

Hipertireoidismo

*Sociedade Brasileira de
Endocrinologia e Metabologia*

Elaboração Final: 17 de Maio de 2002

Autoria: Carvalho GA, Graf H

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

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DAS EVIDÊNCIAS:

Os dados para realização desta diretriz foram coletados da “The National Academy of Clinical Biochemistry” (NACB), academia oficial da “American Association of Clinical Chemistry”. Esta diretriz foi elaborada em 1995 e atualizada em 2001, e o trabalho feito em colaboração de diversas sociedades de tiróide: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), Asia & Oceania Thyroid Association (AOTA), American Thyroid Association (ATA), British Thyroid Association (BTA), European Thyroid Association (ETA) e Latin American Thyroid Society (LATS). O texto foi adaptado da publicação do título: “Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease”¹(D).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Estudos experimentais e observacionais de melhor consistência.
- B: Estudos experimentais e observacionais de menor consistência.
- C: Relatos ou séries de casos.
- D: Publicações baseadas em consensos ou opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Apresentar as principais recomendações de diagnóstico e tratamento do Hipertireoidismo.

DIAGNÓSTICO

AVALIAÇÃO HORMONAL

TSH e T₄ livre

A medida do TSH e do T₄ livre sérico é a abordagem de escolha²(B).

TSH/T₄ livre

Esta relação pode ser esclarecedora nos casos de interferência nos ensaios ou outras condições caracterizadas pela discordância desta relação como: doença não tiroídiana, síndrome de resistência ao hormônio tiroídiano e presença de anticorpos heterofílicos (HAMA) ou T₄/T₃ auto-anticorpos.

Escolher o método de TSH com sensibilidade funcional = 0,02 mIU/L³(B).

TSH

É o teste diagnóstico mais sensível para detectar hipertiroidismosubclínico (TSH anormal associado a um T₄ livre normal), desde que o eixo hipotálamo/hipofisário esteja intacto^{4,5}(B).

- A sensibilidade superior do TSH sérico reflete:
 - A relação log/linear entre TSH e T₄ livre⁶(B) e
 - A sensibilidade hipofisária às alterações do T₄ livre, a qual é determinada geneticamente e de forma individual⁷(D).

T₄ livre

É a medida mais confiável para avaliar o status tiroídiano nos 2 a 3 primeiros meses do tratamento do hipertiroidismo, pois o TSH leva este período para se reequilibrar com o status tiroídiano atual²(B).

T₄ total

Deve ser avaliado quando há discordância nos testes de T₄ livre. As concentrações do T₄ total são dependentes das

proteína transportadoras, enquanto que a medida do hormônio livre reflete mais acuradamente o status tireoidiano⁸(C).

T₃ total

- Limitações: interpretar T₃ juntamente com T₄ livre. Deprivação calórica e doença não tireoidiana frequentemente apresentam níveis baixos de T₃ total e livre⁹(D).
- Vantagens:
 - A relação T₃/T₄ é útil para definir etiologia do hipertireoidismo (doença de Graves x não auto-imune). Na doença de Graves (DG), a relação T₃/T₄ está elevada (> 20ng/μg);
 - Distinguir hipertireoidismo subclínico (TSH baixo com T₄ livre normal) da toxicose por T₃;
 - No hipertireoidismo induzido por amiodarona em que o T₃ sérico está paradoxalmente normal;
 - No diagnóstico de hipertireoidismo em áreas com deficiência de iodo; nesta situação, os níveis de T₄ estão anormalmente baixos;
 - Monitorar resposta aguda da tireotoxicose por DG e para detectar recorrência do hipertireoidismo após cessação da droga antitireoidiana¹⁰(C).

Tireoglobulina

Útil no diagnóstico de tireotoxicose factícia, caracterizada pela presença de tireoglobulina não elevada.

MEDIDA DE ANTICORPOS ANTITIREOIDIANOS

Anticorpo antitireoperoxidase (TPOAb)

- Teste mais sensível para detectar doença tireoidiana autoimune (DTA)¹¹(B);
- Utilizado para: diagnóstico e fator de risco para DTA, disfunção tireoidiana na gestação, pacientes em uso de amiodarona ou interferon, história de aborto ou hipotireoidismo neonatal;
- Está presente em mais de 85% dos pacientes com doença de Graves.

Anticorpo antitireoglobulina (TgAb)

- Não é necessário dosar TgAb de rotina. TPOAb negativo com TgAb positivo raramente apresenta disfunção tireoideana¹²(B);
- Útil para diagnóstico de DTA em áreas deficientes de iodo.

Anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb)

- Para investigar etiologia do hipertireoidismo quando o diagnóstico não é clinicamente evidente¹³(D);
- Pode ser utilizado em pacientes com doença de Graves no diagnóstico e no seguimento do tratamento. Declínio dos níveis de TRAb é frequentemente observado nos pacientes que entram em remissão clínica após tratamento com droga antitireoidiana, porém um estudo de meta-análise da relação entre níveis de TRAb e o risco de recidiva mostrou que 25% dos pacientes foram erroneamente classificados quando baseados nos níveis de TRAb¹⁴(B);
- Na avaliação da oftalmopatia de Graves (OG) com eutireoidismo, embora TRAb negativo não exclua esta condição¹⁵(B);
- Medir TRAb antes do tratamento com radioiodo pode prever o risco de OG, há

piora da OG e aumento dos níveis de TRAb com este tratamento^{16,17}(B);

- Dosar TRAb no primeiro e terceiro trimestre em gestantes com história pregressa ou atual de doença de Graves para avaliar risco de hipertiroidismo neonatal (2% a 10% quando TRAb materno elevado)¹⁸(D).

TESTES DE TRIAGEM PARA DISFUNÇÃO TIROIDIANA

Na população geral: não existe consenso sobre a idade ideal para se iniciar esta avaliação. A Associação Americana de Tireóide, juntamente com a NACB, recomenda triagem com medição de níveis séricos de TSH, iniciando-se aos 35 anos e repetir a cada cinco anos¹⁹(B).

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO HIPERTIROIDISMO

TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

- Candidatos para tratamento com drogas antitiroídicas:
 - Pacientes com idade > 30 anos²⁰(B);
 - Bócio pequeno²¹(B);
 - Severidade dos níveis séricos de T_3 (115) = $T_3 > 300$ ng/dl; $T_3/T_4 > 20$;
 - Níveis elevados de TRAb;
 - Gestantes e período de amamentação: seguro com doses de MTZ até 30mg/dia e de PTU até 600mg/dia, doses maiores monitorar status tireoídico do feto ou neonato²²(B);
 - Drogas antitiroídicas (DAT): metimazol (MTZ) ou propiltiouracil (PTU)²³(A);
 - Dose inicial variável de acordo com intensidade, em geral²⁴(A): PTU 100mg

8/8 horas ou MTZ 10 a 30mg/dia em dose única;

- Dose de manutenção variável, em geral, MTZ= 5-10mg/dia e PTU 100-200 mg/dia. Raramente, em casos de resistência às doses padrão, serão necessárias doses altas de MTZ ou PTU de até 100 mg e 1000mg, respectivamente²⁵(C);

- Efeitos colaterais:

- Ocorrem, em geral, nos primeiros três meses de tratamento;
- Rash cutâneo, febre, artralgia, urticária (1% a 15%);
- Agranulocitose ou granulocitopenia (0,2% a 0,5%) e mais raramente vasculite e hepatite fulminante;
- Orientar o paciente a procurar o médico e descontinuar medicação no caso de: febre, ou outros sintomas de infecção, urina escura ou icterícia;
- Eutiroidismo em geral em 6 a 12 semanas após início da terapia com DAT;
- Após iniciar DAT, monitorar a cada 4 a 6 semanas com dosagens de T_3 e T_4 livre. O TSH permanece suprimido por vários meses após alcançado o eutiroidismo e portanto sua utilidade nos primeiros meses é bastante limitada²⁶(B);
- Tempo de tratamento com DAT= 1 a 2 anos²⁴(A);
- Remissão da doença ocorre em 40% a 50% com DAT, remissão = eutiroidismo bioquímico durante um ano após a retirada da medicação;

- Terapia com DAT pré-radioiodo:

- A terapia com DAT cursa com normalização mais rápida da função tireoídica, porém o tratamento com DAT pré-dose é bastante controverso²⁷(B);

- A descontinuação da DAT leva a um aumento dos níveis hormonais pré-dose que persiste até duas semanas após a dose, porém com níveis séricos menores quando comparados com pacientes que fizeram e não fizeram DAT pré-dose²⁸(B);
- A DAT pré-dose resulta em radioresistência relativa, havendo necessidade de doses maiores de radioiodo²⁷(B).
- A terapia com DAT por algumas semanas, ou meses pré-radioiodo, deve ser considerada em pacientes idosos com doença cardíaca ou outras doenças severas e em pacientes com tirotoxicose severa²⁹(C).

TRATAMENTO COM RADIOIODO

- Indicação/contra-indicação³⁰(D):
 - Indicado para tratamento de doença de Graves e nódulo tóxico (uni ou multinodular);
 - Não indicado: no hipertireoidismo central e em pacientes com outras causas de hipertireoidismo que cursam com captação tiroideana baixa de radioiodo;
 - Contra-indicado: na gravidez e amamentação.
- Orientações³¹(D):
 - Pacientes são orientadas a não engravidarem por um período de 4 a 6 meses pós-dose, para atingirem eutiroidismo e estabilizarem função tiroideana com ou sem L-T₄;
 - Pacientes devem seguir dieta restrita em iodo por um período de 15 dias antes da dose³²(D);
 - Pacientes que recebem doses > 7 mCi recebem instruções por escrito sobre re-

- gumentos a serem seguidos durante aproximadamente três dias após dose;
- O beta-hCG deve ser dosado em todas as pacientes em idade fértil para excluir gravidez antes da dose com radioiodo³³(B).

• Considerações clínicas:

- O tratamento com radioiodo, em geral, é o tratamento de primeira escolha no hipertireoidismo por doença de Graves e nódulo tóxico. Deve-se levar em consideração a preferência do médico e do paciente²⁹(C);
- Terapia com DAT pré-dose: foi abordada anteriormente no item de tratamento medicamentoso;
- Pacientes com sintomas de tirotoxicose podem ser tratados com beta-bloqueadores até o radioiodo fazer efeito (3 a 4 semanas). Propranolol 80-160mg/dia ou atenolol 50-150mg/dia, eventualmente é necessário usar doses maiores³⁴(D);
- Pacientes com oftalmopatia: iniciar 60-80mg/dia de prednisona um dia antes da dose e um mês após a dose reduzir gradativamente a prednisona. A duração do tratamento pode variar de 3 a 12 meses, dependendo da resposta clínica e efeitos colaterais³⁵(D).

• Dose de radioiodo:

- Não existe um consenso em relação à dose a ser utilizada. Existem várias maneiras de selecionar a dose, as principais são: a) uma dose ablativa (dose alta); b) utilização da fórmula padrão para administração de dose baseada no tamanho da glândula e na porcentagem de captação de 24h e c) dosimetria³⁶(D);

- A preferência é dar uma dose inicial ablativa, em torno de 15-20 mCi (80 a 200 uCi/gr de tireóide)³⁴(D). Esta preferência se deve a alta incidência de hipotiroidismo com doses mais baixas (80% após dez anos), a incidência de até 30% de hipertiroidismo persistente e ao alto custo associado a doses repetidas do radioiodo;
- Nos casos de bócio nodular tóxico, são necessárias doses maiores devido à diminuição de captação de I^{131} pela tireóide. Doses de 30-200 mCi são utilizadas com diminuição de 40% a 80% do volume do bócio. O uso do TSH recombinante humano pré-dose deve ser considerado para melhorar captação e efetividade do radioiodo nos bócios com baixas taxas de captação de radioiodo³⁷(C).
- Efeitos colaterais do radioiodo:
 - Não há relação causa/efeito comprovada com o uso de radioiodo e subsequente desenvolvimento de câncer³⁸(D);
 - A fertilidade não é afetada pela radioiodoterapia.
- Acompanhamento dos pacientes após terapia com radioiodo:
 - Reavaliar pacientes a cada seis semanas: clínica e laboratorialmente com dosagens de T_4 livre e T_3 , o TSH somente deve ser utilizado após pelo menos três meses¹(D);
 - Iniciar terapia com levo-tiroxina quando os níveis séricos dos hormônios tiroídianos estiverem abaixo do normal ou

na metade inferior do limite normal, independente do TSH³⁹(B);

- Se paciente hipertiroideo, após três meses observar por mais três meses para avaliar possibilidade de segunda dose. Uma segunda dose três meses após a primeira dose pode ser considerada se tireotoxicose severa, níveis elevados de hormônio tiroídiano e tireóide aumentada de tamanho sem redução de volume pós-dose³⁹(B);
- Nos casos de hipertiroidismo discreto, pacientes podem ser tratados com iodo inorgânico (solução de Lugol 3 gotas/dia, 8mg iodo/gota) ou DAT em dose baixa por 6 a 12 meses⁴⁰(C).

TRATAMENTO CIRÚRGICO

- Indicações⁴¹(C):
 - Gestantes alérgicas ou sem resposta eficaz a DAT, cirurgia deve ser realizada no segundo trimestre da gestação;
 - Paciente com bócio volumoso;
 - Pacientes que não aceitam tratamento com radioiodo e não são candidatos ao tratamento com DAT.
- Tipo de cirurgia: tireoidectomia subtotal⁴²(C):
 - Mortalidade \approx 0%;
 - Hipoparatiroidismo ou lesão do nervo laríngeo recorrente: 1% a 2%;
 - Hipotiroidismo ocorre na maioria dos pacientes após a cirurgia, e em 5% há recorrência do hipertiroidismo.

REFERÊNCIAS

1. Demers LM, Spencer CA, et al. The National Academic Clinical and Biochemistry 2001. Disponível em:URL: www.thyroid.org
2. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001; 357:1013-4.
3. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagataki S, Lagasse R, Nagayama Y, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991; 1:129-35.
4. 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.
5. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
6. 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.
7. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11:471-81.
8. Sarne DH, Refetoff S, Nelson JC, Linarelli LG. A new inherited abnormality of thyroxine-binding globulin (TBG-San Diego) with decreased affinity for thyroxine and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:114-9.
9. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:265-89.
10. Wang R, Nelson JC, Weiss RM, Wilcox RB. Accuracy of free thyroxine measurements across natural ranges of thyroxine binding to serum proteins. *Thyroid* 2000; 10:31-9.
11. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:661-9.
12. 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.
13. Bech K. Immunological aspects of Graves' disease and importance of thyroid stimulating immunoglobulins. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 1983; 254:3-38.
14. Feldt-Rasmussen U, Schleusener H, Carayon P. Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:98-102.
15. Gerding MN, van der Meer JW, Broenink M, Bakker O, Wiersinga WM, Prummel

- MF. Association of thyrotropin receptor antibodies with the clinical features of Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol* 2000; 52:267-71.
16. Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998; 338:73-8.
17. Nygaard B, Metcalfe RA, Phipps J, Weetman AP, Hegedus L. Graves' disease and thyroid-associated ophthalmopathy triggered by ¹³¹I treatment of non-toxic goiter. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:481-5.
18. Laurberg P, Nygaard B, Glinöer D, Grussendorf M, Orgiazzi J. Guidelines for TSH-receptor antibody measurements in pregnancy: results of an evidence-based symposium organized by the European Thyroid Association. *Eur J Endocrinol* 1998; 139:584-6.
19. Danese MD, Powe NR, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276:285-91.
20. Schleusner H, Schwander J, Fischer C, Holle R, Holl G, Badenhoop K, et al. Prospective multicentre study on the prediction of relapse after antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989; 120:689-701.
21. Lauberg P, Buchholtz Hansen PE, Iversen E, Eskjaer Jensen S, Weeke J. Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986; 111:39-43.
22. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine – a prospective randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2986-93.
23. Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves disease. *J Intern Med* 1996; 239:525-9.
24. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *European Multicenter Study Group on Antithyroid Drug Treatment. J Endocrinol Metab* 1993; 76:1516-21.
25. Cooper DS. Propylthiouracil levels in hyperthyroid patients unresponsive to large doses. Evidence of poor patient compliance. *Ann Intern Med* 1985; 102:328-31.
26. O'Malley BP, Rosenthal FD, Northover BJ, Jennings PE, Woods KL. Higher than conventional doses of carbimazole in the treatment of thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 29:281-8.
27. Aro A, Huttunen JK, Lamberg BA, Pelkonen R, Ikkala E, Kuusisto A, et al. Comparison of propranolol and carbimazole as adjuncts to iodine-131 therapy of hyperthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981; 96:321-7.
28. Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid

- hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4012-6.
29. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1518-24.
30. Singer PA, Cooper DS, Levy EG, Landenson PW, Braverman LE, Daniels G, et al. Treatment guidelines for patients with hyperthyroidism and hypothyroidism. *JAMA* 1995; 273:808-12.
31. US Nuclear Regulatory Commission, Office of Nuclear Regulatory Research: Release of patients administered radioactive materials. Washington, DC, US Nuclear Regulatory Commission Regulatory Guide 1997; 8:39.
32. Lakshmanan M, Schaffer A, Robbins J, Reynolds J, Norton J. A simplified low iodine diet in I-131 scanning and therapy of thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 1988; 13:866-8.
33. Stoffer SS, Hamburger JJ. Inadvertent 131I therapy for hyperthyroidism in the first trimester of pregnancy. *J Nucl Med* 1976; 17:146-9.
34. Cooper DS. Treatment of thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD editors. *Werner and Ingbar's The Thyroid. A Fundamental and Clinical Text*, ed 7. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996. p. 708-34.
35. DeGroot LJ. Radioiodine and the immune system. *Thyroid* 1997; 7:259-64.
36. Shapiro B. Optimization of radiiodine therapy of thyrotoxicoses: what have we learned after 50 years? *J Nucl Med* 1993; 34:1638-41.
37. Huysmans DA, Corstens FH, Kloppenberg PW. Long-term follow-up in toxic solitary autonomous thyroid nodules treated with radioactive iodine. *J Nucl Med* 1991; 32:27-30.
38. Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment of Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 1986; 105:900-5.
39. Uy HL, Reasner CA, Samuels MH. Pattern of recovery of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis following radioactive therapy in patients with Graves' disease. *Am J Med* 1995; 99:173-9.
40. Schimmel M, Utiger RD. Acute effect of inorganic iodide after 131I therapy for hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 6:329-32.
41. Reid DJ. Hyperthyroidism and hypothyroidism complicating the treatment of thyrotoxicoses. *Br J Surg* 1987; 74:1060-2.
42. Maier WP, Derrick BM, Marks AD, Channick BJ, Au FC, Caswell HT. Long-term follow-up of patients with Graves' disease treated by subtotal thyroidectomy. *Am J Surg* 1984; 147:266-8.