

Coma mixedematoso e trombo de veia cava superior. Relato de caso e revisão da literatura

Myxedema coma and superior vena cava thrombus: case report and literature review

Thales Henrique Costa e Gonçalves¹, Igor Tadeu Garcia Ferreira¹, Marcia Scolfaro Carvalho¹

Recebido do Hospital Municipal Dr. Mári Gatti, Campinas, SP, Brasil.

RESUMO

O coma mixedematoso é uma emergência endocrinológica rara e consiste na máxima expressão do hipotireoidismo, com alta mortalidade por suas complicações hemodinâmicas e ventilatórias, podendo ser agravadas por distúrbios da coagulação. Relatamos o caso de uma paciente diagnosticada com coma mixedematoso e trombo de veia cava superior. Buscamos salientar os distúrbios de coagulação frequentes no hipotireoidismo grave, que contribuem para o aumento da mortalidade deste grupo de pacientes. O diagnóstico e o tratamento precoce do coma mixedematoso, aliados à instituição imediata da terapia para o fenômeno trombótico encontrado, permitiram a evolução favorável do quadro. O relato, juntamente da bibliografia pesquisada, orientou o raciocínio sobre a relação dos distúrbios de coagulação, que ocorrem no hipotireoidismo descompensado. Apesar de poucos relatos, estes distúrbios podem ser frequentes e devem ser pesquisados, pois contribuem com o aumento da mortalidade.

Descritores: Mixedema; Coma; Transtornos da coagulação sanguínea; Síndrome da veia cava superior; Hipotireoidismo; Humanos; Relatos de casos

ABSTRACT

Myxedema coma is a rare endocrinological emergency, consisting of the highest expression of hypothyroidism with high mortality due to hemodynamic and ventilatory complications, which may be aggravated by coagulation disorders. We report the case of a patient diagnosed with myxedema coma and superior vena cava thrombus. We sought to emphasize the frequent coagulation

disorders in severe hypothyroidism, which contribute to increased mortality in this group of patients. The diagnosis and early treatment of myxedema coma, together with the immediate institution of therapy for the thrombotic phenomenon found, allowed the favorable evolution of the condition. The report, together with the literature, has guided the rationale for the influence of coagulation disorders that occur in decompensated hypothyroidism. Despite the few number of reports, these disorders can be frequent and should be investigated because they contribute to the increase in mortality.

Keywords: Myxedema; Coma; Blood coagulation disorder; Superior vena cava syndrome; Hypothyroidism; Humans; Case report

INTRODUÇÃO

O primeiro caso publicado de coma mixedematoso (CM) data de 1879 e é a expressão máxima do hipotireoidismo, caracterizado pela deficiência de hormônios tireoidianos. A definição de coma mixedematoso refere ao estado mixedematoso, independente de existir coma ou não. Seu aparecimento é decorrente do não tratamento ou tratamento inadequado ao longo de anos. Com o avançar da tecnologia e da capacidade diagnóstica mais elaborada, a mortalidade no CM reduziu de 80 para 20 a 40% de óbito.^(1,2)

É uma condição rara e pouco estudada entre as patologias endocrinológicas; quando encontrada, o diagnóstico é difícil. Sua epidemiologia é pouco esclarecedora no nosso meio. Em estudo transversal realizado na cidade de São Paulo (SP), verificou-se a prevalência de hipotireoidismo entre adultos de 6,6%, não tendo sido detectados casos de CM. Um dos estudos prospectivos mais bem conduzidos sobre a epidemiologia das doenças da tireoide, realizado na cidade inglesa de Whickham, constatou, ao final de 20 anos de acompanhamento, incidência média de hipotireoidismo anual de 4,1 casos/mil entre as mulheres e de 0,6 casos/mil nos homens com hipotireoidismo, sem relatos de CM. Dados encontrados sobre a incidência de CM na Espanha são de 0,22 por milhão por ano.^(3,4)

O quadro clínico para o desenvolvimento do CM é insidioso: cansaço, letargia, intolerância ao frio, constipação intestinal, pele seca e espessa.⁽⁵⁾

Hipotermia, com temperatura corporal menor do que 35°C, está presente na maioria dos casos. Alteração no sistema nervoso central é encontrada em 100% dos casos (Tabela 1), observando-se sonolência, letargia, desorientação, confusão mental, sin-

1. Hospital Municipal Dr. Mário Gatti, Campinas, SP, Brasil.

Data de submissão: 20/06/2017 – Data de aceite: 23/06/2017

Fontes de auxílio à pesquisa: nenhuma.

Conflito de interesse: não há.

Endereço para correspondência:

Thales Henrique Costa e Gonçalves

Rua João Alves Silva, 50 – Centro

CEP 37110-000 – Elói Mendes, MG, Brasil

Tel.: (21) 98132-5082 – E-mail: thaleshenrique.med@hotmail.com

Tabela 1. Comparação entre os autores em relação à frequência dos seis principais critérios diagnósticos de coma mixedematoso

Critério	Dutta et al. ⁽²⁾	Rodríguez et al. ⁽⁴⁰⁾	Yamamoto et al. ⁽³⁹⁾	Chiong et al. ⁽²⁴⁾
Alteração mental, (%)	100	100	100	100
Hipotermia, (%)	100	100	75	40
Bradycardia, (%)	-	54,54	87,5	60
TSH alto, (%)	83	81,81	100	90
T4 baixo, (%)	100	100	100	20
Evidência de fator precipitante, (%)	100	100	100	50

tomas psicóticos, depressão e convulsões. O coma geralmente sucede estas manifestações.⁽⁶⁾

O aparelho respiratório manifesta-se com insuficiência respiratória grave, resultante da diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia, associada à diminuição da força da musculatura torácica e do diafragma, o que aumenta a hipoventilação, a hipoxemia, a hipercapnia, a acidose respiratória e a narcose. A narcose contribui para a instalação do coma.⁽⁷⁻⁹⁾

O trato gastrointestinal apresenta diminuição da motilidade, levando à estase gástrica e à constipação intestinal, que podem evoluir para megacólon.^(6,7)

Em relação ao sistema cardiovascular, a arritmia mais frequente é a bradicardia, que é ainda agravada pelo derrame pericárdico, presente em 25% dos casos. Uma rara condição ocasionada pelo hipotireoidismo é a disfunção sistólica transitória do ventrículo esquerdo, denominada miocardiopatia hipotireoidea, condição que pode propiciar o aparecimento de trombo no ventrículo esquerdo.^(7,8,10)

Das alterações hematológicas do hipotireoidismo existem poucos relatos na literatura. O hipotireoidismo descompensado pode cursar tanto com anemia normocrômica e normocítica, pela baixa eritropoiese da doença crônica, como com anemia microcítica por sangramentos, assim como com anemia macrocítica por deficiência de absorção de vitamina B12. Há relatos na literatura de condições de hipercoagulação e hipocoagulação, porém ainda são necessários estudos que expliquem as mudanças de hemostasia observadas em cada distúrbio da tireoide.⁽¹¹⁾

Cerca de 35% do CM são desencadeados por processos infecciosos, geralmente respiratório ou urinário. Com menor frequência, o quadro é desencadeado por medicamentos depressores do sistema nervoso central, entre eles os benzodiazepínicos e alguns betabloqueadores, como o propranolol. Lítio e a amiodarona também podem levar ao CM, assim como todas as situações em que há aumento da necessidade adrenérgica, como cirurgias, doenças agudas (infarto agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral etc.) e exposição ao frio.^(2,5,12-15)

Como os receptores tireoidianos estão presentes em todo corpo, o coma mixedematoso afeta todos os órgãos, com a diminuição do metabolismo basal e do consumo de oxigênio.^(16,17)

O diagnóstico de CM é clínico e, pela gravidade e risco de morte, não depende de resultados laboratoriais para o tratamento ser iniciado. Estado mental alterado, letargia e sonolência, hipotermia e pelo menos um fator desencadeante são os pilares mais importantes para se fazer o diagnóstico de CM e autoriza

instituir o tratamento. Reforçam o diagnóstico: anemia, hipoglicemia, hiponatremia, T4 livre suprimido ou indetectável, enquanto o nível de TSH pode estar elevado ou baixo, dependendo de o hipotireoidismo ser primário ou secundário.⁽⁵⁾

Em quantidade fisiológica, o cortisol tem ação sinérgica com os hormônios tireoidianos, tornando sua função mais eficiente. Em situações de estresse, como no CM, corroborado por quadro desencadeante, como de infecção, o aumento do nível de cortisol faz com que os receptores dos tecidos sejam bloqueados à ação dos hormônios tireoidianos, criando condição de resistência aos hormônios tireoidianos, o que significa que seu nível pode estar normal, mas os tecidos não respondem de forma eficiente ao sinal enviado pela tireoide. Isto explica porque, em quadros de CM, os níveis séricos de hormônios tireoidianos não correspondem à gravidade do hipotireoidismo. Por outro lado, em situações mais graves, nas quais ocorrem falência adrenal e hipocortisolismo, seja pelo metabolismo suprarrenal lentificado ou pelo aumento do *clearance* de cortisol, devemos estar atentos para que a reposição de hormônio tireoidiano seja posterior a de corticosteroides, para não ter risco de desencadear insuficiência suprarrenal aguda.⁽¹⁸⁾

A *American Thyroid Association* (ATA) orienta primeiramente a administração de glicocorticoide empiricamente (via parenteral), antes da levotiroxina (T4) associado à tri-iodotiroxina (T3), pelo aumento do *clearance* de cortisol e pelo risco de insuficiência adrenal, até que o valor da dosagem plasmática, coletada previamente, seja conhecido e mostre-se normal. Na indisponibilidade dos hormônios tireoidianos injetáveis, como na maioria dos centros de tratamento no Brasil, a via nasoentérica para levotiroxina é a de escolha e deve ser administrada imediatamente após suspeita clínica de CM e início da corticoterapia, antes mesmo de se conhecerem os resultados laboratoriais.^(3,19) Pelo fato de a infecção estar correlacionada, em grande parte dos casos, com o fator desencadeante do CM (e, muitas vezes, sem foco definido), a administração de antibióticos de amplo espectro, com prévia coleta de culturas, é defendida por alguns autores. Por se tratar de um paciente crítico e com alta taxa de mortalidade, ele deve ter seu tratamento preferencialmente conduzido em unidade de terapia intensiva.^(13,20-23)

RELATO DE CASO

JPOP, 62 anos, do lar, casada, nascida e residente em Campinas (SP), com antecedente de hipotireoidismo há 30 anos e má adesão ao tratamento, hipertensão arterial sistêmica e taba-

gismo passivo por 20 anos. Deu entrada no pronto socorro do Hospital Municipal de Campinas no inverno de 2016, trazida por familiares com quadro de tosse produtiva amarelada, dor torácica ventilatório-dependente, torpor e dispneia em repouso há 3 dias. No interrogatório complementar, a família relatou que a paciente vinha com sonolência, adinamia, pensamento lentificado e confusão mental há 7 meses.

Ao exame físico apresentava-se em mal estado geral, temperatura axilar de 33,8°C, pouco comunicativa, com a fala arrastada e fácies típica mixedematosa (Figura 1). Ausculta pulmonar com crepitações em base direita, saturação de oxigênio 84% em ar ambiente, frequência respiratória de 25irpm, frequência cardíaca de 54bpm, pressão arterial de 85x45mmHg; edema endu- recido simétrico de membros inferiores até raiz de coxa.

Os exames complementares iniciais (Quadro 1) constata- ram leucocitose com desvio à esquerda, acidose respiratória não compensada em ar ambiente e hipoglicemia. Eletrocardiograma demonstrou bradicardia sinusal (frequência cardíaca de 54bpm) e radiografia de tórax mostrou infiltrado homogêneo em lobo inferior direito.

Com a hipótese diagnóstica de CM e após a dosagem de TSH e cortisol sérico ter sido solicitada, foi prontamente ins- tituído tratamento específico, seguindo o protocolo da ATA (Quadro 2), porém, devido à indisponibilidade da levotiroxina endovenosa no serviço, optou-se pela administração via sonda nasoenteral, além de medidas ventilatórias, correção de distúr- bios hidroeletrólíticos e glicêmico. Houve melhora clínica pro- gressiva, mas, após 15 dias de tratamento, a paciente apresentou deterioração respiratória, com necessidade de suporte ventila- tório, o que ampliou a propedêutica diagnóstica na busca do fator de piora, como pesquisa de infarto agudo do miocárdio, de infecções hospitalares e de tromboembolismo pulmonar (TEP).



Figura 1. Fácies típica mixedematosa.

Foram realizados ecocardiograma e marcadores de necro- se miocárdica, e os resultados estavam dentro da normalidade (Quadro 1). A aplicação dos critérios de Wells evidencian- do probabilidade moderada para TEP conduziu à dosagem de D-dímero, que encontrava-se elevada. Foi etnã solicitada an- giotomografia de tórax, que evidenciou trombo de veia cava su- perior (Figura 2). O achado explicou a piora do quadro clínico e demandou anticoagulação terapêutica.

Em 3 semanas, a paciente teve evolução favorável do quadro, recebendo alta hospitalar com medicações via oral.

DISCUSSÃO

O relato de paciente do sexo feminino, idosa e com recru- descimento de sintomas no período de inverno, está de acordo com dados de prevalência de CM e de hipotireoidismo grave na literatura.^(20,21) Neste caso, o diagnóstico baseou-se na história de hipotireoidismo de longa data com tratamento irregular e no quadro clínico compatível com coma mixedematoso: hipoter- mia, adinamia, bradicardia, sonolência, hipoxemia, hipoglice- mia e hiponatremia, desencadeado por quadro de pneumonia. A suspeita foi corroborada, apesar de ainda não reconhecida, após aplicação da pontuação diagnóstica de CM, desenvolvida por Chiong et al., em 2015 (Quadro 3), totalizando 9 pontos, compatível com resultado de potencial diagnóstico para CM.⁽²⁴⁾

Como de consenso na literatura, pela gravidade do caso, foi iniciado o tratamento antes mesmo da confirmação laboratorial, seguindo o protocolo de tratamento ATA (Quadro 2).

Na trombose de veia cava superior, ocorre hipertensão ve- nosa, e a intensidade de sintomatologia está dependente da gravidade da obstrução e da velocidade de sua instalação. Se o trombo se instalar de maneira insidiosa, permite tempo suficien- te para que o sangue retorne ao coração por caminhos “alternati- vos”, e o quadro sintomatológico se instala paulatinamente, com a formação de circulação colateral, na tentativa de encontrar um caminho de retorno do sangue das extremidades superiores para o coração. Quando a obstrução é aguda, mesmo que parcial, a sin- tomatologia é predominantemente relacionada ao sistema nervo- so central, com confusão mental, obnubilação e coma, por edema cerebral. Assim, podem-se observar, inicialmente, edema cervico- facial, plethora facial, dispneia e turgência venosa cervical.⁽²⁴⁾

Quanto à etiologia da trombose de veia cava superior, o cân- cer do pulmão é responsável por 70% dos casos. De uma série de 4.100 casos de câncer do pulmão relatada na literatura, 2,4% dos pacientes apresentavam a síndrome de veia cava superior. O carcinoma indiferenciado de pequenas células é o tipo histológi- co mais comum, aparecendo em até 38% dos casos.^(15,16) Entre as causas não malignas, a fibrose mediastinal secundária à histo- plasmose parece ser a mais frequente, seguida pelo bócio subes- ternal e pelos cateteres implantados no sistema cava superior.^(8,9)

As mais altas incidências relatadas de trombose venosa pro- funda de extremidade superior são de estudos que pesquisam trombos em pacientes com cateteres centrais, particularmente aqueles com câncer. Em uma revisão retrospectiva, a ultraso- nografia confirmou a presença de trombose venosa profunda de extremidade superior em 60% dos pacientes rastreados.^(9,23-29)

Quadro 1. Exames obtidos na admissão e durante a internação

Exames obtidos na admissão	
Gasometria arterial	pH=7,24 (VR: 7,35-7,45) PaO ₂ =54 (VR: 80-100mmHg) PaCO ₂ =66 (VR: 35-45mmHg) SatO ₂ =88,6 (VR: >95%) HCO ₃ ⁻ =27,4 (VR: 22-28mEq/L) Lactato=1,5 (VR: 0,5-1,5mmol/L) Potássio=3,4 (VR: 3,5-5,0mmol/L) Sódio=130 (135-145mmol/L) Glicose=58 (VR: 60-110mg/dL)
Hemograma	Leucócitos=16,0 (VR: 4,0-11,0x10 ³ /mm ³) Metamielócitos=2% (VR: 0) Bastões=13% (VR: 2-5%) Segmentados=78% (VR: 30-60%) Plaquetas=292.000 (VR: 150.000-400.000mm ³)
Bioquímica	Creatinina=0,8 (VR: 0,6-1,4mg/dL) Ureia=37 (VR: 10-50mg/dL) Sódio=126 (VR: 135-145mmol/L) Potássio=3,0 (3,5-5,0mmol/L) Glicemia=51 (VR: 70-100mg/dL)
Marcadores de lesão e necrose miocárdica	CK-MB=1,3 (VR: 0-3,6mg/L) Mioglobina=45 (R: 10-92mg/L) Troponina I ultrasensível=12,7 (VR: 0-15,6pg/mL)
Exames obtidos durante a internação	
Bioquímica	Hormônio tireoestimulante=28,62 (VR: 0,27-5,5mU/L) Tiroxina livre: 0,05 (VR: 0,93-1,7ng/dL) Cortisol: 25,65 (VR: 2,3-11,9mcg/dL) D-dímero=1.213 (VR: Inferior a 500 ng/mL FEU)

VR: valor de referência; PaO₂: pressão parcial de oxigênio; PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono; SatO₂: saturação de oxigênio; HCO₃⁻: bicarbonato; CK-MB: isoenzima MB da creatina quinase; FEU: Unidades Equivalentes de Fibrinogênio. Fonte: adaptado de Jonklaas et al.⁽²⁰⁾

Quadro 2. Protocolo da *American Thyroid Association* (ATA)

Dosagem sérica	Cortisol, TSH e T4
Hidrocortisona	100mg por via endovenosa a cada 8 horas
Administração de hormônios tireoidianos	Levotiroxina: 200 a 400mcg por via endovenosa, seguida por doses diárias de 50 a 100mcg Tri-iodotironina: 5 a 20mcg/dia, seguido de 2,5 a 10mcg por via endovenosa a cada 8 horas Alterar para dose oral equivalente de levotiroxina quando o paciente conseguir tolerar os medicamentos orais (dose oral=dose intravenosa x 0,75)
Medidas de suporte	Ventilação mecânica Hidratação Drogas vasoativas se hipotensão Reaquecimento passivo Glicose endovenosa Antibioticoterapia Monitorização

Fonte: adaptado de Jonklaas et al.⁽²⁰⁾

Diante do achado de trombose de veia cava superior, viemos a raciocinar sobre a relação de fenômenos trombóticos que possam vir a ocorrer no hipotireoidismo descompensado e o quanto o quadro de hipotireoidismo grave teria contribuído para a formação do trombo de veia cava superior. Pouco foi encontrado na revisão bibliográfica realizada, buscando a fisiopatologia do fenômeno trombótico no hipotireoidismo.

Há descrição, na literatura, de que comumente um paciente hipotireoideo pode apresentar sangramentos simples, como equimose, menorragia e hemorragia prolongada após extração dentária, além de complicações hemorrágicas maiores durante e após cirurgias. Laboratorialmente, a revisão bibliográfica realizada revelou aumento dos tempos de sangramento, parcial de tromboplastina ativada, de protrombina e de coagulação, com



Figura 2. Angiotomografia de tórax em corte coronal evidenciando trombo em veia cava superior.

Quadro 3. Critérios diagnóstico de coma mixedematoso

Critérios	Escore
Escala de Glasgow	
0-10	4
11-13	3
14	2
15	1
TSH, mU/L	
30	2
15-30	1
T4 livre baixo (<0,6ng/dL)	1
Hipotermia <35°C	1
Bradycardia <60bpm	1
Fator precipitante (infecção, cirurgia, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio, tromboembolismo cerebral e outros)	1
Escore total	
8-10 - muito provável	Iniciar tratamento
5-7 - provável	Tratar se não houverem outras causas
<5 - improvável	Considerar outra causa

Fonte: adaptado de Chiong et al.⁽²⁴⁾

normal ou baixa atividade do fator VIII, baixa atividade do fator de Willebrand e fibrinogênio normal ou baixo.⁽³⁰⁾

Os mecanismos pelos quais níveis baixos de hormônios tireoidianos possam levar à hemorragias ou a fenômenos tromboembólicos ainda são controversos. Sabe-se que estes hormônios têm efeitos pleiotrópicos sobre o sistema cardiovascular, os quais incluem ação direta no miocárdio e artérias, modifica-

ções qualitativas e quantitativas das lipoproteínas, modificação das proteínas de coagulação circulante e atividade fibrinolítica prejudicada.⁽³¹⁻³⁵⁾

Rodilla Fiz et al.,⁽³⁶⁾ em seus trabalhos, evidenciou que o distúrbio de coagulação mais associado ao hipotireoidismo é o estado de hipocoagulabilidade, além de sugerir alterações na hemostasia primária e secundária associadas à doenças da tireoide, mesmo com níveis hormonais normais.⁽¹⁹⁾ Já Peralta e Canhão sugerem a ligação entre hipotireoidismo e trombose venosa cerebral, recomendando ainda que o hipotireoidismo deva ser pesquisado nestes pacientes.^(36,37)

Outras vertentes levam a crer que o hipotireoidismo, por si só, possa levar à uma disfunção endotelial e à estase venosa, explicando a formação de trombos. Neste aspecto não podemos deixar de acrescentar o fator mecânico exercido pela presença de cateter venoso central ao mecanismo formador de trombo nesta paciente, o que se fez necessário diante da gravidade do caso, o que aumenta ainda mais o dano endotelial.^(9,28)

Após dias de internação, com o resultado do nível de TSH em mãos, chamou-nos atenção um valor não muito alto e sem proporcionalidade com a gravidade do quadro.

Chadarevian et al.⁽³⁸⁾ investigaram a atividade fibrinolítica em hipotireoides descompensados, dividindo-os em dois grupos principais, de acordo com o nível de TSH: moderado, quando TSH está entre 10mU/L e 50mU/L, e grave, quando TSH>50mU/L. O principal achado do estudo é que os pacientes com hipotireoidismo apresentam padrão distinto de alteração do sistema fibrinolítico dependendo do nível do TSH. Hipotireoidismo grave exibe níveis mais elevados de D-dímero, baixa atividade de alfa-2 antiplasmina e baixos níveis de ativador do plasminogênio tecidual (t-PA) e antígeno inibidor do plasminogênio (Ag PAI-1), que contribuem para uma baixa ativação do sistema fibrinolítico, fazendo com que tais alterações possam contribuir para a tendência de hemorragia descrita nestes pacientes. Já nos pacientes com hipotireoidismo moderado, foi observada diminuição da atividade fibrinolítica, refletida por menores níveis de D-dímero, maior atividade de alfa-2 antiplasmina e maiores níveis de t-PA e Ag PAI-1 e, conseqüentemente, predisposição à formação de trombos, bem como ao aumento do risco cardiovascular - este último, observado também no hipotireoidismo subclínico, independentemente do nível de TSH. Os mecanismos pelos quais o estado hormonal da tireoide está associado à alteração da fibrinólise ainda precisam ser estabelecidos. As principais hipóteses para tal achado são: redução da densidade do receptor de catecolaminas no hipotireoidismo, levando a um aumento no nível de Ag PAI-1; efeito direto dos hormônios tireoidianos na síntese ou no catabolismo das proteínas; efeito indireto por meio da autoimunidade; e, finalmente, conseqüências da aterosclerose e da disfunção endotelial, condições associadas à redução da liberação de fatores hemostáticos.^(32-34,38)

De acordo com o Chiong et al.,⁽²⁴⁾ conseguimos justificar nesta paciente, a presença do trombo e não de fenômenos hemorrágicos, com nível de TSH enquadrado como moderadamente elevado.

A revisão mostra que existem distúrbios de coagulação, tanto hemorrágicos quanto trombóticos, relacionados ao hipoti-

reoidismo descompensado, a depender dos valores do TSH. Há evidências na literatura de que, nos pacientes com hipotireoidismo moderado, exista baixa ativação do sistema fibrinolítico por apresentarem níveis elevados de PAI-1. Por outro lado, os pacientes com hipotireoidismo grave não só têm baixos níveis de fator VIII (von Willebrand), mas também exibem excessiva ativação do sistema fibrinolítico. A relevância clínica de níveis mais elevados de D-dímero em pacientes com hipotireoidismo grave é discutível. Apesar dos relatos na literatura do maior risco de infarto agudo do miocárdio estar relacionado a altos níveis de D-dímero, parece que a ocorrência de infarto neste grupo de pacientes ocorre pela passagem de um estado grave para moderado de hipotireoidismo, ou seja, de hiperfibrinólise para hipofibrinólise, favorecendo a ocorrência de fenômenos trombóticos. Acrescenta-se à esta condição a mudança abrupta de uma situação de aumento do baixo metabolismo, quando o tratamento de reposição hormonal é instituído. Há muito ainda a ser elucidado, de modo que o tema merece ser estudado, assim como o exato mecanismo da influência do estado da tireoide no sistema fibrinolítico.

REFERÊNCIAS

1. Wartofsky L. Myxedema coma. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid: a fundamental and clinical text*. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2000. p. 843.
2. Dutta P, Bhansali A, Masoodi S, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care*. 2008;12(1):R1.
3. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
4. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of chronic autoimmune thyroiditis in the urban area neighboring a petrochemical complex and a control area in Sao Paulo, Brazil. *Clinics (São Paulo)*. 2006;61(4):307-12.
5. Wiersinga WM, DeGroot LJ. Myxedema and coma (severe hypothyroidism). In: DeGroot LJ, Henneman G, editors. *Thyroid Disease Manager* [Internet]. Amsterdam: Academic Medical Center Meibergdreef; 2002. [cited 2003 jan 29]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org>
6. Kwaku MP, Burman KD. Myxedema coma. *J Intensive Care Med*. 2007;22(4):224-31.
7. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):385-403.
8. Danilovic DL, Almeida MQ, Brandão Neto RA, Martins HS. Coma mixedematoso. In: Martins HS, Brandão Neto RA, Scalabrini Neto A, Velasco IT. *Emergências clínicas abordagem prática 7a ed*. Barueri: Manole; 2012. p. 974-80.
9. Kirkpatrick A, Rathbun S, Whitsett T, Raskob G. Prevention of central venous catheter-associated thrombosis: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120(10):901.e1-13.
10. Van Treeck BJ, Masoud AG. Hypothyroid cardiomyopathy complicated by a left ventricular laminar thrombus. *Mo Med*. 2014;111(5):444-6.
11. Erem C. Thyroid disorders and hypercoagulability. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(1):17-26.
12. Santiago R, Rashkin MC. Lithium toxicity and myxedema coma in an elderly woman. *J Emerg Med*. 1990;8(1):63-6.
13. Maciel LM. Coma mixedematoso. *Medicina (Ribeirão Preto Online)*. 2003 [citado 2016 jan 21];36(2/4):384-8. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/747/0>
14. Moreno DH, Moreno RA. Estabilizadores do humor. In: Cordás TA, Moreno RA. *Conduitas em psiquiatria*. 2a ed. São Paulo: Lemos; 1995. p. 159-82.
15. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):63-73.
16. Shafer RB, Prentiss RA, Bond JH. Gastrointestinal transit in thyroid disease. *Gastroenterology*. 1984;86(5 Pt 1):852-5.
17. Park CW, Shin YS, Ahn SJ, Kim SY, Choi EJ, Chang YS, et al. Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(9):1799-806.
18. Myers Adler S, Wartofsky L. Myxedema coma. In: Van den Berghe G, editor. *Acute endocrinology: from cause to consequence*. New York: Human Press; 2008. p. 29-44.
19. Luciani A, Clement O, Halimi P, Goudot D, Portier F, Bassot V, et al. Catheter-related upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients: a prospective study based on Doppler US. *Radiology*. 2001;220(3):655-60.
20. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, Cooper DS, Kim BW, Peeters RP, Rosenthal MS, Sawka AM; American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid*. 2014;24(12):1670-751.
21. Ringel MD. Management of hypothyroidism and hyperthyroidism in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):59-74.
22. Otten TR, Stein PD, Patel KC, Mustafa S, Silvergleit A. Thromboembolic disease involving the superior vena cava and brachiocephalic veins. *Chest*. 2003;123(3):809-12.
23. Nicoloff JT, LoPresti JS. Myxedema coma. A form of decompensated hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22(2):279-90.
24. Chiong YV, Bammerlin E, Mariash CN. Development of an objective tool for the diagnosis of myxedema coma. *Transl Res*. 2015;166(3):233-43.
25. Chopra V, Anand S, Hickner A, Buist M, Rogers MA, Saint S, Flanders SA. Risk of venous thromboembolism associated with peripherally inserted central catheters: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9889):311-25. Erratum in: *Lancet*. 2013;382(9901):1328.
26. Rooden CJ, Tesselaar ME, Osanto S, Rosendaal FR, Huisman MV. Deep vein thrombosis associated with central venous catheters - a review. *J Thromb Haemost*. 2005;3(11):2409-19.
27. Verso M, Agnelli G. Venous thromboembolism associated with long-term use of central venous catheters in cancer patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3665-75.
28. Cordeiro SZ, Cordeiro P de B. Síndrome de veia cava superior. *J Pneumol*. 2002;28(5):288-93.
29. Bonizzoli M, Batacchi S, Cianchi G, Zagli G, Lapi F, Tucci V, et al. Peripherally inserted central venous catheters and central venous catheters related thrombosis in post-critical patients. *Intensive Care Med*. 2011;37(2):284-9.
30. Wiersinga WM, DeGroot LJ. Adult hypothyroidism. In: DeGroot LJ, Henneman G, editors. *Thyroid Disease Manager* [Internet]. Amsterdam: Academic Medical Center Meibergdreef; 2002. [cited 2003 jan 29]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org>
31. Hofbauer LC, Heufelder AE. Coagulation disorders in thyroid diseases. *Eur J Endocrinol*. 1997;136(1):1-7.

32. Ford HC, Carter JM. Hemostasis in hypothyroidism. *Postgrad Med J*. 1990;66(774):280-4.
33. Farid NR, Griffiths BL, Collins JR, Marshall WH, Ingram DW. Blood coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Thromb Haemost*. 1976;35(2):415-22.
34. Rennie JA, Bewsher PD, Murchison LE, Ogston D. Coagulation and fibrinolysis in thyroid disease. *Acta Haematol*. 1978;59(3):171-7.
35. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mkhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res*. 2011;2011:493462.
36. Rodilla Fiz AM, Garvía López M, Gómez Garrido M, Girón la Casa M. Changes in haemostasis and thrombosis associated with thyroid disease: Presentation of 2 cases. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2016;63(6):357-60.
37. Peralta AR, Canhão P. Hypothyroidism and cerebral vein thrombosis--a possible association. *J Neurol*. 2008;255(7):962-6.
38. Chadarevian R, Bruckert E, Leenhardt L, Giral P, Ankri A, Turpin G. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):732-7.
39. Yamamoto T, Fukuyama J, Fujiyoshi A. Factors associated with mortality of myxedema coma: report of eight cases and literature survey. *Thyroid*. 1999 ;9(12):1167-74.
40. Rodríguez I, Fluiters E, Pérez-Méndez LF, Luna R, Páramo C, García-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol*. 2004;180(2):347-50.