

# Consenso brasileiro para a abordagem clínica e tratamento do hipotireoidismo subclínico em adultos: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia

*The Brazilian consensus for the clinical approach and treatment of subclinical hypothyroidism in adults: recommendations of the thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism*

Jose A. Sgarbi<sup>1</sup>, Patrícia F. S. Teixeira<sup>2</sup>, Lea M. Z. Maciel<sup>3</sup>, Glaucia M. F. S. Mazeto<sup>4</sup>, Mario Vaisman<sup>2</sup>, Renan M. Montenegro Junior<sup>5</sup>, Laura S. Ward<sup>6</sup>

## RESUMO

**Introdução:** O hipotireoidismo subclínico (HSC), definido por concentrações elevadas do TSH em face de níveis normais dos hormônios tireoidianos, tem elevada prevalência no Brasil, particularmente entre mulheres e idosos. Embora um número crescente de estudos venha associando o HSC com maior risco de doença arterial coronariana e de mortalidade, não há ensaio clínico randomizado sobre o benefício do tratamento com levotiroxina na redução dos riscos e o tratamento permanece controverso. **Objetivo:** Este consenso, patrocinado pelo Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia e desenvolvido por especialistas brasileiros com vasta experiência clínica em tireoide, apresenta recomendações baseadas em evidências para uma abordagem clínica do paciente com HSC no Brasil. **Materiais e métodos:** Após estruturação das questões clínicas, a busca das evidências disponíveis na literatura foi realizada inicialmente na base de dados do MedLine-PubMed e posteriormente nas bases Embase e SciELO – Lilacs. A força da evidência, avaliada pelo sistema de classificação de Oxford, foi estabelecida a partir do desenho de estudo utilizado, considerando-se a melhor evidência disponível para cada questão e a experiência brasileira. **Resultados:** Os temas abordados foram definição e diagnóstico, história natural, significado clínico, tratamento e gestação, que resultaram em 29 recomendações para a abordagem clínica do paciente adulto com HSC. **Conclusão:** O tratamento com levotiroxina foi recomendado para todos os pacientes com HSC persistente com níveis séricos do TSH  $\geq 10$  mU/L e para alguns subgrupos especiais de pacientes. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):166-83

## Descritores

Hipotiroidismo; hipotiroidismo subclínico; consenso; diretriz

<sup>1</sup> Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina de Marília (Famema), Marília, SP, Brazil

<sup>2</sup> Serviço de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brazil

<sup>3</sup> Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>4</sup> Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista (FMB-Unesp), Botucatu, SP, Brazil

<sup>5</sup> Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brazil

<sup>6</sup> Laboratório de Genética Molecular do Câncer, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM-Unicamp), Campinas, SP, Brazil

## Correspondência para:

José A. Sgarbi  
Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, Faculdade de Medicina de Marília  
Av. Tiradentes, 1310  
17519-000 – Marília, SP, Brazil

Recebido em 5/Mar/2013  
Aceito em 5/Mar/2013

**ABSTRACT**

**Introduction:** Subclinical hypothyroidism (SCH), defined as elevated concentrations of thyroid stimulating hormone (TSH) despite normal levels of thyroid hormones, is highly prevalent in Brazil, especially among women and the elderly. Although an increasing number of studies have related SCH to an increased risk of coronary artery disease and mortality, there have been no randomized clinical trials verifying the benefit of levothyroxine treatment in reducing these risks, and the treatment remains controversial. **Objective:** This consensus, sponsored by the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism and developed by Brazilian experts with extensive clinical experience with thyroid diseases, presents these recommendations based on evidence for the clinical management of SCH patients in Brazil. **Materials and methods:** After structuring the clinical questions, the search for evidence in the literature was initially performed in the MedLine-PubMed database and later in the Embase and SciELO – Lilacs databases. The strength of evidence was evaluated according to the Oxford classification system and established based on the experimental design used, considering the best available evidence for each question and the Brazilian experience. **Results:** The topics covered included SCH definition and diagnosis, natural history, clinical significance, treatment and pregnancy, and the consensus issued 29 recommendations for the clinical management of adult patients with SCH. **Conclusion:** Treatment with levothyroxine was recommended for all patients with persistent SCH with serum TSH values  $\geq 10$  mU/L and for certain patient subgroups. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(3):166-83

**Keywords**

Hypothyroidism; subclinical hypothyroidism; consensus; guidelines

**INTRODUÇÃO**

O hipotireoidismo subclínico (HSC) tem sido definido bioquimicamente pela presença de níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide (TSH) em face de concentrações séricas normais dos hormônios tireoidianos (1-3). Estima-se que a prevalência na população geral seja em torno de 4% a 10%, sendo maior no sexo feminino, em idosos e inversamente proporcional ao conteúdo de iodo na dieta (4-7). No Brasil, a prevalência de TSH elevado em uma amostra representativa de 1.220 mulheres adultas da cidade do Rio de Janeiro foi de 12,3%, alcançando 19,1% entre aquelas acima de 70 anos (8). Na região metropolitana de São Paulo, a prevalência de hipotireoidismo em 1.085 indivíduos foi de 8,0% (9), enquanto entre 1.110 indivíduos  $\geq 30$  anos da população nipo-brasileira de Bauru foi de 11,1% no sexo feminino e 8,7% no masculino (10) e, em uma população idosa da cidade de São Paulo, a prevalência de HSC foi de 6,5% e 6,1% para os sexos feminino e masculino, respectivamente (11).

Na última década, um número crescente de estudos tem associado o HSC com maior risco de doença arterial coronariana e de mortalidade (12,13), mas, apesar disso, não há nenhuma evidência suficientemente forte e conclusiva em estudos prospectivos randomizados e duplo-cegos sobre potenciais benefícios da reposição com levotiroxina.

Recentemente, a Associação Americana de Tireoide em conjunto com a Associação Americana de Endocrinologistas Clínicos publicou suas recomendações (14) para a abordagem do hipotireoidismo, mas com poucas recomendações específicas sobre a disfunção subclínica. No Brasil, não há nenhum consenso anterior sobre a abordagem diagnóstica e terapêutica do HSC.

O consenso que apresentamos reúne esforços do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia no desenvolvimento de recomendações baseadas em evidências disponíveis na literatura para a abordagem do paciente com HSC em nosso meio. Os principais objetivos foram o desenvolvimento de recomendações que auxiliem o clínico na melhor conduta para seu paciente, em um processo que evite procedimentos desnecessários, obedecendo às características do sistema de saúde brasileiro.

**MÉTODOS**

Este consenso obedece à política estratégica do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia no desenvolvimento de consensos nacionais para as principais patologias da tireoide, dirigidos à nossa população e considerando a realidade do sistema de saúde brasileiro.

O modelo seguido foi nos moldes do Programa Diretrizes (15) da Associação Médica Brasileira (AMB) e

Conselho Federal de Medicina (CFM), por representar uma iniciativa genuinamente nacional e já conhecida pela comunidade médica e acadêmica do país. Após a escolha de participantes com reconhecida atuação acadêmica e vasta experiência clínica em tireoide, elaboraram-se as questões clínicas a serem respondidas. A recuperação das publicações foi obtida por meio de busca nas bases MedLine-PubMed, Embase e SciELO – Lilacs. Os descritores foram identificados por diferentes mecanismos, como acessando o *Citation* (no PubMed) após a recuperação de publicações conhecidas que respondiam às questões elaboradas. Para a classificação (Tabela 1) do grau de recomendação ou força de evidência do trabalho, utilizou-se a classificação de Oxford (15), que estabelece a força da evidência a partir do desenho de estudo utilizado, considerando-se a melhor evidência disponível para cada questão e a experiência brasileira. A escolha deste sistema deu-se principalmente por ser a mesma já utilizada pelo Programa de Diretrizes da AMB/CFM (16), com o qual a comunidade médica e os meios acadêmicos brasileiros já estão habituados.

**Tabela 1.** Definição do grau de recomendação das evidências segundo a classificação de Oxford (adaptado das referências 15 e 16)

Recomendação	Força da evidência
A	Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência
B	Estudos experimentais e observacionais de menor consistência
C	Relatos de casos (estudos não controlados)
D	Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais

## DEFINIÇÃO E DIAGNÓSTICO

### Qual a definição para HSC?

#### Recomendação 1

*Apesar de o termo subclínico associar-se com a ausência de sintomas óbvios da falência de produção hormonal pela glândula tireoide, o HSC é definido bioquimicamente pela elevação dos níveis séricos do TSH na presença de concentrações séricas normais do T4 livre (T4L) (1,2) (D).*

*Qual o valor normal do TSH na população geral, de acordo com a idade e em populações específicas?*

Os níveis de referência para o TSH, assim como os de qualquer ensaio, são obtidos pela média do valor de TSH em uma população saudável supostamente sem

doenças tireoidianas, em um intervalo de confiança de 95% (entre os percentis 2,5 e 97,5) (17). Idealmente, os níveis normais de TSH deveriam se basear em valores obtidos por dosagens de material coletado em jejum, pela manhã, de indivíduos sem história pessoal ou familiar de doença tireoidiana, sem bócio, sem alterações tireoidianas ao exame ultrassonográfico e com anticorpos antitireoperoxidase (aTPO) e antitireoglobulina (aTg) negativos (18). Obter tal tipo de população, no entanto, é difícil e os valores de referência comumente utilizados para todas as raças, gêneros e etnias provêm, atualmente, de grandes estudos populacionais norte-americanos, que definiram como valores de referência para adultos normais níveis séricos do TSH entre 0,4 e 4,5 mU/L (4,19).

Uma reanálise estatística dos dados populacionais norte-americanos, levando em conta o efeito de idade, raça/etnia, gênero e peso corporal em indivíduos com ausência de doença tireoidiana, bócio ou uso de medicamentos, ausência de gravidez, uso de estrógenos, andrógenos, lítio, ausência de anticorpos antitireoide e concentração urinária normal de iodo, mostrou que as médias dos valores normais de TSH se situam entre 1,40 e 1,90 mU/L, sendo 1,0 mU/L mais elevados em brancos do que nos negros (19). A tabela 2 mostra os níveis médios e *percentis* 2,5 e 97,5 obtidos nesta análise de uma população de 13.296 indivíduos sem doença tireoidiana aparente, em diferentes faixas etárias (19).

Em um estudo nacional com 960 adultos entre 18 e 60 anos (excluindo grávidas) sem bócio, sem anticorpos antitireoidianos, que não usavam medicamentos potencialmente modificadores de função ou *status* tireoidiano, não tinham história pessoal ou familiar de tireopatia e que possuíam níveis normais de T4L sérico, o valor médio

**Tabela 2.** Distribuição média e percentis 2,5 e 97,5 dos valores de TSH obtidos em 13.296 indivíduos de todas as raças e ambos os gêneros, livres de doenças tireoidianas (modificado da referência 19)

Idade (anos)	Percentil 2,5	Média	Percentil 97,5
Todas as idades	0,42	1,40	4,30
13-19	0,41	1,30	3,78
20-29	0,40	1,30	3,60
30-39	0,38	1,25	3,60
40-49	0,44	1,40	3,90
50-59	0,49	1,50	4,20
60-69	0,46	1,66	4,70
70-79	0,47	1,74	5,60
80 +	0,44	1,90	6,30

Valores expressos como TSH, mU/L.

obtido para o TSH foi de 1,52 mU/L, com percentil 2,5 de 0,43 mU/L e percentil 97,5 de 3,24 mU/L (20).

O efeito da idade no limite superior do que se deve considerar como normal deve ser sempre lembrado, particularmente quando se considera o tratamento com levotiroxina em indivíduos mais idosos, nos quais a elevação fisiológica dos níveis séricos de TSH pode representar um fator de proteção cardiovascular (21) e estar associado com maior longevidade (22).

Os valores de referência na população pediátrica são mais elevados logo após o nascimento, diminuindo rapidamente nos primeiros dias e progressivamente com o evoluir da idade (23,24). A tabela 3 mostra os percentis obtidos numa população de 654 meninos e meninas de até 18 anos de idade (23).

A concepção se acompanha de diminuição dos valores séricos de TSH (25). No entanto, a complexidade e dinâmica das alterações hormonais que ocorrem durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre, dificultam o estabelecimento de valores de referência. Alterações no metabolismo do iodo, produção de gonadotrofina coriônica (beta-HCG), aumento nas proteínas carregadoras de hormônios tireoidianos, alterações da excreção e elevação dos níveis dos hormônios tireoidianos *per se* modificam os valores de referência (26). Assim, é importante o estabelecimento de padrões laboratoriais de referência para cada população, particularmente em regiões onde pode haver déficit de iodo. Na ausência desses padrões locais, podem ser considerados como limites superiores de normalidade valores de TSH até 2,5 mU/L no primeiro trimestre e de até 3,5 mU/L nos dois trimestres seguintes, como descrito em estudos com grande número de gestantes (27,28).

**Tabela 3.** Percentis de referência para TSH em crianças (modificado da referência 23)

Idade	Percentil				
	2,5	25	50	75	97,5
7 dias	0,32	1,66	3,11	5,30	12,27
14 dias	0,34	1,64	3,01	5,06	11,44
21 dias	0,35	1,61	2,89	4,76	10,43
28 dias	0,36	1,58	2,80	4,55	9,75
3 meses	0,32	1,78	3,25	5,32	11,21
1 ano	0,38	1,55	2,62	4,10	8,14
4 anos	0,66	1,52	2,18	3,02	5,15
7 anos	0,80	1,69	2,35	3,19	5,24
12 anos	0,66	1,48	2,11	2,90	4,88
18 anos	0,49	1,22	1,79	2,51	3,38

Valores expressos com TSH, mU/L.

## Recomendação 2

*O valor de referência de TSH sérico normal para adultos é entre 0,4 e 4,5 mU/L (4,19) (A). Para pacientes pediátricos (23) (B) e idosos (22) (B) é importante avaliar os valores de acordo com os intervalos de normalidade propostos para cada faixa etária. Na gravidez, valores de TSH de até 2,5 mU/L no primeiro trimestre e de até 3,5 mU/L nos dois trimestres seguintes devem ser considerados como limites superiores de normalidade na ausência de referências laboratoriais locais (27) (B).*

### Como diagnosticar o HSC?

Em geral, a investigação laboratorial das disfunções tireoidianas é direcionada a indivíduos com suspeita clínica de tireopatia. O HSC pode estar associado a sintomas de hipotireoidismo (5), mas as manifestações clínicas não costumam ser evidentes e, quando ocorrem, podem apresentar caráter bastante inespecífico. Assim, a investigação seria realizada em situações nas quais existe a suspeita para o HSC ou como *screening* em grupos específicos de indivíduos, como em mulheres acima de 35 anos a cada cinco anos, pacientes com história prévia ou familiar de doença tireoidiana, submetidos à cirurgia de tireoide, terapia prévia com iodo radioativo ou radiação externa no pescoço; diabetes tipo 1, história pessoal ou familiar de doença autoimune, síndrome de Down e Turner, tratamento com lítio ou amiodarona, depressão, dislipidemia e hiperprolactinemia (1,14).

O diagnóstico do HSC é bioquímico e consiste na detecção de concentrações séricas elevadas do TSH na presença de níveis normais do T4L, excluindo-se outras causas (Tabela 4) de elevação do TSH (2,17). Embora

**Tabela 4.** Causas de elevação das concentrações séricas do TSH em vigência de concentrações normais do T4L que devem ser diferenciadas do HSC

Causas
<b>Elevação transitória de TSH</b>
Ajustes recentes na dosagem de levotiroxina
Hipotireoidismo subtratado com levotiroxina
Recuperação da tireoidite subaguda
Após administração de radioiodo para doença de Graves
Fase de recuperação da doença de Graves
<b>Outras causas de elevação de TSH</b>
Elevação do TSH com o passar da idade
Uso de TSH recombinante em pacientes operados para câncer da tireoide
Insuficiência adrenal primária não tratada
Reação cruzada do TSH com anticorpos heterófilos contra proteínas de ratos
Mutações no receptor de TSH

um valor de corte superior exato e absoluto para o TSH possa nunca ser definido (28), valores do TSH entre 4,5 mU/L e 20 mU/L têm sido aceitos como de corte (4,19) e o máximo (13), respectivamente, para o diagnóstico do HSC.

O HSC deve ser diferenciado ainda de outras causas (Tabela 4) de TSH elevado em vigência de concentrações séricas normais do T4L, tais como a elevação fisiológica do TSH com o passar da idade (29), uso de TSH recombinante em pacientes operados para câncer da tireoide (30), insuficiência adrenal primária não tratada (31), reação cruzada do TSH com anticorpos heterófilos contra proteínas de ratos (32) e presença de mutações no receptor do TSH (33). Na maioria dos casos, a realização de uma anamnese cuidadosa auxilia o clínico no estabelecimento do diagnóstico correto.

### Recomendação 3

*O HSC é diagnosticado bioquimicamente pela concentração sérica de TSH  $\geq 4,5$  mU/L na presença de níveis normais do T4L (4,19) (A), excluindo-se outras causas de elevação do TSH. O consenso aceita valores até 20 mU/L como limite máximo para o TSH no diagnóstico de HSC (13) (D).*

### Recomendação 4

*A determinação sérica do TSH deve ser solicitada em situações nas quais existe a suspeita clínica para o HSC (5) (A) ou como screening em grupos específicos de indivíduos com alto risco (1) (D).*

*Como diferenciar o HSC persistente e progressivo das formas transitórias?*

Somente pacientes com HSC persistente devem ser considerados para tratamento. Assim este ser diferenciado de situações associadas à elevação transitória do TSH (Tabela 4), tais como na recuperação da tireoidite subaguda (34), após administração de radioiodo para tratamento de doença de Graves (35) e na fase de recuperação de doenças debilitantes (36).

Uma proporção significativa de pacientes com HSC apresenta normalização das concentrações de TSH durante os primeiros 2 a 5 anos de seguimento (37), particularmente aqueles com valores séricos do TSH  $\leq 10,0$  mU/L (38). Assim, tem sido proposto que, na suspeita de HSC, a determinação do TSH seja repetida em período de 3 a 6 meses para excluir erro laboratorial ou causas transitórias de elevação do TSH (1).

### Recomendação 5

*O HSC persistente ou progressivo deve ser diferenciado de causas transitórias de elevação do TSH, as quais podem regredir durante o seguimento (37) (A), particularmente em pacientes com níveis séricos do TSH  $\leq 10$  mU/L (38) (B). O TSH deve ser repetido, inicialmente, em três meses para confirmação de HSC persistente (1) (D).*

*Como classificar o HSC de acordo com os níveis do TSH?*

O HSC tem sido classificado de acordo com a magnitude da elevação das concentrações séricas de TSH, de acordo com o risco de progressão para o hipotireoidismo manifesto e de associação com comorbidades. Níveis séricos de TSH  $\geq 10$  mU/L associam-se com maior risco de progressão ao hipotireoidismo manifesto (39), de doença arterial coronariana e de morte (13). Assim, alguns autores têm proposto subclassificar o HSC de acordo com sua gravidade, em HSC leve-moderado (TSH  $> 4,5$ -9,9 mU/L) ou grave (TSH  $\geq 10$  mU/L) (2).

### Recomendação 6

*HSC poderia ser classificado, de acordo com as concentrações séricas de TSH, considerando-se as taxas de evolução para hipotireoidismo manifesto (39) (B) e o risco de eventos coronários e de mortalidade (13) (A), em leve-moderado (TSH 4,5 - 9,9 mU/L) e grave (TSH  $\geq 10,0$  mU/L) (2) (D).*

## HISTÓRIA NATURAL

*Quais os fatores preditores de progressão ao hipotireoidismo manifesto?*

O HSC pode progredir para o hipotireoidismo clínico e manifesto, manter-se relativamente estável por longos períodos ou regredir para normalização da função tireoidiana, na dependência de características individuais e da população (40). No estudo de Whickman (7), em mulheres com níveis de TSH elevados ( $> 6$  mU/L) e anticorpos antitireoidianos positivos, a taxa de progressão anual para hipotireoidismo manifesto foi de 4,3%, enquanto naquelas com níveis de TSH elevados e anticorpos tireoidianos negativos foi de apenas 2,6%. Em pelo menos mais um estudo longitudinal, a combinação de TSH elevado e anticorpos antitireoidianos positivos foi preditora de progressão ao hipotireoidismo manifesto no sexo feminino (41). Estudos prospectivos não populacionais mostraram taxas

de progressão mais elevadas, mas, em geral, também associadas ao nível sérico do TSH e à presença de autoimunidade tireoidiana. Assim, Diez e Iglesias (39) observaram que pacientes com HSC e níveis de TSH < 10 mU/L tiveram uma taxa (1,76%) de incidência de hipotireoidismo manifesto menor comparados aos pacientes com níveis de TSH mais elevados, de 10-14,9 mU/L (19,7%) e de 15-19,9 mU/L (73,5%). No estudo de Huber e cols. (42), a taxa de incidência anual de hipotireoidismo manifesto variou de 3,3% (TSH 6 – 12 mU/L) para 11,4% (TSH > 12 mU/L), e na dependência da presença de anticorpos antitireoidianos positivos. No Brasil, Rosario e cols. (43) mostraram que não apenas a presença de anticorpos aTPO, como também aspectos ultrassonográficos sugestivos de tireoidite autoimune, associam-se com maior risco de progressão ao hipotireoidismo manifesto. Similarmente, Marcocci e cols. (44) concluíram que pacientes com tireoidite autoimune e hipocogenidade ao ultrassom da tireoide tinham maior probabilidade de progredir ao hipotireoidismo manifesto. Ingestão aumentada de iodo também se constituiu em um fator de risco para progressão em um estudo populacional chinês (45).

Por outro lado, uma proporção significativa de pacientes com níveis séricos elevados do TSH em uma primeira determinação pode evoluir com normalização do TSH em uma segunda determinação. Em um grande estudo populacional israelense (37), a taxa de normalização foi de 62% em cinco anos de seguimento, tornando obrigatória a repetição do TSH antes de qualquer possível decisão sobre o tratamento. A regressão ao estado de eutireoidismo tende a ser mais frequente em pacientes com concentrações séricas do TSH de 4-6 mU/L, enquanto valores de TSH entre 10-15 mU/L são associados à baixa frequência de normalização da função tireoidiana (38,39,46,47).

A maioria de pacientes idosos com HSC persiste nessa condição após 12 (76,7%) (38) e 24 meses (56%) (48), sendo que valores de TSH  $\geq$  10 mU/L foram um preditor independente de risco para progressão ao hipotireoidismo manifesto (39,48).

Em crianças e adolescentes, o HSC parece ter baixo risco de progressão para hipotireoidismo manifesto (49,50). Em um estudo prospectivo, a maioria dos pacientes (88%) cursou com normalização ou estabilização dos níveis de TSH (49). A presença de bócio, doença celíaca, anticorpos antitireoidianos positivos, níveis mais elevados de TSH na apresentação inicial ou

elevação progressiva do TSH parecem ser preditores de hipotireoidismo manifesto nessa faixa etária (51,52).

### Recomendação 7

*Sexo feminino (7,39) (B), nível do TSH sérico (39) (B), autoimunidade tireoidiana (7,39,41) (B) e ingestão aumentada de iodo (45) (A) são fatores de risco associados com a progressão ao hipotireoidismo manifesto. Níveis de TSH  $\geq$  10 mU/L associam-se com maior risco para progressão ao hipotireoidismo manifesto em adultos (38,39,41,42) (B) e idosos (48) (A). Não há evidências de risco no sexo masculino, possivelmente em razão da baixa prevalência do hipotireoidismo entre homens.*

### Recomendação 8

*O risco de progressão ao hipotireoidismo manifesto é baixo entre crianças e adolescentes (49,50) (B), sendo mais provável na presença de bócio, doença celíaca, anticorpos antitireoidianos positivos e com níveis mais elevados do TSH (51,52) (B)*

### Recomendação 9

*A determinação de anticorpos aTPO (7,39,42) (B) e o ultrassom da tireoide (43,44) (A,B) podem ser úteis na determinação da etiologia do HSC e na predição do risco de progressão ao hipotireoidismo manifesto.*

## SIGNIFICADO CLÍNICO

*O HSC afeta a qualidade de vida e a função neurocognitiva?*

Os efeitos do hipotireoidismo manifesto sobre a qualidade de vida são bem estabelecidos, mas permanecem controversos no HSC. Apenas 24% dos pacientes com HSC foram classificados como clinicamente hipotireóides em um estudo para o desenvolvimento de um índice clínico baseado em escores para avaliação da gravidade do hipotireoidismo (53). No estudo transversal de Colorado (EUA) (5), indivíduos classificados como portadores de HSC reportaram mais sintomas de hipotireoidismo em comparação aos controles eutireóides, mas a sensibilidade e o valor preditivo positivo foram baixos. Em um estudo da comunidade australiana (54), HSC não se associou com piora do bem-estar ou da qualidade de vida, resultado similar a um estudo transversal realizado no Brasil (55). Em populações específicas de idosos (56-58), o HSC não se associou

com efeito significativo sobre a cognição, depressão e ansiedade.

No Brasil, os resultados de estudos transversais têm sido controversos. Almeida e cols. (59) não observaram nenhuma diferença da avaliação neurocognitiva entre 65 pacientes com HSC e 31 controles normais. O mesmo grupo constatou, em outro estudo, que, apesar de sintomas de depressão e ansiedade associarem-se positivamente com níveis de TSH em pacientes com HSC, não houve benefícios com a reposição de levotiroxina sobre os mesmos achados (60).

### Recomendação 10

*O HSC pode ser sintomático em uma proporção pequena de pacientes (5,53) (A,B), mas não há evidência contundente sobre os efeitos do HSC na qualidade de vida e na função cognitiva (54) (A). Em idosos, o HSC não se associou com efeitos sobre a função cognitiva, depressão e ansiedade (56-58) (A,B,A).*

#### *Há associação entre HSC e dislipidemia?*

Sabe-se que os hormônios tireoidianos atuam em diferentes vias do metabolismo lipídico e que o hipotireoidismo manifesto pode cursar com dislipidemia por diferentes mecanismos (61). A postulação de que tais alterações possam ocorrer já no HSC tem sido levantada nos últimos anos, mas os resultados de diferentes estudos são discrepantes. No estudo de Rotterdam (Holanda) (62), embora tenha sido observada forte associação do HSC com o risco de aterosclerose e infarto do miocárdio em mulheres idosas, nenhuma diferença significativa foi encontrada nos níveis séricos de colesterol total e colesterol não-HDL (triglicerídeos e LDL-c não foram avaliados) entre os grupos de indivíduos com HSC e eutireoidismo. Dados obtidos do estudo NHANES (National Health and Nutritional Examination Survey) (63) na população norte-americana reforçaram esses achados ao não demonstrarem evidência de associação do HSC com dislipidemia. Da mesma forma, nenhuma associação de HSC com anormalidades no perfil lipídico foi encontrada na população nipo-brasileira (10). Em um grande estudo (64) transversal com 7.000 pacientes ambulatoriais consecutivos, não houve associação do HSC com alterações nos níveis séricos de colesterol total, LDL-c e triglicerídeos.

Por outro lado, outros estudos populacionais encontraram associação entre HSC e dislipidemia. No estudo *The Health, Aging, and Body Composition Study* (65), HSC associou-se significativamente com aumento dos níveis séricos do colesterol total, mas apenas entre

mulheres negras. No estudo australiano em Busselton (66), níveis séricos elevados do LDL-c associaram-se ao HSC mesmo após ajustes para sexo e idade, e o estudo populacional de Tromsø (67) também constatou uma correlação positiva entre TSH sérico com variáveis lipídicas. O estudo de Colorado (5), com mais de 25.000 participantes (2.336 com HSC), demonstrou associação significativa do HSC com níveis séricos elevados do colesterol total e uma correlação positiva entre os níveis séricos do TSH e do colesterol total, mas as análises não foram ajustadas para idade e sexo. Mais recentemente, os resultados de associação do HSC com dislipidemia também foram demonstrados em uma população chinesa (68). Fatores que parecem contribuir e fortalecer a associação do HSC com dislipidemia incluem níveis de TSH > 10,0 mU/L (69,70), tabagismo (71) e resistência insulínica (72,73). Além disso, estudos populacionais envolvendo indivíduos eutireoidianos sugerem que pequenas elevações dos níveis séricos de TSH, mesmo dentro da faixa da normalidade, podem associar-se com elevações de variáveis lipídicas (74,75).

### Recomendação 11

*Há discordância entre os estudos populacionais sobre uma potencial associação do HSC com dislipidemia, mas níveis séricos de TSH > 10 mU/L (69,70) (A), tabagismo (71) (B) e resistência insulínica (72,73) (B) associam-se com maior risco para dislipidemia no HSC.*

#### *Quais os efeitos do HSC sobre o endotélio vascular?*

Os hormônios tireoidianos exercem efeitos sobre o endotélio e as células musculares lisas vasculares, que, por sua vez, desempenham papel primordial na modulação do tônus vascular (76). Sabe-se ainda que o receptor de TSH é expresso nas células musculares lisas vasculares (77) e que um efeito direto do TSH nas células endoteliais humanas tem sido demonstrado (78,79).

Lekakis e cols. (80) foram os primeiros a descrever uma relação negativa entre HSC e a vasodilatação dependente do endotélio utilizando a técnica da medida da dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, posteriormente confirmada por outros estudos (81,82). Em ensaio randomizado duplo-cego cruzado, Razvi e cols. (83) mostraram que a terapia de reposição com levotiroxina aumentou a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial em pacientes com HSC. Mais recentemente, Traub-Weidinger e cols. (84) observaram uma disfunção microvascular coronariana reversível após tratamento com levotiroxina em 10 pacientes com HSC por doença autoimune.

## Recomendação 12

*Há escassos estudos na literatura sobre os efeitos do HSC sobre o endotélio vascular, a maioria com amostra insuficiente de pacientes, limitando o poder de evidência sobre a relação causa-efeito.*

*Quais os efeitos do HSC sobre a função cardíaca?*

Os hormônios tireoidianos exercem importantes efeitos na fisiologia cardíaca por meio de mecanismos gênicos e não gênicos e especula-se que alterações desses mecanismos no HSC poderiam associar-se com alterações da estrutura e função cardíaca, assim como ocorre no hipotireoidismo manifesto (76).

Alterações das funções sistólica e diastólica têm sido reportadas em pacientes com HSC em estudos pequenos e com limitações metodológicas (85-91), enquanto nenhuma alteração estrutural ou funcional foi associada ao HSC em dois estudos populacionais (92,93).

Por outro lado, a associação do HSC com insuficiência cardíaca tem sido demonstrada de forma mais consistente em estudos epidemiológicos e de metanálise, particularmente para concentrações séricas do TSH  $> 10$  mU/L (94-97) e em idosos (94,95,97). Por outro lado, em uma única coorte com determinações repetidas da função tireoidiana através do tempo, a associação do HSC persistente com insuficiência cardíaca em pacientes idosos não se confirmou, sugerindo que efeitos do HSC transitório poderiam mascarar aqueles do HSC persistente em estudos baseados em apenas uma única determinação da função tireoidiana (98).

## Recomendação 13

*Estudos populacionais não observaram evidência consistente de efeitos do HSC sobre a estrutura cardíaca e nas funções sistólica e diastólica (92,93) (B,A).*

## Recomendação 14

*Há evidência mostrando associação significativa do HSC com insuficiência cardíaca congestiva, particularmente em idosos (94,95,97) (A) e para níveis de TSH acima 10 mU/L (96) (A).*

*Há associação do HSC com o risco cardiovascular e de mortalidade?*

Vários estudos populacionais prospectivos (10,12,62, 94-107) exploraram potenciais associações do HSC com o risco cardiovascular e mortalidade, mas os resultados são divergentes, possivelmente em razão de múltiplos fatores, como diferenças nas definições emprega-

das para HSC e doença arterial coronariana, inclusão de populações com características específicas, com diferentes etnias e faixas de idade, diferentes critérios de inclusão e exclusão e por diferenças em ajustes para fatores de confusão com interferência no prognóstico, entre outros (108).

No Brasil, em um único estudo populacional prospectivo na comunidade nipo-brasileira de Bauru (10), o HSC associou-se significativamente com maior risco de morte por qualquer causa em 7,5 anos de seguimento, mas não com a mortalidade por causa cardiovascular. No entanto, o número de eventos foi pequeno, o que deve ter limitado o poder estatístico de encontrar significância. Além disso, por se tratar de uma população específica de nipo-brasileiros, os dados não podem ser extrapolados para toda a população brasileira.

O impacto do HSC no risco cardiovascular tem sido ainda investigado em diferentes metanálises (109-112), mas os resultados obtidos também se mostraram divergentes, possivelmente em razão da heterogeneidade entre os estudos. Mais recentemente, entretanto, uma complexa metanálise (13) baseada em dados individuais de 11 estudos prospectivos incluiu 55.287 participantes com critérios homogêneos de inclusão e exclusão e uma definição única para HSC e doença arterial coronariana. Neste estudo (13), HSC associou-se significativamente com maior risco de doença arterial coronariana e de morte por doença arterial coronariana. Os riscos para ambos os desfechos foram maiores para concentrações do TSH  $\geq 10$  mU/L, mas a mortalidade por doença arterial coronariana foi significativa a partir de 7 mU/L.

Em idosos, por outro lado, uma metanálise (21) não encontrou associação do HSC com o risco cardiovascular e mortalidade, sugerindo que o HSC não exerce o mesmo efeito sobre o risco cardiovascular em idosos comparando-se a uma população mais jovem.

## Recomendação 15

*Há evidência consistente sobre a associação do HSC com o risco de doença arterial coronariana e de morte por doença arterial coronariana, particularmente para valores do TSH  $\geq 10$  mU/L (13) (A), mas não em idosos  $> 65$  anos (21) (A).*

## TRATAMENTO

*Quando tratar o paciente com HSC?*



O risco de progressão ao hipotireoidismo franco pode ser um primeiro parâmetro a ser considerado na decisão clínica sobre o tratamento. Nesse sentido, pacientes com HSC persistente, particularmente com concentrações séricas do TSH  $\geq 10$  mU/L (38,39,41,42), aTPO positivo (7,39,41) e/ou com alterações ultrasonográficas (44) sugestivas de autoimunidade tireoidiana, seriam candidatos ao tratamento em razão das características associadas com maior taxa de progressão ao hipotireoidismo manifesto.

A presença de sintomas atribuíveis ao hipotireoidismo é frequentemente considerada por clínicos na indicação do tratamento, entretanto, os efeitos da terapia de reposição com levotiroxina no HSC sobre o humor, cognição e qualidade de vida divergem entre diferentes estudos, de acordo com o tipo de população estudada, com a forma de definição de HSC e com os métodos de mensuração dos desfechos em questão. Poucos foram os ensaios clínicos, randomizados e controlados por placebo que avaliaram o impacto do tratamento nesses desfechos. Alguns demonstraram efeitos benéficos (113-116), enquanto outros não confirmaram tais resultados (117-120). Em idosos com HSC, o tratamento com levotiroxina não resultou em melhora da função cognitiva em um estudo randomizado comparado por placebo (120), embora somente 27 dos 42 indivíduos tratados com placebo tenham completado o estudo, o que pode ter influenciado os resultados.

Outro possível benefício do tratamento com levotiroxina em pacientes com HSC seria na dislipidemia. No entanto, poucos estudos randomizados controlados por placebo avaliaram o efeito da levotiroxina no perfil lipídico de pacientes com HSC. Alguns deles não encontraram redução nos níveis das variáveis lipídicas com o tratamento (112-115,118), enquanto outros demonstraram efeitos favoráveis (67,83,121-123). Duas metanálises também avaliaram os efeitos da reposição com levotiroxina no perfil lipídico de pacientes com HSC (69,70). A primeira metanálise (69) foi favorável ao tratamento, mas a maioria dos estudos selecionados foi não randomizada. Por outro lado, na segunda metanálise (70), que selecionou apenas estudos randomizados comparados por placebo, os efeitos benéficos do tratamento com levotiroxina foram apenas marginais e somente sobre o colesterol total. Ambas as metanálises (69,70) mostraram que potenciais benefícios do tratamento ocorreriam em pacientes com níveis de TSH  $> 10,0$  mU/L. Posteriormente, alguns estudos randomizados foram publicados com o mesmo objetivo, mas

todos com limitações metodológicas. Ravzi e cols. (83) observaram efeitos benéficos do tratamento com levotiroxina nos níveis de colesterol total e LDL-c em um estudo randomizado e cruzado, porém também sem diferenças em relação ao grupo placebo e, ao final de três meses, somente 71/100 pacientes estavam com níveis de TSH na faixa alvo. Adrees e cols. (124) demonstraram efeitos favoráveis do tratamento com levotiroxina em mulheres com HSC em um estudo de análise pareada (pré- e pós-intervenção) e, no Brasil, Teixeira e cols. (125) demonstraram que a reposição com levotiroxina proporcionou redução dos níveis de LDL-c e colesterol total em um ensaio randomizado controlado por placebo, especialmente em mulheres menopausadas, com anticorpos antitireoidianos positivos e com níveis séricos do TSH  $> 8,0$  mU/L. No entanto, apenas 38 dos 60 participantes concluíram 6 meses de tratamento.

Também são escassos os estudos randomizados controlados por placebo que demonstraram efeito benéfico do tratamento do HSC na função endotelial (83,122), assim como sobre a estrutura e função cardíaca, os quais ainda apresentam limitações metodológicas e resultados conflitantes (83,87,88,126-129).

Há, entretanto, evidência (13) consistente de associação do HSC com maior risco de doença arterial coronariana e morte por doença arterial coronariana, particularmente para níveis de TSH acima de 10 mU/L. A mortalidade por doença arterial coronariana foi ainda significativamente maior para valores de TSH a partir de 7 mU/L. Em uma metanálise (21), a associação do HSC com maior risco cardiovascular e de mortalidade foi significativa apenas para indivíduos com idade inferior a 65 anos. Apesar desses dados sobre associação de risco entre o HSC e desfechos cardiovasculares e de mortalidade, até o momento nenhum ensaio clínico randomizado controlado por placebo foi conduzido para avaliar o impacto do tratamento com levotiroxina sobre esses desfechos em pacientes com HSC. Há, no entanto, indícios indiretos de potenciais benefícios deduzidos a partir de dados obtidos de estudos de coortes populacionais para avaliação desses desfechos, nos quais parte da população com HSC foi tratada e outra não. Na coorte do *Cardiovascular Health Study*, indivíduos com HSC tratados com levotiroxina apresentaram menor risco de desfechos cardiovasculares comparados aos não tratados (97). A reanálise do estudo de Whickham (12) demonstrou que o tratamento do HSC associou-se com redução na mortalidade total após 20 anos de seguimento, mesmo após múltiplos ajustes para outros

fatores de influência no prognóstico. No estudo PreCIS – Preventive Cardiology Information System, Cleveland Clinic – EUA (106), pacientes com HSC moderado (TSH > 6,0-10,0 mU/L) e hipotireoidismo franco apresentaram maior risco de mortalidade por todas as causas, especialmente nos indivíduos com menos de 65 anos e que não receberam levotiroxina ao longo da coorte. Finalmente, em uma coorte do Reino Unido (130), pacientes adultos jovens (40-70 anos) com diagnóstico recente de HSC (TSH, 5,01 – 10 mU/L), que haviam recebido tratamento com levotiroxina, apresentaram menor risco de eventos de doença arterial coronariana e de mortalidade por todas as causas em 7,6 anos de seguimento comparados aos indivíduos que não receberam levotiroxina. Porém, nenhum efeito favorável foi observado para indivíduos idosos (> 70 anos).

### Recomendação 16

*O tratamento do HSC permanece controverso e não sustentado por evidência, uma vez que inexistem estudos randomizados e controlados por placebo com número suficiente de pacientes que demonstre benefícios do tratamento sobre o risco cardiovascular e de mortalidade. Assim, o tratamento deve ser considerado em situações específicas, na dependência de evidências disponíveis sobre o significado clínico do HSC, em subgrupos de pacientes que poderiam se beneficiar do tratamento e mediante julgamento clínico individual (D).*

### Recomendação 17

*O tratamento do HSC deve ser considerado apenas para pacientes com HSC persistente, após confirmação dos níveis séricos do TSH após 3 a 6 meses (37) (A).*

### Recomendação 18

*O consenso recomenda o tratamento com levotiroxina para todos pacientes com HSC persistente e concentrações séricas do TSH  $\geq$  10 mU/L (Tabela 5), em razão*

*da maior probabilidade de progressão ao hipotireoidismo franco (39,41,42) (B), maior risco de insuficiência cardíaca (96) (A), doença arterial coronariana e de mortalidade (13) (A). Há ainda estudos de coorte populacional com indícios indiretos mostrando benefícios do tratamento do HSC sobre o risco cardiovascular e de mortalidade (12,97,106,130) (B). Além disso, há evidência (70) (A) sugerindo efeito favorável do tratamento com levotiroxina sobre os níveis séricos do colesterol total em pacientes com HSC e níveis de TSH > 10 mU/L.*

### Recomendação 19

*Para pacientes com HSC persistente e níveis séricos do TSH < 10 mU/L (Tabela 5), o tratamento pode ser considerado para subgrupos de pacientes com características específicas, conforme abaixo:*

*Pacientes do sexo feminino (7,39) (B), com aTPO positivo (7,39,41) (B) e/ou com alterações ultrassonográficas sugestivas de tireoidite de Hashimoto (43,44) (A,B) e com elevação progressiva dos níveis séricos do TSH, em razão do maior risco de progressão ao hipotireoidismo franco.*

*Pacientes com doença cardiovascular preexistente ou com risco cardiovascular elevado (ex.: síndrome metabólica, dislipidemia, diabetes, hipertensão arterial), particularmente para indivíduos com idade < 65 anos (21) (A) e com níveis de TSH > 7 mU/L (13) (A), em razão do maior risco cardiovascular e de morte por doença cardiovascular.*

*O consenso não encontrou evidência que sustente recomendação do tratamento com levotiroxina em pacientes com HSC com objetivo de alívio de sintomas, melhora da qualidade de vida ou da função cognitiva. No entanto, o consenso concorda com recomendação prévia (1) (D), na dependência de julgamento clínico individual, da realização de teste terapêutico com levotiroxina durante curto período de tempo. Se as manifestações clínicas permanecerem inalteradas após normalização do TSH, o tratamento deverá ser suspenso.*

**Tabela 5.** Recomendações (R) para o tratamento do hipotireoidismo subclínico persistente

Parâmetro	TSH (> 4,5 < 10 mU/L)	TSH ( $\geq$ 10 mU/L)
Idade $\leq$ 65 anos		
Sem comorbidades (R18)	Não	Sim
Risco de progressão ao hipotireoidismo franco (R 19-A)	Considerar tratamento	Sim
Doença cardiovascular preexistente ou risco cardiovascular (R 19-B)	Considerar tratamento se TSH $\geq$ 7,0 mU/L	Sim
Sintomas de hipotireoidismo (R 19-C)	Considerar teste terapêutico	Sim
Idade > 65 anos (R 20, R21)	Não	Sim

*Quando tratar o paciente idoso com HSC?*

Grandes estudos populacionais não demonstraram associação do HSC com disfunção cognitiva, ansiedade ou depressão em pacientes com mais de 65 anos (56-58) e um estudo randomizado (120) controlado por placebo não encontrou nenhum benefício do tratamento de reposição com levotiroxina sobre a função cognitiva em pacientes > 65 anos e HSC.

Há evidências baseadas em estudos de coorte populacional (94,95,97) associando HSC com maior risco de insuficiência cardíaca em idosos com níveis de TSH > 10 mU/L. No entanto, em um estudo recente de uma coorte populacional com determinações da função tireoidiana através do tempo, a associação do HSC persistente com insuficiência cardíaca em pacientes idosos não se confirmou (98). Além disso, não há estudo sobre potenciais benefícios do tratamento do HSC em idosos sobre o risco de insuficiência cardíaca.

Postula-se que o HSC leve-moderado (TSH > 4,5 ≤ 10 mU/L) em idosos possa estar associado a benefícios, seja como fator de proteção cardiovascular e de mortalidade (21,22,99) ou por demonstrações de que tais pacientes apresentem melhor função física e velocidade de marcha, conforme estudo de seguimento de 2 anos com pacientes de 70-79 anos (131). Além disso, em estudos de coorte populacional (97,106,130), o tratamento do HSC não mostrou efeito favorável na redução de risco cardiovascular e/ou de mortalidade em pacientes idosos, mas sim para indivíduos adultos jovens.

**Recomendação 20**

*O tratamento do HSC em pacientes idosos > 65 anos é recomendado apenas em face de níveis sustentados do TSH > 10 mU/L (Tabela 5), em razão da ausência de associação com o risco cardiovascular e de mortalidade nesta faixa etária (21) (A), da inexistência de efeitos favoráveis do tratamento em estudos de coorte populacional (106,130) (B), e pelo maior risco de insuficiência cardíaca em idosos com HSC e níveis de TSH > 10 mU/L (94,95,97) (A).*

**Recomendação 21**

*Não há recomendação de tratamento de pacientes idosos (> 65 anos) e HSC com objetivo de alívio de sintomas e melhora da qualidade de vida (120) (A).*

*Quais os riscos do tratamento?*

Estima-se que uma proporção significativa de pacientes em reposição com levotiroxina pode estar usando doses supra-fisiológicas, com conseqüente hipertireoidismo subclínico ou mesmo manifesto. No estudo Colorado (5), foram aproximadamente 40% dos pacientes, enquanto no Brasil (132) um estudo multicêntrico recente mostrou que aproximadamente 14,4% dos pacientes com hipotireoidismo em tratamento com levotiroxina estavam hipertratados. O hipertireoidismo subclínico induzido nesses casos associa-se com maior risco de fibrilação atrial (133), principalmente em idosos acima de 65 anos (134), e da redução de massa óssea em mulheres pós-menopausadas (135).

**Recomendação 22**

*Os riscos do tratamento do HSC são inerentes ao uso de doses excessivas de levotiroxina, de particular relevância clínica em idosos, pelo maior risco de fibrilação atrial (133,134) (A) e em mulheres pós-menopausadas, pelo risco de osteoporose (135) (B).*

**HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO NA GESTAÇÃO***Como diagnosticar HSC na gestação?*

O diagnóstico do HSC na gestação é laboratorial, caracterizado por concentrações elevadas de TSH (até 10 mU/L) em face de concentrações normais de T4L para a idade gestacional (136).

Existem fortes evidências de que a faixa de referência para o TSH é mais baixa na gestação em comparação com a faixa usual de referência em não gestantes, em torno de 0,45 a 4,5 mU/L (17,18). A maior diminuição nos valores de TSH é observada no 1º tri-

**Tabela 6.** Valores de referência de TSH (mU/L) nos diferentes trimestres da gestação

Estudo	Trimestre da gestação		
	Primeiro	Segundo	Terceiro
Stricker and cols.	1,04 (0,09-2,83)	1,02 (0,2-2,79)	1,14 (0,31-2,9)
Soldin and cols.	0,98 (0,24-2,99)	1,09 (0,46-2,95)	1,2 (0,43-2,78)
Bocos-Terraz and cols.	0,92 (0,03-2,65)	1,12 (0,12-2,64)	1,29 (0,23-3,56)

Valores expressos em mediana e percentis (2,5-97,5%).

mestre e é transitória, relacionada com as concentrações de beta-HCG, que podem estimular o receptor do TSH. As concentrações de TSH sobem gradualmente nos trimestres subsequentes. Os valores de referência de TSH na gestação (mediana e os percentis 2,5% e 97,5%), obtidos de diversos estudos (25,28,137), são apresentados na tabela 6.

Os melhores métodos para a dosagem do T4L na gestação são a espectrometria de massa em Tandem, cromatografia líquida e a diálise de equilíbrio. Os métodos usuais de dosagem do T4L sofrem influência do aumento de globulina transportadora de hormônios tireoidianos (TBG) e de diminuições das concentrações de albumina que ocorrem na gestação. Essas alterações podem influenciar os diversos imunoenaios para T4L, o mesmo acontecendo para o T4 total e o índice de T4L (138). Recomenda-se cuidado na interpretação de seus valores, bem como que cada laboratório estabeleça sua faixa de normalidade para cada trimestre da gestação (139).

### Recomendação 23

*Valores de referência para o TSH deverão ser determinados para cada trimestre da gestação pelo laboratório local. Caso esses valores não estejam disponíveis, os seguintes valores de referência deverão ser utilizados: primeiro trimestre: 0,1-2,5 mU/L; segundo trimestre: 0,2-3,5 mU/L; terceiro trimestre: 0,3-3,5 mU/L (27) (B).*

### Recomendação 24

*Se os melhores métodos de dosagem de T4L não estiverem disponíveis, os clínicos deverão utilizar os métodos usuais para sua determinação. Entretanto, deverão estar cientes das limitações destes, bem como das faixas de referência, considerando-se o método em uso (138,139) (B).*

### Recomendação 25

*Para o diagnóstico do HSC no primeiro trimestre da gestação serão considerados os valores de TSH que se situam entre 2,5 e 10,0 mU/L associados a valores de T4L dentro da faixa da normalidade para a idade gestacional (136) (D).*

*O HSC aumenta o risco materno?*

A maioria dos estudos em gestantes com HSC que analisaram complicações durante a gestação sugere que o HSC está associado a efeitos adversos na gestação. Perda fetal foi a complicação obstétrica mais frequentemente associada. Benhadi e cols. (140) encontraram

uma relação linear positiva entre perda fetal e aumento das concentrações de TSH. Negro e cols. (141) encontraram uma taxa aumentada de perda fetal em mulheres com aTPO negativos e TSH entre 2,5 e 5,0 mU/L quando comparadas àquelas que apresentavam TSH < 2,5 mU/L. Allan e cols. (142) também observaram que gestantes com TSH elevado (> 6 mU/L) apresentaram maior porcentagem de morte fetal em relação aos controles. Outras complicações associadas com o HSC foram hipertensão gestacional ou pré-eclâmpsia, parto prematuro, baixo peso ao nascer, descolamento de placenta e hemorragia pós-parto (143). Entretanto, em uma coorte de 10.990 gestantes (144), o HSC detectado no 1º e 2º trimestres não se associou com efeitos adversos.

### Recomendação 26

*Diversos estudos, ainda que retrospectivos (142,143) (B), sugerem que o HSC está associado com um maior risco de complicações obstétricas. Apenas dois estudos prospectivos (140,141) (B) sugerem que o tratamento dessas gestantes apresentam redução do risco dessas complicações, mas necessitam de confirmação por meio de outros estudos randomizados.*

*O HSC aumenta o risco fetal?*

Os hormônios tireoidianos são determinantes para o desenvolvimento cerebral e suas deficiências podem causar déficits na diferenciação e na migração dos neurônios, nos crescimentos axonal e dendrítico, na formação de mielina e na sinaptogênese (145).

Entretanto, os efeitos deletérios do HSC no desenvolvimento neurocognitivo fetal são menos claros. Dois estudos mostraram que concentrações baixas de hormônios tireoidianos em fases precoces da gestação foram associadas à diminuição do quociente intelectual (QI) em crianças quando testadas aos 10 meses e 7 anos (146,147).

Um grande estudo (*Controlled Antenatal Thyroid Study – CATS*) foi conduzido na Inglaterra (148) em gestantes até a 16ª semana de gestação. Aquelas com TSH acima do percentil 97,5% e/ou T4L abaixo do percentil 2,5% foram tratadas ou não com levotiroxina. Os resultados demonstraram que não houve diferença no QI entre os dois grupos ao avaliarem as crianças aos 3 anos. Entretanto, esse estudo avaliou apenas crianças com 3 anos de idade, o que pode ter limitado o poder de achado significativo em razão da dificuldade técnica de avaliação de QI nessa faixa de idade. Além disso, a

porcentagem de crianças com  $QI < 85$  foi maior no grupo de gestantes com HSC não tratadas em relação ao controle.

### Recomendação 27

*Há escassas evidências sugerindo potenciais efeitos deletérios do HSC no desenvolvimento neurocognitivo fetal (146,147) (B,C), mas não há evidência de benefício do tratamento com levotiroxina em gestantes com HSC sobre esses efeitos (148) (A).*

*Há indicação de rastreamento de HSC na gestação?*

Há controvérsia quanto à realização de triagem universal para o hipotireoidismo em todas as gestantes. No hipotireoidismo franco não diagnosticado e não tratado durante a gestação, as consequências para a mãe e feto já estão bem estabelecidas, entretanto no HSC permanecem não definidas, pois existe apenas um estudo randomizado e prospectivo avaliando os efeitos da terapia com levotiroxina e o subsequente desenvolvimento da criança (148). Sendo assim, o *American College of Obstetricians and Gynecologists* (149) não recomenda a triagem universal em gestantes, mas apenas para as gestantes de alto risco para disfunção tireoidiana. Recentemente, a *American Thyroid Association* (136) também se posicionou, apontando não existirem evidências suficientes para recomendar a favor ou contra a triagem universal com TSH em gestantes no primeiro trimestre.

Um estudo (150) comparando a detecção de disfunção tireoidiana por meio de triagem universal de gestantes com a abordagem de busca ativa em gestantes de alto risco observou que 30% das gestantes com disfunção tireoidiana deixariam de ser detectadas com essa última abordagem.

São gestantes de alto risco para desenvolver disfunção tireoidiana as mulheres que apresentam uma das seguintes condições: 1) história de hipertireoidismo ou hipotireoidismo ou tireoidite pós-parto prévia; 2) passado de irradiação cervical; 3) bócio; 4) história familiar de doença tireoidiana; 5) anticorpos antitireoidianos positivos; 6) diabetes melito tipo I ou outra doença autoimune; 7) história de abortos ou partos prematuros; 8) sintomas e sinais de disfunção tireoidiana incluindo anemia, elevação de colesterol e hiponatremia; 9) tratamento com amiodarona (150).

### Recomendação 28

*Não há evidências suficientes para que se recomende a favor ou contra a triagem universal do hipotireoidismo com*

*TSH em gestantes no primeiro trimestre da gestação, mas o consenso concorda com a recomendação de uma busca ativa em gestantes de alto risco para disfunção tireoidiana (136,149-151) (D,D,B,B).*

*Quando e como tratar o HSC na gestação?*

A maioria dos estudos retrospectivos (142,143) sugere associação do HSC com efeitos adversos na gestação, mas há falta de estudos prospectivos randomizados sobre potenciais benefícios do tratamento do HSC durante a gestação. Sabe-se, entretanto, que o tratamento com levotiroxina durante a gestação é seguro e de baixo risco quando instituído cuidadosamente.

Uma vez iniciado, o tratamento com levotiroxina deverá ser em doses menores que as estipuladas para o tratamento do hipotireoidismo franco. As concentrações de TSH e T4L deverão ser mensuradas após quatro semanas do início do tratamento (151) e mensalmente até a metade da gestação e pelo menos na 26<sup>a</sup> e 32<sup>a</sup> semanas de gestação (149). A meta é manter as concentrações de TSH em valores menores do que 2,5 mU/L no 1<sup>o</sup> trimestre da gestação ou 3,5 mU/L no 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> trimestres (27).

### Recomendação 29

*Não há evidência consistente para recomendar contra ou a favor o tratamento do HSC durante a gestação. No entanto, este consenso aceita que o tratamento deva ser instituído no momento do diagnóstico, em razão de estudos retrospectivos que sugerem efeitos adversos na gestação e pelo baixo risco do tratamento (142,143) (B).*

Agradecimentos: à Dra. Nathalia Carvalho de Andrada pela revisão do nível da recomendação e força da evidência.

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

## REFERÊNCIAS

1. 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.
2. Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet*. 2012;379:1142-54.
3. Romaldini JH, Sgarbi JA, Farah CS. Subclinical thyroid disease: subclinical hypothyroidism and hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2004;48:147-58.
4. 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.

5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Int Med.* 2000;160:526-34.
6. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MCI. Prevalence and follow up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1991;34:77-83.
7. 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 Whickman Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43:55-68.
8. Sichert 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.
9. Camargo RY, Tomimori EK, Neves SC, Rubio IG, Galvão 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.
10. Sgarbi JA, Matsumura LK, Kasamatsu TS, Ferreira SR, Maciel RM. Subclinical thyroid dysfunctions are independent risk factors for mortality in a 75-year follow-up: the Japanese-Brazilian thyroid study. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:569-77.
11. Benseñor IM, Goulart AC, Lotufo PA, Menezes PR, Scazufca M. Prevalence of thyroid disorders among older people: results from the São Paulo Ageing & Health Study. *Cad Saude Publica.* 2011;27:155-61.
12. 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.
13. 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. *Thyroid Studies Collaboration. JAMA.* 2010;304:1365-74.
14. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012;22:1200-35.
15. Levels of Evidence and Grades of Recommendations – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em URL: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>
16. Programa Diretrizes. Associação Médica Brasileira. Disponível em URL: <http://www.projetodiretrizes.amb.org.br>.
17. 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;13:57-67.
18. Kratzsch J, Fiedler GM, Leichtle A, Brügel M, Buchbinder S, Otto L, et al. New reference intervals for thyrotrophin and thyroid hormones based on National Academy of Clinical Biochemistry criteria and regular ultrasonography of the thyroid. *Clin Chem.* 2005;51:1480-6.
19. Boucai L, Hollowell JG, Surks MI. An approach for development of age-, gender-, and ethnicity-specific thyrotrophin reference limits. *Thyroid.* 2011;21:5-11.
20. Rosario PW, Xavier AC, Calsolari MR. TSH reference values for adult Brazilian population. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010;54:603-6.
21. 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.
22. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG, Surks MI, Gabrieli I. Extreme longevity is associated with elevated serum thyrotrophin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1251-4.
23. Verburg FA, Kirchgässner C, Hebestreit H, Steigerwald U, Lentjes EG, Ergezinger K, et al. Reference ranges for analyses of thyroid function in children. *Horm Metab Res.* 2011;43:422-6.
24. Kapelari K, Kirchlechner C, Högl W, Schweitzer K, Virgolini I, Moncayo R. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord.* 2008;27:8-15.
25. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M. Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide. *Ther Drug Monit.* 2007;29:553-9.
26. Balthazar U, Steiner AZ. Periconceptional changes in thyroid function: a longitudinal study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012;10:20. doi: 10.1186/1477-7827-10-20.XX.
27. 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(4):170-4.
28. Bocos-Terraz JP, Izquierdo-Alvarez S, Bancalero-Flores JL, Alvarez-Lahuerta R, Aznar-Sauca A, Real-López E, et al. Thyroid hormones according to gestational age in pregnant Spanish women. *BMC Res Notes.* 2009;2:237.
29. Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotrophin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4575-82.
30. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotrophin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med.* 1997;337:888-96.
31. Ismail AA, Burr WA, Walker PL. Acute changes in serum thyrotrophin in treated Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989;30:225-30.
32. Ward G, McKinnon L, Badrick T, Hickman PE. Heterophilic antibodies remain a problem for the immunoassay laboratory. *Am J Clin Pathol.* 1997;108:417-21.
33. Jordan N, Williams N, Gregory JW, Evans C, Owen M, Ludgate M. The W546X mutation of the thyrotrophin receptor gene: potential major contributor to thyroid dysfunction in a Caucasian population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1002-5.
34. Fatourechi V, Aniszewski JP, Fatourechi GZ, Atkinson EJ, Jacobsen SJ. Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2100-5.
35. Peden NR, Hart IR. The early development of transient and permanent hypothyroidism following radioiodine therapy for hyperthyroid Graves' disease. *Can Med Assoc J.* 1984;130:1141-4.
36. Bhakri HL, Fisher R, Khadri A, MacMahon DG. Longitudinal study of thyroid function in acutely ill elderly patients using a sensitive TSH assay-defer testing until recovery. *Gerontology.* 1990;36:140-4.
37. Meyerovitch J, Rotman-Pikielny P, Sherf M, Battat E, Levy Y, Surks MI. Serum thyrotrophin measurements in the community: five-year follow-up in a large network of primary care physicians. *Arch Intern Med.* 2007;167:1533-8.
38. Díez JJ, Iglesias P, Burman KD. Spontaneous normalization of thyrotrophin concentrations in patients with subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4124-7.
39. Díez 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.

40. Karmisholt J, Andersen S, Laurberg PA. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:317-23.
41. 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.
42. 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.
43. Rosario PW, Bessa B, Valadao MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid.* 2009;19:9-12.
44. 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.
45. LiY, Teng D, Shan Z, Teng X, Guan H, Yu X, et al. Antithyroperoxidase and antithyroglobulin antibodies in a five-year follow-up survey of populations with different iodine intakes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1751-7.
46. Nystrom E, Bengtsson C, Lindquist O, Noppa H, Lindstedt G, Lundberg PA. Thyroid disease and high concentration of serum thyrotrophin in a population sample of women. A 4-year followup. *Acta Medica Scandinavica.* 1981;210:39-46.
47. Tunbridge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *BMJ.* 1981;282:258-62.
48. 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.
49. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:417-21.
50. Moore DC. Natural course of subclinical hypothyroidism in children and adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1996;150:293-7.
51. Radetti G, Gottardi E, Bona G, Corrias A, Salardi A, Loche S. Study group for thyroid diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J Pediatr.* 2006;149:827-32.
52. Radetti G, Maselli M, Buzi F, Corrias A, Mussa A, Cambiaso P, et al. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76:394-8.
53. Zulewski H, Müller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:771-6.
54. 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.
55. Vigário P, Teixeira P, Reuters V, Almeida C, Maia M, Silva M, et al. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism. *Med Princ Pract.* 2009;18:317-22.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Almeida C, Vaisman M, Costa AJ, Reis FA, Reuters V, Teixeira P, et al. Are neuropsychological changes relevant in subclinical hypothyroidism? *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51:606-11.
60. Teixeira P de F, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in subclinical hypothyroidism. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52:222-8.
61. Pearce A. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:326-33.
62. Hak AE, Pols HA, Visser TJ, Drexhage HA, Hofman A, Witteman JC, et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann Intern Med.* 2000;132:270-8.
63. Hueston WJ, Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Ann Fam Med.* 2004;2:351-5.
64. Vierhapper H, Nardi A, Grosser P, Raber W, Gessl A. Low density lipoprotein cholesterol in subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10:981-4.
65. 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.
66. Walsh JP, Bremner AP, Bulsara MK, O'Leary P, Leedman PJ, Feddema P, et al. Thyroid dysfunction and serum lipids: a community-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005;63:670-5.
67. 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 Int Med.* 2006;260:53-61.
68. Lai Y, Wang J, Jiang F, Wang B, Chen Y, Li M, et al. The relationship between serum thyrotropin and components of metabolic syndrome. *Endocr J.* 2011;58:23-30.
69. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2993-3001.
70. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD003419.
71. Muller B, Zulewski H, Huber P, Ratcliffe JG, Staub JJ. Impaired action of thyroid hormone associated with smoking in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 1995;333:964-9.
72. Bakker SJ, terMaaten JC, Popp-Snijders C, Slaets JP, Heine RJ, Gans RO. The relationship between thyrotropin and low density lipoprotein cholesterol is modified by insulin sensitivity in healthy euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1206-11.
73. Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5317-20.
74. Garduno-Garcia Jde J, Alvirde-Garcia U, Lopez-Carrasco G, Padilla Mendoza ME, Mehta R, Arellano-Campos O, et al. TSH and free thyroxine concentrations are associated with differing metabolic markers in euthyroid subjects. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:273-8.
75. Asvold BO, Vatten LJ, Nilsen TIL, Bjoro T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations

- in a population-based study. The HUNT study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:181-6.
76. Kahaly GJ, Dillmann WH. Thyroid hormone action in the heart. *Endocr Rev*. 2005;26:704-28.
  77. Sellitti DF, Dennison D, Akamizu T, Doi SQ, Kohn LD, Koshiyama H. Thyrotropin regulation of cyclic adenosine monophosphate production in human coronary artery smooth muscle cells. *Thyroid*. 2000;10:219-25.
  78. Donnini D, Ambesi-Impombato FS, Curcio F. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells. *Thyroid*. 2003;13:517-21.
  79. Dardano A, Ghiadoni L, Plantinga Y, Caraccio N, Bemi A, Duranti E, et al. Recombinant human thyrotropin reduces endothelium-dependent vasodilation in patients monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:4175-8.
  80. Lekakis J, Papamichael C, Alevizaki M, Piperlingos G, Marafelia P, Mantzos J, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values. *Thyroid*. 1997;7:411-4.
  81. Cikim AS, Oflaz H, Ozbey N, Cikim K, Umman S, Meric M, et al. Evaluation of endothelial function in subclinical hypothyroidism and subclinical hyperthyroidism. *Thyroid*. 2004;14:605-9.
  82. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, Dardano A, Versari D, Ghiadoni L, et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:3731-7.
  83. 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.
  84. Traub-Weidinger T, Graf S, Beheshti M, Ofluoglu S, Zettinig G, Khorsand A, et al. Coronary vasoreactivity in subjects with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism before and after supplementation with thyroxine. *Thyroid*. 2012;22:245-51.
  85. 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.
  86. 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.
  87. 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.
  88. 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.
  89. 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.
  90. Di Bello V, Talini E, Delle Donne MG, Aghini-Lombardi F, Monzani F, La Carrubba S, et al. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular mechanics in subclinical thyroid dysfunction. *Echocardiography*. 2009;26:711-9.
  91. Ozturk S, Alcelik A, Ozyasar M, Dikbas O, Ayhan S, Ozlu F, et al. Evaluation of left ventricular systolic asynchrony in patients with subclinical hypothyroidism. *Cardiol J*. 2012;19:374-80.
  92. Iqbal A, Schirmer H, Lunde P, Figschau Y, Rasmussen K, Jorde R. Thyroid stimulating hormone and left ventricular function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3504-10.
  93. 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.
  94. 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.
  95. Nanchen D, Gussekloo 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.
  96. Gencer B, Collet TH, Virgini V, Bauer DC, Gussekloo J, Cappola AR, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012;126:1040-9.
  97. 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.
  98. Hyland KA, Arnold AM, Lee JS, Cappola AR. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):533-40.
  99. 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.
  100. 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.
  101. 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;165:2467-7.
  102. 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.
  103. 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.
  104. 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.
  105. 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.
  106. 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.
  107. Asvold BO, Bjoro T, Platou C, Vatten LJ. Thyroid function and the risk of coronary heart disease: 12-year follow-up of the HUNT Study in Norway. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;77:911-7.
  108. Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev*. 2008;29:76-131.
  109. 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.
  110. Volzke H, Schwahn C, Wallaschofski H, Dorr M. Review: The association of thyroid dysfunction with all-cause and circulatory mortality: is there a causal relationship? *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:2421-29.



111. 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.
112. Ochs N, Auer R, Bauer DC, Nanchen D, Gussekloo 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.
113. 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.
114. Nystrom E, Caidahl K, Fager G, Wikkelso C, Lundberg PA, Lindstedt GA. Double-blind cross-over 12-month study of L-thyroxine treatment of women with 'subclinical' hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:63-7.
115. Jaeschke R, Guyatt G, Gerstein H, Patterson C, Molloy W, Cook D, et al. Does treatment with L-thyroxine influence health status in middle-aged and older adults with subclinical hypothyroidism? *J Gen Intern Med.* 1996;11:744-9.
116. Bono G, Fancellu R, Blandini F, Santoro G, Mauri M. Cognitive and affective status in mild hypothyroidism and interactions with L-thyroxine treatment. *Acta Neurol Scand.* 2004;110:59-66.
117. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, Remaley AT, Cappola AR, Launer LJ. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology.* 2002;58:1055-61.
118. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2002;112:348-54.
119. Jorde R, Waterloo K, Storhaug H, Nyrnes A, Sundsfjord J, Jenssen TG. Neuropsychological function and symptoms in subjects with subclinical hypothyroidism and the effect of thyroxine treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:145-53.
120. 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.
121. Meier C, Staub JJ, Roth CB, Guglielmetti M, Kunz M, Miserez AR, et al. TSH-controlled L-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4860-6.
122. Caraccio N, Ferranini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1533-8.
123. Monzani F, Caraccio N, Kozàková M, Dardano A, Vittone F, Viridis A, et al. Effect of levothyroxine replacement on lipid profile and intima-media thickness in subclinical hypothyroidism: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2099-106.
124. Adrees M, Gibney J, El-Saeity N, Boran G. Effects of 18 months of L-T4 replacement in women with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:298-303.
125. Teixeira PF, Reuters VS, Ferreira MM. Treatment of subclinical hypothyroidism reduces atherogenic lipid levels in a placebo-controlled double-blind clinical trial. *Horm Metab Res.* 2008;40:50-5.
126. 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.
127. 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.
128. 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.
129. 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.
130. 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(10):811-7.
131. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi N; for the Health ABC Study. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169:2011-7.
132. Vaisman F, Coeli CM, Ward LS, Graf H, Carvalho G, Montenegro R Jr, et al. How good is the levothyroxine replacement in primary hypothyroidism patients in Brazil? Data of a multicentre study. *J Endocrinol Invest.* 2013 Jan 14. [Epub ahead of print] PMID:23324400
133. Collet TH, Gussekloo J, Bauer DC, den Elzen WP, Cappola AR, Balmer P, et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical hyperthyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *Arch Intern Med.* 2012;172:799-809.
134. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331:1249-52.
135. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994;130:350-6.
136. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. American Thyroid Association Task Force on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125.
137. Stricker R, Echenard M, Eberhart R, Chevailler MC, Perez V, Quinn FA, et al. Evaluation of maternal thyroid function during pregnancy: the importance of using gestational age-specific reference intervals. *Eur J Endocrinol.* 2007;157:509-14.
138. 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.
139. Vieira JGH, Kanashiro I, Tachibana TT, Ghiringhelo MT, Hauache OM, Maciel RMB. Definição de valores normais de tiroxina livre durante a gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2004;48:305-9.
140. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonsel GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:985-91.
141. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E920-4.
142. 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.
143. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 2006;107:337-41.
144. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2008;112:85-92.

145. Lavado-Autric R, Ausó E, García-Velasco JV, Arufe Mdel C, Escobar del Rey F, Berbel P, et al. Early maternal hypothyroxinemia alters histogenesis and cerebral cortex cytoarchitecture of the progeny. *J Clin Invest*. 2003;111:1073-82.
146. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, et al. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50:149-55.
147. 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.
148. 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.
149. ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy. Committee on Patient Safety and Quality Improvement; Committee on Professional Liability. *Obstet Gynecol*. 2007;110:959-60.
150. 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.
151. 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.