Sintomas

- Alteração de consciência (que pode variar entre letargia, desorientação, estupor e coma)
- Astenia/adinamia
- Diminuição progressiva da força muscular
- Hipotermia (ou ausência de febre na presença de infecção)
- Hipoventilação
- Choque
- Convulsões (em até 25% dos doentes)
- Sintomatologia gastrointestinal: anorexia, obstipação, dor abdominal, megacólon, atonia gástrica, disfagia

Alterações analíticas e outras

- Anemia
- T4 livre muito baixo
- TSH acentuadamente elevado (mas pode estar por vezes apenas ligeiramente elevado por doença sistémica grave concomitante e pode estar normal ou baixo se hipotiroidismo de causa central)
- Gasimetria arterial: $pO_2 \downarrow$, $pCO_2 \uparrow$
- CPK geralmente muito \uparrow e DHL \uparrow
- Anticorpos anti-tiroideus podem estar positivos
- Hipoglicemia
- Hiponatremia
- Hipo ou hipercalcemia
- Hipercolesterolemia
- \uparrow proteínas do liquor (quando P.L. por suspeita de infecção)
- Cardiomegalia; ECG: bradicardia, baixa voltagem

NOTA: Despistar causa hipofisária e insuficiência da supra-renal*, colher análises antes de tratamento

*Insuficiência da supra-renal, pode estar presente se: 1) causa hipofisária (em 5 a 10% dos casos de coma mixedematoso); 2) Síndrome de Schmidt (tiroidite auto-imune e insuficiência supra-renal auto-imune concomitante)

TRATAMENTO DO COMA MIXEDEMATOSO

- 1) Em Unidade de Cuidados Intensivos, com monitorização contínua dos parâmetros vitais
 - O tratamento precoce é fundamental e deve ser iniciado imediatamente com base na suspeita clínica, sem esperar por resultados analíticos de T4 livre e TSH.
- 2) Levotiroxina, necessariamente por via ev, inicialmente, dada a má absorção
 - DOSE INICIAL: 300 a 500 ug ev
 - Diluir em 5 ml de soro fisiológico e administrar imediatamente após preparação, não misturar com outras soluções/infusões ev
 - MANUTENÇÃO: 50 a 100 ug/dia, ev, até início de alimentação per os
 - passa para via oral, quando viável, na dose ditada pela clínica e exames

Dose deve ser ajustada de acordo com peso e idade e probabilidade de complicações como EAM ou arritmia. Deve ser mais baixa nos magros, idosos e com risco cardiovascular acrescido. Quando passar para via oral, administrar em jejum pelo menos 30 minutos antes do pequeno-almoço

Interações medicamentosas: Antiácidos contendo alumínio ou magnésio, Carbonato de Cálcio, Sucralfato, Colestiramina, Colestipol, Digoxina, Estrogénios, Imatinib, Ferro, Antidepressivos tricíclicos, Antidiabéticos orais, Varfarina

MEDIDAS DE SUPORTE

- 3) Aquecimento corporal passivo com roupa
 - aquecimento corporal activo (cobertor eléctrico, etc.) pode causar vasodilatação e colapso vascular
- 4) Ventilação mecânica, se necessário
- 5) Administrar sempre:
 - Hidrocortisona 50-100 mg ev a cada 6 a 8 horas por vários dias até completa avaliação diagnóstica. Diminuição progressiva até suspensão posterior mediante resultados (excluir insuficiência supra-renal).
- 6) Tratar doenças concomitantes/factores precipitantes
- 7) Antibioterapia: Sinais de infecção estão muitas vezes ausentes (febre, taquicardia, leucocitose) pelo que deve ser excluída infecção e iniciada antibioterapia mesmo empiricamente. Antibióticos de largo espectro devem ser iniciados se suspeita de infecção ainda que modesta (p. ex. amoxicilina/ácido clavulânico)
- 8) Se hiponatremia: reposição cuidadosa de fluídos
 - Na+ <120 mEq/L – dar 50 a 100 ml de cloreto de sódio a 3% seguido de bólus ev de 40 a 120 mg de furosemida
 - Na+ 120-130 mEq/L – administrar soro glicosado em quantidade inferior às perdas totais diárias
- 9) Se hipotensão – Administração cautelosa de fluidoterapia; melhora após reposição de hormona tiroideia, raramente serão necessários vasopressores.

BIBLIOGRAFIA

1. Wartofsky L., Myxedema Coma. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 687-698.
2. Fliers E, Wiersinga WM. Myxedema Coma. *Rev Endocr Metabol Disord* 2003; 4:137-41.
3. Wall CR. Myxedema Coma: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2000; 62: 2485-90.
4. Pimentel L, Hansen K. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *The Journal of Emergency Medicine*, 2005; 28(2): 201-209.
5. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2001; 17: 59-74.
6. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema Coma: a form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22: 279-90.
7. Savage M, Mah PM et al. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J*, 2004; 80: 506-515.
8. Reasner CA, Isley WL. Endocrine emergencies. Recognizing clues to classic problems. *Postgrad Med* 1997; 101(3): 231-4.
9. Werner & Ingbar's. "The Thyroid, a fundamental and clinical text" ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
10. Leslie DeGroot, Larry Lameson J. *Endocrinology e-dition*, 5th edition em www.endocrinetext.com
11. Rodriguez I, Fluiters E, et al. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *Journal of Endocrinology* 2004; 180: 347-350.
12. Farwell AP, Ebner SA. Thyroid Gland disorders. In: Noble J, ed. *Textbook of primary care Medicine*, 3rd edn. St Louis, MO: Mosby 2001; 843-63.
13. Martinez FJ, Bermudez-Gomez, Celli BR. Hypothyroidism: a reversible cause of diaphragmatic dysfunction. *Chest* 1989; 96: 1059-63.
14. Wilson WR, Bedell GM. The pulmonary abnormalities in myxedema. *J Clin Invest* 1960; 39: 42-55.
15. Massumi RA, Winnacker JL. Severe depression of the respiratory center in myxedema. *Am J Med* 1964; 36: 876-82.
16. Devdhar M, Ousman YH, Burman K. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2007; 36: 595-615.
17. Greenspan F, Gardner D. *Endocrinologia básica e clínica*, 7^a Edição, 2006, Mc Graw Hill.
18. Ballester JM, Harchelroad FP. Hypothermia: an easy-to-miss, dangerous disorder in winter weather. *Geriatrics* 1999; 54: 51-7.
19. Smallridge RC. Metabolic and anatomic thyroid emergencies: a review. *Crit Care Med* 1992; 20: 276-91.
20. Hylander B, Rsenqvist U. Treatment of myxoedema coma – factors associated with fatal outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985; 108: 65-71.
21. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of mixedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid* 1999; 9: 1167.