

IMPORTANTE

Houve um erro de editoração nas páginas 165 e 166 do Volume IV do Projeto Diretrizes AMB/CFM. Na diretriz “Hipotireoidismo”, no tópico “Tratamento e acompanhamento do hipotireoidismo”, por seis vezes foi impressa a medida mg (miligrama) em vez do símbolo μg (micrograma), e por duas vezes a medida mIU (mil unidades internacionais) em vez de μIU (micro unidades internacionais).

A devida correção foi efetuada no arquivo disponível neste site em 22 de maio de 2007. Se você consultou ou imprimiu esta diretriz antes da referida data, por favor considere essas alterações.

Hipotireoidismo

*Autoria: Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 12 de janeiro de 2005

Participantes: Nogueira CR

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Os dados para a realização desta diretriz foram coletados da *The National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB). Essa diretriz foi elaborada em 1995 e atualizada em 2002, e o trabalho feito em colaboração com diversas sociedades de tiróide: *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), *Asia & Oceania Thyroid Association* (AOTA), *American Thyroid Association* (ATA), *British Thyroid Association* (BTA), *European Thyroid Association* (ETA) e *Latin American Thyroid Society* (LATS). Em relação ao hipotireoidismo subclínico, o texto foi retirado do *Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management*, de 2004, e inclui também revisões atualizadas.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A.** Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Apresentar as principais recomendações de diagnóstico, seguimento e tratamento de pacientes com hipotireoidismo. O texto foi dividido em: a) definição e diagnóstico, focando o hipotireoidismo primário, central, e hipotireoidismo subclínico; b) testes de triagem para a disfunção tireoidiana; c) tratamento e acompanhamento do hipotireoidismo; d) hipotireoidismo associado a outras condições: gravidez, diabetes mellitus, infertilidade, depressão, síndrome do T3 baixo.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

Podemos definir hipotireoidismo como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da tireóide para suprir uma função orgânica normal. A forma mais prevalente é a doença tireoidiana primária, mas também pode ocorrer hipotireoidismo devido a doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central)¹(D).

As manifestações clínicas do hipotireoidismo resultam da redução da atividade metabólica e depósito de glicosaminoglicanos e ácido hialurônico na região intersticial²(D).

Devemos lembrar que, nos estágios iniciais da doença, os sintomas podem ser inespecíficos, como: mialgia, artralgia, câimbras, pele seca, dores de cabeça e menorragia. Unhas quebradiças, cabelos mais finos, palidez e sintomas do túnel do carpo também podem aparecer. O depósito de glicosaminoglicanos levará ao atraso da fase de relaxamento dos reflexos e aparecimento de macroglosia. Quando o hipotireoidismo se torna mais acentuado, pode ser evidenciado edema periférico, constipação, dispnéia e ganho de peso. Outras manifestações incluem edema pericárdico, ascite, audição diminuída, hipertensão diastólica. Quando o hipotireoidismo é primário, pode ocorrer, em estágios mais avançados da doença, a galactorreia [a concentração diminuída dos hormônios tireoidianos provoca aumento do hormônio liberador da tireotrofina hipotalâmica (TRH), que estimula o hormônio tireoestimulante (TSH) e a prolactina na hipófise]. Sintomas psiquiátricos podem se manifestar: depressão, demência, mudança de personalidade e, raramente, franca psicose. A anemia pode ocorrer por deficiência de ferro em razão da menorragia e, em alguns casos, pela concomitante deficiência de vitamina B12¹(D)³(C). Dislipidemia tem sido descrita e pode contribuir para acelerada aterosclerose. Tipicamente, têm sido relatados níveis elevados de LDL e baixos de HDL¹(D).

As principais etiologias para o hipotireoidismo primário são: doença auto-imune de tireóide, também denominada de tireoidite de Hashimoto (caracterizada pela presença de auto-anticorpos), deficiência de iodo, redução do tecido tireoidiano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves

ou do câncer de tireóide. Raramente a etiologia é devido a doença infiltrativa ou infecciosa da tireóide¹(D).

Define-se hipotireoidismo subclínico no caso de pacientes que apresentam níveis circulantes normais de T4 na presença de TSH elevado. Mas não existe, na literatura, nível de TSH definido para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico. Pode representar uma falência inicial da glândula tireóide e pode ocorrer na presença ou ausência de sintomas. Normalmente é assintomático, e diagnosticado por meio da determinação do TSH⁴(A).

A prevalência de hipotireoidismo subclínico varia com o estudo e com a população analisada, apresentando frequência aumentada em mulheres, em idosos e naqueles com ingestão de iodo muito elevada. Em uma população de dislipidêmicos, foi definida uma frequência entre 1,4 -11,2%⁴(A)⁵(B).

A causa mais comum do hipotireoidismo subclínico é a tireoidite auto-imune (doença de Hashimoto). Um estudo prospectivo de 9 anos demonstrou que de acordo com a concentração inicial de TSH, de 4 a 6; maior que 6 e até 12; e maior que 12 mU/litro, a incidência de hipotireoidismo foi, respectivamente, de 0%; 42,8% e 76,9%. A presença de auto-anticorpos prediz a falência tireoidiana, embora a sua influência seja menor do que a da concentração de TSH circulante⁶(D).

TESTES DE TRIAGEM PARA A DISFUNÇÃO TIREOIDIANA

O exame que deve ser utilizado para estabelecer o diagnóstico de hipotireoidismo primário é o hormônio tireóide estimulante (TSH)¹(D).

Deve-se escolher o método de TSH com sensibilidade funcional= 0,02 mIU/ml⁷(B).

Adicionalmente ao TSH podem ser solicitados:

- T4 livre: A concentração do T4 livre é a medida mais confortável para avaliar o *status* tireoidiano nos dois a três primeiros meses do tratamento do hipotireoidismo, pois o TSH leva este período para se reequilibrar com o *status* tireoidiano atual⁸(C).
- T4 total: Deve ser avaliado quando há discordância nos testes de T4 livre. As concentrações de T4 total são dependentes das proteínas transportadoras, enquanto que a medida do hormônio livre reflete mais acuradamente o *status* tireoidiano⁹(C).
- Auto-anticorpos tireoidianos - antiperoxidase: É o teste mais sensível para detectar doença tireoidiana auto-imune (DTA) porque está presente em 95% desses pacientes¹⁰(B); é utilizado para: diagnóstico e fator de risco de DTA, disfunção tireoidiana na gestação, pacientes em uso de amiodarona ou interferon, história de aborto.
- Ultra-sonografia deve ser solicitada, sempre que for palpado um nódulo¹¹(A).

Em relação ao hipotireoidismo secundário resultante de disfunção hipotálamo-hipófise, a concentração de TSH pode estar reduzida, normal, ou mesmo levemente elevada. Portanto, TSH inapropriadamente baixo em resposta aos níveis séricos reduzidos de T4 livre deve sugerir hipotireoidismo central. A análise da concentração dos outros hormônios hipofisários (prolactina, hormônio de crescimento, cortisol e gonadotropinas) e estudo de imagem com ressonância magnética são necessários¹²(D).

Devemos ainda ressaltar que o TSH é o exame diagnóstico mais sensível para detectar hipotireoidismo subclínico (TSH anormal associado a um T4 livre normal, desde que o eixo hipotálamo/hipofisário esteja intacto)⁴(A).

Devemos levar em consideração as artrites iniciais e as doenças musculares inflamatórias no diagnóstico diferencial do hipotireoidismo, desde que os sintomas iniciais podem variar desde mialgias até fraqueza muscular proximal e que poderia ser confundido com polimiosite. A concentração de TSH deve ser feita em todo paciente com fraqueza muscular e CPK elevado¹³(C).

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO

O paciente deve ser tratado com levotiroxina, para a qual existem vários nomes comerciais, mas recomenda-se sempre manter o paciente com a mesma droga comercial durante todo o tratamento. Em pacientes com hipotireoidismo primário, o nível do TSH deve ser diminuído para o meio do limite de normalidade. A dose média de levotiroxina requerida para adultos é aproximadamente de 1,0 a 1,7µg/kg. A etiologia do hipotireoidismo pode influenciar a dose necessária de tiroxina. Pacientes cujo hipotireoidismo é resultante de tireoidectomia total ou tireoidite crônica auto-imune podem necessitar de doses mais altas de levotiroxina. A dose de levotiroxina final requerida está associada à concentração de TSH inicial. A dose inicial de levotiroxina varia desde 12,5 µg até a dose total baseada na idade, peso, função cardíaca do paciente, gravidade e duração do hipotireoidismo¹⁴(C).

O TSH sérico deve ser avaliado após seis semanas para indicar necessidade de ajuste de dose,

com incrementos de 25-50 µg¹²(D). Idosos requerem doses menores¹⁵(C). Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a dose inicial recomendada é de 25 µg/dia, com incrementos de 25 µg por mês¹⁶(B). No tratamento do hipotireoidismo central, o objetivo é atingir uma concentração normal de T4 livre. Após atingir a dose ideal, os hormônios tireoidianos devem ser solicitados a cada seis ou 12 meses. A cada retorno do paciente, realizar um apropriado exame físico, além da solicitação da dosagem hormonal¹(D).

A levotiroxina deve ser tomada em jejum e pelo menos com quatro horas de diferença entre a tomada de outras medicações ou vitaminas¹⁶(B). A absorção da levotiroxina pode ser afetada por doença de má absorção, pela idade do paciente¹⁷(C) e por algumas drogas, como colestiraminas, sulfato ferroso, cálcio, e alguns antiácidos que contêm hidróxido de alumínio¹⁸(B). Drogas como anticonvulsivantes¹⁹(B) e a rifampicina e sertralina podem acelerar o metabolismo da levotiroxina e, nesse caso, a dose de levotiroxina precisa ser aumentada.

Estudos têm mostrado que existe um interesse atual na possibilidade de benefício do tratamento do hipotireoidismo com combinações de T4 e T3 e com preparações de extratos de tireóide. O tratamento com a combinação de T4/ T3 não produz melhora no bem-estar, na função cognitiva ou na qualidade de vida, quando comparado ao tratamento só com T4^{20,21}(A).

Em relação ao hipotireoidismo subclínico, há sugestão de que o tratamento reduz fatores de risco cardiovasculares, melhora o perfil lipídico e minimiza anormalidades neurológicas ambientais²²⁻²⁵(A).

Para os pacientes com níveis entre 5 e 10 $\mu\text{IU/ml}$, os benefícios do tratamento ainda são controversos e reservados para aqueles que apresentem bócio ou anticorpo antiperoxidase positivo, ou ambos, por se acreditar que esses pacientes progridem, com mais frequência, para o hipotireoidismo⁴(A).

Recomenda-se tratar o hipotireoidismo subclínico com uma dose inicial entre 25 e 50 $\mu\text{g/dia}$, e o nível sérico de TSH deve ser medido entre 6 e 8 semanas, com a dose de levotiroxina ajustada de acordo com a necessidade. O TSH deve estar entre 0,3 e 3,0 $\mu\text{IU/ml}$. Quando o nível de TSH estiver estabilizado, deve-se estabelecer o controle médico e laboratorial a cada ano⁴(A).

HIPOTIREOIDISMO ASSOCIADO A OUTRAS CONDIÇÕES CLÍNICAS

GRAVIDEZ

Hipotireoidismo não tratado durante a gravidez pode aumentar a incidência de hipertensão materna, pré-eclampsia, anemia, hemorragia pós-parto, disfunção cardíaca ventricular, aborto espontâneo, morte fetal ou ao nascimento, baixo peso ao nascer e, possivelmente, desenvolvimento cerebral anormal²⁶(B). O hipotireoidismo materno, mesmo leve ou assintomático, quando não tratado durante a gravidez, pode ter efeitos adversos no desenvolvimento neuropsíquico da criança²⁷(B).

TSH sérico levemente aumentado, durante a gravidez, pode também aumentar o risco de morte fetal, mas não se sabe se o tratamento previne essa complicação²⁸(B). Portanto, como a administração do hormônio tireoideano na

gravidez é segura, recomenda-se fazer a substituição hormonal mesmo nos casos em que o hipotireoidismo seja leve. Existe a recomendação para dosar o TSH de rotina antes da gravidez ou durante o primeiro trimestre, mas não existem estudos sistemáticos que avaliem o seu custo e benefício²⁹(D).

Quando uma mulher com hipotireoidismo ou com tireoidite crônica engravida, a função tireoideana pode mudar. De modo geral, a dosagem dos hormônios tireoideanos deve ser aumentada em pacientes com moderado a grave hipotireoidismo. Deve-se medir o TSH sérico desses pacientes a cada 6 semanas durante a gravidez, para verificar a necessidade de mudança da dose de levotiroxina^{30,31}(C).

DIABETES MELLITUS (DM)

Em aproximadamente 10% dos pacientes com diabetes tipo 1, pode ocorrer a tireoidite crônica. Portanto, pacientes com diabetes devem ser examinados em relação ao aparecimento de bócio. Com regularidade, o TSH sérico deve ser medido em pacientes portadores de DM, especialmente quando aparece o bócio ou quando aparece uma outra doença auto-imune. Além disso, tireoidite pós-parto pode ocorrer em cerca de 25% de mulheres com DM tipo 1³²(B)³³(C).

INFERTILIDADE

Alguns pacientes com infertilidade e irregularidade menstrual têm diagnóstico de hipotireoidismo clínico ou subclínico. Tipicamente, esses pacientes procuram a assistência médica mais devido à infertilidade do que ao hipotireoidismo. Em alguns pacientes com ní-

veis de TSH alto, o tratamento com levotiroxina pode normalizar o ciclo menstrual e restaurar a fertilidade normal³⁴(B).

DEPRESSÃO

O diagnóstico de hipotireoidismo subclínico deve ser considerado para pacientes deprimidos. De fato, uma pequena proporção de todos os pacientes com depressão tem hipotireoidismo primário clínico ou subclínico. Além disso, todo o paciente que recebe lítium pode desenvolver bócio e hipotireoidismo³⁵(A).

O diagnóstico de tireoidite crônica ou hipotireoidismo clínico ou subclínico será baseado na concentração elevada de TSH e na presença de auto-anticorpos positivos. Terapêutica com levotiroxina deve ser iniciada. Ocasionalmente,

alguns psiquiatras associam a levotiroxina ao tratamento antidepressivo, mesmo com a função tireoidiana normal. Mas, as evidências mostram que esse tratamento não alivia a depressão³⁶(A).

SÍNDROME EUTIREOIDIANO DOENTE

A função da tireóide em pacientes cronicamente doentes pode ser confusa. Muitas medicações, como o corticosteróide e dopamina, podem interferir com o resultado dos exames da função tireoidiana. Quando um paciente está gravemente doente ou em jejum, o corpo tende a compensar, diminuindo o metabolismo, que pode resultar em um T4 livre baixo e normal ou baixa concentração de TSH; caso seja possível, devemos determinar a concentração de T3 reverso, que poderá estar aumentada nesses pacientes³⁷(C).

REFERÊNCIAS

1. Woebler KA. Update on the management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Arch Intern Med* 2000;160:1067-71.
2. Smith TJ, Bahn RS, Gorman CA. Connective tissue, glycosaminoglycans and diseases of the thyroid. *Endocr Rev* 1989;10:366-91.
3. Khurram IM, Choudhry KS, Muhammad K, Islam N. Clinical presentation of hypothyroidism: a case control analysis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2003; 15:45-9.
4. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
5. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-6.
6. Pearce EN. Hypothyroidism and dyslipidemia: modern concepts and approaches. *Curr Cardiol Rep* 2004; 6:451-6.
7. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
8. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
9. Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC, Linarelli LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:114-9.
10. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
11. Ortiz R, Hupart KH, DeFesi CR, Surks MI. Effect of early referral to an endocrinologist on efficiency and cost of evaluation and development of treatment plan in patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3803-7.
12. Guha B, Krishnaswamy G, Peiris A. The diagnosis and management of hypothyroidism. *South Med J* 2002; 95:475-80.
13. Madariaga MG. Polymyosites-like syndrome in hypothyroidism: review of cases reported over the past twenty-five years. *Thyroid* 2002;12:331-6.
14. Browning MC, Bennet WM, Kirkaldy AJ, Jung RT. Intra-individual variation of thyroxin, triiodothyronine, and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *Clin Chem* 1988;34:696-9.

15. Davis FB, LaMantia RS, Spaulding SW, Wehmann RE, Davis PJ. Estimation of a physiologic replacement dose of levothyroxine in elderly patients with hypothyroidism. *Arch Intern Med* 1984; 144:1752-4.
16. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316:764-70.
17. Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994;4:55-64.
18. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000;283:2822-5.
19. Liewendahl K, Helenius T, Majuri H, Ebeling P, Ahlfors UG. Effect of anticonvulsant and antidepressant drugs on iodothyronines in serum. *Scand J Clin Lab Invest* 1980;40:767-74.
20. Walsh JP, Shiels L, Lim EM, Bhagat CI, Ward LC, Stuckey BG, et al. Combined thyroxine/liothyronine treatment does not improve well-being, quality of life, or cognitive function compared to thyroxine alone: a randomized controlled trial in patients with primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4543-50.
21. Clyde PW, Harari AE, Getka DJ, Shakir KM. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2952-8.
22. Monzani F, Di Bello V, Caraccio N, Bertini A, Giorgi D, Giusti C, et al. Effect of levothyroxine on cardiac function and structure in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1110-5.
23. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860-6.
24. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-8.
25. Monzani F, Caraccio N, Kozakowa M, Dardano A, Vittone F, Virdis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2099-106.
26. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fisher GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.

27. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549-5.
28. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al. Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000;7:127-30.
29. Glinoe D. Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003;13(Suppl A):S45-54.
30. Kaplan MM. Monitoring thyroxine treatment during pregnancy. *Thyroid* 1992;2:147-52.
31. Tamaki H, Amino N, Takeoka K, Mitsuda N, Miyai K, Tanizawa O. Thyroxine requirement during pregnancy for replacement therapy of hypothyroidism. *Obstet Gynecol* 1990;76:230-3.
32. Hansen D, Bennedbaek FN, Hansen LK, Hoier-Madsen MH, Jacobsen BB, Hegedus L. Thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol* 1999;140: 512-8.
33. Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, Robertson C, Stagnaro-Green A. Long-term prospective study of postpartum thyroid dysfunction in women with insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:10-6.
34. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol* 2003;64:45-50.
35. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:249-55.
36. Altshuler LL, Bauer M, Frye MA, Gitlin MJ, Mintz J, Szuba MP, et al. Does thyroid supplementation accelerate tricyclic antidepressant response? A review and meta-analysis of the literature. *Am J Psychiatry* 2001;158:1617-22.
37. Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* 1995;5:435-41.