

Disfunções Mínimas da Tiróide: Hipotiroidismo Subclínico e Hipertiroidismo Subclínico

atualização

RESUMO

Hipotiroidismo subclínico (SHT) e hipertiroidismo subclínico (SCH) são definidos pelas concentrações normais de T_4 e T_3 livres séricos associadas com valores de TSH elevado (SHT) ou suprimido (SCH). As prevalências são baixas e sintomas e sinais de disfunção tiroideana escassos. No SHT, colesterol total e LDL-C estão ligeiramente elevados, e tratamento com levotiroxina pode influir nos valores dos lipídeos. Ocorre diminuição da contratilidade do miocárdio e aumento da resistência vascular periférica, que melhoram com o tratamento. Fibrilação atrial é mais frequente no SCH, e há aumento do índice de massa do ventrículo esquerdo, da contratilidade cardíaca, disfunção diastólica e indução de batimentos atriais ectópicos que regridem com uso de beta-bloqueadores. No SCH, ocorre diminuição da densidade óssea. Depressão, doença do pânico e alterações de testes cognitivos são frequentes no SHT. O tratamento do SHT é indicado com TSH sérico maior do que 8mU/L e presença de anticorpos antitiroideanos, e do SCH endógeno, quando existem sintomas, em idosos ou concentração de TSH menor do que 0,1mU/L. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:147-158)

Descritores: Tiroxina; TSH; Hipotiroidismo; Hipertiroidismo; Levotiroxina

ABSTRACT

Subclinical Thyroid Disease: Subclinical Hypothyroidism and Hyperthyroidism.

Subclinical hypothyroidism (SHT) and subclinical hyperthyroidism (SCH) are defined as normal serum free T_4 and T_3 levels associated with elevated (SHT) or subnormal (SCH) serum TSH levels, respectively. Symptoms and signs of thyroid dysfunction are scarce. The prevalence is low. In SHT, total cholesterol and LDL-C are modestly elevated and levothyroxine may influence the lipids levels. There is decreased cardiac contractility and increased peripheral vascular resistance that improve with treatment. SCH is associated with atrial fibrillation, increased cardiac contractility and left ventricular mass, diastolic and systolic dysfunction that can be reversed with beta-adrenergic antagonists. Bone density is reduced in SCH. Depression, panic disorders and alterations in cognitive testing are frequent in SHT. Treatment of SHT is recommended for serum TSH levels greater than 8mU/L and presence of thyroid antibodies. Endogenous SCH should be treated for serum TSH levels less than 0.1mU/L, in the presence of symptoms and in elderly patents. (Arq Bras Endocrinol Metab 2004;48/1:147-158)

Keywords: Thyroxin; SHT; Hypothyroidism; Hyperthyroidism; Levothyroxin

**João Hamilton Romaldini
José Augusto Sgarbi
Chady Satt Farah**

*Disciplina de Endocrinologia,
Faculdade de Medicina, Centro de
Ciências da Vida, PUC-
Campinas, SP (JHR); Disciplina
de Endocrinologia, Escola Estadual
de Medicina de Marília, SP (JAS)
e Serviço de Endocrinologia,
Hospital Servidor Público
Estadual, IAMSPE, SP (CSF).*

NOVAS GERAÇÕES DE ENSAIOS ultra-sensíveis para a determinação sérica do hormônio tirotrófico (TSH) possibilitaram a introdução de algumas formas de disfunções da tiróide (1), tais como hipotiroidismo subclínico (SHT) e hipertiroidismo subclínico (SCH) ou disfunções tiroideanas mínimas (2,3).

*Recebido em 10/11/03
Aceito em 20/11/03*

Estas entidades são caracterizadas pela presença de concentrações séricas normais de T_4 livre (FT_4), T_3 e T_3 livre (FT_3), na ausência de sintomas clínicos manifestos e, como única alteração, o aumento ou supressão dos valores de TSH. Imunoensaios de TSH de segunda e terceira gerações podem discriminar valores séricos de TSH de 0,1mU/L e 0,01mU/L. A principal razão para o uso do TSH como dosagem de escolha para determinação da função tiroideana é que existe uma relação inversa log-linear entre concentrações no soro de TSH e T_4 livre. Pequenas diminuições lineares da concentração de hormônios tiroideanos estão associadas com um aumento exponencial do TSH (1). A tabela 1 resume a avaliação das anormalidades freqüentemente encontradas na função tiroideana em pacientes assintomáticos.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

SHT é uma disfunção caracterizada por valor sérico aumentado do TSH com concentrações normais FT_4 e FT_3 , na ausência de sintomas clínicos manifestos. Esta entidade já foi denominada de hipotiroidismo pré-clínico, diminuição da reserva da tiróide ou mixedema pré-clínico (3).

Epidemiologia

A prevalência do SHT varia com idade e sexo da população selecionada de 2,5% a 10,4% e, quando acompanhado de valores elevados de anticorpos anti-tiroideanos, o risco de progressão para hipotiroidismo clínico aumenta em 5% ao ano (4-6). Incide mais no sexo feminino, e principalmente em pacientes com mais de 60 anos de idade, podendo alcançar, nesta faixa etária, índices de 15% (6,7).

Nos estudos de Framingham, em 2139 indivíduos acima de 60 anos, 10,3% da população apresentava

valores elevados de TSH ($> 5mU/L$); destes, 2,5% com hipotiroidismo clínico (ou seja com valores baixos de T_4) e os restantes 7,9% com SHT (6,7). No sexo feminino, a prevalência foi maior (5,9%) do que no sexo masculino (2,3%). Em estudo similar em Detroit, 6,9% de 968 indivíduos acima de 55 anos apresentava hipotiroidismo, dos quais 91,5% deles (8). Neste estudo, a prevalência também aumentou nitidamente conforme a idade. Levantamento conduzido na comunidade de Whickham, na Inglaterra (5), a prevalência de SHT foi de 6% a 7,5% no sexo feminino e 2,4% a 3% no sexo masculino. Mais recentemente, estudo realizado no Colorado, Estados Unidos, em 25.862 indivíduos, TSH sérico elevado foi encontrado em 9,5%, comprometendo 20% da população idosa (9).

A progressão do SHT (definido como a evolução para hipotiroidismo clínico) depende da causa e do grau de dano da função tiroideana. Quando a causa do SHT é tiroidite de Hashimoto, a progressão é mais rápida, isto porque, nestas condições, o dano autoimune para a glândula tiróide parece ser um processo contínuo. Anticorpo antitiroglobulina (anti-Tg) e, principalmente, o anticorpo antiperoxidase tiroideana (anti-TPO), são marcadores úteis de progressão para hipotiroidismo clínico (7). Com valores de TSH maiores que 8mU/L na presença de anti-Tg e/ou anti-TPO, a insuficiência tiroideana clinicamente detectável deverá ocorrer na proporção de 7% ao ano. No caso de valores de TSH maiores que 14mU/L, a progressão foi de 20% ao ano e 80% quando associam indivíduos com mais de 65 anos de idade e TSH acima de 20uU/mL (10).

Etiologia

As causas desencadeantes do SHT são as mesmas do hipotiroidismo clínico (tabela 2). As doenças autoimunes são as causas mais freqüentes e responsáveis

Tabela 1. Interações entre as concentrações séricas de TSH e hormônios da tiróide em associação com diferentes condições clínicas.

Concentrações no soro	TSH	
	Baixo ou suprimido	Elevado
Tiroxina livre e normal	Drogas Levotiroxina em excesso L-DOPA Corticóides Amiodarona	Drogas Levotiroxina insuficiente Lítio Iodo, PTU, MMI Amiodarona
e		
Triiodotironina normal	Tiróide Bócio difuso Nódulo único Nódulo multinodular Doença eutiroideana	Tiróide Bócio difuso Não palpável Doença eutiroideana

por mais de 50% dos casos, respondendo por 3% dos adultos e maior proporção (10%) no sexo feminino na menopausa (10). A reposição inadequada para o tratamento do hipotiroidismo clínico é outra causa de TSH sérico elevado e, algumas vezes, a inadequação da dose é decorrente da diminuição da absorção intestinal de levotiroxina (interferência de outras substâncias, como carbonato de cálcio, ferro ou soja). Drogas como amiodarona ou carbonato de lítio são menos frequentes, mas o SHT decorrente do tratamento do hipertiroidismo (pós-cirurgia ou dose terapêutica de iodo radioativo) vem aumentando.

Valor elevado de TSH não necessariamente significa hipotiroidismo permanente. Antes de se fazer um diagnóstico definitivo, confinando o indivíduo à reposição de levotiroxina por toda a sua existência, outras entidades que possam apresentar-se com valores elevados de TSH sérico devem ser consideradas (tabela 2). Em pacientes hospitalizados, uma ligeira elevação do TSH pode não significar, necessariamente, hipotiroidismo (1, 11, 12). Estes pacientes podem apresentar valores de TSH bastante elevados (até 20mU/L). Medicamentos que interferem com a via dopaminérgica, que são potencialmente inibidores da secreção de TSH, podem também elevar os valores de TSH séricos. Nesta categoria, incluem-se as drogas antieméticas e antipsicóticas. Embora em proporções muito pequenas, a presença de anticorpos heterófilos pode interferir com os imunoenaios do TSH, resultando em falsos valores elevados.

Diagnóstico e Significado Clínico

O SHT, por muito tempo, foi considerado uma alteração laboratorial, pois não existiam relatos de manifestações clínicas. Questionando-se a existência desta condição, o

Tabela 2. Causas comuns de TSH sérico elevado.

1. Hipotiroidismo subclínico

Tiroidite crônica auto-imune (Doença de Hashimoto)
Outras doenças auto-imunes (Diabetes tipo 1, Artrite reumatóide)
Pós-tratamento da Doença de Graves: cirurgia, rádio-iodo
Tratamento inadequado do hipotiroidismo instalado
Tratamento com carbollítio
Medicamentos contendo iodo (Amiodarona)
Radioterapia da região cervical

2. Não associado com hipotiroidismo subclínico

Doença não tiroideana (Síndrome de T₃ baixo)
Variabilidade do ensaio de TSH
Secreção de TSH pulsátil, pico noturno
Anticorpos anti-TSH hidrofílicos
Tratamento com metoclopropamida ou domperidona
Adenoma hipofisário secretor de TSH
Síndromes de resistência ao hormônio tiroideano

índice clínico desenvolvido por Zulewiski e cols. (13), incorporando valores que superam as variações intra-indivíduos do hipotiroidismo nos diferentes tecidos alvos, visa obter uma resposta metabólica integrada (14).

Estudos criteriosos revelaram importantes anormalidades clínicas importantes; hematológicas, neuropsiquiátricas, cardíacas e vasculares, além de distúrbios no metabolismo dos lipídeos (15-19).

Sintomas Sistêmicos Generalizados

A prevalência de sintomas no SHT analisados em dois estudos duplo cegos randomizados, assim como a resposta terapêutica ao tratamento com hormônios tiroideanos (20,21), proporcionou fortes argumentos em favor da importância clínica desta disfunção. Cooper e cols. (20) demonstraram presenças significativas dos sintomas clínicos de hipotiroidismo nos pacientes com SHT comparados com os controles eutiroideanos. Além disso, 50% dos pacientes tratados e 12% dos que receberam placebo relataram melhora clínica após correção da elevação do TSH com levotiroxina, sugerindo que esta frequência aumentada de sintomas estava relacionada com uma deficiência mínima nos hormônios tiroideanos. Nos estudos de Nyström e cols. (21), a diminuição em 50% no índice de sintomas durante o período de tratamento sugere que essa sintomatologia independe dos valores séricos de T₄. Este conceito, sustentado por Staub e cols. (22), mostrou aumento linear estatisticamente significativo do índice de sintomas com valores de TSH sérico.

Distúrbios Neuropsiquiátricos

Associação de SHT com depressão e doença do pânico é bem estabelecida. Haggerty e cols. (28) detectaram presença de depressão em pacientes com SHT (56%) em relação ao grupo controle (23). Recentemente, Chueire e cols. (24), estudando 451 pacientes idosos (acima de 60 anos) na PUC-Campinas e UNICAMP, demonstraram que depressão nesta faixa etária está frequentemente associada com elevação de TSH sérico (14%), mas com maior incidência nos casos de SHT (49%). Por outro lado, estes pacientes deprimidos associados ao SHT geralmente apresentam resposta insatisfatória às drogas antidepressivas, caso não estejam recebendo levotiroxina (25). Estudos complexos, utilizando-se testes cognitivos e neurofisiológicos com medidas da função mental (memória de curta duração e tempos de reação físicos), constataram melhora importante em 25% dos pacientes com SHT durante o período de tratamento com levotiroxina, sugerindo que aquelas deficiências cognitivas foram causadas pela insuficiência dos hormônios tiroideanos em nível celular (21,26,27).

Parâmetros Cardíacos

A relação entre PEP/LVET (período de pré-ejeção dividido pelo tempo de ejeção do ventrículo esquerdo) em SHT parece não estar alterada (27). Entretanto, outros dois estudos clínicos descreveram aumento na relação PEP/LVET, discreta diminuição da contratilidade do miocárdio e aumento da resistência vascular periférica, que regrediram após reposição com levotiroxina (20,21). Por outro lado, a fração de ejeção no repouso e a função miocárdica não se alteravam após tratamento com levotiroxina (27,28). O significado biológico destas alterações na contratilidade miocárdica parece ser pequeno. Entretanto, o estudo de Rotterdam comprovou que pacientes com SHT apresentam maior propensão a aterosclerose e doença coronariana.

Alterações do Metabolismo dos Lipídeos

A hipercolesterolemia ocorre concomitantemente com o hipotiroidismo clínico, de moderado a severo, sendo um fator de risco para o desenvolvimento da doença arterial coronariana. Elevação na concentração sérica de colesterol total (CT) é provocada, principalmente, por um aumento na lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) do colesterol, refletindo uma diminuição no *clearance* do LDL-c mais do que um aumento na sua produção. A diminuição na atividade da lipase lipoprotéica produz pequeno aumento dos triglicérides. Alterações dos valores da lipoproteína de alta densidade (HDL-c) do colesterol são menos aparentes e menos consistentes (30-34). No SHT, as concentrações de CT e do LDL-c estão, geralmente, dentro dos valores da normalidade, somente aumentando no hipotiroidismo clínico. Entretanto, em alguns estudos, os valores de LDL-c estavam aumentados, enquanto que os valores de HDL-c estavam diminuídos (20,30).

Outros efeitos periféricos podem ser observados no SHT, tais como encurtamento do tempo de reflexo aquíteo (3,13,22) e elevação sérica da concentração de mioglobulina (22).

Tratamento do Hipotiroidismo Subclínico

Estudos randomizados, porém envolvendo pequeno número de pacientes com SHT (20,21,35-37), mostraram que o tratamento com levotiroxina pode reduzir os sintomas do hipotiroidismo e melhorar a qualidade de vida (20,37). As melhoras nos testes cognitivos foram observadas em 24% dos pacientes com SHT (26,38). As respostas cognitivas, tais como concentração e comportamento obsessivo, regrediram com a introdução de levotiroxina. Jaeschke e cols. (35) não observaram benefícios sintomáticos com o tratamento, porém, neste estudo, a média do TSH sérico foi de

4,6mU/L. Outros estudos mostraram que a reposição hormonal diminuiu significativamente os valores de LDL-c, melhora a função cardíaca assim como diminuiu a sintomatologia neuropsiquiátrica (20,38-40).

As alterações dos lipídeos nos pacientes com SHT após tratamento com levotiroxina não são consistentes, e os resultados controversos. Estudos placebo duplo-cego não mostraram nenhuma alteração significativa nos valores de CT (20,21) ou de suas frações (27). Em estudo realizado no Hospital Servidor Público Estadual, comparando pacientes com hipotiroidismo clínico e SHT, foi demonstrada uma diminuição do CT e LDL-c apenas nos pacientes com hipotiroidismo clínico (31). Outros autores mostraram haver algum efeito benéfico no metabolismo do colesterol em pacientes com SHT tratados com levotiroxina (15,32,33,37), raramente diminuição nos valores de HDL-c (15) e apolipoproteína A-I (principal proteína que carrega o HDL-c) e, principalmente, diminuição significativa no LDL-c e sua proteína transportadora, ou seja, a apolipoproteína B (33,34). Revisões recentes (37,41,42) concluíram que a reposição com levotiroxina diminuiu o valor de CT sérico em aproximadamente 8mg/dL e o LDL-c em cerca de 10mg/dL. As reduções observadas no colesterol foram maiores nos pacientes com hipotiroidismo clínico tratados de maneira ineficiente (17,4mg/dL) do que nos pacientes com SHT não tratados (5,5mg/dL). É importante observar que a diminuição foi mais significativa em pacientes com valores de colesterol inicial mais elevados e muito pouco efeito redutor nos valores séricos dos lipídeos, em pacientes cujos valores de TSH eram inferiores a 10mU/L (42). Desta maneira, existem controvérsias com relação à resposta ao tratamento com levotiroxina nos valores séricos de lipídeos e lipoproteínas nos pacientes com SHT. Entretanto, no estudo de Rotterdam (29), verificou-se que uma associação positiva entre SHT e manifestações de aterosclerose (43) que, independe dos valores de CT (44), esta relação tende a se tornar mais convincente entre mulheres com anticorpos antitiroideanos positivos. A interpretação correta desta associação parece relacionar-se às alterações do fluxo sanguíneo que afetam a musculatura do miocárdio e desenvolvimento do ateroma (29,45), ou na possível influência do desequilíbrio da auto-imunidade, desencadeado pela tireoidite de Hashimoto (2,7,29). Vários estudos mostraram uma melhora significativa nos parâmetros cardiovasculares após tratamento com hormônio tiroideano (26,27,46-48). Biondi e cols. (49) demonstraram melhora significativa da função sistólica e diastólica do ventrículo esquerdo nos pacientes com SHT tratados com levotiroxina.

Por não existir um consenso, esta decisão deve ser individualizada e, na presença de anticorpos anti-tiroideanos (7) com queixas específicas que sugerem falência da tiróide, a prova terapêutica com levotiroxina deve ser efetuada (figura 1).

Em jovens com hipotiroidismo subclínico, o tratamento deve ser iniciado o mais breve possível e com doses de levotiroxina que alcancem a dose total de reposição em 60 a 90 dias. Por outro lado, em idosos com sintomas em pequeno número, mas com concentração sérica de TSH acima de 8mU/L, presença de anticorpos antitiroideanos positivos e concentração elevada de colesterol inicia-se a terapia com levotiroxina. Nestes casos, deve-se fazer avaliação cardiológica cuidadosa antes do início do tratamento, detectando casos de arritmias e angina isquêmica, ou evitando a exacerbação destas patologias (43) em virtude do aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio produzido pelos hormônios tiroideanos (14,16,27). As doses de levotiroxina devem ser muito baixas (12,5mg por dia) e o aumento da dose deve ocorrer em cada 6 semanas e com objetivo de alcançar a dose de reposição final em 4 a 6 meses. O princípio a ser observado é individualizar a dose de hormônio da tiróide, manter a dose mais baixa necessária para normalizar os valores de TSH no soro entre 0,5 a 4,0mU/L. A dose média, em adultos, é cerca de 1,6µg por quilo por dia, ou cerca de 112 a 125µg por dia. Nos pacientes idosos que necessitam de doses mais baixas, geralmente encontramos o ponto ideal em torno de 50 a 75µg por dia.

O tratamento do SHT durante a gravidez estará sempre indicado em virtude dos possíveis efeitos deletérios no potencial intelectual do feto.

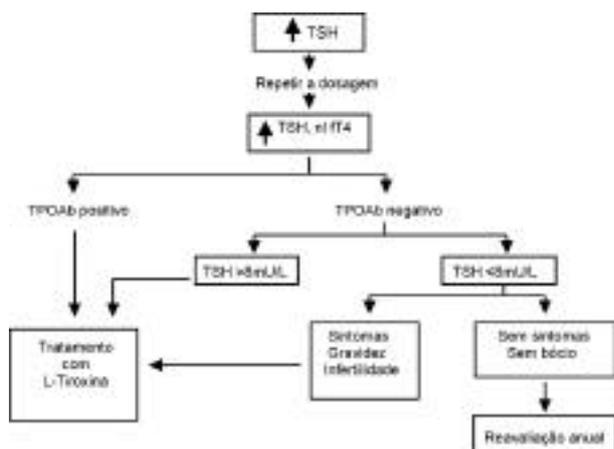


Figura 1. Prova terapêutica com L-tiroxina no hipotiroidismo subclínico.

Um dos principais dilemas clínicos é como se assegura a aderência ao tratamento. Pacientes com hipotiroidismo subclínico, em geral, não apresentam queixas de sintomas muito relevantes e podem relutar em iniciar e continuar um tratamento para toda a vida. É muito comum na experiência clínica que, 6 meses após o início do tratamento, mesmo pacientes assintomáticos descrevam melhoria de seu estado geral.

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

A introdução de ensaios mais modernos e sensíveis para a determinação do TSH (1) possibilitou distinguir diferentes graus de supressão da secreção hipofisária do TSH, desde formas mais severas da tirotoxicose, tipicamente observadas na doença de Graves, com concentrações suprimidas do TSH (< 0,01mU/L), até apresentações clínicas mais leves do hipertiroidismo, quando os valores séricos do TSH apresentam-se baixos ou subnormais (0,01-0,1µm/L).

O SCH traduz-se, portanto, em uma condição relativamente nova na tiroidologia clínica, definida pela combinação de concentrações séricas baixas ou não detectáveis do TSH a valores séricos normais de FT₄ e FT₃ (50). Embora a concentração de FT₄ e FT₃ permaneça dentro dos valores de referência para a população, estariam acima do *set-point* hipotalâmico-hipofisário para o indivíduo, determinando a supressão da secreção do TSH (1).

O termo subclínico sugere, liminarmente, a ausência de manifestações clínicas de tirotoxicose, no entanto, elas podem estar presentes, em frequência e intensidade variáveis, dependendo da variabilidade individual e da astúcia clínica na pesquisa de sinais e sintomas.

Epidemiologia

Prevalência

A prevalência do SCH varia com a etnia, sexo, idade e conteúdo de iodo na dieta. Os dados provenientes de estudos epidemiológicos devem levar em conta possíveis diferenças atribuíveis a influências metodológicas na determinação do TSH, à inclusão de pacientes com síndrome do doente eutiroideano, sob uso de doses supressivas de levotiroxina (hipertiroidismo exógeno) ou de medicamentos que interfiram com a secreção do TSH.

No clássico estudo original de Whickham (5), realizado na Inglaterra entre 1972 e 1974, utilizando-se ensaio não sensível para dosagem do TSH, 10% das mulheres e 0% dos homens tinham concentrações do

TSH abaixo de 0,5mU/L. Na fase de seguimento de 20 anos (4), 73 de 1704 sobreviventes (4,3%) tinham valores séricos do TSH inferiores a 0,5mU/L (limite de detecção de 0,05mU/L). Empregando-se ensaio de 3ª geração (limite de detecção de 0,01mU/L), 21 de 73 indivíduos mantiveram valores suprimidos do TSH, entre os quais 17 com concentrações normais de FT₄ e FT₃, uma frequência de 1% (17 em 1704) para o hipertiroidismo subclínico. Considerando-se que 7 indivíduos estavam sob uso de levotiroxina, a prevalência de SCH espontâneo, neste estudo, foi de 0,6%.

No estudo de Colorado (9), 2,1% de 25.862 participantes apresentaram valores baixos do TSH, caindo para 0,9% após exclusão de pacientes sob uso de levotiroxina. No Japão, estudos conduzidos na moderna cidade de Sapporo (51) e em Hysayama (52) mostraram prevalências de 0,27% e 0,7%, respectivamente, com distribuição similar entre os sexos. Vários outros estudos demonstraram prevalências comparáveis para o SCH espontâneo, variando de 0,3 a 1,0%.

Na população idosa, observa-se um pequeno aumento na prevalência do SCH, mas não ultrapassa 2%. No estudo de Framingham (53), entre 2575 indivíduos com mais de 60 anos, 4% apresentava concentrações baixas do TSH (< 0,1mU/L), predominantemente do sexo feminino, metade dos quais sob uso de levotiroxina. Outros estudos mostraram resultados semelhantes, variando de 1,3% a 1,9% (12).

No Brasil, estudos epidemiológicos em doenças tiroideanas são escassos e, em relação ao SCH, inexistentes. Dados ainda não publicados, extraídos do estudo de prevalência em doenças da tiróide na população nipônica da cidade de Bauru, apontam para frequência de SCH em 15 de 1311 participantes (1,14%), sendo 5 de 610 (0,81) masculinos e 10 de 701 (1,4%) femininos, com predomínio maior para idade inferior a 50 anos, em ambos os sexos.

Desta forma, o SCH, com uma prevalência em torno de 1%, não é uma condição clínica comum, em contraste ao hipotiroidismo subclínico, cuja prevalência é de, aproximadamente, 6% (54).

História natural

Estudos longitudinais para determinar a taxa de conversão de SCH para hipertiroidismo instalado são relativamente escassos na literatura. Em um estudo sueco (55), os valores séricos baixos do TSH persistiram em apenas 49% dos indivíduos após 3 semanas de seguimento, sugerindo que esses valores possam, frequentemente, não persistir. Em outros estudos (53,56-58), em média, os valores do TSH aumentaram em 55% dos indivíduos, permaneceram inalte-

rados em 35% e progrediram para tirotoxicose clínica em 10%, com incidência anual calculada em torno de 5% (58). Entretanto, pacientes com achados clínicos de doença tiroideana, como nódulo solitário ou bócio multinodular volumoso, apresentaram maior risco para progressão ao hipertiroidismo clínico (57,58).

Em indivíduos com idade média de 65 anos, a conversão para o hipertiroidismo clínico, após 2 anos de seguimento, foi de 30%, sendo que 20% mantiveram-se na condição basal de SCH, 22,5% apresentaram valores sub-normais do TSH (0,1-0,5mU/L) e 10% evoluíram para o estado de eutiroidismo (59).

Há necessidade de novos estudos epidemiológicos longitudinais em comunidades representativas para a determinação da incidência, etiologia, fatores de risco e história natural do SCH (60), que permanecem ainda não claramente conhecidos.

Etiologia

As causas do SCH não diferem daquelas habitualmente encontradas na tirotoxicose clínica e podem ser classificadas como endógena, em pacientes com bócio nodulares ou doença de Graves; ou exógena, quando os valores séricos baixos do TSH resultam do uso de levotiroxina em doses supressivas. A tabela 3 apresenta as principais etiologias e características do SCH endógeno e exógeno.

Provavelmente, as causas mais comuns sejam aquelas associadas ao uso de levotiroxina, seja na terapia supressiva deliberada da doença nodular tiroideana, no seguimento pós-cirúrgico do câncer diferenciado de tiróide ou no tratamento do hipotiroidismo (61). No Brasil, ainda é muito freqüente o emprego de doses excessivas de hormônios tiroideanos objetivando-se o emagrecimento fácil e rápido, com e sem orientação médica, uma vez que esses medicamentos são manipulados ou vendidos livremente nas farmácias.

No SCH endógeno, as causas mais comuns são a doença de Graves, o adenoma tóxico e o bócio multinodular tóxico. Em regiões com maior conteúdo de iodo na dieta, como na Islândia (62) e nos Estados Unidos (63), há uma maior proporção de casos de doença de Graves, enquanto que em regiões onde o conteúdo de iodo na dieta é considerado baixo, como na Dinamarca (64) e na Europa Central (64), há um predomínio de adenoma e bócio multinodular tóxico.

No Brasil, a proporção das causas de SCH não é conhecida. Em uma série inicial de 10 pacientes consecutivos com hipertiroidismo subclínico persistente, conduzidos pelos autores (65), a etiologia foi o bócio multinodular tóxico em 4 pacientes, doença de Graves em 2 e adenoma tóxico em 2. Nos outros 2 pacientes

Tabela 3. Etiologia do hipertiroidismo subclínico, endógeno e exógeno.

Hipertiroidismo Subclínico Endógeno

Doença de Graves
Adenoma Tóxico
Bócio Multinodular Tóxico
Tiroidites Agudas ou Subagudas
Tiroidites Pós-Parto ou Silenciosa
Hipertiroidismo Gestacional
Induzido por Iodo
Terapia com ¹³¹Iodo

Hipertiroidismo Subclínico Exógeno

Doses Supressivas de levotiroxina
Tratamento do Hipotiroidismo
Factício

com valores persistentemente suprimidos do TSH, não foi possível determinar a causa. Atualmente, acompanhamos 33 pacientes com SCH endógeno persistente, 15 (45,4%) com bócio multinodular tóxico, 9 (27,3%) com adenoma tóxico e 8 (24,2%) com doença de Graves. Em apenas 1 (3%), a etiologia não foi determinada.

Diagnóstico

Em paciente com suspeita clínica de hipertiroidismo, o teste inicial deve ser a determinação do TSH sérico. Valores baixos (< 0,1mU/L) indicam a dosagem do FT₄ e, quando normal, deve-se obter a determinação do FT₃ (ou T₃ total) para excluir possibilidade de tirotoxicose por T₃. O diagnóstico de SCH será confirmado na presença de concentrações baixas ou suprimidas do TSH, associadas a valores normais dos hormônios tiroideanos.

Utilizando-se ensaios não sensíveis de primeira geração, o diagnóstico é somente determinado com a ausência de resposta do TSH mediante estímulo com TRH. Mediante uso de ensaios de segunda geração, a supressão é definida por um valor inferior ao limite funcional (66) do ensaio (< 0,1mU/L) e, quando o ensaio é o de terceira geração, podemos considerar valores abaixo do limite inferior da normalidade, entre 0,1-0,4mU/L. A maioria dos estudos, entretanto, utiliza o valor de 0,1mU/L como o de corte para o diagnóstico de SCH (50,60).

Condições clínicas, como o hipotiroidismo central, síndrome do doente eutiroideano, doenças psiquiátricas, uso de drogas, como glicocorticóides e dopamina ou outras que interfiram com a secreção hipofisária do TSH, devem ser afastadas. Em casos de maior dificuldade no diagnóstico diferencial, pode-se recorrer ao teste de estímulo do TSH com o TRH hipotalâmico (61). Pacientes com SCH devem ter re-

pedido as dosagens hormonais em período de aproximadamente 3 meses, objetivando-se verificar seu caráter persistente. SCH exógeno e formas transitórias do hipertiroidismo endógeno (tiroidite sub-aguda, tiroidite silenciosa e pós-parto, hipertiroidismo gestacional e tratamento do hipertiroidismo com I¹³¹) são facilmente reconhecidos mediante história clínica e exame físico cuidadoso. As formas persistentes (Doença de Graves, adenoma tóxico e bócio multinodular tóxico) podem oferecer maior grau de dificuldade na diferenciação diagnóstica, principalmente em pacientes idosos com bócios não palpáveis. A captação do radio traçador é usualmente normal, mas a sua distribuição pelo parênquima tiroideano pode auxiliar no diagnóstico etiológico, assim como a ultra-sonografia da tireóide. A presença de sinais inflamatórios oculares e/ou anticorpo anti-receptor do TSH (TRAb) positivo estabelecem o diagnóstico da doença de Graves.

Pacientes com SCH são frequentemente reportados na literatura como assintomáticos (50,54, 55,61), no entanto, a utilização de métodos sistematizados para avaliação clínica de tirotoxicose, como o clássico índice de Wayne (67) ou o índice clínico de Klein (68), demonstram que o SCH pode ser sintomático (69). A experiência e o julgamento clínico do examinador são fundamentais na avaliação do paciente e determinantes na identificação de possíveis sinais e sintomas atribuíveis à doença.

Significado clínico

O hipertiroidismo está associados a inúmeros e bem conhecidos efeitos prejudiciais em diversos tecidos do sistema orgânico. No entanto, ainda permanece controverso se o SCH é uma doença clínica sintomática, com efeitos adversos e potencial para morbidade e mortalidade, ou se apenas uma condição assintomática e laboratorial, sem riscos à saúde geral do indivíduo (50,60,61,70-72). A resposta a essas questões será determinante na decisão de tratar ou não um paciente.

A indefinição sobre o significado clínico do SCH resulta de estudos de *screening*, onde pacientes com valores não detectáveis de TSH não apresentaram nenhum sinal ou sintoma relacionado à tirotoxicose, e do fato de a maioria de estudos clínicos ter sido realizada em pacientes com SCH exógeno pelo uso de doses supressivas de levotiroxina (56,57,73). Entretanto, muitos dos estudos de *screening* (56,57) referiam-se a populações idosas, quando pacientes com tirotoxicose mais intensa apresentam-se com poucos sintomas, fenômenos conhecidos como hipertiroidismo de Lahey ou hipertiroidismo apático (12). Além disso, estudos longitudinais realizados em pacientes com hipertiroidismo

endógeno têm demonstrado a presença de evidências claras de sintomas clínicos de tirotoxicose e do envolvimento orgânico do SCH. Stott e cols. (58), utilizando o índice clínico de Wayne, observaram que pacientes com hipertiroidismo subclínico tinham sintomas leves de tirotoxicose em contraste com pacientes em eutiroidismo. Biondi e cols. (69), utilizando uma escala de avaliação de sintomas de hipertiroidismo, demonstraram que pacientes jovens com SCH endógeno tinham sintomas de tirotoxicose e piora da qualidade de vida. Na opinião dos autores, o achado de sintomas em pacientes com hipertiroidismo subclínico está na dependência, não somente da variabilidade individual, mas também na experiência do médico na abordagem de pacientes com doenças tiroideanas. Parece natural que especialistas tenham maior grau de suspeita e maiores chances de encontrar sinais e sintomas relacionados ao hipertiroidismo do que médicos generalistas. O tempo da entrevista e a utilização de índices clínicos quantitativos para avaliação de sinais e sintomas de hipertiroidismo constituem-se em elementos de grande importância na avaliação clínica do paciente com SCH. Efeitos adversos no coração, em semelhança ao que ocorre no hipertiroidismo clínico (74-78), têm sido descritos no SCH, incluindo aumento da frequência cardíaca de repouso, do índice de massa do ventrículo esquerdo, da contratilidade cardíaca, disfunção diastólica e a indução de batimentos atriais ectópicos (66,69,79-81). No entanto, essas alterações não são observadas em todos os estudos (82), talvez em função de características clínicas distintas dos pacientes entre os estudos e de diferentes graus de intensidade da supressão do TSH (66).

A tolerância ao exercício, expressada pela utilização de oxigênio no músculo exercitado (81), tempo de tolerância ao exercício, presença de dispnéia e de sintomas hiperadrenérgicos (82), foi significativamente menor em pacientes com SCH exógeno. A redução da dose de levotiroxina (80) e o uso de betabloqueadores (83) resultaram em significativa melhora do quadro clínico. Alterações de parâmetros hemodinâmicos, compatíveis com uma exposição tecidual excessiva ao hormônio tiroideano, também foram observadas nestes pacientes, com melhora após tratamento com iodo radioativo (84).

O principal risco cardiovascular do SCH é a fibrilação atrial (85). A maior evidência desse envolvimento advém de um sub-estudo de Framingham (86), onde o seguimento, por 10 anos, de pacientes com mais de 60 anos e valores séricos baixos do TSH, mostrou um risco 3,1 e 1,6 vezes maior para a ocorrência de fibrilação atrial em pacientes com TSH baixo e subnormal, respectivamente, comparados a pacientes com valores normais de TSH. Recentemente, um estu-

do envolvendo 23.638 pessoas (87) mostrou que a prevalência de fibrilação atrial em pacientes com concentração baixa do TSH ($< 0,4\text{mU/L}$) foi de 13,3%, comparado a 2,3% em pacientes com valores normais para o TSH ($p < 0,01$), representando um risco relativo 5,2 vezes maior para o desenvolvimento de fibrilação atrial em pacientes com hipertiroidismo subclínico. Esses dados são de particular importância, uma vez que a fibrilação atrial está associada a maior risco de acidente vascular cerebral (88) e morte (89). A identificação do hipertiroidismo e seu tratamento poderiam reverter a fibrilação atrial e significar a cura definitiva de um paciente (90).

Dois estudos encontraram diminuição significativa da densidade mineral óssea em mulheres com SCH (91,92). Em mulheres na pós-menopausa, os efeitos são ainda maiores, com perda de até 2% ao ano na densidade mineral óssea, a qual pode ser revertida após normalização dos valores séricos do TSH (93,94). A maioria dos dados, entretanto, refere-se a pacientes com SCH exógeno, cujos resultados são sumarizados em duas meta-análise que concluem que mulheres pós-menopausadas (mas não na pré-menopausa), sob tratamento supressivo prolongado com levotiroxina, têm perda óssea significativa em comparação aos controles (95,96). Recentemente, um estudo de coorte demonstrou que 686 mulheres com mais de 65 anos de idade e com valores séricos baixos do TSH apresentaram um risco aumentado para fraturas vertebral e de quadril (97). Assim, o hipertiroidismo subclínico parece ser um fator de risco para osteoporose e fratura, especialmente em mulheres pós-menopausadas sem reposição estrogênica.

Outras anormalidades têm sido associadas ao hipertiroidismo subclínico. No estudo de Rotterdam (98), observou-se que pessoas com valores séricos reduzidos do TSH ($< 0,4\text{um/L}$) tiveram maior risco de demência e doença de Alzheimer (RR = 3,5 para cada uma) após ajuste para idade e sexo, e, finalmente, Parle e cols. (99), em uma coorte envolvendo 1191 indivíduos com mais de 60 anos de idade e sem usar levotiroxina, demonstraram um aumento na mortalidade por todas as causas, mas particularmente por causas cardiovasculares, em pacientes com concentrações séricas baixas do TSH em relação ao restante da coorte.

Desta forma, muito embora os estudos sejam escassos, existem agora evidências claras de que o hipertiroidismo subclínico não é somente uma condição bioquímica e sem relevância clínica, mas uma condição clínica sintomática que pode afetar a qualidade de vida, produzir efeitos orgânicos prejudiciais e causar a morte.

Tratamento

Se aceitarmos a conclusão de que o SCH é potencialmente deletério à saúde do indivíduo, a questão que se impõem é se devemos ou não tratá-lo. No hipertiroidismo subclínico exógeno por doses supressivas de levotiroxina, o uso associado de beta-bloqueadores (100,101) ou a diminuição da dose (81) estiveram associados com o alívio dos sintomas, melhora da qualidade de vida e das anormalidades morfológicas e funcionais do coração. Assim, pacientes com SCH exógeno, exceto aqueles em seguimento de câncer de tireóide, devem procurar reduzir a dose de levotiroxina, especialmente em pacientes com risco cardiovascular elevado, com perda acelerada da densidade mineral óssea e em pacientes com sintomas atribuíveis à tirotoxicose (60). Pacientes em seguimento de câncer de tireóide, em que a dose de levotiroxina não possa ser reduzida, deveriam ser explorados periodicamente, objetivando-se identificar possíveis efeitos adversos do SCH. A presença de sintomas, alterações esqueléticas ou cardíacas (incluindo Holter e ecocardiograma) são sinais indicadores para o tratamento combinado com beta-bloqueadores.

Em relação ao SCH endógeno, os dados são ainda mais conflitantes e escassos. Apenas 5 estudos procuraram verificar possíveis benefícios do tratamento precoce. Mudde e cols. (93) seguiram prospectivamente 16 mulheres pós-menopausadas com hipertiroidismo subclínico, 8 randomizadas para receber tratamento com metimazol e 8 não receberam tratamento. Após 2 anos de seguimento, o grupo tratado experimentou um discreto aumento da densidade mineral óssea, enquanto que, no grupo não tratado, observou-se um declínio de 5%. Um outro estudo não randomizado (94) mostrou resultados similares.

Os efeitos cardíacos do tratamento do SCH endógeno foram observados em 3 estudos. Faber e cols. (84) mostraram que o tratamento com iodo radioativo resultou na melhora significativa de alterações hemodinâmicas, como a resistência vascular periférica e o trabalho cardíaco. Yonem e cols. (102) avaliaram 20 mulheres pré-menopausadas (idade média de 36 anos) com SCH endógeno, randomizadas em 2 grupos de 10 pacientes de acordo com a opção de tratar ou não. As pacientes submetidas a tratamento antitiroideano mostraram melhora dos sintomas de fadiga, nervosismo, transpiração excessiva, taquicardia e tremor, mas nenhuma diferença foi observada nos parâmetros cardíacos e ósseos. Mais recentemente, Sgarbi e cols. (65) mostraram que 10 pacientes (idade mediana de 59 anos), não randomizados, com SCH endógeno persistente, apresentaram significativa me-

lhora dos sintomas quantificados pelo índice de Wayne, da frequência cardíaca média em 24 horas e do número de batimentos ectópicos atriais e supraventriculares 6 meses após a obtenção de eutiroidismo sob uso de metimazol. Além disso, observou-se significativa diminuição do índice de massa, da espessura da parede posterior do ventrículo esquerdo e do septo interventricular. Esses resultados sugerem que o tratamento precoce do SCH teria interrompido a evolução natural para uma doença cardíaca mais avançada, representada pela fibrilação atrial e hipertrofia cardíaca.

A discrepância entre os 2 últimos estudos poderia ser justificada pelas diferenças no desenho e nas características dos pacientes quanto a idades e sexo. Analisados conjuntamente, esses estudos mostram que o tratamento do SCH endógeno melhora os sintomas e interrompe a evolução para doença orgânicas, ósseas e cardíacas, mais avançadas, além de evitar a conversão para o hipertiroidismo clínico. Pacientes idosos, com doença cardíaca ou com risco elevado para doença cardiovascular, com perda acelerada de massa óssea ou osteoporose, e pacientes sintomáticos deveriam ser tratados de acordo com a etiologia do hipertiroidismo. Pacientes jovens, assintomáticos e sem evidências de envolvimento orgânico, poderiam ser observados e reavaliados semestralmente.

REFERÊNCIAS

1. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler R, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotropin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60.
2. Bastenie PA, Vanhaelst L, Bonnyns L, Nene P, Staquet M. Preclinical hypothyroidism: a risk factor for coronary heart disease. *Lancet* 1971;1:203-4.
3. Evered DC, Ormston BJ, Smith PA, Hall R, Bird T. Grades of hypothyroidism. *Br Med J* 1973;1:657-62.
4. Vanderprum 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;43:55-68.
5. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Prenis M, Clark E, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;7:481-93.
6. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985;145:1368-80.
7. Rosenthal MJ, Hunt WC, Garry PJ, Goodwin JS. Thyroid failure in the elderly. Microsomal antibodies as discriminant for therapy. *JAMA* 1987;258:209-13.
8. Bagchi N, Brown TR, Parish RF. Thyroid dysfunction in adults over age 55 years: a study in an urban US community. *Arch Intern Med* 1990;150:785-7.

9. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000;160:526-634.
10. Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J* 1981;282:258-62.
11. Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocr Rev* 1982;3:164-217.
12. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998;9:803-13.
13. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:771-6.
14. Staub JJ, Weyermann D, Huber P, Zulewski H, Roulet F, Burckhardt D. Tissue markers of thyroid hormone actions. In: Orgiazzi J, Leclere J, Hostalek U, editors. *The thyroid and tissues*. Stuttgart: Schattauer. 1994.p.143-53.
15. Caron PH, Calazel C, Parra HJ, Hoff M, Louvet JP. Decreased HDL, cholesterol in subclinical hypothyroidism: The effect of L-thyroxine therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33:519-23.
16. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperigos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid* 1997;7:411-4.
17. Duntas LH, Papanastasiou L, Mantzou E, Koutras DA. Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:356-60.
18. Nemeroff CB. Subclinical hypothyroidism: a review of neuropsychiatric aspects. *Int Psychiatry Med* 1990;20:193-208.
19. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
20. Cooper DS, Halpern R, Wood LC, Levin AA, Ridgway EC. L-thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1984;101:18-24.
21. Nyström E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg P-A, Lindstedt G. A double-blind cross-over 12 months' study of L-thyroxine treatment of women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;29:63-75.
22. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabuco P, Marquant K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissue. *Am J Med* 1992;92:631-42.
23. Haggerty Jr JJ, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange Jr. AJ. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
24. Chueire VB, Silva ETB, Perrotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Geront Geriatr* 2003;36:281-8.
25. Toffe RJ, Levitt AJ. Major depression and subclinical (grade2) hypothyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:215-21.
26. Bough EW, Crowley WF, Ridgway EC. Myocardial function in hypothyroidism. Relation to disease severity and response to treatment. *Arch Int Med* 1978;138:1476-80.
27. Bell GM, Todd WTA, Forfar JC, Martyn C, Wathen CG, Gow S, et al. End-organ response to thyroxine therapy in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;22:83-7.
28. Forfar JC, Wathen CG, Todd WTA, Bell GM, Hannan WJ, Muir AL, et al. Left ventricular performance in subclinical hypothyroidism. *QJ Med* 1985;37:857-60.
29. Hak AE, Pols HAP, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JCM. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam study. *Ann Intern Med* 2000;132:270-8.
30. Althaus BU, Staub JJ, Ryff-De Lèche A, Oberhansli A, Stahelin HB. LDL/HDL-changes in subclinical hypothyroidism: possible risk factors for coronary heart disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:157-63.
31. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid* 1996;6:183-8.
32. Elder J, McLelland A, O'Reilly DS, Packard CJ, Series JJ, Shepherd J. The relationship between serum cholesterol and serum thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine concentrations in suspected hypothyroidism. *Ann Clin Biochem* 1990;27:110-3.
33. Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine therapy. *Arch Intern Med* 1990;150:2097-100.
34. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1533-8.
35. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med* 1996;11:744-9.
36. Kong WM, Sheikh M, Lumb P, Naoumova RP, Freedman DB, Finer N. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;112:348-54.
37. 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.
38. Monzani F, Del Guerra P, Caraccio N, Pruneti CA, Pucci E, Luisi M, et al. Subclinical hypothyroidism: neurobehavioral features and beneficial effect of L-thyroxine treatment. *Clin Invest* 1993;71:367-71.
39. Arem R, Escalante D. Subclinical hypothyroidism: epidemiology, diagnosis, and significance. *Adv Intern Med* 1996;41:213-50.
40. Ayala AR, Danese MD, Landenson PW. When to treat mild hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:399-415.

41. Tanis BC, Westendorp RGJ, Smelt AHM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643-9.
42. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2993-3001.
43. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2000;10:665-79.
44. Diekman T, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Wiersinga WM. Prevalence and correction of hypothyroidism in a large cohort of patients referred for dyslipidemia. *Arch Intern Med* 1995;155:1490-5.
45. Luboshitzky R, Aviv A, Heres P, Lavie L. Risk factor for cardiovascular disease in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002;12:421-5.
46. Ridgway EC, Cooper DS, Walker H, Rodbard D, Maloof F. Peripheral response to thyroid hormone before and after L-thyroxine therapy in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53:1238-42.
47. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez C. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid therapy. *Thyroid* 1996;6:397-402.
48. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferranini E. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T₄ replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:237-42.
49. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2064-7.
50. Marrqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:37-49.
51. Konno K, Yuri K, Taguchi H, Miura K, Taguchi S, Hagiwara K, et al. Screening for thyroid diseases in a iodine sufficient area with sensitive thyrotrophin assays, and serum thyroid autoantibody and urinary iodide determinations. *Clin Endocrinol* 1993;38:273-81.
52. Okamura K, Nakashima T, Ueda K, Inoue K, Omae T, Fujishima M. Thyroid disorders in the general population of Hisayama Japan, with special reference to prevalence and sex differences. *Int J Epidemiol* 1987;16:545-9.
53. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PWF, Rodgers H, et al. Low serum thyrotropin (thyroid stimulating hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* ;151:165-8.
54. Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-219.
55. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg P-A, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988;297:1586-92.
56. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991;34:77-83.
57. Sundbeck G, Jagenburg R, Johansson PM, Éden S, Lindstedt G, et al. clinical significance of low serum thyrotrophin concentration by chemiluminometric assay in 85-year-old women and men. *Arch Intern Med* ;151:549-56.
58. Stott DJ, Mclellan AR, Finlayson J, Chu P, Alexander WD. Elderly patients with suppressed serum TSH but normal free thyroid levels usually have mild thyroid overactivity and are at increased risk of developing overt hyperthyroidism. *QJ Med* 1991;78:77-84.
59. Tenerz A, Forberg R, Jansson R. Is a more active attitude warranted in patients with subclinical thyrotoxicosis? *J Intern Med* 1990;228:229-33.
60. Toft AD. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001;345:512-6.
61. Koutras DA. Subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 1999;9:311-5.
62. Laurberg P, Pedersen KM, Vestergaard H, Sigurdsson G. High incidence of multinodular toxic goiter in the elderly population in a low iodine intake area vs. high incidence of Graves' disease in the young in a high iodine intake area: comparative surveys of thyrotoxicosis epidemiology in East-Jutland, Denmark and Iceland. *J Intern Med* 1991;229:415-20.
63. Hamburger JI. Evolution of toxicity in solitary nontoxic autonomously functioning thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:1089-93.
64. Horst W, Rosler H, Scheneider C, Labbart A. Three hundred six cases of toxic adenoma: clinical aspects, findings in radiodine diagnosis, radiochromotography and histology results of ¹³¹I and surgical treatment. *J Nucl Med* 1967;8:515-21.
65. Sgarbi JA, Villaça FG, Garbeline B, Villar HCC, Romaldini JH. The effects of early antithyroid therapy for endogenous subclinical hyperthyroidism in clinical and heart abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1672-7.
66. Burmeister LA, Flores A. Subclinical thyrotoxicosis and the heart. *Thyroid* 2002;12:495-9.
67. Wayne E. The assessment of thyroid function. *Br J Surg* 1965;52:717-21.
68. Klein I, Trzepacz PT, Roberts M, Levey G. Symptoms rating scale for assessing hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1988;148:387-90.
69. Biondi B, Palmieri EA, Fazio S, et al. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4701-5.
70. Wartofsky L. Update in endocrinology. *Ann Intern Med* 2001;135:601-9.
71. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: a clinician's perspective. *Ann Intern Med* 1998;129:135-8.
72. Levy EG, Walfish P, Cobin RH. Subclinical hyperthyroidism. *Thyroid* 2000;10:721-3.
73. Helfand M, Redfern CC. Screening for thyroid disease: an update. *Ann Intern Med* 1998;129:144-58.
74. Klein I. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *Am J Med* 1990;88:631-7.
75. Woeber KA. Thyrotoxicosis and the heart. *N Engl J Med* 1992;327:94-8.
76. Polikar R, Burger AG, Scherrer U, Nicod P. The thyroid and the heart. *Circulation* 1993;87:1435-41.

77. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 2001;344:501-9.
78. Osman F, Gammage MD, Franklyn JA. Hyperthyroidism and cardiovascular morbidity and mortality. *Thyroid* 2002;6:483-7.
79. Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:334-8.
80. Biondi B, Palmieri E, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Sacca L, et al. Effects of chronic subclinical hyperthyroidism from levothyroxine on cardiac morphology and function. *Cardiologia* 1999;44:443-9.
81. Mercurio G, Panzuto MG, Bina A, Leo M, Cabula R, Petri ni L, et al. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:159-64.
82. Shapiro LE, Sievert R, Ong L, Ocampo EL, Chance RA, Lee M, et al. Minimal cardiac effects in asymptomatic athyreotic patients chronically treated with thyrotropin-suppressive doses of L-thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2592-5.
83. Biondi B, Fazio S, Cuocolo A, Sabatini D, Nicolai E, Lombardi G, et al. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4224-8.
84. Faber J, Wiinberg N, Schifter S, Mehlsen J. Haemodynamic changes following treatment of subclinical and overt hyperthyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;145:391-6.
85. Sawin CT. Subclinical hyperthyroidism and atrial fibrillation. *Thyroid* 2002;6:501-3.
86. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994;331:1249-52.
87. Auer J, Scheibner P, Mische T, Langsteger W, Eber O. Subclinical hyperthyroidism as a risk factor for atrial fibrillation. *Am Heart J* 2001;142:838-42.
88. Petersen P, Hansen JM. Stroke in thyrotoxicosis with atrial fibrillation. *Stroke* 1988;19:15-8.
89. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostinho RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. *Circulation* 1988;98:395-400.
90. Nakazawa HK, Sakurai K, Hamada N, Momotani N, Ito K. Management of atrial fibrillation in the post-thyrototoxic state. *Am J Med* 1982;72:903.
91. Mudde AH, Reijnders FJL, Kruseman AC. Peripheral bone density in women with untreated multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37:35-9.
92. Foldes J, Tarjan G, Szathmari M, Varga F, Krasznai I, Horvath CS. Bone mineral density in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism: is this thyroid status a risk factor for osteoporosis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993;39:521-7.
93. Mudde AH, Houben AJHM, Nieuwenhuijzen Kruseman AC. Bone metabolism during anti-thyroid drug treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994;41:421-4.
94. Faber J, Jansen IW, Petersen I, Nygaard B, Hegedüs L, Siesbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:285-90.
95. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994;130:350-6.
96. Uzzan B, Campos J, CucheratM, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4278-89.
97. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL. Risk for fracture in Women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med* 2001;134:561-8.
98. Kalmijn S, Mehta KM, Pols HA, Hofman A, Drexhage HA, Bretele MM. Subclinical hyperthyroidism and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Clin Endocrinol* 2000;53:733-7.
99. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year cohort study. *Lancet* 2001;358:861-5.
100. Biondi B, Fazio S, Carella D, et al. Control of adrenergic overactivity by b-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1028-33.
101. Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of b-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2222-6.
102. Yonem O, Dokmetas HS, Aslan SM, Erselcan T. Is antithyroid treatment really relevant for young patients with subclinical hyperthyroidism? *Endocr J* 2002;49:307-14.

Endereço para correspondência:

João H. Romaldini
Av. Indianópolis 530
04062-000 São Paulo, SP
e-mail: jhroma@netpoint.com.br