

Diretrizes clínicas práticas para o manejo do hipotireoidismo

Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism

Gabriela Brenta¹, Mario Vaisman², José Augusto Sgarbi³, Liliana Maria Bergoglio⁴, Nathalia Carvalho de Andrada⁵, Pedro Pineda Bravo⁶, Ana Maria Orlandi⁷, Hans Graf⁸, em nome da Força Tarefa em Hipotireoidismo da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (LATS)

RESUMO

Introdução: O hipotireoidismo é amplamente reconhecido por seus efeitos sobre os diferentes sistemas orgânicos, levando ao hipometabolismo. No entanto, o hipotireoidismo subclínico, sua apresentação mais prevalente, tem sido recentemente relacionado ao risco cardiovascular e também com complicações materno-fetais em gestantes. **Objetivos:** Nestas diretrizes clínicas, vários aspectos do hipotireoidismo foram discutidos com objetivos claros de ajudar os médicos a tratar pacientes com hipotireoidismo e de compartilhar algumas das nossas experiências clínicas na América Latina. **Materiais e métodos:** A Sociedade Latino-Americana de Tireoide formou uma Força-Tarefa para desenvolver diretrizes baseadas em evidências clínicas sobre o hipotireoidismo. Foi realizada uma revisão sistemática da literatura existente, com foco em bancos de dados primários do MedLine/PubMed e Lilacs/SciELO. Foram feitas análises para avaliar a qualidade metodológica no sentido de selecionar os melhores estudos. A força de Recomendação em uma escala de A-D foi baseada no Centro de Oxford para a Medicina Baseada em Evidência – Níveis de Evidência 2009 –, permitindo uma opinião imparcial, desprovida de pontos de vista subjetivos. As áreas de interesse compreenderam estudos de diagnóstico, triagem, tratamento e uma seção especial de hipotireoidismo na gravidez. **Resultados:** Foram feitos vários questionamentos relacionados ao diagnóstico, triagem e tratamento do hipotireoidismo na população adulta e, especificamente, em mulheres grávidas. Foram elaboradas vinte e seis recomendações baseadas nas respostas a essas perguntas. Apesar da falta de evidências em algumas áreas como o tratamento do hipotireoidismo, de 279 referências, 73% eram de Grau A e B, 8% de Grau C e 19% de Grau D. **Conclusões:** Essas diretrizes baseadas em evidências clínicas sobre o hipotireoidismo poderão fornecer um critério consensual de como tratar o hipotireoidismo na América Latina. Apesar de a maior parte dos estudos referidos ser da experiência internacional em hipotireoidismo, o ponto de vista dos tireoidologistas da América Latina foi contemplado. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(4):265-99

Descritores

Hipotireoidismo; hipotireoidismo subclínico; diretrizes clínicas práticas; medicina baseada em evidências

ABSTRACT

Introduction: Hypothyroidism has long been known for its effects on different organ systems, leading to hypometabolism. However, subclinical hypothyroidism, its most prevalent form, has been recently related to cardiovascular risk and also to maternal-fetal complications in pregnant women. **Objectives:** In these clinical practice guidelines, several aspects of this field have been discussed with the clear objectives of helping physicians treat patients with hypothyroidism, and of sharing some of our Latin American-based clinical experience. **Materials and methods:** The Latin American Thyroid Society commissioned a *Task Force on Hypothyroidism* to develop evidence-based clinical guidelines on hypothyroidism. A systematic review of the available literature, focused on the primary databases of MedLine/PubMed and Lilacs/SciELO was performed. Filters to assess methodological quality were applied to select the best quality studies. The strength of recommendation on a scale from A-D was based on the Oxford Centre

¹ Dr. Cesar Milstein Hospital, Buenos Aires, Argentina

² Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

³ Faculdade de Medicina de Marília (Famema), São Paulo, SP, Brazil

⁴ National University of Córdoba Clinical Hospital, Córdoba, Argentina

⁵ Guidelines Project, Brazilian Medical Association, Brazil

⁶ University of Chile Clinical Hospital, Santiago del Chile, Chile

⁷ Dr. Teodoro Alvarez Hospital, Buenos Aires, Argentina

⁸ Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

Correspondência para:

Gabriela Brenta
Virrey Del Pino, 3370, 3ªA
CABA 1426, Argentina
gbrenta@gmail.com

Recebido em 28/Abr/2013
Aceito em 29/Abr/2013

for Evidence-based Medicine, Levels of Evidence 2009, allowing an unbiased opinion devoid of subjective viewpoints. The areas of interest for the studies comprised diagnosis, screening, treatment and a special section for hypothyroidism in pregnancy. **Results:** Several questions based on diagnosis, screening, treatment of hypothyroidism in adult population and specifically in pregnant women were posed. Twenty six recommendations were created based on the answers to these questions. Despite the fact that evidence in some areas of hypothyroidism, such as therapy, is lacking, out of 279 references, 73% were Grade A and B, 8% Grade C and 19% Grade D. **Conclusions:** These evidence-based clinical guidelines on hypothyroidism will provide unified criteria for management of hypothyroidism throughout Latin America. Although most of the studies referred to are from all over the world, the point of view of thyroidologists from Latin America is also given. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2013;57(4):265-99

Keywords

Hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; clinical practice guidelines; evidence based medicine

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo é uma das doenças endócrinas mais comuns. O seu diagnóstico é feito usualmente por clínicos e atualmente também por outros especialistas, como ginecologistas e cardiologistas, conscientes dos seus efeitos indesejáveis. Dessa forma, o objetivo dessas diretrizes clínicas foi de desenvolver uma redação sistemática projetada para ajudar os profissionais de saúde e pacientes na tomada de decisões nos cuidados de saúde adequados para o tratamento do hipotireoidismo. Preocupamo-nos também em ilustrar os conceitos tradicionais sobre o hipotireoidismo para fornecer uma visão atualizada das controvérsias e afirmações no campo do hipotireoidismo subclínico.

As diretrizes estão divididas em quatro tópicos: diagnóstico, triagem, tratamento e uma seção especial de hipotireoidismo e gravidez. Nessas diretrizes não foi incluído o tema hipotireoidismo em crianças.

As principais questões apresentadas foram: Como fazer o diagnóstico de hipotireoidismo? Quem deve ser triado para o diagnóstico de hipotireoidismo? Como deve ser feito o achado de paciente-suspeito? Quando deve ser realizada a ultrassonografia da tireoide? Quais pacientes com hipotireoidismo subclínico devem ser considerados para o tratamento com hormônios tireoidianos? Como os pacientes com hipotireoidismo devem ser tratados e monitorados? Quando e como se deve fazer o rastreamento para hipotireoidismo em mulheres grávidas? Como são definidos o hipotireoidismo e o hipotireoidismo subclínico em mulheres grávidas? Qual é o papel da autoimunidade tireoidiana na fertilidade e na gravidez? Quando e como tratar o hipotireoidismo em mulheres grávidas? Cada pergunta foi respondida de acordo com a literatura existente e foi concluída com uma série de recomendações.

Processo do consenso

As diretrizes foram desenvolvidas por membros da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (LATS), que participaram da Força-Tarefa em hipotireoidismo. Os representantes que atuaram em nome da LATS foram: Hans Graf, José Sgarbi e Mario Vaisman, do Brasil; Ana Orlandi, Gabriela Brenta e Liliana Bergoglio, da Argentina, e Pedro Pineda Bravo, do Chile. A fim de preparar o manuscrito, foram realizados três encontros presenciais. Houve uma troca intensa de *e-mails* entre os membros até se encontrar concordância em todos os conceitos que foram incluídos e fazer modificações de acordo com as sugestões. A força-tarefa para diretrizes clínicas iniciou suas atividades no final de 2011. A classificação de evidências foi realizada com a ajuda de Nathalia Carvalho de Andrada, do Projeto de Diretrizes da Associação Médica Brasileira. Depois de várias revisões, o projeto inicial foi revisado e aprovado pelo Presidente da LATS.

Evidência

Essas diretrizes baseadas em evidências clínicas integram o conhecimento teórico com a prática médica quando se utiliza a metodologia da Medicina Baseada em Evidência (MBE). Esse método fornece informações claras, transparentes, confiáveis e com reprodutibilidade de resultados. Depois de ter definido várias situações clínicas de interesse sobre hipotireoidismo na introdução das Diretrizes, houve uma revisão sistemática da literatura existente, especialmente nos bancos de dados do MedLine/PubMed e Lilacs/SciELO. Com análise apropriada para avaliar a qualidade metodológica, foram compilados os melhores estudos. Como regra geral, um ensaio clínico com metodologia de boa qualidade define os reais benefícios e potenciais riscos de

intervenções diagnósticas e terapêuticas. Os resultados da pesquisa forneceram estudos que foram classificados pelo nível de evidência. A força da Recomendação foi baseada no Centro de Oxford para Medicina Baseada em Evidência, Níveis de Evidência 2009, permitindo uma opinião imparcial, desprovida de pontos de vista subjetivos. Algumas condições médicas não fornecem uma maneira ideal para formular recomendações formais baseadas em estudos com níveis elevados ou conclusivos de evidência (grau de Recomendação A e B), mas, uma vez que eram situações clínicas relevantes, suas recomendações foram mantidas, mesmo quando eles foram apoiados por uma opinião de especialistas (grau de Recomendação D).

Há uma relação entre a qualidade metodológica do estudo (força da evidência – níveis 1 a 5) e o mesmo grau de Recomendação (graus de A a D). Após avaliação crítica da literatura, foram feitas recomendações que sempre levavam em conta as melhores evidências disponíveis até o momento para cada questão efetuada, ressaltando tanto as certezas quanto as incertezas.

As áreas de interesse nas quais as evidências foram distribuídas incluíam: Diagnóstico, Diagnóstico diferencial/Estudos de prevalência de sintomas, Terapia/Prevenção, Etiologia/Danos e Prognóstico. Com base na força de evidência, foram determinados quatro graus de recomendações de A a D. O original *Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence* pode ser encontrado no site <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.

Com o objetivo de interpretar a classificação de evidência Oxford EBM de forma simplificada, um resumo dos estudos de diagnóstico e terapia é apresentado a seguir:

Para o diagnóstico

- **Grau A:** incluídos estudos prospectivos de coorte realizados em um único centro, validado com um parâmetro padrão-ouro (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo).
- **Grau B:** incluídos estudos exploratórios de coorte (esses estudos exploratórios coletam as informações e pesquisam os dados, por exemplo, usando uma análise de regressão, para descobrir quais fatores são “significativos”) que coletam informações de uma parte da população, ou acompanhamento de pacientes-controle sem tratamento em um ensaio clínico aleatório (ECA), ou estudos com um fraco ou pobre

acompanhamento. Estudos de nível B podem ser multicêntricos, prospectivos ou retrospectivos (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo). Também estão incluídos os estudos de coorte não consecutivos, ou com população muito limitada (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo).

- **Grau C:** incluídos estudos de caso-controle, ou de série de casos (e estudos de coorte com prognósticos de qualidade fraca).
- **Grau D:** incluída opinião de especialistas, sem avaliação crítica explícita, ou baseados em princípios fisiológicos, pesquisa de bancada ou “primeiros princípios”.

E para terapia

- **Grau A:** incluídos ensaios controlados e randomizados (ECR) (com intervalo de confiança estreito) (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo).
- **Grau B:** incluídos estudos individuais de coorte (incluindo ECR de baixa qualidade; por exemplo, < 80% de acompanhamento (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo). Também inclui estudo individual de casos-controle (ou uma revisão sistemática desse tipo de estudo).
- **Grau C:** incluída série de casos (e de coorte e caso-controle, de baixa qualidade).
- **Grau D:** incluídos opinião de especialistas, avaliação crítica explícita ou com bases fisiológicas, a pesquisa de bancada ou “primeiros princípios”.

Graus de Recomendação

A	Estudos consistentes de nível 1
B	Estudos consistentes de níveis 2 ou 3 ou extrapolações de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolações de estudos de níveis 2 ou 3
D	Evidência de nível 5 ou estudos extremamente inconsistentes ou estudos inconclusivos de qualquer nível

“Extrapolações” são onde os dados são usados numa situação com diferenças clínicas potencialmente importantes em relação à situação do estudo original.

Na seção de diagnóstico das Diretrizes, foram incluídos alguns cálculos de probabilidade de doença. A fim de fazer o diagnóstico definitivo de hipotireoidismo, é necessário saber a prevalência da doença e os valores de sensibilidade e a especificidade de TSH e T4 livre, o que permite o cálculo da taxa de probabilidade positiva ($TP + = \text{sensibilidade} / (1 - \text{especificidade})$). Portanto,

sabendo a prevalência do hipotireoidismo e hipotireoidismo subclínico (probabilidade de doença pré-teste) e tendo um paciente com um teste de diagnóstico alterado (com TP conhecido), pode ser determinada a probabilidade de doença no paciente estudado (probabilidade pós-teste). A TP é utilizada para avaliar quão bom é um teste de diagnóstico e para ajudar na seleção de teste(s) de diagnóstico apropriado ou a sequência de testes. A TP possui vantagens sobre a sensibilidade e especificidade, porque tem menos probabilidade de se alterar com a prevalência do distúrbio.

Na seção de tratamento das Diretrizes, também foram feitos alguns cálculos da magnitude dos resultados de ensaios clínicos terapêuticos encontrados. Eles foram expressos pela redução do risco absoluto (RRA) pelo valor de número necessário de pacientes para tratar (NNT = 1/ARR), que define o número de pacientes que necessitam de tratamento para evitar um resultado ou evento não desejado (por exemplo: morte). Na medicina, um número necessário para tratar (NNT) de valor 5 ou menos representa um achado clinicamente significativo. Matematicamente, um número necessário para tratar (NNT) de 5 é equivalente a uma melhoria de 20%. Um número necessário para tratar (NNT) de 2 é igual a uma melhoria de 50%.

INTRODUÇÃO AO HIPOTIREOIDISMO

A função da glândula tiroide é regulada pelo hormônio estimulador da tiroide (TSH), que é sintetizado e segregado pela glândula pituitária anterior. Hormônios tiroidianos exercem um *feedback* negativo em pacientes com um eixo hipotálamo-pituitário-tiroide intacto, assim controlam o metabolismo da glândula tiroide. A diminuição na produção de hormônios da tiroide estimula a secreção de mais TSH.

O hipotireoidismo é caracterizado por uma deficiência de produção do hormônio pela glândula tiroide, que pode ser severa ou moderada. Uma deficiência grave de hormônios da tiroide se manifesta como hipotireoidismo declarado (H). A forma moderada denominada hipotireoidismo subclínico (SH) raramente apresenta sinais e sintomas e é definida pela concentração de TSH bioquimicamente acima do limite superior do intervalo de referência, com os níveis de hormônio tiroideano que permanecem dentro dos limites de referência. O HS deve ser definido na ausência de doença hipotalâmica ou pituitária e de doença não tiroideana (1) (B).

Determinação da etiologia

O hipotireoidismo (H) se refere a uma diminuição da produção do hormônio da tiroide, o que provoca um aumento nos níveis de TSH. A secreção diminuída de hormônios tiroidianos também pode ser o resultado de estimulação reduzida da glândula tiroide, devido à diminuição do hormônio liberador de tirotropina (TRH) ou da diminuição da ação de TSH. O hipotireoidismo pode também ser causado pela ação reduzida dos hormônios tiroidianos nos órgãos-alvo, como nos casos raros de resistência aos hormônios tiroidianos (2) (D).

A causa mais frequente do hipotireoidismo é a tireoidite autoimune crônica (tireoidite de Hashimoto). No entanto, ele também pode resultar do tratamento do hipertireoidismo com cirurgia, radiação com ¹³¹I ou após o uso de drogas antitiroideas. Várias formas de tireoidite, tais como pós-parto, subaguda, silenciosa ou tireoidite induzida por citoquinas, também podem causar hipotireoidismo permanente ou transitório. Menos frequentemente, pode ser uma consequência de doenças infiltrativas ou infecciosas, radioterapia externa, disgenesias da tiroide, defeitos funcionais na biossíntese e liberação dos hormônios tiroidianos ou defeitos congênitos na biossíntese dos hormônios da tiroide. Tanto a deficiência como o excesso de iodo são causas bem reconhecidas de hipotireoidismo primário, como também são o uso de certos fármacos, que incluem agentes antitiroideanos: lítio, químicos bociogênicos naturais e sintéticos, inibidores da tirosina-quinase, a interleucina-2 ou interferon- α (IFN- α) etc. O hipotireoidismo subclínico (SH) compartilha a mesma etiologia que o hipotireoidismo primário.

Frequentemente, níveis elevados de TSH podem ser o resultado de terapia inadequada de reposição com levotiroxina devido a má adesão, interações medicamentosas, falta de um tempo adequado para a determinação de um novo valor de TSH após o início do tratamento (são necessários três meses) quanto da mudança da dose ou da marca comercial da levotiroxina (L-T4) (são necessários dois meses) (3) (D), ou alterações no curso da doença.

O hipotireoidismo central tem múltiplas causas (tumores, traumas, infecções vasculares, infiltrativas, inflamatórias ou congênitas). Além da perda de tecido funcional, o hipotireoidismo central também pode resultar de defeitos funcionais na biossíntese ou liberação do TSH devido tanto a mutações genéticas como a drogas como a dopamina e glicocorticoides.

Hipotireoidismo periférico pode ser uma consequência de mutações em genes importantes na resposta dos

hormônios tireoidianos em tecidos-alvo (resistência ao hormônio da tireoide), ou até mesmo devido ao consumo de hormônio tireoidiano em grandes hemangiomas em recém-natos, uma forma rara de hipotireoidismo (2) (D).

Existem situações específicas que devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do verdadeiro hipotireoidismo. Na avaliação de TSH, algumas variáveis pré-analíticas (ritmo circadiano, envelhecimento) ou analíticas (variação do ensaio, isoformas anormais de TSH, ou anticorpos heterófilos) podem contribuir para níveis altos de TSH. Outras situações de erros diagnósticos incluem a recuperação de doença não tireoidiana, o período após a retirada de levotiroxina em indivíduos eutiroidianos, adenoma hipofisário produtor de TSH, níveis elevados de TSH com menor ação biológica, resistência pituitária isolada ao hormônio da tireoide, valores mais elevados de TSH relatados na obesidade e na insuficiência adrenal (4) (D).

A deficiência de iodo na América Latina

Como resultado do reconhecimento da deficiência de iodo como a principal etiologia mundial de bócio, na década de 1940 vários países da América Latina começaram a introduzir o uso do sal iodado, a fim de eliminar essas áreas com bócio. Reconhecendo a doença como um problema de saúde pública, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou um grupo de estudo sobre o bócio endêmico, com a colaboração de John Stanbury e outros especialistas latino-americanos de prestígio para assegurar uma vigilância permanente sobre a ingestão de iodo e função tireoidiana. Essa decisão resultou em medidas positivas tomadas para prevenir o desenvolvimento de bócio, como na Argentina, onde a lei nacional da iodação do sal foi finalmente aprovada em 1967 (5) (D). Em 1980, todas as consequências da falta de iodo, variando de bócio ao retardo mental, estavam reunidas sob o termo “transtornos” da deficiência de iodo (IDD) e a mensuração dos níveis da concentração de iodo urinário (CUI) se tornou a melhor ferramenta para monitorar o estado de deficiência de iodo de população (6) (D). Mais tarde, em 1994, em uma tentativa de reduzir a prevalência de deficiência de iodo em todo o mundo, a OMS recomendou a eliminação da IDD por meio da iodação de todo o sal para consumo humano (6) (D). A prevalência de bócio no que se refere à ingestão de iodo foi mais recentemente estudada em crianças em idade escolar de 13 países da América Latina, com o uso do modelo Thyromobil. Em algumas das regiões, a prevalência foi muito baixa (3,1%),

enquanto em outros atingiu 25%, com uma mediana da CUI correlacionando-se bem com o iodo no sal. O teor mediano de iodo no sal variou para valores fora do intervalo recomendado de 20-40 partes por milhão (ppm), mas foi superior a 78 ppm, em 83,1% de todas as amostras, demonstrando um grande avanço na eliminação da deficiência de iodo na maior parte dos países estudados (7) (B). A partir de 2005, a OMS determinou que cada país deveria fazer seus próprios relatórios sobre a situação da deficiência de iodo a cada 3 anos. O número de países com deficiência de iodo (mediana CUI < 100 ug/l) foi reduzido de 54 em 2003 para 47 em 2007. No entanto, a subexposição ao iodo ainda é um problema, assim como a superexposição (8) (B).

Avaliação bioquímica

O TSH sérico é o teste de primeira linha no diagnóstico de hipotireoidismo primário. Isso se deve à relação log-linear inversa entre as concentrações de TSH e T4 livre, o que determina que pequenas reduções lineares na concentração de T4 livre estão associadas a um aumento exponencial nas concentrações de TSH (9) (B). Além disso, o ensaio de TSH é exato, amplamente disponível, seguro e relativamente barato. Ensaio imunométrico (EI) do TSH de terceira geração têm uma sensibilidade e especificidade muito elevada (10,11) (B,D). A determinação do TSH é essencial para o diagnóstico do hipotireoidismo, porque os sintomas clínicos não são específicos. Não há sinal patognomônico capaz de definir claramente um paciente com hipotireoidismo. A associação de bradicardia com retardo no reflexo aquileu e uma pele seca e descamativa apresenta uma taxa de probabilidade positiva (taxa de probabilidade - + TP - que o resultado do teste seria o esperado em um paciente com a doença alvo em comparação com a probabilidade de que o mesmo resultado seria de se esperar em um indivíduo sem o distúrbio) de apenas 3,75 (+ TP = 3,75, IC de 95% 1,65-8,52) (12,13) (B,B) (14) (C), aumentando as chances do diagnóstico calculado a partir de 2% (pré-teste de prevalência da doença) para 5% no hipotireoidismo (H) e de 10% (pré-teste de prevalência da doença) para 25% no hipotireoidismo subclínico (SH) (15) (B). Na tabela 1, há uma lista dos sintomas com as melhores taxas de probabilidade positivas para o diagnóstico clínico de hipotireoidismo (16) (B).

A acurácia diagnóstica é baseada na comparação de um teste diagnóstico com seu padrão-ouro. No entanto, para o hipotireoidismo, não existe disponível um padrão-ouro. Embora a introdução dos testes ultras-

Tabela 1. Sintomas de hipotireoidismo e correlação para diagnóstico

Sintoma	Frequência (%)	Taxa de probabilidade (+ TP) (Intervalo de confiança 95%)
Voz mais grave	14	7,1 (2,0-24,7)
Voz rouca	21	5,2 (2,1-12,6)
Olhos inchados	36	4,0 (2,2-7,3)
Constipação	20	3,6 (1,6-8,1)
Intolerância ao frio	39	3,5 (2,0-6,0)
Memória fraca	39	2,6 (1,6-4,2)

Sintomas clínicos (adaptado da referência 16 (B)).

sensíveis do TSH tenha melhorado a investigação das doenças tireoidianas, em particular no hipertireoidismo, a precisão do diagnóstico do TSH para a detecção de hipotireoidismo ainda tem suas limitações.

Em pacientes ambulatoriais, foram relatadas sensibilidade de 89% e especificidade de 95% para TSH por ensaio imunoradiométrico (IRMA). Tomando em consideração esses dados, a probabilidade de detectar hipotireoidismo clínico aumenta de 2% (pré-teste de prevalência da doença) a 27%. No que diz respeito ao hipotireoidismo subclínico, a probabilidade de detecção da doença aumenta de 10% (pré-teste de prevalência da doença) para 66% (17) (B). Resultados semelhantes foram obtidos com a utilização de ensaios imunoquimioluminométricos (ICMA), com uma sensibilidade de 76,9% e especificidade de 96%, aumentando a precisão do diagnóstico de 2% para 28% no hipotireoidismo e de 10% para 68% no HS (15) (B). Não se detectou diferença estatisticamente significativa entre os métodos IRMA ou ICMA (15) (B).

Com relação à determinação isolada de T4 livre em pacientes ambulatoriais, a sensibilidade e especificidade foram calculadas em 82% e 94%, respectivamente, aumentando a probabilidade de detecção da doença de 22% no hipotireoidismo e para 60% no HS. A associação de ambos (TSH e T4 livre) aumenta a precisão do diagnóstico de hipotireoidismo de 28% para 84% (ICMA) e de

27% para 83% (IRMA). Para o HS, dada sua prevalência aumentada, ocorre um aumento na precisão do diagnóstico com ambos os ensaios, de 68% para 97% (ICMA) e de 66% para 96% (IRMA) (17) (B) (Tabela 2).

Em pacientes internados existe uma situação especial (18,19) (B). O uso de drogas como a dopamina ou glicocorticoides que reduzem os níveis séricos de TSH ou outras que interferem com a absorção da levotiroxina, além da ingestão incorreta da levotiroxina e a presença de doença não tireoidiana, juntamente explicam por que a avaliação da função tireoidiana no paciente internado muitas vezes não é adequada. Dosagens de T4 livre tornam-se menos confiáveis durante a hospitalização, especialmente em pacientes em estado crítico (20) (D).

Com um nível de corte do TSH acima de 10 mU/L, a probabilidade de detecção da doença aumenta de 2% (pré-teste de prevalência da doença) para 34%. (+ TP = 24,75, IC 95% 9,47-64,67) (21) (B). Se o TSH sérico está dentro do intervalo normal, é muito difícil de sustentar o diagnóstico de hipotireoidismo, a menos que uma causa hipotálamo-pituitária esteja envolvida. No entanto, nesses casos, as manifestações clínicas prevalecerão. Se os níveis de TSH são altos, mas os níveis de T4 livre são normais, a menos que haja uma síndrome de doença não tireoidiana presente, os valores muito provavelmente indicam HS (22) (D).

Como comentado anteriormente, a manutenção dos valores circulantes de T4 dentro do intervalo de referência no HS se deve à elevada sensibilidade das células tirotróficas pituitárias para diminuições séricas muito pequenas de T4. O melhor método para avaliar T4 livre é a ultrafiltração ou diálise de equilíbrio/cromatografia líquida – espectrometria de massa (UF/DE/CL-EM), que exibem uma relação log-linear forte com TSH em comparação com ensaios imunométricos (EI) (23) (B). Entretanto, por razões práticas, a dosagem do T4 livre

Tabela 2. Diagnóstico de hipotireoidismo (H) e hipotireoidismo subclínico (HS) em pacientes ambulatoriais

	Sensibilidade %	Especificidade %	+TP (IC 95%)	Diagnóstico de	
				H	HS
TSH (ICMA)	76,9	96	19,19 (7,30 – 50,44)	2% ↑ 28%	10% ↑ 68%
TSH (IRMA)	89	95	17,80 (7,55 – 41,94)	2% ↑ 27%	10% ↑ 66%
T4 Livre	82	94	13,67 (6,26 – 29,85)	2% ↑ 22%	10% ↑ 60%
TSH + T4 Livre (ICMA)				28% ↑ 84%	68% ↑ 97%
TSH + T4 Livre (IRMA)				27% ↑ 83%	66% ↑ 96%

Adaptado da referência 17 (B). Taxa de probabilidade positiva (+ TP).

se baseia em métodos de imunoenensaio que “estima” seus níveis séricos.

Alguns autores propuseram dividir o HS em uma forma moderada (concentrações séricas de TSH de 4,5-9 mU/L) e uma forma severa (TSH \geq 10 mU/L) em relação às suas respectivas consequências clínicas (24) (D).

Análise do limite superior do intervalo normal de valores de TSH em função da idade e populações específicas

O intervalo normal de valores de TSH em indivíduos livres de doença da tireoide tem sido tradicionalmente aceito como 0,45-4,5 mU/L. Isso corresponde do 2,5^o ao 97,5^o percentil da curva de distribuição de TSH na maioria das populações. Esse intervalo de referência é considerado como “experimental” ou baseado em uma população (22,24) (D,D). Estudos epidemiológicos, como o NHANES III (Estudo Nacional de Saúde e Exame Nutricional III), no qual o intervalo de referência encontrado da concentração de TSH foi de 0,45-4,12 mU/L, com um valor médio do TSH de 1,4 mU/L, são a base para esse conceito (25) (B).

Uma vez que os valores de TSH não têm uma distribuição gaussiana (25) (A), outros pontos de corte de TSH têm sido propostos, com base na noção de que 95% da população normal tem valores de TSH abaixo de 2,5 mU/L (22) (D). No entanto, essa proposta tem sido controversa, exceto para a gravidez (*ver seção de Gravidez*). Outra questão importante a ser considerada é que todos os testes tireoidianos têm uma estreita variabilidade intrapessoal em relação ao intervalo de referência da população (mostrando que os testes de função tireoidiana têm um baixo índice de individualidade). Intervalos de referência populacionais não representam faixas normais em um indivíduo. Antes que o resultado de um exame se apresente fora da variação da referência populacional, é necessário um grau considerável de alteração (26) (B).

Um intervalo de referência “empírico” entre 0,3 e 3,0 mU/L (Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos e Academia Nacional de Bioquímica Clínica) (22,27) (D,D) tem sido proposto como uma alternativa ao valor de referência “experimental” (baseado na população), devido ao grande número de fatores que afetam os limites superiores em todos os estudos populacionais (incluindo variáveis individuais e geográficas).

O limite superior dos valores do TSH pode aumentar com a idade, tal como mostrado no estudo popu-

lacional NHANES III. Na verdade, se o nível superior de TSH permanece em 4,5 mU/L, 74% dos valores de TSH em pacientes idosos com mais de 80 anos sem valores positivos de ATPO seriam considerados estar acima desse nível (28) (A). De acordo com uma reanálise das curvas de distribuição do TSH no NHANES III, em indivíduos negativos para ATPO, os níveis superiores de TSH corresponderiam a 4,2 mU/L entre 50-59 anos, a 4,7 mU/L entre 60-69 anos, a 5,6 mU/L entre 70-79 anos, e a 6,3 mU/L em indivíduos com mais de 80 anos de idade (29) (A).

Em pacientes criticamente enfermos nos quais as flutuações transitórias da TSH são comuns, recomenda-se uma variação mais ampla de referência para TSH, de 0,05 a 10 mU/L, para o diagnóstico de hipotireoidismo (22) (D).

A repetição do TSH é importante para descartar aumentos transitórios de TSH, variabilidade intraindividual ou erros bioquímicos. Entre os valores de 4,5 a 10 mU/L, a possibilidade de mudança do TSH para níveis séricos normais é elevada (30) (B). Tem sido proposto que, 2 a 3 meses após a determinação de inicial do TSH, uma segunda dosagem deve ser realizada para confirmar a insuficiência tireoidiana (22,31) (D,D). As possibilidades de encontrar elevações transitórias do TSH são minimizadas na presença de valores mais elevados de TSH ou em pacientes que são positivos para ATPO ou AATg (32) (A).

Prevalência

Embora a prevalência do H tenha sido relatada como de 1,5%, o HS é quase dez vezes mais frequente. A sua prevalência é diferente de acordo com o estudo (entre 6-20%) dependendo da idade, sexo, raça, iodossuficiência, da população estudada, bem como do nível de corte do TSH empregado para definir HS (25,33-35) (A).

COMO FAZER O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO?

O diagnóstico do hipotireoidismo muitas vezes não é tão evidente. É um distúrbio endócrino que requer um alto índice de suspeita em cenários clínicos diferentes, que vão desde o paciente criticamente doente e letárgico com anasarca, até a mulher dislipidêmica na pós-menopausa que consulta devido à obesidade. Para determinar se o hipotireoidismo está presente, os médicos devem estar alerta para detectar os sinais e sintomas

mais frequentes de hipotireoidismo, como bradicardia, reflexo aquileu lentificado, pele grossa e seca, fraqueza, letargia, fala lenta, edema de pálpebras, sensação de frio, diminuição da sudorese, pele fria, macroglossia, edema facial, cabelo seco e sem brilho, aumento da área cardíaca (ao raio-x), palidez de pele, perturbações da memória, constipação, ganho de peso, perda de cabelo, dispneia, edema periférico, rouquidão, anorexia, nervosismo, menorragia, surdez, palpitações, abafamento de bulhas cardíacas, dor precordial, e baixa acuidade visual, entre muitos outros (36) (C). Com base no valor preditivo desses sinais e sintomas, vários escores clínicos foram desenvolvidos para medir o grau de hipotireoidismo (37, 38) (B,D).

Infelizmente, muitas dessas características clínicas são inespecíficas, especialmente em pacientes idosos (39-41) (D), e não são frequentes no HS. Portanto, alguns fatores de risco, listados na tabela 2, podem levantar a suspeita e indicar uma avaliação para o hipotireoidismo.

Depois que os aspectos clínicos foram considerados, deve-se seguir uma avaliação bioquímica para diagnosticar ou descartar hipotireoidismo. Se H é suspeito, TSH e T4 livre devem ser determinados (22,31) (D).

O passo seguinte após a confirmação do hipotireoidismo é verificar sua etiologia. Nesse processo, a história familiar e pessoal, a presença de bócio e ATPO positivos não ser de ajuda (22,31) (D). Para o HS, as estratégias iniciais incluem várias possibilidades (42) (D): avaliação isolada do TSH, que tem maior sensibilidade do que T4 livre isolado devido à relação log-linear entre eles; TSH + ATPO e TSH + T4 livre. A combinação TSH e T4 livre estimado é o ideal, porque o TSH por si só não pode detectar pacientes com hipotireoidismo central e pode conduzir a erros de diagnóstico quando o estado da tireoide é instável no início do tratamento com LT4. Além disso, essa última abordagem tem a vantagem de permitir a validação clínica da relação de TSH com T4 livre para detectar interferências do método ou discrepâncias clínicas em condições menos comuns. No entanto, tem que ser considerado que T4 livre não resulta de uma mensuração direta do hormônio livre; é uma estimativa dos níveis de T4 livre. Portanto, a avaliação do T4 livre tem suas próprias limitações técnicas, produzindo resultados falsos especialmente quando há alterações nas proteínas ligadoras. No contexto da doença não tireoidiana (NTI, *Non Thyroid Illness*), quando a albumina é anormal e ocorre uma interferência na avaliação do T4 livre, ou quando o paciente recebe drogas que deslocam

T4 da TBG, como fenitoína, carbamazepina, ou furose-mida, devem ser avaliados TSH e T4 total.

Também deve ser considerado que, em certas situações, como no início do hipotireoidismo ou durante o tratamento do hipertireoidismo, podem ocorrer discordâncias entre as concentrações plasmáticas de hormônios tireoidianos e os níveis de TSH.

Se a elevação do TSH for confirmada (mesmo com ou sem os níveis estimados baixos de T4 livre ou T4 total), a mensuração de ATPO é uma ferramenta útil para confirmar que a autoimunidade é a causa do hipotireoidismo.

A combinação inicial TSH + ATPO, por outro lado, tem ganho certa popularidade. Entre as diferentes razões estão o reconhecimento de que a autoimunidade está associada a aumentos precoces de TSH, métodos mais adequados na determinação de autoanticorpos que precedem em anos o desenvolvimento da doença autoimune da tireoide (DAIT), e a limitação na dosagem atual do T4 livre. O conhecimento que o ATPO precede o desenvolvimento do diagnóstico clínico da DAIT em anos faz sugerir que sua presença em indivíduos aparentemente saudáveis não deve ser negligenciada (43) (C).

Finalmente, se o doente pertence ao grupo de risco para a HS (ver seção Triagem adiante), é necessário o TSH inicial. Se este estiver elevado, 2-3 meses mais tarde, TSH + T4 livre serão necessários para confirmar o diagnóstico. Avaliação de ATPO também é necessária para certificar a autoimunidade tireoidiana.

Recomendação 1

Para a população em geral, recomendamos o valor tradicional da variação normal do TSH (0,45-4,5 mU/L). Grau A.

Níveis de corte mais elevados de TSH devem ser considerados para pacientes idosos. Grau A.

Recomendação 2

Os médicos não podem confiar exclusivamente no exame físico para confirmar ou descartar hipotireoidismo. Pacientes com sinais físicos, tais como voz mais grave (TP + = 7,1), voz rouca (TP + = 5,2), olhos inchados (TP + = 4,0), bradicardia (TP + = 3,88), obstipação (TP + = 3,6), sensação de frio (TP + = 3,5), atraso no reflexo aquileu (TP + = 3,4), alteração na memória (TP + = 2,6), pele grossa (TP + = 2,3), face inchada (TP + = 1,15), edema pré-tibial (TP + = 1,13) e lentidão nos movimentos (TP + = 1) são suspeitos de hipotireoidismo e necessitam de um

exame de diagnóstico que inclui avaliação dos hormônios da tireoide. Grau B.

Se o paciente tem achados clínicos e uma probabilidade elevada de hipotiroidismo, são indicados a mensuração de TSH e T4 livre. No entanto, é preciso levar em conta que os achados clínicos do hipotiroidismo são muito inespecíficos. Grau D.

Também se sugere a determinação de ATPO para definir a presença de autoimunidade da tireoide no hipotiroidismo primário. Grau C.

Recomendação 3

No caso da necessidade de se afastar HS porque o paciente pertence a qualquer um dos grupos de risco (descrito na Tabela Triagem Seção 3), sugere-se uma determinação inicial do TSH. Se estiver elevado, deve-se repetir o teste junto com o T4 livre 2-3 meses mais tarde para confirmar o diagnóstico. Também se sugere a determinação de ATPO para definir a presença de autoimunidade tireoidiana. Grau D.

QUEM DEVE SER RASTREADO PARA HIPOTIROIDISMO?

O rastreamento pode ser definido como “a aplicação de um teste para detectar uma potencial doença ou condição de uma pessoa que não apresenta sinais ou sintomas conhecidos de tal condição, no momento em que o teste é feito” (44) (D). Em casos suspeitos, os testes para disfunção tireoidiana são realizados em pacientes que consultam seus médicos por razões não relacionadas.

Até que o benefício do tratamento seja confirmado, a triagem populacional não é aconselhável para a detecção de HS (45) (B).

As recomendações para triagem diferem substancialmente entre as sociedades profissionais e entre painéis de peritos. A busca ativa em grupos de alto risco tem sido defendida, especialmente em mulheres grávidas e em mulheres que pretendem engravidar.

Estratégias de manejo

Diretrizes para a detecção precoce e tratamento (Tabela 3)

Várias diretrizes para a disfunção tireoidiana subclínica foram publicadas e todas elas têm recomendações diferentes de triagem. O Colégio Americano de Medicina (*American College of Physicians*, em 1990 e 1998) recomendava triagem de mulheres com mais de 50 anos de

Tabela 3. Condições clínicas a serem consideradas para avaliação tireoidiana

Mulheres na idade fértil ou mais idosas, especialmente acima de 60 anos
Mulheres grávidas
Tratamento anterior de radiação da tireoide (iodo radioativo ou radiação terapêutica externa)
Cirurgia tireoidiana ou disfunção tireoidiana prévia
<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1
História pessoal de doença autoimune (vitiligo, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide)
Síndrome de Down
Síndrome de Turner
História familiar de doença tireoidiana
Presença de bócio e/ou positividade para ATPO
Sintomas clínicos de hipotiroidismo
Uso de drogas, tais como lítio, amiodarona, interferon alfa, sunitinib e sorafenib
Hiperprolactinemia
Dislipemia
Anemia
Insuficiência cardíaca

idade para doença tireoidiana insuspeita mas sintomática. O objetivo do teste de rotina era encontrar disfunção tireoidiana evidente, mas insuspeita e não HS (46) (D). Da mesma forma, em 1999, a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos (AAEC, *American Association of Clinical Endocrinologists*) recomendava triagem para mulheres assintomáticas com idade superior a 60 (47) (D).

Em 2000, a Associação Americana de Tireoide (*American Thyroid Association*, ATA), por meio de um processo consensual para desenvolver diretrizes, recomendou a triagem para todos os pacientes com mais de 35 anos de idade a cada 5 anos (mais frequentemente se o paciente apresentasse um risco maior) (48) (D). Em 2003, o Instituto de Medicina (*Institute of Medicine*, IOM) e, em 2004, a Força Tarefa de Serviços Preventivos dos Estados Unidos (*US Preventive Services Task Force*, USPSTF) analisaram a questão da triagem para disfunção tireoidiana em pessoas assintomáticas na população em geral ou em determinados grupos de alto risco, respectivamente, e ambos concluíram que não havia evidências suficientes para recomendar triagem periódica de rotina para a disfunção tireoidiana com dosagem do TSH (49) (B). As conclusões foram de que a relação risco-benefício da triagem de adultos assintomáticos para doença tireoidiana não podia ser determinada.

Em 2004, um grupo patrocinado pela AACE (47) (D), ATA (48) (D) e Sociedade de Endocrinologia (ES, *Endocrine Society*) avaliou dados sobre o tratamento da disfunção tireoidiana subclínica (24) (D). O painel usou uma revisão sistemática das evidências para chegar às suas recomendações e encontrou evidências insuficientes para sustentar a triagem populacional e se posicionou contra a triagem populacional para doença tireoidiana, embora tenha defendido de forma contundente a procura de “casos suspeitos” naqueles considerados de alto risco, incluindo mulheres grávidas e mulheres com mais de 60 (34) (A).

Além dos grupos citados de mulheres acima de 60 anos e mulheres grávidas, o grupo de alto risco para detecção de HS também inclui as seguintes situações: indivíduos com tratamento radioativo prévio para a tiroide (iodo radioativo ou radioterapia externa), cirurgia tireoidiana ou disfunção tireoidiana prévia (32) (A), *diabetes mellitus* tipo 1, história pessoal de doença autoimune ou história familiar de doença tireoidiana, presença de bócio, positividade para ATPO, sintomas clínicos de hipotireoidismo, hiperprolactinemia, dislipidemia ou uso de certas drogas como lítio, amiodarona e interferon alfa (24) (D).

Qual é a importância da história familiar de doenças autoimunes

Doenças autoimunes (DAI) podem ser divididas em distúrbios órgãos-específicos e não específicos (ou sistêmicas). DAI e *diabetes mellitus* tipo 1 (DM1) são consideradas doenças órgãos-específicas. Por outro lado, as doenças do tecido conjuntivo, tais como o lúpus eritematoso sistêmico (LES) e a síndrome de Sjögren primária (SSp), são caracterizadas por inflamação sistêmica não específica.

DAIT (doença autoimune da tiroide)

A presença de DAIT em pacientes com doenças autoimunes tem sido bem reconhecida. Além disso, outros autoanticorpos associados com outras doenças autoimunes sistêmicas têm sido detectados em pacientes com DAIT. Na verdade, os anticorpos antinucleares (ANA) são detectados em um terço dos doentes com DAIT, uma prevalência mais elevada em comparação com controles saudáveis (50) (B).

Também têm sido avaliados o perfil dos autoanticorpos na DAIT e a distribuição de autoanticorpos ligados à tiroide em outros distúrbios autoimunes (51) (B). Os autoanticorpos ligados à tiroide estão significativamente elevados em todas as doenças autoimunes estuda-

das (DM1, cirrose biliar primária, hepatite autoimune, LES, SSp e *miastenia gravis*), o que sugere uma relação estreita entre DAIT e outras doenças imunomediadas.

A etiologia da DAIT é multifatorial. A genética desempenha um papel importante no desenvolvimento de DAIT. Muitos pacientes têm familiares também afetados por essa condição. A herança da DAIT é poligênica e apenas alguns dos genes de suscetibilidade foram até agora identificados (52,53) (B,B). Foi realizado um grande estudo de coorte prospectivo em indivíduos com risco de desenvolver DAIT (parentes de pacientes com DAIT, do sexo feminino e saudáveis). Somente parentes de primeiro e segundo grau de pacientes com DAIT documentados foram incluídos. Após um seguimento de cinco anos, dos 803 pacientes atendidos no início do estudo, 29 (3,6%) apresentaram hipotireoidismo, 10 dos quais tiveram a doença manifesta (1,3%). Fatores de risco para hipotireoidismo incluíam idade avançada, e o fator mais forte foi a presença de ATPO. Dos 759 participantes com função tireoidiana normal, em 183 (24%) o ATPO também foi positivo. Nesse grupo, a presença de ATPO foi associada com a idade e gravidez e se correlacionou de forma significativa com os níveis de TSH. Os autores apenas detectaram a idade e ATPO como fatores que aumentaram o risco para hipotireoidismo. Apesar de algumas limitações, esse estudo apoia fortemente a importância dos fatores genéticos no desenvolvimento de doença autoimune da tiroide, tendo em conta a elevada prevalência de tireoidite autoimune em condições basais nesse grupo grande de indivíduos com uma história familiar positiva (54) (A).

Diabetes tipo 1

A combinação de DTAI e diabetes tipo 1 é a mais frequente entre as doenças autoimunes e é incluída como parte da síndrome poliglandular autoimune (55) (B). Perros e cols. (56) (B) reportaram disfunção tireoidiana em até 31,4% de mulheres adultas com diabetes tipo 1. Em crianças com diabetes tipo 1, 20% foram encontradas com ATPO positivos e cerca de 3% a 8% desenvolveram hipotireoidismo (57) (B). Além disso, tireoidite pós-parto é três vezes mais frequente (até 25%) em mulheres com diabetes tipo 1 (58) (A). Em relação à triagem, um estudo retrospectivo (59) (B) em uma grande população de pacientes diabéticos mostrou que a incidência de hipotireoidismo estava associada com concentrações basais de TSH maiores que 2,2 um/L,

de maneira que esse nível de corte de TSH foi proposto para triagem seletiva anual em pacientes diabéticos.

Síndrome de Sjögren primária (SSp)

As primeiras descrições da prevalência de SSp e DAIT no mesmo indivíduo (60-62) (C,B,B) mostraram que as duas condições estavam associadas em cerca de 10%-21% dos casos, levando à conclusão de que a DAIT era relativamente incomum na SSp. Esses resultados são diferentes em relação a outros trabalhos (63,64) (D,B) nos quais a DAIT ocorria em 37%-50% dos pacientes. Entretanto, a ausência de controles é uma limitação para validação de resultados tão significativos.

Finalmente, existem alguns estudos com uma comparação entre caso e controles e um bom seguimento que confirma que doenças tireoidianas são mais comuns em SSp que em controles (65-67) (B,B,C).

Artrite reumatoide (AR) e lúpus eritematoso sistêmico (LES)

Em relação à prevalência de HS e sua correlação com a resistência à insulina e outros fatores cardiovasculares (CV) de risco na AR, Dessein e cols. (68) (B) descreveram 12% dos pacientes com hipotireoidismo clínico que estavam em uso de tiroxina e 11% com HS. Resultados semelhantes foram encontrados por outros autores (69,70) (B,B). Eles mostraram uma prevalência significativamente maior de distúrbios da tireoide em pacientes com LES, quando comparados aos pacientes com AR. Em duas séries, cerca de 20% e 10% de pacientes apresentavam hipotireoidismo no grupo LES e AR, respectivamente. ATPO foi encontrado em 15% dos pacientes com LES e 5% dos pacientes com AR e em 10% dos controles, mas os níveis de ATPO foram mais significativos nos pacientes com LES e AR. Eles finalmente concluíram que as anormalidades tireoidianas foram mais frequentes em pacientes com LES e AR. Por conseguinte, a determinação de testes de função tireoidiana em pacientes com LES e AR como parte dos perfis bioquímicos e imunológicos pode ajudar na detecção precoce de doenças tireoidianas associadas.

Vitiligo

Distúrbios funcionais da tireoide e DAIT têm sido relatados em associação com vitiligo. ATPO foi detectado em 18,1% dos pacientes com vitiligo, comparado com 7,3% no grupo controle. Quando da análise de subgrupos, a diferença na frequência de ATPO permaneceu signifi-

cativa apenas no sexo feminino e em pacientes na faixa etária de 18-25 anos. Um acompanhamento periódico dos pacientes com vitiligo para a detecção de doenças tireoidianas é enfatizado, especialmente em mulheres jovens com níveis aumentados de ATPO (71) (C).

Hegedus e cols. encontraram hipotireoidismo em 6% e presença de anticorpos em 25,8% dos pacientes com vitiligo (72) (B). Mais recentemente, uma prevalência de 40% de doença tireoidiana foi descrita em pacientes com vitiligo. O risco é exacerbado em pacientes com autoimunidade tireoidiana, enfatizando a necessidade de exames regulares em pacientes com vitiligo para DAIT (73) (B).

Qual é a importância das doenças genéticas, como a síndrome de Down e síndrome de Turner?

Síndrome de Down (SD)

É reconhecido que a disfunção tireoidiana ocorre mais frequentemente em SD que na população em geral. A prevalência de hipotireoidismo em SD irá variar não só em função da idade da população avaliada, mas também com o tipo e grau de disfunção tireoidiana em questão.

Um estudo da comunidade de pacientes com SD entre 5-21 anos encontrou concentrações elevadas de TSH em 7% dos participantes (74) (B). Resultados semelhantes foram relatados em um estudo de 160 adultos com SD com prevalências de hipotireoidismo descompensado e compensado de 8,1% e 11,9%, respectivamente (75) (B).

Mais recentemente, um total de 50 pacientes com SD foi recrutado e comparado com um grupo controle de 212 adultos saudáveis. HS e alterações do TSH foram mais frequentes no grupo SD ($p = 0,008$). ATPO foram positivos em 26%. A prevalência de disfunção tireoidiana foi de 18% em pacientes com SD. Testes de função tireoidiana devem ser realizados periodicamente e o tratamento deve ser considerado para evitar maior alteração neurocognitiva (76) (B).

O diagnóstico clínico é difícil na SD. As características do hipotireoidismo podem ser mascaradas pela aparência fenotípica e sintomas tais como ganho de peso e baixa velocidade de crescimento, e a dificuldade de acesso aos pacientes pode ser atribuída à própria síndrome. Dadas essas dificuldades e o aumento da prevalência de hipotireoidismo na SD, tem sido recomendado seu rastreamento regular (75,77) (B,B).

Com relação à evolução da função tireoidiana em adultos com SD, são limitados os dados disponíveis de

acompanhamento a longo prazo. Um estudo investigou os testes anuais de função tiroideana em 200 adultos com SD durante um período de 15 anos e mostrou que a incidência em 15 anos para hipotireoidismo clínico permanece baixa. Os autores recomendaram que o rastreamento de rotina para adultos com SD que são eutireoidianos pode ser reduzido para cada 5 anos, em vez de a cada 1-2 anos, como previamente recomendado (75) (**B**).

Síndrome de Turner (ST)

Indivíduos com ST são propensos a desenvolver doenças autoimunes, como a doença celíaca (DC), DAIT e DM1. A prevalência de hipotireoidismo descrito em meninas com ST varia de 0% a 40%. Alguns autores relataram a prevalência de hipotireoidismo em 24% e de anticorpos positivos em 42% num grupo de pacientes com um tempo médio de observação de $8,4 \pm 4,4$ anos (78) (**B**). Resultados semelhantes foram encontrados por Fukuda e cols. (79) (**B**), que descreveram que mais da metade das mulheres japonesas com ST na idade adulta tinha autoanticorpos tiroideanos. Em mulheres com ST, o monitoramento dos hormônios tiroideanos é importante para detectar o hipotireoidismo mais cedo e iniciar a terapia de reposição adequada.

Em 2009, Mortensen e cols. (80) (**A**) avaliaram a ST de várias formas cariotípicas para vários autoanticorpos e doenças correspondentes em um estudo prospectivo de corte transversal da população dinamarquesa. ATPO estava presente em 45% dos pacientes, dos quais 33% possuíam hipotireoidismo. Meninas e mulheres com ST tinham uma predisposição alta para hipotireoidismo e doença celíaca.

Da mesma forma, um estudo brasileiro (81) (**B**) avaliou 71 meninas com ST, a fim de determinar a prevalência de DAIT entre elas e buscar uma associação com a idade e cariótipo. Eles verificaram que 15,5%, 23,9% e 33,8% apresentavam hipotireoidismo, anticorpos antitiroideanos positivos e bócio, respectivamente. Não houve diferenças significativas na função tiroideana entre os pacientes com cariótipo 45X, mosaicos, e rearranjos estruturais. Metade das pacientes apresentou uma ou mais anormalidades, o que demonstra a importância de uma avaliação cuidadosa da função tiroideana em todas as meninas com ST.

Apesar de uma prevalência elevada de DAIT descrita na ST, a extensão dessa associação é controversa no que diz respeito à prevalência de autoanticorpos tiroideanos e do impacto clínico da disfunção tiroideana. Em uma revisão de 75 pacientes com ST não selecio-

nados (faixa etária 3-30 anos) para doenças da tireoide e autoanticorpos tiroideanos, 10 de 75 (13,3%) pacientes com ST tinham DAIT. A prevalência de DAIT aumentou significativamente da primeira (15%) para a terceira (30%) década da vida. DAIT clínica foi diagnosticada em 46% dos pacientes com ST com ATPO e/ou AATg. Os autores concluíram que pacientes com ST estão sob maior risco médio de desenvolver DAIT não só na adolescência e na idade adulta, mas também na infância. Hipotireoidismo, principalmente subclínico, é a disfunção tiroideana mais frequente (82) (**B**).

Outras situações nas quais a triagem deve ser considerada

Anemia

Embora a deficiência de hormônios tiroideanos possa levar à anemia, por outro lado, pacientes com certos tipos de anemia podem ser mais suscetíveis ao hipotireoidismo e se beneficiar de triagem para disfunção tiroideana. A β -talassemia maior pode se acompanhar de hipotireoidismo, devido à terapia transfusional regular que leva à sobrecarga de ferro na glândula tireoide. Um estudo realizado em uma coorte pediátrica de 50 pacientes com β -talassemia maior mostrou que a prevalência de hipotireoidismo foi de 8,4% no início e aumentou para 13,9% após 12 anos de acompanhamento. Em 25% dos pacientes, o grau de disfunção tiroideana piorou com graus diferentes de severidade. Cinco dos 17 pacientes (28%) com a função da tireoide normal no início foram classificados como tendo hipotireoidismo subclínico ao final do estudo (83) (**B**).

A anemia perniciosa, provavelmente devido à sua origem autoimune comum, é outro tipo de anemia relacionada ao hipotireoidismo primário que deve ser considerada no rastreamento da função tiroideana (84) (**B**).

Outra situação que pode ser considerada para rastreamento são pacientes idosos com anemia. Em um estudo de 316 pacientes com idade entre 65 anos ou mais, o hipotireoidismo foi encontrado em uma incidência significativamente maior em pessoas com anemia, em comparação com aqueles sem anemia (20 vs. 9,9%, $p = 0,01$) (85) (**B**).

Hiperprolactinemia

A associação entre hiperprolactinemia e hipotireoidismo é bem conhecida. Em um estudo prospectivo brasileiro de 1.234 pacientes com diversas etiologias de hiperpro-

lactinemia, 6,3% apresentavam hipotireoidismo primário (86) (B).

Lítio

O lítio é frequentemente utilizado no tratamento de perturbações afetivas, principalmente no transtorno bipolar. Essa droga pode prejudicar o metabolismo dos hormônios tireoidianos por diferentes mecanismos. O hipotireoidismo subclínico e clínico devido ao lítio é geralmente associado com circulação de ATPO mas pode ocorrer na sua ausência (87) (D).

Bocchetta e cols. estudaram um total de 116 pacientes em tratamento com lítio e os acompanharam por 2 anos para determinar o curso e a relevância clínica das alterações da tireoide. Eles descobriram que o risco de desenvolver hipotireoidismo foi maior em mulheres, especialmente na presença de ATPO (88) (B).

Em um estudo que incluiu 164 pacientes idosos com transtorno afetivo, a prevalência de hipotireoidismo (subclínico e clínico) foi de 35,4% entre os pacientes em uso de lítio, as mulheres com uma prevalência alta de 41,3% e os homens, de 12,6%. Nos pacientes que não estavam em uso de lítio, a prevalência, no entanto, foi de 7,1%, semelhante ao da população em geral. (89) (B).

Interferon- α

Os pacientes tratados com interferon- α (IFN α) para hepatite C correm risco de hipotireoidismo. Em um estudo prospectivo, em que tipos distintos de IFN α foram administrados por 48 semanas, 16,7% dos pacientes previamente eutireoidianos desenvolveram valores anormais de TSH durante a terapia, incluindo 24 com TSH abaixo de 0,1 mUL, 69 com TSH acima de 5,5 mU/L, e 76 com tireoidite bifásica (90) (B).

Inibidores de tirosina-quinase

Um aumento da incidência de hipotireoidismo (20%-40%) durante o tratamento com sunitinib e sorafenib no carcinoma metastático de células renais foi relatado previamente (91) (B).

Amiodarona

A amiodarona pode induzir o hipotireoidismo com frequência variável de acordo com a distribuição geográfica. A prevalência de hipotireoidismo induzido por amiodarona em áreas suficientes de iodo foi avaliada entre 13% (92) (D) e 40% (93) (A). No entanto, em áreas

de baixa ingestão de iodo, foi encontrada uma taxa de incidência de hipotireoidismo de apenas 6% (94) (B). Os mecanismos que poderiam desempenhar um papel no desenvolvimento de hipotireoidismo induzido pela amiodarona são um efeito Wolff-Chaikoff persistente (efeito autorregulador que bloqueia a síntese e liberação de hormônios pela glândula tireoide), a preexistência de autoanticorpos tireoidianos, níveis basais mais elevados de TSH, uma história familiar positiva de doença tireoidiana e residência em áreas iodossuficientes. Pacientes com alto risco para o hipotireoidismo induzido pela amiodarona (tais como mulheres com anticorpos antitireoidianos preexistentes) devem ser acompanhados de perto. Embora a disfunção da tireoide possa se desenvolver a qualquer momento, em pacientes predispostos, geralmente é um fenômeno precoce (92) (D).

Devem ser feitos testes basais de função tireoidiana a fim de excluir disfunção subjacente da glândula que pode predispor o paciente a hiper ou hipotireoidismo após a terapia com amiodarona ter sido iniciada. Os níveis séricos dos hormônios tireoidianos e TSH devem ser avaliados a cada 3 meses após o início da medicação. Os valores obtidos nessa fase (níveis normais de TSH, níveis de tiroxina normais ou ligeiramente aumentados e níveis normais baixos de triiodotironina) podem ser considerados valores de referência para comparações posteriores. Após os primeiros 3 meses, a monitorização periódica dos níveis séricos de TSH pode ser suficiente para o rastreamento (95) (B).

A fim de determinar a frequência de distúrbios subclínicos da tireoide, Pazin-Filho e cols. (93) (A) avaliaram 121 pacientes sob tratamento a longo prazo com amiodarona. Os pacientes foram acompanhados por um período médio de 3,2 anos. Disfunção da tireoide foi detectada em 59 (48,7%) dos 121 pacientes, hipotireoidismo induzida por amiodarona em 50 (41,3%) e hipertireoidismo em 9 (7,5%). A taxa de incidência de doença tireoidiana induzida por amiodarona foi de 39,3 (IC 95% 9,2-61,9) casos por 1.000 pacientes/ano durante os primeiros 6 meses de seguimento. Esses dados corroboram a necessidade de triagem em intervalos de 6 meses.

Dislipidemia

O hipotireoidismo é uma causa reconhecida de dislipidemia secundária e se recomenda que qualquer indivíduo que se apresente com colesterol LDL elevado (> 160 mg/dL) seja rastreado para hipotireoidismo (96) (D). Um

estudo prospectivo recente no Japão mostrou que a prevalência de hipotireoidismo foi de 4,3% em pacientes com hipercolesterolemia (1,4% com hipotireoidismo primário, 2,3% com hipotireoidismo subclínico, e 0,4% com hipotireoidismo central) (97) (B). Os valores são relativamente semelhantes aos da população em geral, no entanto, a detecção precoce do hipotireoidismo e seu tratamento com levotiroxina podem evitar a utilização desnecessária de antilipêmicos ao longo da vida nesses pacientes.

Depressão

Com relação à depressão, embora ela tenha sido relacionada ao hipotireoidismo, vários estudos não conseguiram encontrar uma associação consistente entre essas duas entidades (98-100) (A). Por outro lado, em indivíduos positivos para ATPO, a depressão foi encontrada com mais frequência. Prevalência de depressão ao longo da vida foi maior em indivíduos com ATPO positivo (24,2%) em comparação com aqueles sem ATPO (16,7%), com um risco relativo de 1,4 (IC 95% 1,0-2,1, $p = 0,04$ após ajuste para fatores de confusão) (101) (B). Por conseguinte, a necessidade de descartar hipotireoidismo em um doente com depressão é ainda uma questão não resolvida.

Insuficiência cardíaca

Hipotireoidismo tem efeitos prejudiciais sobre o sistema cardiovascular (102) (D). Assim, em pacientes com insuficiência cardíaca, é importante seu diagnóstico e eventual tratamento. Com relação ao HS, também tem sido reconhecido como um importante fator de risco para a IC em adultos mais idosos. Uma metanálise de seis estudos prospectivos com um total de 2.068 pacientes com HS, especificamente com TSH > 10 mU/L, mostrou que os pacientes apresentaram maior risco de insuficiência cardíaca (103) (A). Portanto, pacientes com insuficiência cardíaca são também candidatos para o rastreamento do hipotireoidismo (104) (D).

Recomendação 4

A pesquisa para hipotireoidismo deve ser realizada em mulheres em idade fértil ou mais idosas, especialmente acima de 60 anos. Grau A.

Outros grupos populacionais de risco incluem pessoas com tratamento anterior com radiação da glândula tireoidiana (iodo radioativo ou radiação terapêutica externa), cirurgia anterior da tireoide, disfunção anterior da tireoide, positividade para ATPO, uso de certos medi-

camentos, como amiodarona (Grau A) ou lítio, DM1, síndrome de Sjögren, lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, vitiligo, síndrome de Down, síndrome de Turner, insuficiência cardíaca, dislipidemia, hiperprolactinemia e anemia. Grau B.

A pesquisa de hipotireoidismo deve ser realizada na presença de bócio e características clínicas do hipotireoidismo. Grau D.

A pesquisa de hipotireoidismo deve ser realizada em pacientes com história familiar de DAIT, considerando a alta prevalência dessa associação. Grau A.

COMO DEVE SER FEITA A DESCOBERTA DE “CASOS SUSPEITOS”?

Como a maioria dos casos de hipotireoidismo e hipertireoidismo encontrado na prática da medicina geral é causada por doença primária da glândula tireoide, o TSH é ideal para os testes bioquímicos.

Portanto, na busca do hipotireoidismo, o TSH deve ser o teste de primeira linha em pacientes com condição tireoidiana estável e eixos de hipotálamo-hipófise intactos e mais sensíveis do que o T4 livre estimado. Sugere-se uma mensuração inicial isolada de TSH em doentes ambulatoriais, seguida da dosagem de T4 livre para distinguir entre hipotireoidismo clínico e SH somente se o TSH é anormal ou quando se suspeita de anormalidades de sua secreção (22) (D).

O intervalo de tempo adequado para o reteste de indivíduos com disfunção tireoidiana subclínica é desconhecido. Uma recente diretriz britânica sugeriu a seguinte estratégia típica de vigilância ativa: se é realizada a triagem e se encontra uma concentração elevada de TSH sérico com T4 livre normal, deve-se repetir a medição 3-6 meses mais tarde após a exclusão de doença não tireoidiana e interferência de drogas (31) (D), enquanto outros autores são da opinião de que um TSH elevado deve ser confirmado com uma segunda medição realizada com 3 semanas de intervalo, uma vez que valores de referência dos laboratórios estabelecidos a partir de populações ou adotados a partir de diretrizes tendem a ser mais amplos do que um intervalo individual que varia apenas para $\pm 0,5$ mU/L ao longo do tempo, de modo que uma mudança entre as medições de 0,75 mU/L seria considerada significativa (26) (B).

Outras diretrizes baseadas na determinação de precisão para a sensibilidade funcional do TSH sugerem que 6-8 semanas provavelmente seria um tempo razoável entre as medidas (22) (D).

Deve-se chamar a atenção que a função tiroídiana deverá ser avaliada com base na dosagem de TSH e T4 total (e não T4 livre estimado) no contexto de pacientes hospitalizados com doença não tiroídiana grave (NTI), quando a albumina é anormal e afeta o imunoensaio baseado em análogos de T4 livre, ou quando o paciente recebe medicamentos que deslocam o T4 da TBG, tais como fenitoína, carbamazepina ou furosemida. Como mencionado anteriormente, uma variação mais ampla de referência do TSH, entre 0,05 e 10 mU/L, é usada para triagem de hipotireoidismo (22) (D).

Se o hipotireoidismo for confirmado, a medição do ATPO deve ser utilizada para determinar a etiologia. Se foi detectado HS e se decide pela observação, o TSH deve ser repetido anualmente nos pacientes com ATPO positivos. Com ATPO negativo, deve-se repetir as mensurações do TSH a cada 3 anos (31) (D). Não há consenso sobre determinar inicialmente ATPO em conjunto com TSH para o rastreamento, exceto em algumas situações específicas, tais como a gravidez (22) (D).

Recomendação 5

Na suspeita de um caso de hipotireoidismo deve ser dosado TSH. Se anormal e confirmado após 2-3 meses, deve ser dosado T4 livre. Grau D.

Se autoimunidade é suspeitada como causa do hipotireoidismo, ATPO também deve ser determinado. Grau B.

Embora não se recomende de rotina a avaliação da função tiroídiana em pacientes hospitalizados, se existe necessidade de excluir o hipotireoidismo, devem ser dosados inicialmente de forma combinada TSH + T4 Total + ATPO, a fim de fazer um diagnóstico diferencial com alterações tiroídianas em doença não tiroídiana. Grau D.

Qual é a proporção de autoanticorpos tiroídianos positivos na população em geral e o que isso significa?

As estimativas da prevalência do ATPO na população em geral dependem da sensibilidade e especificidade do método empregado. A sensibilidade de métodos de AATg pode ser melhorada utilizando o limite de detecção (sensibilidade analítica) em vez de pontos de corte recomendado pelo fabricante (105) (D). É necessário avaliar se este ocorre ou não com o ATPO, sem perda da especificidade.

Uma série de estudos demonstraram uma alta prevalência de anticorpos ATPO em indivíduos eutiroídianos normais. O estudo NHANES III de ± 17.000

indivíduos sem doença tiroídiana aparente mostrou que ATPO foi detectado em 12,6% dos indivíduos, utilizando um método de imunoensaio competitivo. Além disso, o hipotireoidismo foi fortemente associado com a presença de ATPO (e não AATg isoladamente) (25) (B), com uma preponderância clara do sexo feminino (2:1) e com o envelhecimento.

Em estudos recentes, uma prevalência semelhante de positividade, de 12,4% a 14% (35,43,106) (B,C,B), tem sido relatada. Resultados de estudos longitudinais, como os 20 anos de acompanhamento do estudo Whickham, sugerem que mesmo níveis baixos de ATPO podem refletir disfunção oculta da tiroide e são um fator de risco para o desenvolvimento de disfunção tiroídiana clínica ao longo de um período de anos ou décadas (107) (B).

Embora a presença de ATPO geralmente precede o desenvolvimento de disfunção tiroídiana, estudos recentes sugerem que um padrão ultrassonográfico hipoeicoico pode preceder uma anormalidade bioquímica de ATPO (108,109) (A,B). A ausência paradoxal de ATPO em alguns pacientes com alterações inequívocas de TSH provavelmente reflete a sensibilidade abaixo do ideal clínica e metodológica e/ou especificidade dos testes ATPO atuais (25,109) (B,B).

Existem dois métodos de imunoensaio para ATPO e AATg. Ensaio de classe 1 são caracterizados por um baixo limite de detecção e relatam anticorpos indetectáveis em indivíduos normais, sugerindo que qualquer anticorpo detectado é patológico. Em contraste, os ensaios da classe 2 são caracterizados por limites maiores de detecção e relatam uma “faixa normal”, consistente com a hipótese de que os anticorpos “naturais” podem circular em indivíduos normais. Esses valores “normais” podem representar um “ruído” não específico no ensaio ou pode ter um significado clínico (110) (B).

Em geral, embora o significado de autoanticorpos positivos nos indivíduos saudáveis permaneça incerto, sua presença em indivíduos aparentemente saudáveis não deve ser desprezada, uma vez que podem servir como uma ferramenta útil para o futuro rastreamento do fenótipo DAIT (43) (C).

Quando devem ser medidos os autoanticorpos tiroídianos?

Os ATPO são a marca registrada da DAIT e estão presentes em quase todos os pacientes com tireoidite de Hashimoto, com sensibilidade e especificidade de

91,9% e 92,7%, respectivamente (+ TP = 13,0, IC 95% 6,35-26,61). A probabilidade de detecção da doença aumenta de 2% (a prevalência da doença pré-teste) a 21% (111) (B), em dois terços dos doentes com tireoidite pós-parto, com uma sensibilidade e especificidade de 86% e 94%, respectivamente (+ TP = 14,3, 95% CI 6,57-31,26), com aumentos de 22% (a prevalência da doença pré-teste) a 80% (112,113) (A), e também em 75% dos pacientes com doença de Graves com sensibilidade e especificidade de 87% e 94%, respectivamente (+ LR = 14,5; 6,65-31,6 IC 95%) (114) (B). Os anticorpos são produzidos principalmente por uma infiltração linfocítica na glândula tiroide e apenas uma pequena parte pelos nodos linfáticos regionais ou na medula óssea (115) (D).

De fato, os níveis de ATPO refletem a gravidade da infiltração linfocítica, independente da presença ou ausência do hipotireoidismo. Vários grupos demonstraram uma correlação significativa entre o grau de infiltração linfocítica e o título de anticorpos microssomais. Além disso, existe uma associação entre os títulos de ATPO e níveis de TSH nos indivíduos eutiroídianos (54) (A). Portanto, o ensaio de ATPO foi demonstrado ser um marcador sensível e específico para a doença autoimune da tiroide, claramente com maior precisão do que AATg.

Os ATPO podem prever o desenvolvimento de hipotireoidismo em pacientes com HS. Autoanticorpos tiroídianos devem ser medidos para o diagnóstico de DAIT e devem ser considerados como fator de risco para o desenvolvimento de disfunção tiroídiana em indivíduos com outras doenças autoimunes e em pacientes em uso de interferon, interleucina-2, lítio ou amiodarona (22) (D).

Embora as mudanças nas concentrações de autoanticorpos frequentemente refletem uma mudança na atividade da doença, medidas de autoanticorpos tiroídianos em série não são recomendadas para o monitoramento do tratamento de DAIT. Como descrito anteriormente, a prevalência de ATPO está aumentada em pacientes com doenças autoimunes não tiroídianas. O envelhecimento também está associado com um aumento da prevalência de ATPO tanto no HS como no hipotireoidismo clínico (25) (B).

Recomendação 6

Para o diagnóstico de DAIT, recomendamos medir ATPO. Se positivo, este não precisa ser repetido. Grau B.

Nos grupos de risco para DAIT, é recomendada a determinação de ATPO. Grau B.

QUANDO DEVE SER REALIZADA A ULTRASSONOGRAFIA DA TIROIDE?

A ultrassonografia (US) da tiroide pode mostrar diminuição da ecogenicidade no hipotireoidismo clínico e no hipotireoidismo subclínico (108) (A). Na tireoidite autoimune, a glândula está tipicamente aumentada, o parênquima é heterogêneo, difusamente hipocogênico e, muitas vezes, hipervascular (118) (B). A utilidade do exame US foi investigada como estratégia de tratamento em pacientes com hipotireoidismo.

Em uma investigação transversal de 4.649 indivíduos adultos selecionados aleatoriamente, lesões hipocóicas e padrão irregular na US da tiroide foram significativamente associados com níveis maiores de TSH, mesmo em indivíduos sem doença tiroídiana evidente, sugerindo uma possível utilização da US da tiroide na detecção precoce e disfunção tiroídiana subclínica (108) (A). No mesmo estudo, o *odds ratio* para ser ATPO positivo em pacientes com redução leve e acentuada da ecogenicidade foram de 5,0 (IC 95% 3,6-7,1) e 33,7 (IC 95% 5,5-97,9), respectivamente. Da mesma forma, em outro grande estudo multicêntrico (109) (B), incluindo 3.077 pacientes, o valor preditivo positivo da redução da ecogenicidade da tiroide como um indicador de tireoidite autoimune foi de 88,3%, e o valor preditivo negativo desse achado foi de 93%. Em 451 pacientes ambulatoriais com a função tiroídiana desconhecida, o valor preditivo negativo para US normal para detecção de eutireoidismo em indivíduos ATPO negativos foi de 91%, e o valor preditivo positivo de hipocogenicidade da tiroide para detecção de tireoidite autoimune foi de 85% e 87% com sintomas clássicos ou qualquer grau de hipotireoidismo, respectivamente (119) (B).

A US da tiroide também foi utilizada para identificar pacientes com hipotireoidismo subclínico que são propensos a desenvolver hipotireoidismo. Em um estudo prospectivo realizado em 1.184 pacientes ambulatoriais consecutivos (120) (A), a função tiroídiana era normal em todos os pacientes com ecogenicidade tiroídiana normal, enquanto o hipotireoidismo foi encontrado em 63,6% com hipocogenicidade. Neste estudo, nenhum dos pacientes com tireoidite autoimune e ecogenicidade tiroídiana normal evoluiu para hipotireoidismo durante um período de acompanhamento de 18 meses. Mais recentemente, em um estudo prospectivo menor da

América Latina com 117 mulheres com hipotireoidismo subclínico, acompanhadas por um período de 3 anos, a necessidade de L-T4 foi maior no grupo com características ultrassonográficas de tireoidite autoimune (121) (A). A necessidade de L-T4 foi semelhante entre os pacientes ATPO-positivos e ATPO-negativos, enquanto eles demonstrassem hipocogenicidade ao US.

Em conjunto, esses resultados sugerem que o padrão de hipocogenicidade da tiroide é indicativo de tireoidite autoimune e pode ser útil para identificar a etiologia do hipotireoidismo em pacientes com autoanticorpos tireoidianos negativos. Além disso, a US da tiroide também pode ser útil na identificação de pacientes com hipotireoidismo subclínico com um risco mais elevado de desenvolver hipotireoidismo.

Um padrão micronodular no US da tiroide também é altamente diagnóstico da tireoidite de Hashimoto (118) (B). Nódulos benignos e malignos podem coexistir, mas ainda se tem incerteza se a US tireoidiana deve ser realizada em todos os pacientes com hipotireoidismo, apesar de suas características na palpação tireoidiana, porque não há nenhuma evidência de relação custo-benefício a favor ou contra.

Recomendação 7

Ultrassonografia de rotina da tiroide não é recomendada em pacientes com hipotireoidismo clínico ou subclínico. No entanto, deve ser considerada para pacientes sem anticorpos da tiroide para identificar pacientes com tireoidite autoimune. Grau A.

Ultrassonografia da tiroide também pode ser considerada para os pacientes com hipotireoidismo subclínico para ajudar na avaliação do risco de progressão para hipotireoidismo. Grau A.

O painel também recomenda que a ultrassonografia da tiroide deva ser realizada em pacientes com hipotireoidismo e palpação anormal da tiroide. Grau D.

QUAIS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO DEVEM SER CONSIDERADOS PARA USO DE HORMÔNIOS TIREOIDIANOS?

Apesar da prevalência elevada de HS na população em geral, o tratamento permanece controverso na prática clínica, já que não existem adequados ensaios clínicos randomizados (ECR) para detectar o benefício da terapia de reposição com levotiroxina. Assim, a escolha entre tratar e não tratar pacientes com HS vai depender

principalmente do melhor julgamento clínico. Os médicos devem ter em mente os riscos potenciais para a saúde do indivíduo representados por não tratar o HS persistente. A probabilidade de progressão para hipotireoidismo clínico e o significado do HS, incluindo o impacto na qualidade de vida, a função cognitiva, o risco cardiovascular e a expectativa de vida, devem ser cuidadosamente considerados.

Qual é a probabilidade de progressão para o hipotireoidismo?

O risco de progressão do HS para hipotireoidismo é um parâmetro importante a ser considerado antes de decidir tratar um paciente com HS. Os pacientes com maior risco de progressão para hipotireoidismo (por exemplo, pacientes tratados com iodo radioativo ou cirurgia prévia da tiroide) seriam os candidatos naturais para o tratamento precoce para a prevenção da piora da qualidade de vida. Depois de 9,2 anos, 28% dos pacientes desenvolveram hipotireoidismo, com uma taxa de progressão anual de HS para HC de 11,4% (32) (A). No entanto, antes de considerar o tratamento, os médicos devem verificar se o HS é persistente, uma vez que mais de 50% dos pacientes com os níveis de TSH elevados podem apresentar TSH normalizado na segunda determinação. O tempo médio (DP) entre as medidas repetidas de TSH foi $18,93 \pm 13,11$ meses. A taxa de progressão do HS para H em 5 anos de seguimento em pacientes atendidos na atenção primária foi de apenas 2,9% (122) (A).

Autoimunidade tireoidiana e níveis de TSH parecem influenciar a história natural do HS. Em 20 anos de acompanhamento do estudo Whickham, a taxa de progressão anual do HS para hipotireoidismo foi de 2,6%, com níveis séricos elevados de TSH (> 6 mU/L) e 4,3% com TSH elevado e autoanticorpos tireoidianos positivos (107) (B). Em uma análise longitudinal de 13 anos no Estudo Busselton Health, o sexo feminino e limite do corte do TSH de 2,5 mU/L, combinado com autoanticorpos tireoidianos positivos, foram os mais fortes preditores de risco a longo prazo do desenvolvimento de hipotireoidismo. Em mulheres com autoanticorpos tireoidianos positivos (ATPO ou AATg), a prevalência do hipotireoidismo no seguimento foi de 12,0% (IC 95% 3,0-21,0%), quando o TSH basal era de 2,5 mU/l ou menos, 55,2% (IC 95% 37,1-73,3%) para TSH entre 2,5 e 4,0 MU/litro, e 85,7% (IC 95% 74,1-97,3%) para TSH acima de 4,0 mU/litro (123) (A) (Tabela 4).

Tabela 4. Sensibilidade, especificidade e valor preditivo positivo (VPP) do TSH basal > 2,5 ou > 4,0 mU/L para a presença de hipotireoidismo clínico (HC) e hipotireoidismo (H) no seguimento (13 anos)

	TSH > 2,5 mU/L				TSH > 4,0 mU/L			
	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP	+LR (95% IC)	Sensibilidade %	Especificidade %	VPP	+LR (95% IC)
HC	79	88	19	6,58 (3,84-11,30)	64	94	31	10,67 (4,84-23,49)
H	73	91	47	8,11 (4,30-15,30)	45	99	84	45,00 (6,32-320,17)

(Modificado da referência 123 (A), em que H corresponde a TSH maior que 4 mU/L ou em tratamento com L-T4 e OH é definido pelo TSH superior a 10 mU/L ou em tratamento com LT4.)

Em estudos prospectivos menores, a progressão para hipotireoidismo clínico também foi relacionada com os níveis iniciais de TSH e autoimunidade da tireoide. Em um estudo prospectivo de pacientes com HS, que foram acompanhados durante um período médio de 9,2 anos, a incidência anual de hipotireoidismo clínico variou de acordo com a estratificação do TSH, de 3,3%, com TSH 6-12 mU/L para 11,4%, com TSH > 12 mU/L.

A incidência cumulativa de hipotireoidismo clínico aumentou com os níveis mais elevados de TSH (0% com TSH 4,0-6,0 mU/L e 55,3% com TSH > 6 mU/L), e com anticorpos microssomais positivos (58,5% vs. 23,2%, $p = 0,03$) (32) (A). Da mesma forma, em outro estudo prospectivo, com pacientes acompanhados por um período médio de 31,7 meses, a concentração de TSH foi o único preditor significativo de progressão para hipotireoidismo clínico (124) (A). A taxa de incidência de hipotireoidismo clínico foi de 9,91% no total da amostra, e de 1,76%, 19,7% e 73,5% para os pacientes com os níveis de TSH de 5,0-9,9 mU/L, 10,0-14,9 mU/L, e 15,0-19,9 mU/L, respectivamente.

Na América Latina, um estudo incluindo mulheres < 60 anos de idade, com elevação discreta dos níveis séricos de TSH (5-10 mU/L), mostrou que a maioria dos pacientes não progrediu para hipotireoidismo em um período de seguimento de 3 anos, no entanto, na presença de um padrão US hipocogênico e ATPO, o risco de progressão para doença explícita aumentou (121) (A). O papel de US da tireoide sobre a progressão da HS também foi investigado em um estudo anterior e maior, em que nenhum dos pacientes com tireoidite autoimune e ecogenicidade tireoidiana normal desenvolveu hipotireoidismo durante um período de acompanhamento de 18 meses (120) (A).

Em dois estudos numa população de idosos realizados no Reino Unido (125) (A) e nos Estados Unidos (126) (B), a persistência no HS (77% e 56%, respectivamente) foi associada com TSH mais elevado e com ATPO positivos. No estudo americano, os níveis de TSH ≥ 10 mU/L foram independentemente associados com a progressão para hipotireoidismo clínico.

Recomendação 8

A progressão para hipotireoidismo franco em pacientes com HS depende da presença de anticorpos e dos níveis basais de TSH. A medição de ATPO e o uso da US de tireoide em pacientes com HS podem ajudar a prever um maior risco de progressão para hipotireoidismo clínico. Grau A.

O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO ESTÁ ASSOCIADO COM SINTOMAS CLÍNICOS, DEPRESSÃO E DISFUNÇÃO COGNITIVA?

Os efeitos do hipotireoidismo clínico e do seu tratamento sobre a qualidade de vida e da função cognitiva são bem conhecidos, mas permanece a dúvida se o mesmo também se aplica ao HS.

Alguns estudos populacionais investigaram o efeito do HS sobre a qualidade de vida, sinais e sintomas, e função cognitiva. No estudo Colorado (34) (B), pacientes com hipotireoidismo e HS relataram significativamente mais sintomas que os indivíduos eutiroidianos ($P < 0,001$). No entanto, os dados de um estudo transversal de uma comunidade na Austrália indicam que a doença subclínica da tireoide em mulheres (18-75 anos) não foi associada com uma diminuição do bem-estar ou na qualidade de vida (127) (A). Além disso, outros estudos transversais grandes também não conseguiram encontrar efeitos significativos sobre cognição, depressão e ansiedade no HS (38,99,128, 129) (D,A,A,B). Para demonstrar a controvérsia em relação a esse tema, dois estudos realizados do Brasil explorando a função neuropsicológica por técnicas diferentes chegaram a conclusões opostas (130,131) (B,B).

Alguns estudos randomizados controlados com tamanhos limitados de amostras apresentaram resultados controversos sobre os benefícios da terapia com levotiroxina sobre os sintomas, qualidade de vida, cognição e depressão. Em um estudo cruzado randomizado e controlado em 100 pacientes com HS, o uso da levotiroxina foi correlacionado com uma melhora significativa nos sintomas de cansaço (132) (A). Por outro lado, em um ensaio clínico randomizado (ECR) usando testes

altamente sensíveis, não se encontrou qualquer efeito a favor da terapia com levotiroxina sobre a cognição e capacidade de emoção ou o desaparecimento de sintomas de hipotireoidismo (133) (A). Da mesma forma, não foi observada nenhuma evidência de melhora da função cognitiva no tratamento de idosos com HS em um ECR aplicando testes sensíveis (134) (A).

Recomendação 9

Existem resultados controversos na literatura sobre os efeitos do HS nos sintomas dos pacientes, qualidade de vida, cognição e depressão. Os panelistas concluíram que praticamente não existem sintomas ou disfunção neuropsicológica global associada ao HS (D).

EXISTE UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE DISLIPIDEMIA E HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO?

O hormônio tireoideano tem efeitos múltiplos sobre a síntese e metabolismo de lipídios, e o hipotireoidismo clínico está consistentemente associado com anormalidades lipídicas que são reversíveis com a terapia com levotiroxina (135,136) (D,D), mas essa relação é controversa em pacientes com HS (4) (D).

Os resultados obtidos a partir de estudos observacionais são conflitantes. No Estudo de Colorado, a média de colesterol total e os níveis de lipoproteína de baixa densidade (LDL) eram significativamente mais elevados em pacientes com HS do que em indivíduos eutiroidianos, e os níveis de lipídeos aumentou de uma forma gradual à medida que a função tireoideana diminuiu (34) (A), mas nesse estudo as concentrações séricas de colesterol total não foram ajustadas para idade ou sexo.

No “Estudo da Saúde, Envelhecimento e Composição Corporal” (*Health, Aging and Body Composition*), entre 2.799 participantes caucasianos e negros entre 70 e 79 anos, um nível alto de TSH ($> 5,5$ mU/L) foi associado com um colesterol total superior em 9 mg/dL, mas o único subgrupo que tinha nível de colesterol significativamente elevado associado com HS, em comparação com o estado de eutiroidismo, foi representado por mulheres negras (137) (B). No Busselton Study (138) (A), o colesterol total foi significativamente maior em indivíduos com HS em comparação com indivíduos eutiroidianos. A diferença foi de significância estatística limítrofe após ajuste para idade e sexo, mas permaneceu

significativa para o LDL sérico mesmo naqueles com nível de TSH levemente elevado (≤ 10 mU/L).

Dados emergentes do estudo NHANES III não mostraram anormalidade de lipídeos quando ajustados para fatores de confusão (139) (B) e resultados semelhantes foram obtidos no estudo tireoideano nipo-brasileiro na América Latina (140) (A).

Vários estudos de intervenção têm avaliado os efeitos da levotiroxina sobre o perfil lipídico em pacientes com HS, com resultados divergentes (135,136) (D,D). Uma metanálise de 13 estudos (141) (B) verificou uma diminuição significativa nos níveis séricos de colesterol total após terapia com levotiroxina, principalmente em pacientes com valores de colesterol elevados, mas a maioria dos estudos selecionados tinha um desenho não randomizado. Por outro lado, uma recente revisão sistemática Cochrane (142) (A) de 12 ensaios clínicos randomizados comparando a terapia com levotiroxina com placebo ou nenhum tratamento em adultos com SH encontrou apenas evidência marginal indicando que a substituição com levotiroxina melhorou os níveis de colesterol total, mas os efeitos favoráveis não foram encontrados nos outros parâmetros do perfil lipídico, como, por exemplo, níveis de HDL, LDL, triglicérides, apoA, apoB ou Lp (a). Mais recentemente, vários estudos pequenos randomizados controlados encontraram efeitos favoráveis da terapia de reposição de levotiroxina no perfil lipídico (132,143-145) (B,B,B,B).

Recomendação 10

Os panelistas não recomendam o uso de rotina da levotiroxina em pacientes com hipotireoidismo subclínico com o objetivo de reduzir parâmetros lipídicos aterogênicos, em função da insuficiência de evidências de uma relação entre hipotireoidismo subclínico e anormalidades lipídicas, dos dados inconsistentes ou conflitantes de estudos populacionais e a falta de evidência de um efeito favorável do tratamento de reposição com levotiroxina isoladamente no perfil lipídico de pacientes com hipotireoidismo. Grau D.

EXISTE UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE HIPERTENSÃO ARTERIAL E HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO?

Em uma metanálise (146,147) (A) de todos os estudos transversais para investigar uma associação entre SH e alterações na pressão arterial, houve diferença significativa tanto na pressão arterial sistólica quanto na pressão arterial diastólica no HS comparado ao grupo controle,

com uma diferença média ponderada de 1,89 mmHg e 0,75 mmHg para pressão arterial sistólica e diastólica, respectivamente. No entanto, não existe qualquer ensaio controlado randomizado investigando se o tratamento poderia modificar a pressão sanguínea.

EXISTE UMA ASSOCIAÇÃO ENTRE A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO?

SH tem sido consistentemente associada com disfunção diastólica leve em repouso e em esforço, mas os estudos são limitados por seu pequeno tamanho, desenho e viés de seleção (148-154) (**B,B,B,B,C,C,C**). Em uma amostra baseada em uma comunidade de tamanho moderado, não foi observada associação entre as concentrações mais elevadas de TSH e medições ecocardiográficas (155) (**A**). Os resultados sobre os efeitos da função sistólica são conflitantes (150-154, 156) (**B,B,C,C,C,C**). Dados resultantes de ensaios clínicos pequenos e não randomizados demonstraram reversão da disfunção do miocárdio após a terapia de substituição com levotiroxina em pacientes com HS (148, 149, 151, 156) (**B,B,B,C**). Em dois ensaios clínicos randomizados, o comprometimento da função do miocárdio (150, 157) (**B,B**) e sua estrutura (150) (**B**) foram revertidos com o uso da levotiroxina. A associação de HS e insuficiência cardíaca tem sido demonstrada em pacientes idosos, mas nenhum estudo ainda avaliou a associação em grupos etários mais jovens (103) (**A**). No “Estudo da Saúde, Envelhecimento e Composição Corporal” (*Health, Aging and Body Composition*) (158) (**A**), o HS foi relacionado a um aumento da taxa de incidência e insuficiência cardíaca congestiva recorrente com níveis de TSH de 7,0 mU/L ou maior, em comparação com os participantes eutiroidianos, mesmo após o ajuste para fatores de risco cardiovasculares.

Da mesma forma, no “Estudo de Saúde Cardiovascular” (*Cardiovascular Health Study*) (159) (**A**), os indivíduos com nível de TSH ≥ 10 mU/L tiveram um risco moderadamente elevado de insuficiência cardíaca em uma média de 12 anos de acompanhamento em comparação com indivíduos eutiroidianos. Neste estudo, o risco de insuficiência cardíaca congestiva não estava aumentado entre os adultos mais velhos com TSH < 10 mU/L. Mais recentemente, no “Estudo Prospectivo da Pravastatina nos Idosos em Risco (PROSPER)” (*Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk*), o HS

foi significativamente associado com uma maior taxa de insuficiência cardíaca (ajustada para idade e sexo) no limiar de TSH > 10 mU/L (160) (**A**) em idosos com alto risco cardiovascular conhecido.

Recomendação 11

Os dados referentes aos efeitos do HS sobre a função cardíaca são conflitantes. Existem evidências de uma associação de HS e insuficiência cardíaca, particularmente com níveis de TSH > 10 mU/L Grau A, mas não para pacientes mais jovens. Não existem evidências em relação ao papel do tratamento com levotiroxina em reduzir a incidência ou progressão da insuficiência cardíaca em pacientes com HS.

O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO É ASSOCIADO A RISCO CARDIOVASCULAR?

Nos últimos anos, um número grande de estudos prospectivos de coortes populacionais (100,138,140,158,161-167) (**A,A,A,A,A,A,A,A,A,B,B**) relatou resultados conflitantes sobre a relação potencial entre HS, doença cardiovascular e mortalidade. Essas discrepâncias podem ser devido às diferenças nas populações estudadas em termos de idade, sexo, raça/etnia, estilo de vida, cortes de TSH, diferenças de ajustes nas variáveis de confusão, período de acompanhamento e viés de seleção (1) (**D**).

Metanálises recentes também têm explorado potenciais associações entre HS, doença arterial coronariana (DAC) e mortalidade. Em duas metanálises (168, 169) (**B**), o HS se correlacionou de forma significativa com um aumento do risco de DAC, mas, em outras três metanálises (170-172) (**A,B,B**), os riscos para doença arterial coronariana e mortalidade foram apenas modestamente aumentados. Em um desses estudos (171) (**B**), a significância foi obtida apenas para os participantes com menos de 65 anos de idade. Em outra metanálise de nível de estudo, o risco de mortalidade por qualquer causa foi aumentado apenas em pacientes com HS e uma comorbidade associada (173) (**A**).

Na população nipo-brasileira, HS foi um fator de risco independente para a mortalidade por qualquer causa (HR = 2,3, IC 95% 1,2-4,4), mas não para a mortalidade cardiovascular (HR = 1,6, IC 95% 0,6-4,2) (140) (**A**).

Os resultados conflitantes que emergem dessas metanálises têm sido atribuídos também à heterogeneidade entre os estudos individuais que utilizaram cortes diferentes do TSH, diferentes fatores de confusão para ajuste

e diferentes definições de DAC (174) (A). No entanto, na metanálise de 55.287 participantes individuais de 11 estudos prospectivos, o HS correlacionou-se significativamente a um risco aumentado de eventos coronarianos e de mortalidade por DAC em pacientes com níveis de TSH mais elevados em comparação com os participantes eutiroidianos. Nesta metanálise, os eventos coronarianos foram significativamente mais frequentes em participantes com níveis de TSH ≥ 10 mU/L (HR = 1,89 IC 95% 1,28-2,80), enquanto as taxas de mortalidade mais elevadas de DAC foram observadas nos pacientes com TSH ≥ 7 mU/L (HR = 1,58, IC 95% 1,10-2,27). Houve uma tendência significativa de aumento do risco em concentrações mais elevadas de TSH para os eventos coronarianos e mortalidade CHD (174) (A).

Recentemente, em um estudo prospectivo de grupo populacional, o tratamento com levotiroxina em pacientes com HS com TSH entre 5 e 10 mU / L demonstrou a redução de eventos cardiovasculares fatais e não fatais. Os efeitos benéficos do tratamento com LT4 para reduzir o risco cardiovascular foram observados em pacientes com menos de 65 anos, enquanto em pacientes mais idosos não houve diferença entre os pacientes tratados e não tratados (175) (A).

Recomendação 12

Existem evidências que sugerem uma associação entre hipotireoidismo subclínico, eventos coronarianos e mortalidade, especialmente para indivíduos com menos de 65 anos. Grau A.

As concentrações de TSH ≥ 10 mU/L foram amplamente associadas a um aumento do risco de eventos coronarianos e mortalidade por DAC, enquanto o nível de TSH ≥ 7 mU/L foi relacionado com a mortalidade por DAC. Grau A.

QUAIS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO DEVEM SER CONSIDERADOS PARA O TRATAMENTO COM HORMÔNIOS TIROIDIANOS?

De maneira geral, a fim de responder quais pacientes com HS devem ser considerados para tratamento, deve-se admitir que o tratamento com levotiroxina ainda é controverso em relação ao benefício de um paciente com HS, devido à falta de suficientes ensaios randomizados controlados com placebo. Enquanto não existirem fortes evidências para orientar os clínicos quanto ao momento adequado para tratar um paciente, a

decisão continua sendo baseada no melhor julgamento clínico e nas evidências disponíveis.

Recomendação 13

Os panelistas recomendam tratar todos os pacientes com nível de TSH persistentemente > 10 mU / L, porque a esse nível de TSH os pacientes têm uma maior probabilidade de progressão para a doença manifesta, Grau A, e um maior risco de insuficiência cardíaca congestiva, doença cardiovascular e mortalidade. Grau A.

Nos casos de aumento discreto dos níveis séricos de TSH (4,5-10 mU/L), o tratamento deve ser considerado para pacientes com menos de 65 anos que apresentam um aumento do risco cardiovascular (por exemplo, doença cardiovascular prévia, diabetes, dislipidemia, hipertensão, síndrome metabólica), especialmente quando o nível de TSH é persistentemente > 7 mU/L. Grau A.

O tratamento com levotiroxina pode ser considerado para pacientes de meia-idade sintomáticos por um período de tempo curto. Se um claro efeito benéfico é observado, a L-tiroxina pode ser mantida. Grau D.

O tratamento pode ser considerado para pacientes com aumento leve e persistente dos níveis de TSH com ATPO positivo e achados ultrassonográficos típicos de tireoidite autoimune. Grau B.

EM QUAIS CASOS OS PACIENTES IDOSOS DEVEM SER CONSIDERADOS PARA TRATAMENTO?

Existem boas evidências que sugerem que o HS não está relacionado com os sintomas ou com perturbações do humor e cognição em pessoas idosas (99,128,129) (A,B,B), e existe forte evidência (133,134) (A,A) contra o tratamento de pacientes idosos com HS com o objetivo de melhorar a função cognitiva, qualidade de vida e os sintomas.

O HS tem sido frequentemente relacionado a um maior risco de insuficiência cardíaca congestiva recorrente e incidental em idosos, particularmente com nível de TSH ≥ 10 mU/L (158-160) (A). No entanto, tem sido proposto que níveis de TSH sérico moderadamente elevados (4,5-10 mU/l) podem representar um fator de proteção contra o risco cardiovascular e estar associados com uma vida útil prolongada (100,171,176,177) (A,A,B,B).

Por outro lado, em uma análise individual de dados, as evoluções para DAC em adultos com HS não mostraram diferença significativa entre os grupos etários. Para

a faixa etária específica de 80 anos ou mais, não havia nem aumento nem diminuição do risco significativo de mortalidade por DAC ou mortalidade em geral (174) (A). Os médicos devem reconhecer que as curvas de distribuição de TSH de indivíduos sem doenças tiroídianas parecem mudar progressivamente para concentrações de TSH mais elevadas com a idade, sugerindo que o aumento do TSH médio com a idade reflete, principalmente, mudanças populacionais na distribuição de TSH, em vez de uma disfunção da tiroide (28,178) (B,D).

Os médicos também devem considerar as consequências prejudiciais do excesso de tratamento com levotiroxina em pacientes idosos, em termos de maior risco de fibrilação atrial associada com hipertireoidismo subclínico nesta faixa etária (24,165) (D,A).

Recomendação 14

Os panelistas se posicionam contra o tratamento de rotina para pacientes idosos (> 65 anos) e muito idosos (> 80 anos) com hipotireoidismo subclínico com níveis de TSH < 10 mU/L. Grau A.

Os panelistas também são contrários ao tratamento do HS, se o objetivo é melhorar a função cognitiva em idosos. Grau A. Entretanto, em pacientes > 65 anos de idade, o tratamento pode ser considerado caso a caso. Grau D.

COMO DEVEM SER TRATADOS E ACOMPANHADOS PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO?

Após a confirmação do diagnóstico de hipotireoidismo e feita a decisão de reposição hormonal, o principal objetivo do tratamento é restaurar o eutiroidismo, melhorando os sintomas e alterações metabólicas associadas com a deficiência do hormônio tiroídiano. Essas metas são usualmente obtidas com a normalização dos níveis de TSH e T4 livre normal. No caso do HS, um estudo demonstrou que existem benefícios (melhoria clínica) em um de três pacientes tratados (RRA = 32,4, IC 95% 19-62,9 com NNT = 3 (IC 95% 2-52) (179) (A).

As drogas disponíveis para essa finalidade são levotiroxina sódica (L-T4) e triiodotironina (T3).

L-T4 tem uma absorção rápida e abrangente no intestino delgado (jejuno e íleo superior), com concentrações de pico 2-4 horas após a ingestão da medicação. O T4 tem uma meia-vida mais longa (7 dias) e alcança níveis séricos mais estáveis em comparação com T3, permitindo uma utilização de uma dose diária única (180) (C).

O seu efeito periférico depende de um processo normal de deiodação para gerar quantidades fisiológicas de T3 em nível tissular. Esse mecanismo é regulado pela deiodinase tipo 2 (DIO2) que geralmente é preservada em pacientes com hipotireoidismo (181) (D).

Considerando a função DIO2 e evidências em animais de uma correção incompleta dos níveis de T3 em tecidos periféricos durante a terapia com L-T4 (182) (D), alguns estudos mostraram efeitos benéficos nas funções específicas do SNC, utilizando a terapia combinada de L-T4 com T3 (183) (B). Alguns fatores genéticos são sugeridos estar envolvidos nesses resultados (184) (C). Por outro lado, metanálises recentes de forma consistente não demonstraram vantagens clínicas significativas da terapia combinada em comparação L-T4 isolada, em termos de sintomas psicológicos, perfil lipídico, peso corporal, bem-estar, função cognitiva ou qualidade de vida (185,186) (A,A).

Recomendação 15

Recomendamos a levotiroxina como a droga de escolha para o tratamento de hipotireoidismo. Grau A.

Não recomendamos o uso rotineiro de terapia combinada de levotiroxina e triiodotironina para pacientes com hipotireoidismo Grau A.

COMO A LEVOTIROXINA DEVE SER USADA?

A absorção intestinal da levotiroxina aumenta com baixo pH gástrico e em jejum, e pode estar diminuída na ausência de jejum. Esses dados favorecem a ingestão da L-T4 durante o jejum matutino de 30 minutos (187) (A). Por outro lado, estudos europeus e indianos recentes mostraram níveis semelhantes de hormônios tiroídianos e sem diferença nos parâmetros clínicos com a administração noturna (188, 189) (B,B) No entanto, os hábitos alimentares na América Latina podem fazer esses achados menos aplicáveis na nossa população.

A dose diária inicial recomendada para o hipotireoidismo clínico em pacientes < 60 anos é de 1,6 a 1,8 mcg/kg de peso corporal ideal (190) (B). Não foram encontradas diferenças entre uma dose inicial baixa ou plena (191) (A).

Outras variáveis interindividuais (etiologia e gravidade do hipotireoidismo inicial) também devem ser consideradas para decidir a dose inicial. No hipotireoidismo subclínico, uma dose mais baixa (1,1-1,2 mcg/kg) tem sido sugerida (3) (D).

O objetivo da terapia é normalizar os níveis de TSH. Recomendações recentes sugerem considerar os níveis alvos de TSH idade-dependente em pacientes em tra-

tamento com L-T4. Desse modo, o paciente mais jovem (< 60 anos) deve atingir níveis de TSH de 1-2,5 mU/L; em pacientes entre 60-70 anos, o alvo de TSH deve ser 3-4 mU/L e, em pacientes com mais de 70 anos, 4-6 mU/L (192) (D).

Recomendação 16

O painel recomenda que a levotiroxina deva ser administrada em jejum de 30 minutos ou após pelo menos 2 horas de jejum. Grau A. Como alternativa, pode ser administrada à noite. Grau B.

No hipotireoidismo clínico, recomenda-se uma dose diária de levotiroxina inicial de 1,6-1,8 mcg/kg de peso corporal ideal. Grau B.

Na doença subclínica, sugerimos uma dose inicial diária de 1,1-1,2 mcg/kg. Grau D.

Deve-se considerar ajustes individuais na terapia com L-tiroxina. Grau D.

COMO INICIAR E AJUSTAR AS DOSES DE REPOSIÇÃO EM IDOSOS E EM PORTADORES DE CARDIOPATIA?

A L-tiroxina pode induzir melhorias relevantes nos parâmetros cardiovasculares, tanto no hipotireoidismo como no hipotireoidismo subclínico (por exemplo, aumento do débito cardíaco e diminuição da resistência vascular sistêmica e volume diastólico final). Esses efeitos são mais evidentes na doença clínica do que em doença subclínica (149,193,194) (B,D,F). O tratamento com L-T4 também pode aumentar o consumo de oxigênio e induzir isquemia miocárdica em pacientes com doença arterial coronariana subjacente.

Além disso, evidências recentes sugerem um aumento do risco de fratura nas doses usuais de L-T4 em usuários mais idosos (> 70 anos) (195) (B).

Recomendação 17

Em pacientes idosos (> 60 anos) e também naqueles com doença cardíaca isquêmica ou insuficiência cardíaca, sugere-se iniciar a terapia com L-T4 em doses mais baixas (12,5-25 mcg/dia), classe D, especialmente em pacientes com hipotireoidismo subclínico. Grau B.

EXISTEM DIFERENÇAS DE BIOEQUIVALÊNCIA ENTRE AS MARCAS DA LEVOTIROXINA?

A levotiroxina tem um índice terapêutico estreito e existe um risco aumentado de induzir sub- ou supertra-

tamento com pequenas variações de dose. Os estudos de bioequivalência têm demonstrado diferenças relevantes entre algumas preparações genéricas e de marca industrial (196) (C). Avaliações de farmacovigilância também demonstraram frequentes eventos adversos associados às mudanças de produtos L-T4 (197) (D).

Recomendação 18

Para evitar variações de bioequivalência entre as diferentes marcas, o painel sugere evitar mudanças na preparação da levotiroxina durante todo o tratamento. Em caso de mudança, os níveis de TSH e T4 livre devem ser sempre verificados após 2 meses. Grau D.

COMO DEVE SER MONITORADO O TRATAMENTO COM LEVOTIROXINA?

Considerando a meia-vida, a distribuição da L-T4 e a retroalimentação pituitária, a terapia com L-T4 deve ser monitorada medindo os níveis de TSH e T4 livre, 6 a 8 semanas após cada ajuste da dose, para evitar sub ou supertratamento sustentado (22) (D).

Após atingir o estado eutireoidiano, o intervalo de acompanhamento pode ser aumentado para 6 meses e depois anualmente.

É necessário o monitoramento ao longo de toda a vida para verificar a dose necessária de L-T4 e a adesão ao tratamento, levando em conta as variações nas necessidades de L-T4.

Em algumas situações clínicas, uma monitorização mais frequente é obrigatória: (gravidez (198) (B), mudanças significativas no peso corporal (199) (B), medicação concomitante e doenças intercorrentes (200)) (D).

Recomendação 19

O painel recomenda monitoramento do TSH 6-8 semanas após qualquer alteração da dose de levotiroxina e monitoramento ao longo da vida anualmente, quando o eutireoidismo é alcançado. O T4 livre pode ser medido nos estágios iniciais do tratamento. Grau D.

COMO ABORDAR PACIENTES COM HIPOTIREOIDISMO, COM PERSISTÊNCIA DE NÍVEIS ELEVADOS DE TSH, APESAR DE DOSES ALTAS DE REPOSIÇÃO DE LEVOTIROXINA?

Deve-se levar em conta que, em estudos de seguimento, cerca de 30% dos doentes em terapia com L-T4 apresentaram níveis anormais de TSH (201,202) (A,B).

Alguns alimentos (café expresso, proteína de soja, fibras dietéticas) e drogas (ferro, cálcio, agentes sequestradores de ácidos biliares, sucralfato, hidróxido de alumínio e os inibidores da bomba de prótons) podem diminuir a absorção intestinal da L-T4 (200,203) (**D,B**). Nesses casos, deve-se evitar a ingestão simultânea com L-T4.

Devem ser consideradas algumas doenças digestivas como gastrite crônica, infecções por *Helicobacter pylori* e Giardia, que podem também diminuir a absorção da L-T4 (204,205) (**B,C**).

Outros medicamentos podem acelerar o metabolismo da L-T4 (fenitoína, carbamazepina, inibidores da tirosina-quinase, rifampicina), levando a um aumento da necessidade L-T4 (206) (**B**).

Se doses altas de L-T4 (> 2 mcg/kg/dia) não normalizarem os níveis de TSH, devem ser considerados má adesão, interferência por drogas ou síndromes de má absorção (22) (**D**).

Recomendação 20

Após serem descartadas a má adesão e ingestão incorreta, os panelistas recomendam considerar possíveis interações com alimentos e medicamentos, Grau B, e também síndromes de má absorção que podem alterar a absorção de L-T4. Grau D.

COMO ABORDAR OS PACIENTES COM SINTOMAS PERSISTENTES DE HIPOTIREOIDISMO?

Em caso de persistência de sintomas de hipotireoidismo, apesar do tratamento adequado, outras situações, tais como anemia ou depressão, devem ser excluídas. Em caso de insuficiência adrenal (207,208) (**C,C**), um pseudo-hipotireoidismo pode estar presente, que se resolve com a terapia glucocorticoide, normalizando os níveis elevados de TSH.

Sintomas relacionados à fadiga têm sido descritos com maior frequência em pacientes com hipotireoidismo autoimune, quando comparados a outras causas de hipotireoidismo. Esse efeito foi relacionado com o processo autoimune, independentemente dos níveis de TSH (209,210) (**B**).

Têm sido descritas algumas estratégias para melhorar os sintomas relacionados com hipotireoidismo (um aumento na dose de levotiroxina para atingir níveis normais-baixos de TSH ou terapia de combinação

com triiodotironina), mas não há evidência sólida para apoiar essas práticas (211,212) (**B**).

Recomendação 21

Se persistirem os sintomas de hipotireoidismo apesar do tratamento adequado, outras comorbidades devem ser descartadas. Grau C. O aumento da dose de levotiroxina ou a terapia de combinação com triiodotironina não são recomendados. Grau B.

COMO TRATAR O COMA MIXEDEMATOSO?

O coma mixedematoso é a forma mais grave de hipotireoidismo, com risco de vida e alto índice de letalidade (25-60%). Os fatores precipitantes mais comuns são a descontinuação da terapia, infecções e exposição ao frio. O coma mixedematoso pode resultar de um hipotireoidismo sem tratamento, de longa duração (213,214) (**D,D**).

Suas manifestações clínicas incluem hipotermia, depressão respiratória, instabilidade cardiovascular e um estado mental alterado.

Em função da baixa prevalência do coma mixedematoso, foram realizados poucos ensaios clínicos randomizados para especificar indicadores de resultados e alternativas para o tratamento.

Existem muitos fatores prognósticos descritos em estudos de populações pequenas, incluindo: escores críticos de saúde (SOFA, APACHE, GCS), insuficiência respiratória e nível de consciência: esses fatores podem estratificar pacientes com maiores taxas de mortalidade (215) (**B**).

Os princípios da terapia incluem reposição rápida do hormônio tireoideano, tratamento dos fatores precipitantes e medidas avançadas de suporte de vida em unidades de terapia intensiva.

A reposição de hormônios tireoideanos é a base da terapia. A reposição pode ser feita com a administração de L-T4 em altas doses (300-500 mcg/dia IV, seguida por doses de manutenção 50-100 mcg/dia, ou 500-1000 mcg/dia oral, seguida de 100-200 mcg/dia). A triiodotironina pode ser adicionada à terapia com 10-20 mcg EV, seguida por 10 mcg a cada 4-6 horas. Esse plano inicial deve ser seguido pela manutenção oral de L-T4 quando o paciente estiver estável (216,217) (**B,B**).

Uma insuficiência adrenal primária ou secundária pode estar associada ao hipotireoidismo grave e coma mixedematoso. Deve ser considerada a corticoterapia empírica (hidrocortisona intravenosa de 50-100 mg a cada 8 horas) nesses doentes (218) (**D**).

O tratamento de fatores precipitantes inclui correção progressiva da hipotermia, antibioticoterapia de amplo espectro e tratamento de doenças concomitantes (infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, depressão respiratória relacionada ao uso de drogas ou trauma).

O suporte avançado da vida inclui uma abordagem multidisciplinar e deve incluir a expansão cautelosa do volume vascular, suporte ventilatório e terapia de reposição de rotina com corticosteroides.

Recomendação 22

O coma mixedematoso é a forma mais grave de hipotireoidismo. Recomendamos uma abordagem multidisciplinar com base no suporte avançado de vida, correção dos fatores precipitantes e comorbidades e altas doses iniciais de levotiroxina. Grau D.

COMO SÃO DEFINIDOS HIPOTIREOIDISMO E HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO EM MULHERES GRÁVIDAS?

A dosagem do TSH é reconhecida como sendo o método mais sensível para o diagnóstico de hipotireoidismo em qualquer população. No entanto, a definição dos valores de referência ainda é um assunto de grande discussão. Recentemente foi proposto que os valores de referência devem ser individualizados para populações específicas (219) (B), incluindo as mulheres grávidas e com valores diferentes para cada trimestre.

Estudos feitos com grupos de mulheres grávidas mostram que os níveis de TSH são mais baixos do que os da população em geral, com uma redução dos limites superior e inferior. O limite superior de referência do TSH é de 2,5 mU/L para o primeiro trimestre, e de 2,5-3,0 para o segundo e terceiro trimestres, como mostrados nas diretrizes publicadas recentemente (220) (D), baseados em estudos de observação populacionais para avaliar os níveis de TSH em mulheres grávidas sem ATPO (221-223) (B,B,B).

Além do TSH, os níveis do T4 livre podem ajudar no diagnóstico do hipotireoidismo franco ou HS. Idealmente, tais níveis devem ser medidos por espectrometria de massa ou cromatografia por gás (224) (B). No entanto, esses métodos são muito complexos e caros para uso de rotina e, por essa razão, a maioria dos laboratórios utiliza imunoenaios que estimam o T4 livre.

Os métodos para medir o T4 livre são falhos para o acompanhamento de mulheres grávidas em função dos ní-

veis baixos de albumina. Para superar essa situação, alguns autores defendem a medida do T4 total (ajustado pelo fator de 1,5 para compensar mudanças nas concentrações da TBG) ou como parte do índice de T4 livre (225) (B).

Recomendação 23

Tal como acontece com as mulheres não grávidas, a elevação dos níveis sanguíneos de TSH é o parâmetro para o diagnóstico de hipotireoidismo clínico nas mulheres grávidas, considerando os limites superiores para cada trimestre da gravidez. Grau D.

De forma ideal, o intervalo dos valores de referência para cada trimestre deve ser conhecido em populações específicas. Grau B.

Quando a elevação do nível de TSH é confirmada, deve ser medido o T4 livre (Grau B), a fim de classificar o hipotireoidismo como clínico ou manifesto (H) e subclínico (HS). Grau D.

- TSH > 2,5-10,0 mU/L com T4 livre normal: HS.
- TSH > 2,5 -10,0 mU/L com níveis baixos de T4 livre: H.
- TSH > 10,0 mU/L, independente do nível de T4 livre: H.

QUANDO E COMO RASTREAR O HIPOTIREOIDISMO EM GESTANTES

“Rastreamento universal” vs. “rastreamento para casos suspeitos”

Para que um teste de rastreamento seja adequado, ele deve reduzir a mortalidade e/ou morbidade, ou pelo menos retardar e/ou evitar um desfecho desfavorável (relacionado a ele) interferindo no manejo ou tratamento. O teste proposto deve ser conveniente, ter baixo custo e ser de fácil acesso. Finalmente, o teste não deve representar um risco para o paciente (226,227) (D,D). Ao determinar a necessidade de um teste de rastreamento para uma população, as seguintes perguntas devem ser respondidas:

a) Doença é prevalente em pacientes assintomáticos? Dados americanos mostram que a prevalência de TSH elevado em mulheres grávidas é de cerca de 2,5%, com cerca de 0,3-0,5% desses de hipotireoidismo franco (H) (220,228) (D,B). Os estudos são claros em associar o H durante a gravidez com riscos obstétricos e neonatais adversos, bem como riscos intelectuais para seus filhos (220,229-231) (D,B,B,B). No entanto, um

estudo recente (232) (A) demonstrou que o tratamento materno pré-natal para hipotireoidismo não resulta na melhoria da função cognitiva em crianças com 3 anos de idade.

b) O teste de rastreamento é simples e confiável? Um teste de rastreamento deve ser sensível e de baixo custo. Sabe-se que a dosagem de TSH é o método mais sensível para o diagnóstico do hipotireoidismo clínico, tal como indicado em “Como definir hipotireoidismo clínico e subclínico durante a gravidez”.

Estudos mostram que a positividade de ATPO, independente dos níveis de TSH, pode estar associada com desfechos desfavoráveis (233-235) (B,B,B), mas não existem estudos que avaliaram a eficácia do rastreamento por meio da medição de ATPO até essa data (220,236,237) (D,A,B).

c) A identificação por meio de rastreamento propiciará alguma mudança no manejo do caso? Como mencionado anteriormente, o hipotireoidismo deve ser tratado durante a gravidez (220,229-231) (D,B,B,B). A associação entre HS e resultados obstétricos adversos foi demonstrada em vários estudos (229, 238, 239) (B), mas não em todos (240) (A).

d) O rastreamento é custo-efetivo?

Alguns estudos que avaliaram a relação custo-benefício do rastreamento universal concluíram que, quando se considera o HS durante a gravidez, ainda não está claramente estabelecido que o HS é uma causa de déficit intelectual em crianças (52,241-243) (A,B,B,B). O grupo de risco para hipotireoidismo inclui mulheres > 30 anos, presença de outras doenças autoimunes, irradiação cervical, uso de drogas que interferem na função tiroídiana (amiodarona, lítio), uso de meios de contraste iodados, presença de ATPO, história prévia de cirurgia tiroídiana ou de doença tiroídiana, história familiar de doença tiroídiana, bócio e sinais e sintomas de hipotireoidismo (220) (D).

Um dos estudos mais recentes (244) (B) sobre o custo-efetividade do rastreamento universal e do rastreamento baseado em “casos suspeitos” para a DAIT em mulheres grávidas, utilizando um modelo de decisão analítico, comparou o aumento do custo ajustado por qualidade de vida/ano entre o rastreamento universal, o rastreamento em pacientes de alto risco e o não rastreamento. Os autores concluíram que o rastreamento universal é custo-eficaz, não só em comparação com o não rastreamento, mas também em comparação com o rastreamento de mulheres com alto risco.

Recomendação 24

Recomendamos avaliar a função tiroídiana na população de gestantes de alto risco. Grau D.

QUAL O PAPEL DE AUTOIMUNIDADE TIROIDIANA NA FERTILIDADE E GRAVIDEZ?

A DAIT é a doença autoimune mais comum e é a principal causa de hipotireoidismo na população feminina. A avaliação dos diversos estudos que analisaram a prevalência de DAIT em mulheres inférteis sugere um risco relativo significativo de 2:1 (245) (B). Além disso, tem sido descrita uma correlação entre ATPO e endometriose, bem como com a síndrome dos ovários policísticos (246,247) (B,C). Além disso, também se descreveu uma associação com ooforite autoimune (246, 247) (B,C).

Uma pergunta ainda sem resposta é se existe uma relação de causalidade entre a presença de ATPO e distúrbios que interferem com a fertilidade ou se se trata apenas de um achado de associação. Em 1990, foi relatada uma associação entre o abortamento e presença de ATPO, com um aumento do risco de aborto de 17% vs. 8,4% em gestantes com anticorpos negativos (248) (B). Uma metanálise que avaliou apenas estudos de coorte não confirmou essa associação, com OR = 4,22 (0,97-18,44) (234) (B), enquanto outra metanálise encontrou um risco aumentado com OR de 2,73 (IC 95% 2,20-3,40) em oito estudos caso-controles e dez estudos longitudinais (OR, 2,30, IC, 1,80-2,95 95%) (249) (B).

Nos estudos de reprodução assistida, não houve concordância sobre uma associação entre ATPO positivos e a falha de implantação do embrião (245) (B). No entanto, alguns estudos demonstraram uma associação com abortos no primeiro trimestre (mesmo na ausência de anticorpos anticardiolipina) (250-254) (B,C,C,C,C).

Acredita-se que a autoimunidade pode ter um impacto sobre a gravidez por meio de dois mecanismos. Um deles é pela interferência nos mecanismos adaptativos da alta demanda de hormônio tiroídiano na gravidez, e o outro, pela associação com um ambiente autoimune, com efeitos diretos sobre a placenta e o feto como consequência da ativação generalizada do sistema imunológico (220,255-257) (D,B,D).

A hipótese é de que a autoimunidade impede a reação adaptativa da tiroide para a alta demanda hormonal, resultando em níveis mais baixos de hormônios tiroídianos.

Dessa forma, o possível mecanismo para o dano sobre a gravidez se baseia no efeito direto da falta dos hormônios tireoidianos sobre os diferentes aspectos da unidade materno-fetal. Os hormônios tireoidianos parecem regular fatores angiogênicos de crescimento, a produção de citocinas, bem como a proliferação trofoblástica e o desenvolvimento da placenta e decídua (258,259) (D,D).

Em uma metanálise recente (234) (B), foram incluídos os resultados de cinco estudos de coorte que avaliaram o impacto da DAIT (com função preservada da tireoide) sobre o risco de parto prematuro com OR = 2,07 (IC95% 1,17-3,68). Todos os estudos mostraram uma associação positiva, e a análise cumulativa demonstrou um OR de 2,1 (IC 95% 1,2-3,7, $p = 0,01$). Nessa mesma metanálise (234) (B), foram também incluídos 31 estudos que avaliaram o impacto da DAIT (com a função preservada da tireoide) sobre o risco de aborto. Os estudos diferiam em diversos aspectos. Alguns tinham seguido uma coorte (235-237,248,250,252,253,260-271) (B,A,B,B,B,B,A,B,B) e outros eram estudos “caso-controle” (251,254,272-275) (C,C,C,C,C).

Os estudos também diferiam entre si na medida em que incluíram pacientes com características diferentes: pacientes inférteis, pacientes com abortos recorrentes ou mulheres grávidas. Ao todo, a análise conjunta demonstrou uma associação positiva entre o risco de aborto e DAIT com função tireoidiana normal [OR = 3,9 (2,4-6,1 $p < 0,01$) para a coorte e OR = 1,80 (IC 1,25-2,60 95%, $p = 0,002$) para os estudos “caso-controle”]. Os resultados são mais homogêneos quando os pacientes têm uma história de infertilidade. Curiosamente, nesta metanálise, a idade avançada não foi um fator de risco associado com autoimunidade, no entanto, níveis elevados de TSH foram acompanhados por DAIT.

Recomendação 25

Com a evidência de que há uma maior demanda de hormônios tireoidianos durante a gravidez e que as mulheres que têm DAIT possuem um risco maior de HS ou H nessa situação, a monitorização dos níveis de TSH (a cada 4 semanas) é imperativa nessas mulheres grávidas. Grau D.

QUANDO E COMO TRATAR O HIPOTIROIDISMO EM MULHERES GRÁVIDAS?

Já com 4 a 6 semanas de gestação, existe um aumento da necessidade de T4 que continua a se elevar até 16-20 semanas de gravidez, quando se torna estável até o parto.

Como existem vários relatos de complicações materno-fetais em pacientes com ATPO positivos e HS, mesmo na ausência de ECRs que demonstrem o benefício do tratamento, a levotiroxina deve ser utilizada para atingir o alvo de TSH para cada trimestre (220,276) (D,D). Além disso, a terapia com levotiroxina para tratar mulheres grávidas eutiroidianas e com ATPO positivo deve ser considerada devido ao fato de que reduz significativamente o nascimento prematuro, em cerca de 72% (RR de 0,28, IC 0,10-0,80 95%) (277) (A).

No que se refere às mulheres com hipotireoidismo anterior à gravidez, tem sido sugerido aumentar a dose de levotiroxina em cerca de 30%, assim que a gravidez é confirmada (278) (B). Mais recentemente, num estudo prospectivo, foi feita uma recomendação para o aumento da dose basal de levotiroxina para dois comprimidos por semana (nove comprimidos por semana em vez de sete comprimidos), a fim de reduzir o risco de hipotireoidismo materno durante o primeiro trimestre (198) (B). Além disso, em mulheres com hipotireoidismo primário, níveis de TSH de 1,2 mU/L durante a concepção têm demonstrado estar relacionados com níveis de TSH menores que 2,5 mU/L, a meta desejada, durante o primeiro trimestre da gravidez (279) (B).

Recomendação 26

Ao planejar engravidar, a dose de LT4 deve ser ajustada para manter níveis plasmáticos de TSH < 2,5 mU / L. Grau D.

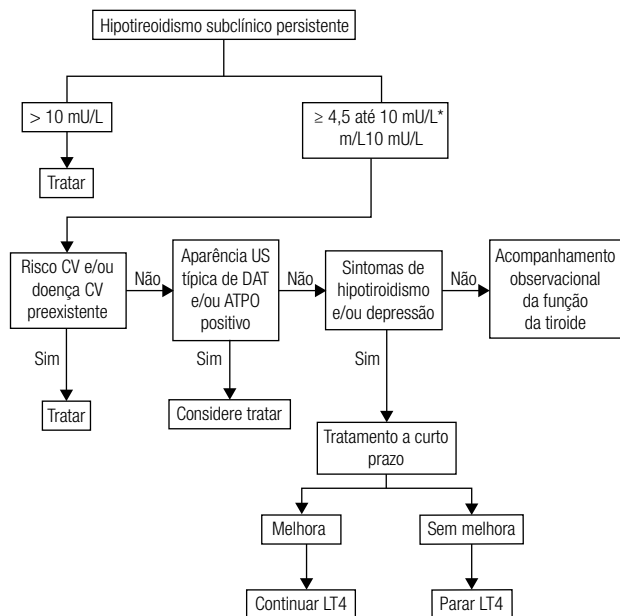
Mulheres com hipotireoidismo que engravidam e não têm acesso imediato ao médico devem aumentar a dose de LT4 em 25% a 30% ou adicionar dois comprimidos de LT4 por semana durante o tratamento. Grau B.

Mulheres grávidas com HS com ATPO positivos devem ser tratadas com LT4. Grau A.

Para mulheres grávidas com ATPO negativo e HS, os dados são insuficientes para recomendar a favor ou contra o tratamento universal. Grau D.

Se a decisão foi a de não tratar o HS no início da gravidez, as pacientes devem ser monitoradas para a progressão para HC, com T4 livre e TSH aproximadamente a cada 4 semanas até 16-20 semanas de gestação, e pelo menos uma vez entre as 26 e 32 semanas. Grau D.

Mulheres com HC, mesmo com TSH acima de 10 mU/L, devem ser tratadas, independentemente do seu nível de T4 livre. Grau D. O objetivo do tratamento com LT4 é normalizar níveis de TSH dentro dos valores de referência para cada trimestre da gravidez. Grau D.



* Em doentes com mais de 65 anos de idade, esse algoritmo deve ser aplicado em bases individuais.

Figura 1. Algoritmo para o tratamento de hipotireoidismo subclínico em adultos (exceto para mulheres inférteis e grávidas).

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev.* 2008;29:76-131.
- Wiersinga W. 2010 Adult hypothyroidism. In: *Thyroid Disease Manager*. Available at: www.thyroidmanager.org/chapter/adult-hypothyroidism/#toc-9-2-definition-and-epidemiology-of-hypothyroidism. Accessed: Nov 16, 2011.
- Levalle O, Pusioli E, Silva Croome M. Disfunción tiroidea subclínica. *Disfunción tiroidea y amiodarona. RAEM.* 2009;46:19-24.
- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet.* 2012;379:1142-54.
- Feld A, Busala AE. [Research and cure: knowledge and prophylaxis of endemic goiter in Argentina (1916-1958)]. *Asclepio.* 2010;62:375-404.
- Li M, Eastman CJ. The changing epidemiology of iodine deficiency. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:434-40.
- Pretell EA, Delange F, Hostalek U, Corigliano S, Barreda L, Higa AM, et al. Iodine nutrition improves in Latin America. *Thyroid.* 2004;14:590-9.
- Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, I GSR, Galrao AL, Knobel M, et al. Thyroid and the environment: exposure to excessive nutritional iodine increases the prevalence of thyroid disorders in Sao Paulo, Brazil. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:293-9.
- 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.
- Klee GG, Hay ID. Biochemical testing of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1997;26:763-75.

- Glenn GC. Practice parameter on laboratory panel testing for screening and case finding in asymptomatic adults. Laboratory Testing Strategy Task Force of the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:929-43.
- Indra R, Patil SS, Joshi R, Pai M, Kalantri SP. Accuracy of physical examination in the diagnosis of hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study. *J Postgrad Med.* 2004;50:7-11; discussion 11.
- Iacoviello M, Guida P, Guastamacchia E, Triggiani V, Forleo C, Cantanzaro R, et al. Prognostic role of sub-clinical hypothyroidism in chronic heart failure outpatients. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2686-92.
- Goulis DG, Tsimpiris N, Delaroudis S, Maltas B, Tzoi M, Dagilas A, et al. Stapedial reflex: a biological index found to be abnormal in clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 1998;8:583-7.
- Roden M, Nowotny P, Hollenstein U, Schneider B, Vierhapper H, Waldhausl W. Equivalent discrimination among states of thyroid function by immunochemiluminimetric and immunoradiometric determination of thyrotropin. *Clin Chem.* 1993;39:544-7.
- Canaris GJ, Steiner JF, Ridgway EC. Do traditional symptoms of hypothyroidism correlate with biochemical disease? *J Gen Intern Med.* 1997;12:544-50.
- de los Santos ET, Starich GH, Mazzaferri EL. Sensitivity, specificity, and cost-effectiveness of the sensitive thyrotropin assay in the diagnosis of thyroid disease in ambulatory patients. *Arch Intern Med.* 1989;149:526-32.
- Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients: a systematic review. *Arch Intern Med.* 1999;159:658-65.
- Spencer C, Eigen A, Shen D, Duda M, Qualls S, Weiss S, et al. Specificity of sensitive assays of thyrotropin (TSH) used to screen for thyroid disease in hospitalized patients. *Clin Chem.* 1987;33:1391-6.
- Stockigt J. Assessment of thyroid function: towards an integrated laboratory-clinical approach. *Clin Biochem Rev.* 2003;24:109-22.
- Takats IK, Peter F, Rimanoczi E, Dohan O, Foldes J, Vadasz J, et al. The blood spot thyrotropin method is not adequate to screen for hypothyroidism in the elderly living in abundant-iodine intake areas: comparison to sensitive thyrotropin measurements. *Thyroid.* 2000;10:79-85.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid.* 2003;13:3-126.
- van Deventer HE, Mendu DR, Remaley AT, Soldin SJ. Inverse logarithmic relationship between thyroid-stimulating hormone and free thyroxine measured by direct analog immunoassay and tandem mass spectrometry. *Clin Chem.* 2011;57:122-7.
- 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.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
- Andersen S, Pedersen KM, Bruun NH, Laurberg P. Narrow individual variations in serum T(4) and T(3) in normal subjects: a clue to the understanding of subclinical thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1068-72.
- Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2002;8:457-69.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: impli-

- cations for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4575-82.
29. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. *Thyroid.* 2011;21:5-11.
 30. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotropin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4124-7.
 31. British Thyroid Association, Association for Clinical Biochemistry. 2006 UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Tests. Association of Clinical Biochemistry, British Thyroid Association and British Thyroid Foundation. Available at: http://www.british-thyroid-association.org/info-forpatients/Docs/TFT_guideline_final_version_July_2006.pdf. Accessed: Oct 8, 2011.
 32. 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.
 33. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1977;7:481-93.
 34. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-34.
 35. Sichieri R, Baima J, Marante T, de Vasconcellos MT, Moura AS, Vaisman M. Low prevalence of hypothyroidism among black and Mulatto people in a population-based study of Brazilian women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:803-7.
 36. Tachman ML, Guthrie GP, Jr. Hypothyroidism: diversity of presentation. *Endocr Rev.* 1984;5:456-65.
 37. Zulewski H, Muller 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.
 38. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med.* 1969;38:255-66.
 39. Robuschi G, Safran M, Braverman LE, Gnudi A, Roti E. Hypothyroidism in the elderly. *Endocr Rev.* 1987;8:142-53.
 40. Levy EG. Thyroid disease in the elderly. *Med Clin North Am.* 1991;75:151-67.
 41. Finucane P, Anderson C. Thyroid disease in older patients. Diagnosis and treatment. *Drugs Aging.* 1995;6:268-77.
 42. Bergoglio L. 2010 Perfiles hormonales y de sustancia relacionada. In *Tratado Argentino de Tiroides*. Available at: <http://www.tratadodetiroides.com.ar/swf/cap20/Cap20.aspx>. Accessed: Nov 26, 2012.
 43. Hutfless S, Matos P, Talor MV, Caturegli P, Rose NR. Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E1466-71.
 44. Eddy D. How to think about screening. In: Eddy D (ed). *Common Screening Tests*. Philadelphia: American Coll Physicians. 1991, p. 1-21.
 45. Rugge B, Balshem H, Sehgal R, Relevo R, Gorman P, Helfand M. Screening and Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hyperthyroidism. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 Oct. Report No.: 11(12)-EHC033-EF 2011.
 46. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 1998;129:144-58.
 47. Gharib H, Cobin R, Dickey R. Subclinical hypothyroidism during pregnancy: position statement from the American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 1999;5:367-8.
 48. Ladenson PW, Singer PA, Ain KB, Bagchi N, Bigos ST, Levy EG, et al. American Thyroid Association guidelines for detection of thyroid dysfunction. *Arch Intern Med.* 2000;160:1573-5.
 49. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in non-pregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2004;140:128-41.
 50. Tektonidou MG, Anapliotou M, Vlachoyiannopoulos P, Moutsopoulos HM. Presence of systemic autoimmune disorders in patients with autoimmune thyroid diseases. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1159-61.
 51. Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, et al. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid diseases and autoimmune disorders. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:861-5.
 52. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:203-7.
 53. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedus L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:930-4.
 54. Strieder TG, Prummel MF, Tijssen JG, Endert E, Wiersinga WM. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59:396-401.
 55. Dittmar M, Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2983-92.
 56. Perros P, McCrimmon RJ, Shaw G, Frier BM. Frequency of thyroid dysfunction in diabetic patients: value of annual screening. *Diabet Med.* 1995;12:622-7.
 57. Kordonouri O, Maguire AM, Knip M, Schober E, Lorini R, Holl RW, et al. Other complications and associated conditions with diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2009;10 Suppl 12:204-10.
 58. Gerstein HC. Incidence of postpartum thyroid dysfunction in patients with type I diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1993;118:419-23.
 59. Ramasamy V, Kadiyala R, Fayyaz F, Mallipedhi A, Baglioni P, Okosieme OE. Value of baseline serum thyrotropin as a predictor of hypothyroidism in patients with diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2011;17:26-32.
 60. Bertram U, Halberg P. Organ antibodies in Sjogren's syndrome. *Acta Allergol.* 1965;20:472-83.
 61. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson A, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmune thyroiditis and primary Sjogren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 1991;9:137-41.
 62. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome. *Thyroid.* 2009;19:39-45.
 63. Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 1980;23:1326-9.
 64. Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjogren's syndrome. *Am J Med.* 1995;99:480-4.
 65. D'Arbonneau F, Ansart S, Le Berre R, Dueymes M, Youinou P, Penne YL. Thyroid dysfunction in primary Sjogren's syndrome: a long-term followup study. *Arthritis Rheum.* 2003;49:804-9.
 66. Punzi L, Ostuni PA, Betterle C, De Sandre P, Botsios C, Gambari PF. Thyroid gland disorders in primary Sjogren's syndrome. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996;63:809-14.

67. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zeron Mdel P, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1601-6.
68. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid*. 2004;14:443-6.
69. El-Sherif WT, El Gendi SS, Ashmawy MM, Ahmed HM, Salama MM. Thyroid disorders and autoantibodies in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Egypt J Immunol*. 2004;11:81-90.
70. Chan AT, Al-Saffar Z, Bucknall RC. Thyroid disease in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40:353-4.
71. Daneshpazhooh M, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Robati RM. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *BMC Dermatol*. 2006;6:3.
72. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Hoier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 1994;74:120-3.
73. Kumar KV, Priya S, Sharma R, Kapoor U, Saini M, Bisht YS. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in India. *Endocr Pract*. 2012;18:194-9.
74. Lobo Ede H, Khan M, Tew J. Community study of hypothyroidism in Down's syndrome. *Br Med J*. 1980;280:1253.
75. Prasher V, Ninan S, Haque S. Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2011;55:392-6.
76. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan*. 2007;48:191-5.
77. Cutler AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ. Thyroid function in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1986;140:479-83.
78. Livadas S, Xekouki P, Fouka F, Kanaka-Gantenbein C, Kaloumenou I, Mavrou A, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in Turner's syndrome: a long-term follow-up study and brief literature review. *Thyroid*. 2005;15:1061-6.
79. Fukuda I, Hizuka N, Kurimoto M, Morita J, Tanaka S, Yamakado Y, et al. Autoimmune thyroid diseases in 65 Japanese women with Turner syndrome. *Endocr J*. 2009;56:983-6.
80. Mortensen KH, Cleemann L, Hjerrild BE, Nexø E, Loch H, Jepsen EM, et al. Increased prevalence of autoimmunity in Turner syndrome—influence of age. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:205-10.
81. Medeiros CC, Marini SH, Baptista MT, Guerra G Jr., Maciel-Guerra AT. Turner's syndrome and thyroid disease: a transverse study of pediatric patients in Brazil. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:357-62.
82. Chiovato L, Larizza D, Bendinelli G, Tonacchera M, Marino M, Mammoli C, et al. Autoimmune hypothyroidism and hyperthyroidism in patients with Turner's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 1996;134:568-75.
83. Filosa A, Di Maio S, Aloj G, Acampora C. Longitudinal study on thyroid function in patients with thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2006;19:1397-404.
84. Chan JC, Liu HS, Kho BC, Lau TK, Li VL, Chan FH, et al. Pattern of thyroid autoimmunity in Chinese patients with pernicious anemia. *Am J Med Sci*. 2009;337:432-7.
85. Vitale G, Fatti LM, Prolo S, Girola A, Caraglia M, Marra M, et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: a new insight into an old disease. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1825-7.
86. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, Casulari LA, Azevedo M, Montenegro R Jr, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:436-44.
87. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid*. 1998;8:909-13.
88. Bocchetta A, Bernardi F, Burrai C, Pedditzi M, Loviselli A, Veluzzi F, et al. The course of thyroid abnormalities during lithium treatment: a two-year follow-up study. *Acta Psychiatr Scand*. 1992;86:38-41.
89. van Melick EJ, Wilting I, Meinders AE, Egberts TC. Prevalence and determinants of thyroid disorders in elderly patients with affective disorders: lithium and nonlithium patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010;18:395-403.
90. Mammen JS, Ghazarian SR, Pulkstenis E, Subramanian GM, Rosen A, Ladenson PW. Phenotypes of interferon-alpha-induced thyroid dysfunction among patients treated for hepatitis C are associated with pretreatment serum TSH and female sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:3270-6.
91. Clemons J, Gao D, Naam M, Breaker K, Garfield D, Flaig TW. Thyroid dysfunction in patients treated with sunitinib or sorafenib. *Clin Genitourin Cancer*. 2012;10(4):225-31.
92. Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E. Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:340-8.
93. Pazin-Filho A, de Jesus AM, Magalhaes PK, Melato LH, Campos D, Maciel BC, et al. How frequently should a patient taking amiodarone be screened for thyroid dysfunction? *Braz J Med Biol Res*. 2009;42:744-9.
94. Ahmed S, Van Gelder IC, Wiesfeld AC, Van Veldhuisen DJ, Links TP. Determinants and outcome of amiodarone-associated thyroid dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75:388-94.
95. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med*. 1997;126:63-73.
96. Grundy S. 2002 Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3full.pdf>. Accessed: Nov 21, 2012.
97. Tagami T, Kimura H, Ohtani S, Tanaka T, Hata S, Saito M, et al. Multi-center study on the prevalence of hypothyroidism in patients with hypercholesterolemia. *Endocr J*. 2011;58:449-57.
98. Almeida OP, Alfonso H, Flicker L, Hankey G, Chubb SA, Yeap BB. Thyroid hormones and depression: the Health in Men study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19:763-70.
99. de Jongh RT, Lips P, van Schoor NM, Rijs KJ, Deeg DJ, Comijs HC, et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:545-54.
100. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ, Meinders AE, Frolich M, Westendorp RG. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA*. 2004;292:2591-9.
101. van de Ven AC, Muntjewerff JW, Netea-Maier RT, de Vegt F, Ross HA, Sweep FC, et al. Association between thyroid function, thyroid autoimmunity, and state and trait factors of depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126:377-84.
102. Biondi B. Mechanisms in endocrinology: heart failure and thyroid dysfunction. *Eur J Endocrinol*. 2012;167:609-18.
103. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040-9.
104. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119:1977-2016.
105. Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA

- values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1283-91.
106. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, et al. Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:97-104.
 107. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55-68.
 108. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:547-52.
 109. Pedersen OM, Aardal NP, Larssen TB, Varhaug JE, Myking O, Vik-Mo H. The value of ultrasonography in predicting autoimmune thyroid disease. *Thyroid.* 2000;10:251-9.
 110. Ericsson UB, Christensen SB, Thorell JI. A high prevalence of thyroglobulin autoantibodies in adults with and without thyroid disease as measured with a sensitive solid-phase immunosorbent radioassay. *Clin Immunol Immunopathol.* 1985;37:154-62.
 111. Tozzoli R, Villalta D, Kodermaz G, Bagnasco M, Tonutti E, Bizzaro N. Autoantibody profiling of patients with autoimmune thyroid disease using a new multiplexed immunoassay method. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44:837-42.
 112. Kuijpers JL, De Hann-Meulman M, Vader HL, Pop VJ, Wiersinga WM, Drexhage HA. Cell-mediated immunity and postpartum thyroid dysfunction: a possibility for the prediction of disease? *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:1959-66.
 113. Fung HY, Kologlu M, Collison K, John R, Richards CJ, Hall R, et al. Postpartum thyroid dysfunction in Mid Glamorgan. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:241-4.
 114. Gilmour J, Brownlee Y, Foster P, Geekie C, Kelly P, Robertson S, et al. The quantitative measurement of autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase by automated microparticle based immunoassays in Hashimoto's disease, Graves' disease and a follow-up study on postpartum thyroid disease. *Clin Lab.* 2000;46:57-61.
 115. Weetman AP, McGregor AM. Autoimmune thyroid disease: further developments in our understanding. *Endocr Rev.* 1994;15:788-830.
 116. Hamada N, Noh JY, Okamoto Y, Ueda M, Konishi T, Fujisawa T, et al. Measuring thyroglobulin autoantibodies by sensitive assay is important for assessing the presence of thyroid autoimmunity in areas with high iodine intake. *Endocr J.* 2010;57:645-9.
 117. Giovannella L. Is simultaneous measurement of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies clinically useful in patients with thyroid dysfunction? *Clin Chem Lab Med.* 2007;45:263.
 118. Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, Reading CC, Langer JE, Desser T, et al. Hashimoto thyroiditis: Part 1, sonographic analysis of the nodular form of Hashimoto thyroiditis. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:208-15.
 119. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid.* 2002;12:725-31.
 120. Marcocci C, Vitti P, Cetani F, Catalano F, Concetti R, Pinchera A. Thyroid ultrasonography helps to identify patients with diffuse lymphocytic thyroiditis who are prone to develop hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:209-13.
 121. Rosario PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid.* 2009;19:9-12.
 122. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotropin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167:1533-8.
 123. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ, Brown SJ, O'Leary P. Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1095-104.
 124. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4890-7.
 125. 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 (Oxf).* 1991;34:77-83.
 126. Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM, Cappola AR. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1962-9.
 127. Bell RJ, Rivera-Woll L, Davison SL, Topliss DJ, Donath S, Davis SR. Well-being, health-related quality of life and cardiovascular disease risk profile in women with subclinical thyroid disease - a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:548-56.
 128. Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, Ceda GP, Morganti S, Usberti E, et al. Thyroid function abnormalities and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:89-93.
 129. Roberts LM, Pattison H, Roalfe A, Franklyn J, Wilson S, Hobbs FD, et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? *Ann Intern Med.* 2006;145:573-81.
 130. Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, et al. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:606-11.
 131. Teixeira Pde F, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. [Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidism]. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:222-8.
 132. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L-thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:1715-23.
 133. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jensen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145-53.
 134. Parle J, Roberts L, Wilson S, Pattison H, Roalfe A, Haque MS, et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: the Birmingham Elderly Thyroid study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3623-32.
 135. Duntas LH, Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. *Med Clin North Am.* 2012;96:269-81.
 136. Pearce EN. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:326-33.
 137. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med.* 2002;162:773-9.
 138. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Subclinical thyroid dysfunction as a risk factor for cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165:2467-72.
 139. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351-5.
 140. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 7.5-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:569-77.

141. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: 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.
142. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;CD003419.
143. Iqbal A, Jorde R, Figenschau Y. Serum lipid levels in relation to serum thyroid-stimulating hormone and the effect of thyroxine treatment on serum lipid levels in subjects with subclinical hypothyroidism: the Tromsø Study. *J Intern Med.* 2006;260:53-61.
144. Mikhail GS, Alshammari SM, Alenezi MY, Mansour M, Khalil NA. Increased atherogenic low-density lipoprotein cholesterol in untreated subclinical hypothyroidism. *Endocr Pract.* 2008;14:570-5.
145. Teixeira Pde F, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res.* 2008;151:224-31.
146. Cai Y, Ren Y, Shi J. Blood pressure levels in patients with subclinical thyroid dysfunction: a meta-analysis of cross-sectional data. *Hypertens Res.* 2011;34:1098-105.
147. Cai YF, Shi JP. [Meta analysis on the relationship between subclinical hypothyroidism and the levels of systolic blood pressure.]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011;32:55-9.
148. Biondi B, Fazio S, Palmieri EA, Carella C, Panza N, Cittadini A, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2064-7.
149. Brenta G, Mutti LA, Schnitman M, Fretes O, Perrone A, Matute ML. Assessment of left ventricular diastolic function by radionuclide ventriculography at rest and exercise in subclinical hypothyroidism, and its response to L-thyroxine therapy. *Am J Cardiol.* 2003;91:1327-30.
150. 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.
151. Yazici M, Gorgulu S, Sertbas Y, Erbilin E, Albayrak S, Yildiz O, et al. Effects of thyroxin therapy on cardiac function in patients with subclinical hypothyroidism: index of myocardial performance in the evaluation of left ventricular function. *Int J Cardiol.* 2004;95:135-43.
152. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4350-5.
153. Di Bello V, Monzani F, Giorgi D, Bertini A, Caraccio N, Valenti G, et al. Ultrasonic myocardial textural analysis in subclinical hypothyroidism. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13:832-40.
154. Aghini-Lombardi F, Di Bello V, Talini E, Di Cori A, Monzani F, Antonangeli L, et al. Early textural and functional alterations of left ventricular myocardium in mild hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2006;155:3-9.
155. Pearce EN, Yang Q, Benjamin EJ, Aragam J, Vasan RS. Thyroid function and left ventricular structure and function in the Framingham Heart Study. *Thyroid.* 2010;20:369-73.
156. Arem R, Rokey R, Kiefe C, Escalante DA, Rodriguez A. Cardiac systolic and diastolic function at rest and exercise in subclinical hypothyroidism: effect of thyroid hormone therapy. *Thyroid.* 1996;6:397-402.
157. Franzoni F, Galetta F, Fallahi P, Tocchini L, Merico G, Braccini L, et al. Effect of L-thyroxine treatment on left ventricular function in subclinical hypothyroidism. *Biomed Pharmacother.* 2006;60:431-6.
158. Rodondi N, Newman AB, Vittinghoff E, de Rekeneire N, Satterfield S, Harris TB, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of heart failure, other cardiovascular events, and death. *Arch Intern Med.* 2005;165:2460-6.
159. Rodondi N, Bauer DC, Cappola AR, Cornuz J, Robbins J, Fried LP, et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1152-9.
160. Nanchen D, Gusekloo J, Westendorp RG, Stott DJ, Jukema JW, Trompet S, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:852-61.
161. Imaizumi M, Akahoshi M, Ichimaru S, Nakashima E, Hida A, Soda M, et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3365-70.
162. Iervasi G, Molinaro S, Landi P, Taddei MC, Galli E, Mariani F, et al. Association between increased mortality and mild thyroid dysfunction in cardiac patients. *Arch Intern Med.* 2007;167:1526-32.
163. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Gunnell D, Vatten LJ. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: the HUNT study. *Arch Intern Med.* 2008;168:855-60.
164. Boekholdt SM, Titan SM, Wiersinga WM, Chatterjee K, Basart DC, Luben R, et al. Initial thyroid status and cardiovascular risk factors: the EPIC-Norfolk prospective population study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72:404-10.
165. Cappola AR, Fried LP, Arnold AM, Danese MD, Kuller LH, Burke GL, et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. *JAMA.* 2006;295:1033-41.
166. Razvi S, Weaver JU, Vanderpump MP, Pearce SH. The incidence of ischemic heart disease and mortality in people with subclinical hypothyroidism: reanalysis of the Whickham Survey cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1734-40.
167. McQuade C, Skugor M, Brennan DM, Hoar B, Stevenson C, Hoogwerf BJ. Hypothyroidism and moderate subclinical hypothyroidism are associated with increased all-cause mortality independent of coronary heart disease risk factors: a PreCIS database study. *Thyroid.* 2011;21:837-43.
168. Rodondi N, Aujesky D, Vittinghoff E, Cornuz J, Bauer DC. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Am J Med.* 2006;119:541-51.
169. Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R. Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008;125:41-8.
170. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gusekloo J, Cornuz J, et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med.* 2008;148:832-45.
171. Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2998-3007.
172. Volzke H, Friedrich N, Schipf S, Haring R, Ludemann J, Nauck M, et al. Association between serum insulin-like growth factor-I levels and thyroid disorders in a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4039-45.
173. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Velkeniers B. Subclinical thyroid dysfunction and mortality: an estimate of relative and absolute excess all-cause mortality based on time-to-event data from cohort studies. *Eur J Endocrinol.* 2008;159:329-41.
174. Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, Cappola AR, Razvi S, Walsh JP, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA.* 2010;304:1365-74.
175. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:811-7.

176. Atzmon G, Barzilai N, Surks MI, Gabriely I. Genetic predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4768-75.
177. Formiga F, Ferrer A. Thyrotropin serum values and 3-year mortality in nonagenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:1250-1; author reply 1252-3.
178. Surks MI, Boucai L. Age- and race-based serum thyrotropin reference limits. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:496-502.
179. 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.
180. 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.
181. Williams GR, Bassett JH. Deiodinases: the balance of thyroid hormone: local control of thyroid hormone action: role of type 2 deiodinase. *J Endocrinol.* 2011;209:261-72.
182. Escobar-Morreale HF, Obregon MJ, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Replacement therapy for hypothyroidism with thyroxine alone does not ensure euthyroidism in all tissues, as studied in thyroidectomized rats. *J Clin Invest.* 1995;96:2828-38.
183. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1999;340:424-9.
184. Panicker V, Saravanan P, Vaidya B, Evans J, Hattersley AT, Frayling TM, et al. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1623-9.
185. Grozinsky-Glasberg S, Fraser A, Nahshoni E, Weizman A, Leibovici L. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2592-9.
186. Ma C, Xie J, Huang X, Wang G, Wang Y, Wang X, et al. Thyroxine alone or thyroxine plus triiodothyronine replacement therapy for hypothyroidism. *Nucl Med Commun.* 2009;30:586-93.
187. Bach-Huyng TG, Nayak B, Loh J, Soldin S, Jonklaas J. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3905-12.
188. Bolk N, Visser TJ, Nijman J, Jongste IJ, Tijssen JG, Berghout A. Effects of evening vs morning levothyroxine intake: a randomized double-blind crossover trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1996-2003.
189. Rajput R, Chatterjee S, Rajput M. Can levothyroxine be taken as evening dose? Comparative evaluation of morning versus evening dose of levothyroxine in treatment of hypothyroidism. *J Thyroid Res.* 2011;2011:505239.
190. Devdhar M, Drooger R, Pehlivanova M, Singh G, Jonklaas J. Levothyroxine replacement doses are affected by gender and weight, but not age. *Thyroid.* 2011;21:821-7.
191. Roos A, Linn-Rasker SP, van Domburg RT, Tijssen JP, Berghout A. The starting dose of levothyroxine in primary hypothyroidism treatment: a prospective, randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med.* 2005;165:1714-20.
192. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *Eur J Endocrinol.* 2008;159:343-5.
193. Klein I, Danzi S. Thyroid disease and the heart. *Circulation.* 2007;116:1725-35.
194. Martins RM, Fonseca RH, Duarte MM, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida C, et al. Impact of subclinical hypothyroidism treatment in systolic and diastolic cardiac function. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:460-7.
195. Turner MR, Camacho X, Fischer HD, Austin PC, Anderson GM, Rochon PA, et al. Levothyroxine dose and risk of fractures in older adults: nested case-control study. *BMJ.* 2011;342:d2238.
196. Oliveira G, Almaraz MC, Soriguer F, Garriga MJ, Gonzalez-Romero S, Tinahones F, et al. Altered bioavailability due to changes in the formulation of a commercial preparation of levothyroxine in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:707-11.
197. Hennessey JV, Malabanan AO, Haugen BR, Levy EG. Adverse event reporting in patients treated with levothyroxine: results of the pharmacovigilance task force survey of the American Thyroid Association, American Association of Clinical Endocrinologists, and the Endocrine Society. *Endocr Pract.* 2010;16:357-70.
198. Yassa L, Marqusee E, Fawcett R, Alexander EK. Thyroid hormone early adjustment in pregnancy (the THERAPY) trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3234-41.
199. Ojomo KA, Schneider DF, Reiher AE, Lai N, Schaefer S, Chen H, et al. Using body mass index to predict optimal thyroid dosing after thyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2013;216:454-60.
200. Ward LS. The difficult patient: drug interaction and the influence of concomitant diseases on the treatment of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010;54:435-42.
201. Hannemann A, Friedrich N, Haring R, Krebs A, Volzke H, Alte D, et al. Thyroid function tests in patients taking thyroid medication in Germany: results from the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP). *BMC Res Notes.* 2010;3:227.
202. Okosieme OE, Belludi G, Spittle K, Kadiyala R, Richards J. Adequacy of thyroid hormone replacement in a general population. *QJM.* 2011;104:395-401.
203. Zamfirescu I, Carlson HE. Absorption of levothyroxine when coadministered with various calcium formulations. *Thyroid.* 2011;21:483-6.
204. Centanni M, Gargano L, Canettieri G, Viceconti N, Franchi A, Delle Fave G, et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med.* 2006;354:1787-95.
205. Radaeli Rde F, Diehl LA. Increased levothyroxine requirement in a woman with previously well-controlled hypothyroidism and intestinal giardiasis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011;55:81-4.
206. Abdulrahman RM, Verloop H, Hoftijzer H, Verburg E, Hovens GC, Corssmit EP, et al. Sorafenib-induced hypothyroidism is associated with increased type 3 deiodination. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3758-62.
207. Stryker TD, Molitch ME. Reversible hyperthyrotropinemia, hyperthyroxinemia, and hyperprolactinemia due to adrenal insufficiency. *Am J Med.* 1985;79:271-6.
208. Abdullatif HD, Ashraf AP. Reversible subclinical hypothyroidism in the presence of adrenal insufficiency. *Endocr Pract.* 2006;12:572.
209. Louwerens M, Appelhof BC, Verloop H, Medici M, Peeters RP, Visser TJ, et al. Fatigue and fatigue-related symptoms in patients treated for different causes of hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2012;167:809-15.
210. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid.* 2011;21:161-7.
211. Walsh JP, Ward LC, Burke V, Bhagat CI, Shiels L, Henley D, et al. Small changes in thyroxine dosage do not produce measurable changes in hypothyroid symptoms, well-being, or quality of life: results of a double-blind, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2624-30.
212. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid.* 2011;21:355-60.

213. Mathew V, Misgar RA, Ghosh S, Mukhopadhyay P, Roychowdhury P, Pandit K, et al. Myxedema coma: a new look into an old crisis. *J Thyroid Res.* 2011;2011:493462.
214. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2006;35:687-98, vii-viii.
215. Rodriguez I, Fluiters E, Perez-Mendez LF, Luna R, Paramo C, Garcia-Mayor RV. Factors associated with mortality of patients with myxoedema coma: prospective study in 11 cases treated in a single institution. *J Endocrinol.* 2004;180:347-50.
216. Dutta P, Bhansali A, Masoodi SR, Bhadada S, Sharma N, Rajput R. Predictors of outcome in myxoedema coma: a study from a tertiary care centre. *Crit Care.* 2008;12:R1.
217. Arlot S, Debussche X, Lalau JD, Mesmacque A, Tolani M, Quichaud J, et al. Myxoedema coma: response of thyroid hormones with oral and intravenous high-dose L-thyroxine treatment. *Intensive Care Med.* 1991;17:16-8.
218. Savage MW, Mah PM, Weetman AP, Newell-Price J. Endocrine emergencies. *Postgrad Med J.* 2004;80:506-15.
219. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ. Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66:765-70.
220. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
221. Haddow JE, Knight GJ, Palomaki GE, McClain MR, Pulkkinen AJ. The reference range and within-person variability of thyroid stimulating hormone during the first and second trimesters of pregnancy. *J Med Screen.* 2004;11:170-4.
222. Panesar NS, Li CY, Rogers MS. Reference intervals for thyroid hormones in pregnant Chinese women. *Ann Clin Biochem.* 2001;38:329-32.
223. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509-14.
224. Kahric-Janjic N, Soldin SJ, Soldin OP, West T, Gu J, Jonklaas J. Tandem mass spectrometry improves the accuracy of free thyroxine measurements during pregnancy. *Thyroid.* 2007;17:303-11.
225. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:260 e1-6.
226. Begg CB. Biases in the assessment of diagnostic tests. *Stat Med.* 1987;6:411-23.
227. Glinoe D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* 1998;9:403-11.
228. Klein RZ, Haddow JE, Faix JD, Brown RS, Hermos RJ, Pulkkinen A, et al. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;35:41-6.
229. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid.* 2002;12:63-8.
230. 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;341:549-55.
231. 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.
232. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med.* 2012;366:493-501.
233. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2587-91.
234. Thangaratnam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ.* 2011;342:d2616.
235. Siero Netto L, Medina Coeli C, Micmacher E, Mamede Da Costa S, Nazar L, Galvao D, et al. Influence of thyroid autoimmunity and maternal age on the risk of miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2004;52:312-6.
236. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4149-52.
237. Glinoe D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:197-204.
238. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005;105:239-45.
239. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1699-707.
240. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1084-94.
241. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM. Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:841-51.
242. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:267e1-7.
243. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:645-50.
244. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A. Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1536-46.
245. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:643-52.
246. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid.* 2002;12:997-1001.
247. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod.* 1991;6:338-45.
248. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA.* 1990;264:1422-5.
249. Prummel MF, Wiersinga WM. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:751-5.

250. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, et al. Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod.* 2005;20:1529-33.
251. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril.* 1999;71:843-8.
252. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleicher N. Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168:837-41.
253. Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999;71:30-4.
254. Irvani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M. Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract.* 2008;14:458-64.
255. Stagnaro-Green A, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2004;18:167-81.
256. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Wartofsky L. Levothyroxine treatment in pregnancy: indications, efficacy, and therapeutic regimen. *J Thyroid Res.* 2011;2011:843591.
257. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev.* 1997;18:404-33.
258. Barber KJ, Franklyn JA, McCabe CJ, Khanim FL, Bulmer JN, Whitley GS, et al. The in vitro effects of triiodothyronine on epidermal growth factor-induced trophoblast function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1655-61.
259. Oki N, Matsuo H, Nakago S, Murakoshi H, Laoag-Fernandez JB, Maruo T. Effects of 3,5,3'-triiodothyronine on the invasive potential and the expression of integrins and matrix metalloproteinases in cultured early placental extravillous trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:5213-21.
260. Rushworth FH, Backos M, Rai R, Chilcott IT, Baxter N, Regan L. Prospective pregnancy outcome in untreated recurrent miscarriers with thyroid autoantibodies. *Hum Reprod.* 2000;15:1637-9.
261. Ghafoor F, Mansoor M, Malik T, Malik MS, Khan AU, Edwards R, et al. Role of thyroid peroxidase antibodies in the outcome of pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006;16:468-71.
262. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N. Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1997;90:364-9.
263. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest.* 2007;30:3-8.
264. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3808-12.
265. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril.* 1995;63:277-81.
266. Bagis T, Gokcel A, Saygili ES. Autoimmune thyroid disease in pregnancy and the postpartum period: relationship to spontaneous abortion. *Thyroid.* 2001;11:1049-53.
267. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoe D. Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:669-72.
268. Sezer K, Kamel N, Unlu C, Celik HK. Impact of first trimester and postpartum period thyroid autoantibodies on abortus incidence in Turkish pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:387-91.
269. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N. The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril.* 1993;60:1001-5.
270. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol.* 1998;40:2-8.
271. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:421-7.
272. Mecacci F, Parretti E, Cioni R, Lucchetti R, Magrini A, La Torre P, et al. Thyroid autoimmunity and its association with non-organ-specific antibodies and subclinical alterations of thyroid function in women with a history of pregnancy loss or preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2000;46:39-50.
273. Bussen SS, Steck T. Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74:139-43.
274. Dendinos S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinou G, Creatas G. Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:270-4.
275. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A. Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1583-6.
276. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobbin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2543-65.
277. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007752.
278. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer 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.
279. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid.* 2010;20:1175-8.