

Manifestações hepáticas na crise tireotóxica: do espectro bioquímico à insuficiência hepática aguda

Victor Dancona Backer¹, Vitor Paulino dos Santos¹, Leonardo de Lucca Schiavon^{2,3},
Janaina Luz Narciso-Schiavon^{2,3}

¹ Curso de Graduação em Medicina, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

² Serviço de Gastroenterologia e Hepatologia, Unidade do Sistema Digestivo, Hospital Universitário Professor Polydoro Ernani de São Thiago, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

³ Disciplina de Gastroenterologia, Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

RESUMO

Introdução: A tempestade tireoidiana constitui emergência endócrina rara e potencialmente fatal, frequentemente associada a manifestações hepáticas que variam de alterações bioquímicas transitórias à insuficiência hepática aguda. **Método:** Realizou-se revisão narrativa da literatura sobre os mecanismos fisiopatológicos, manifestações clínicas, critérios diagnósticos e estratégias terapêuticas relacionadas ao acometimento hepático na tireotoxicose grave. **Revisão:** O comprometimento hepático resulta da interação entre hipermetabolismo sistêmico, hipóxia centrolobular relativa, congestão venosa, colestase e hepatotoxicidade medicamentosa. A progressão para insuficiência hepática aguda associa-se a pior prognóstico e demanda reconhecimento precoce. Evidências recentes sugerem papel relevante da plasmaférese como terapia de resgate em pacientes refratários ao tratamento convencional ou com contraindicação às tioranidas. **Conclusões:** As manifestações hepáticas representam importante determinante prognóstico na tempestade tireoidiana. A identificação precoce de icterícia, coagulopatia e encefalopatia permite estratificação de risco e seleção oportuna de estratégias terapêuticas avançadas, incluindo plasmaférese, tireoidectomia e, excepcionalmente, transplante hepático.

DOI: <https://doi.org/10.32963/fbjh7p89>

Indexadores: Hipertireoidismo; Tempestade Tireoidiana; Insuficiência Hepática Aguda; Plasmaférese; Lesão Hepática Induzida por Medicamentos.

Submetido em 09/6/2026; aceito para publicação em 14/6/2026

Os autores declaram não possuir conflito de interesse.

Autor para contato: Janaina Luz Narciso-Schiavon. e-mail: janaina.narciso@ufsc.br

Introdução

A tireotoxicose corresponde ao conjunto de manifestações clínicas decorrentes da hiperexposição dos tecidos corporais a concentrações sistêmicas elevadas de hormônios tireoidianos, sem que se leve em conta o mecanismo originário de tal excesso. Em contrapartida, o hipertireoidismo constitui uma definição mais específica, restringindo-se aos estados nos quais ocorre hiperatividade da glândula tireoide na síntese e liberação hormonal, a exemplo do que se observa na doença de Graves, no bócio multinodular tóxico e na presença de adenoma tóxico¹⁻³. Essa diferenciação é importante na prática

clínica porque nem toda tireotoxicose resulta de hipertireoidismo. Embora o hipertireoidismo seja a causa mais comum de tireotoxicose, outras condições, como tireoidites, uso excessivo de hormônios tireoidianos e causas iatrogênicas, também podem elevar os níveis circulantes de T3 e T4 sem aumento da produção hormonal pela glândula. O reconhecimento da etiologia subjacente é fundamental para o tratamento, pois as estratégias terapêuticas variam conforme o mecanismo responsável pelo excesso hormonal e as complicações associadas³⁻⁵.

A manifestação clínica de maior gravidade nessa escala é representada pela crise ou tempestade tireoidiana, caracterizada como uma

condição de extrema descompensação metabólica. O diagnóstico desse quadro baseia-se fundamentalmente no esgotamento dos mecanismos fisiológicos de adaptação e na presença de disfunções orgânicas agudas, sobrepondo-se aos valores absolutos isolados de T3 ou T4 circulantes^{4,6}. O fígado está entre os órgãos mais afetados nesse contexto devido ao seu papel central no metabolismo dos hormônios tireoidianos, pois participa da captação, do transporte, da desiodação periférica, da conjugação e da excreção biliar das iodotironinas. Nas formas graves de tireotoxicose, especialmente durante a tempestade tireoidiana, o comprometimento hepático pode contribuir significativamente para a morbimortalidade, exigindo avaliação e manejo especializados. Embora as diretrizes atuais estabeleçam recomendações para o tratamento da tireotoxicose grave, persistem desafios relacionados ao reconhecimento e à condução da disfunção hepática associada^{5,9}.

Dessa forma, o presente estudo tem como objetivo revisar os principais mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas manifestações hepáticas da crise tireotóxica, descrever seu espectro clínico e laboratorial e discutir as estratégias diagnósticas e terapêuticas atualmente disponíveis, com ênfase na identificação precoce da insuficiência hepática aguda e nas opções de resgate para pacientes com evolução grave.

Método

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura sobre as manifestações hepáticas da tireotoxicose e da tempestade tireoidiana. O levantamento bibliográfico foi realizado entre março e junho de 2026 por meio de buscas na base *PubMed/MEDLINE*, complementadas pela utilização da plataforma *OpenEvidence* para identificação de publicações relevantes e por busca manual nas referências dos estudos selecionados. Foram incluídas diretrizes clínicas, artigos de revisão, estudos observacionais e relatos de caso considerados relevantes para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos, das manifestações clínicas e das estratégias terapêuticas relacionadas ao acometimento hepático nesses pacientes.

Revisão

O EIXO FISIOLÓGICO FÍGADO TIREOIDE

Como o fígado participa do metabolismo normal de T4 e T3

Sob condições de homeostase, a fração predominante secretada pela glândula tireoidiana corresponde à tiroxina (T4), molécula que atua essencialmente como um pró-hormônio. A triiodotironina (T3), dotada de maior potência biológica nos tecidos-alvo, é produzida primordialmente mediante a conversão periférica de T4 por reações de desiodação enzimática, ocorrendo em sítios vitais como fígado, rins e musculatura esquelética^{7,10-12}. Ademais, o parênquima hepático atua de maneira decisiva na eliminação e regulação dessas substâncias, promovendo a conjugação hormonal com grupamentos glicuronídeos e sulfatos para viabilizar a excreção através do trato biliar. Uma parcela dos metabólitos conjugados sofre hidrólise no lúmen intestinal, o que permite sua reabsorção e o consequente estabelecimento da circulação entero-hepática dos hormônios tireoidianos^{7,10}.

No compartimento intravascular, a maior parte do T4 e do T3 encontra-se ligada a proteínas transportadoras, principalmente à globulina ligadora de tiroxina, à transtiretina e à albumina^{13,14}. Apenas a fração livre desses hormônios é biologicamente ativa e capaz de exercer seus efeitos nos receptores teciduais^{13,15}. Esse princípio fisiológico adquire especial relevância diante do paciente criticamente enfermo, o qual frequentemente desenvolve hipoalbuminemia, elevação pronunciada das bilirrubinas ou distúrbios na síntese de proteínas ligadoras¹⁶. Em tais circunstâncias, as mensurações plasmáticas totais perdem acurácia diagnóstica, tornando as dosagens das frações livres de T4 e T3 indicadores substancialmente mais fidedignos para a monitorização evolutiva¹³⁻¹⁵.

Da tireotoxicose leve à insuficiência hepática aguda

Durante o estado tireotóxico, ocorre uma sobrecarga funcional intensa. Observa-se um

aumento na captação e no processamento hepático dos hormônios, acompanhada pela amplificação da circulação êntero-hepática, o que aumenta a demanda metabólica dos hepatócitos e o consumo de oxigênio. Como consequência, o fígado torna-se mais suscetível a lesões quando associado a alterações hemodinâmicas, congestão venosa ou outros fatores de agressão^{8,17,18}.

O acometimento hepático induzido pela tireotoxicose estabelece um espectro contínuo de apresentações clínicas. A análise evolutiva divide-se sistematicamente em três estágios progressivos, delimitados por seus mecanismos fisiopatológicos dominantes, perfis laboratoriais característicos e implicações terapêuticas imediatas^{17,19}. No primeiro estágio, correspondente à tireotoxicose leve ou moderada, o mecanismo dominante decorre da sobrecarga metabólica associada à indução enzimática direta^{17,20}. O padrão laboratorial mais comum manifesta-se por elevação discreta das aminotransferases (AST e ALT), somada ao aumento da fosfatase alcalina (FA), que pode ter origem tanto hepática quanto óssea, por vezes refletindo o aumento do remodelamento ósseo característico do hipertireoidismo¹⁷. Em geral, essas alterações são leves e tendem a regredir após o controle do estado tireotóxico¹⁹. Por outro lado, com a progressão para o segundo estágio, denominado tempestade tireoidiana, observam-se mecanismos fisiopatológicos mais intensos, impulsionados por hipóxia relativa na zona 3 centrolobular, congestão venosa passiva, colestase e eventual falência circulatória^{6,21}. O perfil laboratorial típico revela bilirrubina em franca ascensão, concentrações substancialmente mais altas de AST e ALT, indícios de coagulopatia, elevação do lactato sérico e episódios de hipoglicemia^{21,22}. Clinicamente, a detecção concomitante de icterícia e alteração do sensorio constitui um importante sinal de gravidade, associado a maior risco de complicações e morte^{3,23}. O terceiro estágio corresponde à insuficiência hepática aguda, caracterizada por necrose hepatocitária extensa e perda importante da função sintética do fígado. Nessa fase, observam-se elevação do RNI (Razão Normalizada Internacional ou *International Normalized Ratio*, *INR*), hiperbilirrubinemia e encefalopatia hepática,

com deterioração clínica progressiva mesmo após o controle do estado tireotóxico. Diante desse quadro, torna-se necessário considerar precocemente medidas de suporte avançado, incluindo terapias extracorpóreas e a avaliação de opções terapêuticas definitivas^{22,24,25}.

FISIOPATOLOGIA APLICADA DA LESÃO HEPÁTICA

Toxicidade metabólica direta

O excesso de iodotironinas aumenta a taxa metabólica dos hepatócitos, o que acelera a cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e aumenta a produção de espécies reativas de oxigênio²⁶. Esse estresse oxidativo pode comprometer a função mitocondrial, reduzir as reservas energéticas celulares e ativar mecanismos de apoptose hepatocitária, mesmo na ausência de choque clínico²⁷. Nas formas mais leves, esse processo geralmente se manifesta por discreta elevação das aminotransferases²⁸. Nos casos mais graves, entretanto, associa-se a outros mecanismos de lesão hepática, onde o comprometimento do fígado pode ser mais intenso apesar da estabilidade hemodinâmica observada^{4,6}.

Hipóxia relativa na zona 3 sem choque hemodinâmico

Um conceito de fundamental importância na hepatologia refere-se à instalação de hipóxia relativa nas regiões centrolobulares. Durante a tempestade tireoidiana, o corpo atinge um estado de hipermetabolismo intenso, e manifesta taquicardia, elevação acentuada do débito cardíaco, febre, liberação maciça de catecolaminas e um consumo periférico exponencial de oxigênio. Embora o fluxo sanguíneo total direcionado ao fígado permaneça mantido ou até mesmo intensificado, o incremento perfusional não ocorre na mesma velocidade e magnitude exigidas pelo metabolismo celular. Sendo a zona 3 do ácino hepático o território submetido às menores pressões parciais de oxigênio em condições basais, essa área configura-se como a primeira a sofrer lesão isquêmica quando a oferta tecidual de oxigênio se torna insuficiente diante do consumo agudo. Consequentemente, instala-se um quadro de necrose centrolobular ou hepatite hipóxica

associado à tireotoxicose grave, mesmo na ausência de episódios prolongados de hipotensão arterial^{29,30}. Compreender esse mecanismo é importante para evitar descartar hipóxia hepática apenas porque o paciente mantém pressão arterial normal. Na tempestade tireoidiana, a lesão celular ocorre pelo desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio, mesmo sem hipotensão. Quando isso acontece, costuma haver elevação acentuada de AST e ALT, geralmente acompanhada por piora da febre, das taquiarritmias, da insuficiência cardíaca e dos níveis de lactato³¹.

Congestão venosa passiva

A insuficiência cardíaca de alto débito associada à disfunção do ventrículo direito pode contribuir significativamente para a lesão hepática. Ao exame físico, pacientes com congestão hepática relacionada à tempestade tireoidiana podem apresentar turgência jugular, refluxo hepatojugular, hepatomegalia dolorosa, edema periférico, ascite, ortopneia e estertores pulmonares. Esses achados refletem a presença de congestão venosa sistêmica e comprometimento do retorno venoso³². Nesse contexto, a icterícia pode resultar da combinação entre congestão venosa prolongada, colestase intra-hepática e alterações da microcirculação hepática. O reconhecimento desses sinais ajuda a diferenciar os pacientes com comprometimento hepático predominantemente congestivo daqueles com suspeita de hepatotoxicidade medicamentosa isolada^{21,25}.

Colestase e bilirrubina

O aumento das bilirrubinas durante a crise tireotóxica resulta da combinação de diferentes mecanismos, incluindo colestase intra-hepática, congestão venosa, lesão hepatocelular isquêmica e, ocasionalmente, hemólise. Na prática, os níveis de bilirrubina não servem apenas para identificar colestase, mas também para avaliar a gravidade do quadro e estimar o prognóstico^{21,33}. Estudos realizados no Japão demonstraram que concentrações de bilirrubina total acima de 3 mg/dL estão associadas a piores desfechos clínicos. Por esse motivo, a bilirrubina foi incluída entre os critérios hepato-gastrointestinais utilizados na avaliação da tempestade tireoidiana³³.

A elevação da fosfatase alcalina (FA) é uma das alterações laboratoriais mais frequentes na tireotoxicose, mas sua interpretação requer cautela¹⁷. O aumento dos hormônios tireoidianos acelera o remodelamento ósseo e pode elevar a produção da isoenzima óssea³⁴. Além disso, colestase e doenças hepatobiliares também podem contribuir para o aumento da isoenzima hepática³⁵. Por esse motivo, a presença isolada de FA elevada não confirma lesão hepática. A origem hepatobiliar torna-se mais provável quando há aumento concomitante da gamaglutamiltransferase (GGT), da bilirrubina e sinais clínicos compatíveis. Na ausência desses achados, grande parte da elevação da FA pode ser atribuída ao aumento do remodelamento ósseo associado ao hipertireoidismo^{34,36}.

Manifestações clínicas e laboratoriais

Nas fases iniciais e menos agressivas, a síndrome clínica apresenta-se comumente com tremores de extremidades, emagrecimento involuntário, palpitações, intolerância térmica ao calor e pequenas variações nos marcadores laboratoriais hepáticos. Com a deterioração orgânica rumo à tempestade tireoidiana, o comprometimento difunde-se sistemicamente, manifestando-se por febre, taquicardia acentuada, sinais de insuficiência cardíaca, agitação ou delirium, distúrbios gastrointestinais como náuseas, vômitos, diarreia e dor abdominal, icterícia e rebaixamento do nível de consciência^{5,6,37}.

Do ponto de vista clínico, alguns achados devem alertar para a possibilidade de insuficiência hepática em evolução, incluindo icterícia progressiva, aumento do RNI, encefalopatia ou sonolência, além de hipoglicemia e acidose láctica. A presença dessas alterações sugere que o comprometimento hepático ultrapassa alterações laboratoriais isoladas e passa a contribuir para a falência de múltiplos órgãos^{3,6,22,38}.

RNI e encefalopatia

A constatação de um RNI elevado em meio à crise tireotóxica denota, em muitas circunstâncias, a falência sintética do parênquima hepático; no entanto, esse achado sofre forte influência do aumento do turnover dos fatores de

coagulação dependentes de vitamina K, fenômeno característico do estado hipertireoideo⁷. Nesse contexto, a elevação do RNI deve ser interpretada com cautela. Um RNI em ascensão associado a hiperbilirrubinemia, alteração do nível de consciência, hipoglicemia e níveis elevados de lactato é mais preocupante do que a elevação isolada do tempo de protrombina em um paciente clinicamente estável. Em relação à encefalopatia, sua origem costuma ser multifatorial, podendo resultar da própria tempestade tireoidiana, da insuficiência hepática, da acidose e da disfunção circulatória. Por isso, o rebaixamento do nível de consciência não deve ser atribuído exclusivamente à tireotoxicose^{5,6,22,39}.

DIAGNÓSTICO

Hipertireodismo

O diagnóstico laboratorial da tireotoxicose é definido pela presença de TSH suprimido associado a níveis elevados de T4 livre e/ou T3 livre^{1,3,5,40}. Também é importante identificar a causa do distúrbio^{1,4,5}. A presença de bócio difuso, orbitopatia e anticorpos contra o receptor de TSH favorece o diagnóstico de doença de Graves⁴. Já a presença de bócio nodular ou adenoma tóxico sugere hipertireoidismo nodular⁴. Tireoidites, uso exógeno de hormônios tireoidianos e outras causas iatrogênicas também podem causar tireotoxicose sem aumento da produção hormonal pela glândula^{1,4}. Essa distinção tem implicações diretas no tratamento. As tionamidas são úteis nas condições com aumento da síntese hormonal. Por outro lado, têm pouco benefício quando a tireotoxicose resulta da liberação de hormônios por destruição glandular ou do uso exógeno de hormônios tireoidianos^{1,4}.

Escores diagnósticos

O diagnóstico da tempestade tireoidiana fundamenta-se em dois sistemas amplamente utilizados: o escore de *Burch-Wartofsky* e os critérios da *Japan Thyroid Association* (JTA). O escore de *Burch-Wartofsky* atribui pontos a diferentes manifestações clínicas. No componente hepático, são atribuídos 10 pontos para sintomas gastrointestinais moderados e 20 pontos para icterícia. Quanto maior a pontuação, maior a

probabilidade de tempestade tireoidiana. Sua principal vantagem é a alta sensibilidade, embora possa superestimar alguns casos e não exija de forma explícita a confirmação laboratorial da tireotoxicose^{3,4,5,41}. Os critérios da JTA exigem a presença de tireotoxicose associada a disfunções orgânicas específicas. Nesse sistema, níveis de bilirrubina total iguais ou superiores a 3 mg/dL são considerados um critério hepato-gastrointestinal de gravidade. Além disso, os pacientes são classificados como portadores de tempestade definida ou suspeita de acordo com a combinação de manifestações clínicas. Em geral, esse sistema apresenta maior especificidade e melhor correlação com a gravidade do quadro, embora seja menos utilizado fora da Ásia^{33,41,42}.

Para o hepatologista, o aspecto mais relevante é o reconhecimento da bilirrubina como marcador de gravidade. Assim, a presença de icterícia na tempestade tireoidiana não deve ser interpretada apenas como uma manifestação clínica adicional, mas como um achado associado a maior risco de desfechos desfavoráveis^{33,41,42}.

Exames complementares úteis

A avaliação inicial deve ser realizada de forma paralela e intensiva, com foco na identificação da causa da tireotoxicose e na avaliação da extensão do comprometimento orgânico^{4,5,6}. Recomenda-se a dosagem de TSH, T4 livre e T3 livre, complementada por anticorpos antitireoidianos quando disponíveis^{4,5,6}. A investigação laboratorial também deve incluir hemograma, função renal, eletrólitos, glicemia, lactato e gasometria arterial, além da avaliação hepática por meio de AST, ALT, fosfatase alcalina, gamaglutamiltransferase, bilirrubinas, albumina, amônia e RNI^{4,6,37}. A monitorização cardíaca deve contemplar eletrocardiograma e vigilância contínua para arritmias, enquanto radiografia de tórax e ecocardiograma podem ser úteis na presença de sinais de congestão ou disfunção cardíaca^{4,6,37}. A ultrassonografia abdominal auxilia na exclusão de obstrução biliar, trombose e doenças hepáticas prévias. Além disso, devem ser investigados possíveis gatilhos precipitantes, especialmente infecções^{17,28}. Em pacientes com hipoalbuminemia ou alterações das proteínas transportadoras, a

dosagem de T4 livre é mais útil do que a de T4 total para o acompanhamento da resposta terapêutica^{13,14}.

TIONAMIDAS E HEPATOTOXICIDADE

O que são tionamidas

As tionamidas são fármacos antitireoidianos que inibem a organificação do iodo e o acoplamento das iodotirosinas na glândula tireoide. Os principais representantes dessa classe são o metimazol, o carbimazol e o propiltiouracil (PTU)⁷. O carbimazol é um pró-fármaco rapidamente convertido em metimazol após a administração⁷, mas ele não está disponível no Brasil⁴³. O PTU também reduz a conversão periférica de T4 em T3, efeito mais evidente quando utilizado em doses elevadas⁷.

Diferenciação entre lesão hepática associada à tireotoxicose e hepatotoxicidade por tionamida

Em pacientes com disfunção hepática durante a tempestade tireoidiana, é importante distinguir a lesão causada pela própria tireotoxicose daquela relacionada ao tratamento medicamentoso. De modo geral, três situações devem ser consideradas^{4,17}.

Na lesão hepática associada à tireotoxicose, o padrão laboratorial costuma ser hepatocelular ou misto, podendo ocorrer hiperbilirrubinemia, especialmente na presença de congestão hepática. Febre, taquiarritmias e insuficiência cardíaca favorecem esse diagnóstico, e a tendência é de melhora após o controle do estado tireotóxico^{4,17}.

A hepatotoxicidade relacionada ao metimazol geralmente apresenta padrão colestático, caracterizado por elevação da fosfatase alcalina e da gamaglutamiltransferase, associada a prurido e icterícia. A relação temporal com o início do medicamento, a ausência de obstrução biliar nos exames de imagem e a persistência das alterações hepáticas apesar da melhora da tireotoxicose reforçam essa hipótese. Nesses casos, o medicamento deve ser suspenso^{4,7}.

Já a toxicidade associada ao propiltiouracil (PTU) costuma apresentar padrão hepatocelular e pode evoluir com insuficiência hepática grave.

Elevação acentuada das aminotransferases, coagulopatia e rápida piora clínica devem levantar essa suspeita. Quando confirmada, o fármaco deve ser interrompido e não deve ser utilizado como alternativa terapêutica em pacientes com comprometimento hepático significativo^{4,7,40}.

Análise comparativa dos padrões de lesão hepática

A elevação importante de aminotransferases após o início de tionamidas exige avaliação cuidadosa. Embora o limiar de três vezes o limite superior da normalidade seja frequentemente usado para intensificar a vigilância e reconsiderar a continuação do fármaco, a decisão real depende do contexto clínico, do padrão morfológico da lesão e da velocidade de piora³. Em pacientes com icterícia, prurido, coagulopatia ou encefalopatia, o medicamento deve ser suspenso imediatamente, independentemente do valor isolado das enzimas hepáticas^{3,7,44}.

O metimazol é considerado, de modo geral, mais seguro que o PTU em relação à toxicidade hepática, sendo a opção preferida pelas diretrizes para a maioria dos pacientes com hipertireoidismo^{4,45}. Isso não significa, entretanto, que seja isento de risco. Quando há evidências de colestase induzida pelo medicamento, sua manutenção pode agravar a lesão hepática. Seu papel é o de tratamento de primeira linha, e não o de um fármaco que deve ser mantido a qualquer custo^{7,45}.

O PTU requer atenção ainda maior. Embora apresente a vantagem de reduzir a conversão periférica de T4 em T3, pode causar hepatotoxicidade grave, inclusive com evolução para insuficiência hepática, transplante hepático e óbito^{4,7}. Em pacientes com icterícia, elevação do RNI ou encefalopatia, o risco de agravamento da lesão hepática geralmente supera esse benefício teórico^{7,45}.

TRATAMENTO

Abordagem inicial da tempestade tireoidiana

A tempestade tireoidiana é uma emergência médica que requer tratamento imediato e monitorização intensiva. O manejo

inicial combina medidas destinadas a reduzir a síntese e os efeitos periféricos dos hormônios tireoidianos com suporte às disfunções orgânicas associadas. De forma geral, o tratamento farmacológico inclui betabloqueadores, tionamidas, iodeto e corticosteroides, associados à identificação e ao tratamento do fator precipitante³.

Pacientes com sinais de disfunção orgânica significativa, especialmente insuficiência cardíaca, alterações neurológicas ou comprometimento hepático importante, devem ser acompanhados em unidade de terapia intensiva. Nessa fase, além do controle da tireotoxicose, são fundamentais a estabilização hemodinâmica, o suporte respiratório quando necessário, a correção de hipoglicemia, distúrbios hidroeletrólíticos e acidose, bem como o tratamento de infecções e outras condições desencadeantes. A resposta clínica e laboratorial nas primeiras horas é particularmente importante para identificar pacientes com risco de evolução desfavorável e necessidade de terapias de resgate⁴.

^{6,46}.

Tionamidas, iodeto e corticosteroides

As tionamidas permanecem a base do tratamento farmacológico da tempestade tireoidiana. O metimazol é geralmente a opção preferida devido ao melhor perfil de segurança hepática, embora deva ser evitado quando houver suspeita de colestase medicamentosa. As doses utilizadas nos casos graves variam entre 60 e 80 mg por dia por via oral^{4,5}.

O propiltiouracil (PTU) também pode ser utilizado, especialmente pelo efeito adicional de inibir a conversão periférica de T4 em T3. Entretanto, sua associação com hepatotoxicidade grave limita seu uso em pacientes com lesão hepática importante ou suspeita de toxicidade medicamentosa. Nos casos de tempestade tireoidiana, costuma-se utilizar dose de ataque de 500 a 1000 mg, seguida de 250 mg a cada 4 horas⁵.

O iodeto de potássio é administrado para bloquear a liberação de hormônios tireoidianos pela glândula. As doses habitualmente empregadas correspondem a aproximadamente 250 mg a cada 6 horas^{5,46}.

Os corticosteroides também fazem parte do tratamento inicial. A hidrocortisona é o esquema

mais utilizado, geralmente em dose de ataque seguida de manutenção intravenosa, contribuindo para reduzir a conversão periférica de T4 em T3 e para o manejo de possível insuficiência adrenal relativa. A dexametasona pode ser utilizada como alternativa em situações selecionadas⁵.

Colestiramina

A colestiramina pode ser utilizada como terapia adjuvante na tempestade tireoidiana, especialmente nos casos mais graves ou quando o uso de tionamidas é limitado por suspeita de hepatotoxicidade. Seu mecanismo de ação consiste no sequestro dos hormônios tireoidianos excretados na bile, interrompendo a circulação entero-hepática e favorecendo a redução dos níveis circulantes de T4 e T3. Essa estratégia apresenta interesse particular em pacientes com comprometimento hepático, pois sua ação não depende do metabolismo hepático e pode promover uma redução mais rápida dos níveis hormonais quando associada ao tratamento convencional^{4,37,47-49}.

Plasmaférese

A plasmaférese pode ser considerada em pacientes com tempestade tireoidiana grave e resposta insatisfatória ao tratamento convencional. Além de reduzir as concentrações circulantes de T4 e T3 ligados às proteínas transportadoras, o procedimento remove autoanticorpos, citocinas inflamatórias e substâncias que se acumulam durante a insuficiência hepática, como bilirrubina e amônia⁴⁵. Quando o plasma fresco congelado é utilizado como fluido de reposição, ocorre também reposição de fatores de coagulação e de proteínas capazes de se ligar aos hormônios tireoidianos⁵⁰.

As principais situações em que a plasmaférese pode ser considerada incluem ausência de melhora clínica após 24 a 48 horas de tratamento adequado, contraindicação ao uso de tionamidas por hepatotoxicidade ou agranulocitose, insuficiência hepática aguda com encefalopatia, hiperbilirrubinemia progressiva associada à deterioração da função sintética e falência de múltiplos órgãos^{3-5,45}. O procedimento também pode ser utilizado como ponte para tireoidectomia em pacientes que necessitam de

controle hormonal rápido antes da intervenção cirúrgica^{3,51,52}.

Os estudos disponíveis demonstram reduções expressivas dos níveis de hormônios tireoidianos após as primeiras sessões de plasmaférese. Em séries clínicas, a estratégia permitiu estabilização temporária de pacientes com contraindicação às terapias convencionais ou com resposta inadequada ao tratamento farmacológico, criando uma janela de oportunidade para realização de tireoidectomia ou outras medidas definitivas^{51,53,54}.

A interpretação dos estudos de mortalidade requer cautela. Algumas análises observacionais encontraram maior mortalidade entre pacientes submetidos à plasmaférese; entretanto, esses indivíduos geralmente apresentavam maior gravidade clínica, frequentemente com necessidade de ventilação mecânica, terapia renal substitutiva e suporte intensivo avançado. Assim, a associação observada provavelmente reflete a gravidade dos pacientes selecionados para o procedimento, e não falta de eficácia da plasmaférese^{4,45,51,53}.

Tireoidectomia

A tireoidectomia deve ser considerada quando o tratamento medicamentoso não consegue controlar adequadamente a tempestade tireoidiana ou quando o uso de tionamidas é contraindicado por hepatotoxicidade, agranulocitose ou outros eventos adversos graves. Também pode representar uma alternativa em pacientes críticos que necessitam de controle hormonal definitivo em curto prazo^{3,5,53,55}. Sempre que possível, o procedimento deve ser realizado após estabilização clínica e redução dos níveis circulantes de hormônios tireoidianos, com o objetivo de diminuir o risco perioperatório^{3,5,45}. A decisão cirúrgica requer avaliação multidisciplinar, considerando a gravidade da tireotoxicose, a presença de disfunção hepática e as condições clínicas gerais do paciente⁵⁶.

Embora a cirurgia possa representar uma alternativa definitiva para o controle da doença, sua indicação deve ser individualizada, especialmente nos pacientes com insuficiência hepática aguda ou falência de múltiplos órgãos^{3,4}.

Transplante hepático

O transplante hepático é uma medida excepcional na tempestade tireoidiana, mas deve ser considerado nos casos em que a insuficiência hepática aguda continua a progredir apesar do controle da tireotoxicose e do suporte intensivo adequado. Nessa situação, a lesão hepática passa a apresentar evolução independente do fator desencadeante inicial, tornando-se o principal determinante do prognóstico^{57,58}. Os relatos disponíveis descrevem pacientes com insuficiência hepática grave que evoluíram com hiperbilirrubinemia progressiva, coagulopatia e encefalopatia, mesmo após controle hormonal e tratamento de suporte. Em parte desses casos, o transplante hepático foi realizado com boa evolução clínica, demonstrando que essa estratégia pode ser necessária quando a recuperação espontânea do fígado não ocorre^{57,58}.

Do ponto de vista prático, o principal desafio consiste em reconhecer o momento em que a insuficiência hepática deixa de ser potencialmente reversível. Nesses casos, terapias de suporte avançado podem contribuir para a estabilização clínica e permitir a avaliação em centros especializados. Assim como em outras causas de insuficiência hepática aguda, o encaminhamento precoce para equipes com experiência em transplante hepático é fundamental quando há sinais de deterioração progressiva da função hepática^{24,57-59}.

Conclusão

As manifestações hepáticas da tempestade tireoidiana representam importantes determinantes de gravidade e prognóstico. Embora alterações discretas dos testes bioquímicos hepáticos sejam frequentes, a presença de icterícia, coagulopatia, encefalopatia, hipoglicemia e acidose láctica deve alertar para a possibilidade de insuficiência hepática aguda. O reconhecimento precoce da disfunção hepática e a diferenciação entre lesão relacionada à própria tireotoxicose e hepatotoxicidade medicamentosa são fundamentais para o manejo adequado. Nos casos graves, a abordagem requer atuação

multidisciplinar e pode incluir terapias de resgate, como plasmaférese, além de tireoidectomia e, excepcionalmente, transplante hepático. Dessa forma, a avaliação do fígado não deve ser encarada como aspecto secundário da tempestade tireoidiana, mas como componente central na definição do prognóstico e das estratégias terapêuticas desses pacientes.

Referências

1. Chaker L, Cooper DS, Walsh JP, Peeters RP. Hyperthyroidism. *Lancet*. 2024;403(10428):768-80.
2. Sam AH, Meeran K, Hill N. Thyrotoxicosis. In: Sam AH, Meeran K, Hill N. *Endocrinology and Diabetes: Lecture Notes*. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2023;13-25.
3. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Greenlee MC, Laurberg P, Maia AL, Rivkees SA, Samuels M, Sosa JA, Stan MN, Walter MA. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-421.
4. Lee SY, Pearce EN. Hyperthyroidism: A Review. *JAMA*. 2023;330(15):1472-83.
5. Wiersinga WM, Poppe KG, Effraimidis G. Hyperthyroidism: aetiology, pathogenesis, diagnosis, management, complications, and prognosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023;11(4):282-98.
6. Kopp PA, Giordani I, Feldt-Rasmussen U, Forget-Renaud A. Approach to the patient with thyroid storm. *J Clin Endocrinol Metab*. 2026;111(5):1484-94.
7. Burch HB. Drug Effects on the Thyroid. *N Engl J Med*. 2019;381(8):749-61.
8. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, Rosetti S, Sabatino J, Segato S, Trimarchi F, Bartalena L, Tanda ML. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):885-99.
9. Visser TJ, Kaptein E, Terpstra OT, Krenning EP. Deiodination of thyroid hormone by human liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):17-24.
10. Bianco AC, Anderson G, Forrest D, Galton VA, Gereben B, Kim BW, Kopp PA, Liao XH, Obregon MJ, Peeters RP, Refetoff S, Sharlin DS, Simonides WS, Weiss RE, Williams GR; American Thyroid Association Task Force on Approaches and Strategies to Investigate Thyroid Hormone Economy and Action. American Thyroid Association Guide to investigating thyroid hormone economy and action in rodent and cell models. *Thyroid*. 2014;24(1):88-168.
11. Visser TJ, Kaptein E, Terpstra OT, Krenning EP. Deiodination of thyroid hormone by human liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(1):17-24.
12. van der Spek AH, Fliers E, Boelen A. The classic pathways of thyroid hormone metabolism. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;458:29-38.
13. Van Uytvanghe K, Ehrenkranz J, Halsall D, Hoff K, Loh TP, Spencer CA, Köhrle J. Thyroid Stimulating Hormone and Thyroid Hormones (Triiodothyronine and Thyroxine): An American Thyroid Association-Commissioned Review of Current Clinical and Laboratory Status. *Thyroid*. 2023;33(9):1013-28.
14. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract*. 2012;18(6):988-1028.
15. Bartalena L, Robbins J. Variations in thyroid hormone transport proteins and their clinical implications. *Thyroid*. 1992;2(3):237-45.
16. Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE. Abnormalities of Thyroid Hormone Metabolism during Systemic Illness: The Low T3 Syndrome in Different Clinical Settings. *Int J Endocrinol*. 2016;2016:2157583.
17. Lin TY, Shekar AO, Li N, Yeh MW, Saab S, Wilson M, Leung AM. Incidence of abnormal liver biochemical tests in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(5):755-9.
18. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology*. 2004;39(4):1120-30.
19. Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, Pernice V, Caruso P, Esposito K, Bellastella G. Abnormal Liver Blood Tests in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2021;31(6):884-94.
20. Chng CL, Goh GBB, Yen PM. Metabolic and Functional Cross Talk Between the Thyroid and Liver. *Thyroid*. 2025;35(6):607-623.
21. Hull K, Horenstein R, Naglieri R, Munir K, Ghany M, Celi FS. Two cases of thyroid storm-associated cholestatic jaundice. *Endocr Pract*. 2007;13(5):476-80.
22. Li D, Li F. Case Report: A case of thyroid storm with lower FT3 and FT4 levels accompanied by acute liver failure. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1668176.

23. Angell TE, Lechner MG, Nguyen CT, Salvato VL, Nicoloff JT, LoPresti JS. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):451-9.
24. Tu F, Lin Y, Chen J, Zhou L, Lin L, Liu Q, Wu W. Case report and literature review: A thyroid storm patient with severe acute hepatic failure treated by therapeutic plasma exchange and a double plasma molecular absorption system. *Heliyon.* 2024;10(7):e28867.
25. Liu J, Zhang W. Double plasma molecular adsorption system combined with plasma exchange successfully treated thyroid storm and severe liver injury: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(51):e46686.
26. Di Meo S, Venditti P. Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:9829176.
27. Upadhyay G, Singh R, Kumar A, Kumar S, Kapoor A, Godbole MM. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver. *Hepatology.* 2004;39(4):1120-30.
28. Scappaticcio L, Longo M, Maiorino MI, Pernice V, Caruso P, Esposito K, Bellastella G. Abnormal Liver Blood Tests in Patients with Hyperthyroidism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2021;31(6):884-94.
29. Venediktova NI, Mashchenko OV, Talanov EY, Belosludtseva NV, Mironova GD. Energy metabolism and oxidative status of rat liver mitochondria in conditions of experimentally induced hyperthyroidism. *Mitochondrion.* 2020;52:190-6.
30. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med.* 1992;327(2):94-8.
31. Henrion J, Schapira M, Luwaert R, Colin L, Delannoy A, Heller FR. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2003;82(6):392-406.
32. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, Smith AD, Felker GM, Rogers JG, Hernandez AF. Cardiohepatic interactions in heart failure: an overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(24):2397-2405.
33. Akamizu T. Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid.* 2018;28(1):32-40.
34. Tibi L, Patrick AW, Leslie P, Toft AD, Smith AF. Alkaline phosphatase isoenzymes in plasma in hyperthyroidism. *Clin Chem.* 1989;35(7):1427-30.
35. Rhone DP, Berlinger FG, White FM. Tissue sources of elevated serum alkaline phosphatase activity in hyperthyroid patients. *Am J Clin Pathol.* 1980;74(4):381-6.
36. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(1):18-35.
37. Farooqi S, Raj S, Koyfman A, Long B. High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm. *Am J Emerg Med.* 2023;69:127-35.
38. Deng Y, Zheng W, Zhu J. Successful treatment of thyroid crisis accompanied by hypoglycemia, lactic acidosis, and multiple organ failure. *Am J Emerg Med.* 2012;30(9):2094.e5-6.
39. Ban B, Liu Y, Luo Z. Thyroid storm complicated by metabolic encephalopathy in a young patient: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(50):e46364.
40. Franklyn JA, Boelaert K. Thyrotoxicosis. *Lancet.* 2012;379(9821):1155-66.
41. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akanizu T. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016;63(12):1025-64.
42. Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M; Japan Thyroid Association. Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid.* 2012;22(7):661-79.
43. Maia AL, Scheffel RS, Meyer ELS, Mazeto GMFS, Carvalho GA, Graf H, Vaisman M, Maciel LMZ, Ramos HE, Tincani AJ, et al. The Brazilian consensus for the diagnosis and treatment of hyperthyroidism: recommendations by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(3):205-32.
44. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21(6):593-646.
45. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet.* 2016;388(10047):906-918.
46. Duntas LH, Zarkovic M. A Small Opening in the Storm Clouds: Overview of the Registry-based Study on the Management of Thyroid Storm. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(12):e2355-e2357.

47. Moreno Watashi D, Sehgal A, Tejada Frisancho F, Deb B, Arafat A, Burman KD. Efficacy and Safety of Adjunctive Bile Acid Sequestrant Therapy for Thyrotoxicosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Thyroid*. 2026;36(1):17-24.
48. Mercado M, Mendoza-Zubieta V, Bautista-Osorio R, Espinoza-de los Monteros AL. Treatment of hyperthyroidism with a combination of methimazole and cholestyramine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(9):3191-3.
49. Kaykhaei MA, Shams M, Sadegholvad A, Dabbaghmanesh MH, Omrani GR. Low doses of cholestyramine in the treatment of hyperthyroidism. *Endocrine*. 2008;34(1-3):52-5.
50. Bui-Thi HD, Tran-Viet T, Trinh-Hoang KT. Successful Combination of Fresh Frozen Plasma and Albumin 5% in Plasma Exchange for a Patient with Concurrent Thyroid Storm and Guillain-Barré Syndrome: A Rare Case Report. *Tohoku J Exp Med*. 2024;263(3):169-73.
51. Mutlu U, Bektas F, Dadin S, Hacisahinogullari H, Iscan Y, Yenidunya Yalin G, Gul N, Soyuk Selcukbiricik O, Kalayoglu Besisik S, Kubat Uzum A. Therapeutic plasmapheresis in the management of thyrotoxicosis: a retrospective study with emphasis on critically ill patients. *Endocrine*. 2025;90(1):157-65.
52. Simsir IY, Ozdemir M, Duman S, Erdogan M, Donmez A, Ozgen AG. Therapeutic plasmapheresis in thyrotoxic patients. *Endocrine*. 2018;62(1):144-8.
53. Calderon A, Aguilera M, Drinmon AR, Patham B, Shakil J. Therapeutic Plasma Exchange in Severe Thyrotoxicosis: Clinical Observations From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2026;111(5):e1273-e1280.
54. Kirkizlar HO, Celik M. Therapeutic plasma exchange in hyperthyroidism prior to surgery. *J Endocrinol Invest*. 2023;46(1):173-9.
55. Kruithoff ML, Gigliotti BJ. Thyroid Emergencies: A Narrative Review. *Endocr Pract*. 2025;31(10):1310-8.
56. Cappellani D, Papini P, Di Certo AM, Morganti R, Urbani C, Manetti L, Tanda ML, Cosentino G, Marconcini G, Materazzi G, Martino E, Bartalena L, Bogazzi F. Duration of Exposure to Thyrotoxicosis Increases Mortality of Compromised AIT Patients: the Role of Early Thyroidectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(9):dgaa464.
57. Hambleton C, Buell J, Saggi B, Balart L, Shores NJ, Kandil E. Thyroid storm complicated by fulminant hepatic failure: case report and literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2013;122(11):679-82.
58. Cascino MD, McNabb B, Gardner DG, Woeber KA, Fox AN, Wang B, Fix OK. Acute liver failure with thyrotoxicosis treated with liver transplantation. *Endocr Pract*. 2013;19(3):e57-60.
59. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.