

Hipotiroidismo

*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 de 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 Hipotireoidismo.

DIAGNÓSTICO

AValiação HORMONAL

TSH e T₄ livre

A medida do TSH e do T₄ livre sérico é a abordagem de escolha. Esta estratégia diagnóstica abrange os pacientes com hipotiroidismo primário e central, assim como pacientes portadores de tumor hipofisário secretor de TSH²(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 autoanticorpos³(B).

- TSH inapropriadamente baixo em resposta aos níveis séricos reduzidos de T₄ livre = suspeitar de hipotiroidismo central⁴(B).

Escolher o método de TSH com sensibilidade funcional = 0,02 mIU/L⁵(B).

TSH

É o teste diagnóstico mais sensível para detectar hipotiroidismo subclínico (TSH anormal associado a um T₄ livre normal, desde que o eixo hipotálamo/hipofisário esteja intacto)^{6,7}(B).

- A sensibilidade superior do TSH sérico reflete:
 - A relação log/linear entre TSH e T₄ livre ⁸(B) e
 - A sensibilidade hipofisária às alterações do T₄ livre, a qual é determinada geneticamente e de forma individual ⁹(D).

T₄ livre

É a medida mais confiável para avaliar o status tiroídiano nos 2 a 3 primeiros meses do tratamento do hipotiroidismo, pois o TSH leva este período para se reequilibrar com o status tiroídiano atual³(B).

T₄ total

Deve ser avaliado quando há discordância nos testes de T₄ livre. As concentrações do T₄ total são dependentes das proteínas transportadoras, enquanto que a medida do hormônio livre reflete mais acuradamente o status tiroídiano¹⁰(C).

T₃ total

- Limitações:
 - Pouca sensibilidade/especificidade para diagnóstico de hipotiroidismo. A conversão aumentada de T₄ para T₃ mantém concentração sérica de T₃ nos limites normais até o hipotiroidismo se tornar severo;
 - Interpretar T₃ juntamente com T₄ livre. Deprivação calórica e doença não tiroídiana freqüentemente apresentam níveis baixos de T₃ total e livre¹¹(D).

MEDIDA DE ANTICORPOS ANTITIROIDEANOS

Anticorpo antitiroperoxidase (TPOAb):

- Teste mais sensível para detectar doença tiroídiana auto-imune (DTA)¹²(B);
- Utilizado para: diagnóstico e fator de risco para DTA, disfunção tiroídiana na gestação, pacientes em uso de amiodarona ou interferon, história de aborto ou hipotiroidismo neonatal;
- Está presente em mais de 95% dos pacientes com Tireoidite de Hashimoto.

Anticorpo antitiroglobulina (TgAb):

- Não é necessário dosar TgAb de rotina. TPOAb negativo com TgAb positivo raramente apresenta disfunção tiroídiana¹³(B);

- Útil para diagnóstico de DTA em áreas deficientes de iodo.

Testes de triagem para disfunção tiroídiana

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 anos^{14,15}(D).

Na gestação: dosar no primeiro trimestre TSH e TPOAb. Existe um número crescente de relatos indicando que o hipotiroidismo mesmo que subclínico, aumenta a chance de abortamento e menor QI nestas crianças^{16,17}(C). A presença do TPOAb está associada com maior risco de disfunção tiroídiana durante a gestação e de desenvolver tireoidite pós-parto¹⁸(B).

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO HIPOTIROIDISMO

MEDICAMENTO E DOSE

Levo-tiroxina (L-T₄) é a medicação de escolha para terapia de reposição em longo prazo¹⁹(B).

A L-T₄ deve ser tomada em jejum e pelo menos com 4 horas de diferença entre a tomada de outras medicações ou vitaminas¹⁹(B).

O estado eutiroidiano é geralmente alcançado com doses de L-T₄ em torno de 1.6 µg/kg de peso corporal/dia²⁰(B):

- A dose inicial e o tempo para atingir a dose total de reposição devem ser individualizados levando-se em consideração: idade, peso e condições cardiológicas;

- Em geral, a dose inicial de L-T₄ é de 50-100 µg/dia. O TSH sérico deve ser avaliado após seis semanas para indicar necessidade de ajuste de dose com incrementos de 25-50 µg²¹(C);
- Crianças requerem doses maiores de L-T₄ (≥ 4 µg/kg/dia), devido ao metabolismo mais acelerado nesta fase¹⁹(B);
- Idosos requerem doses menores (≤ 1 µg/kg/dia). Em pacientes com cardiopatia isquêmica, a dose inicial recomendada é de 25 µg/dia com incrementos de 25 µg ao mês¹⁹(B);
- Na gestação, TSH e T₄ livre devem ser dosados a cada trimestre, há um maior requerimento de hormônio tireoidiano nesta condição. O incremento de dose de L-T₄ (em geral 50 µg/dia) deve ser feito para manter TSH entre 0,5 e 2,0 mIU/L e T₄ livre sérico no limite superior do normal.

Aumento na dose de L-T₄ pode ser necessário nos seguintes casos²⁰(B):

- Mulher na pós-menopausa com terapia de reposição hormonal;
- Pacientes tomando rifampicina ou anticonvulsivantes, pois estes aceleram o clearance do L-T₄;
- Pacientes em tratamento com colestiramina, sulfato ferroso, carbonato de cálcio, soja, sulcrafate e antiácidos; estes medicamentos reduzem a absorção do L-T₄.

ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO

- Níveis séricos de TSH entre 0,5 e 2,0 mIU/L é o objetivo para pacientes com hipotireoidismo primário em reposição com L-T₄²¹(C). Reavaliar TSH após 6 a 8 semanas do início da terapia de reposição para posterior alteração na dose. O reequilíbrio do TSH ao novo *status* tireoidiano é lento²¹(C).

- TSH e T₄ livre são importantes para monitorar e detectar casos de falta de aderência à terapia com L-T₄: TSH elevado com T₄ livre também elevado²²(C).
- Teste de TSH deve ser feito anualmente nos pacientes em uso de L-T₄²²(C).
- No hipotireoidismo central:
 - O nível sérico de T₄ livre deve ser mantido no limite superior do normal durante tratamento de reposição com L-T₄²¹(C);
 - No dia do exame, a dose de L-T₄ deve ser feita após coleta do sangue para dosagem do T₄ livre. O T₄ livre sérico aumenta 15% a 20% acima do valor basal até 9 horas após a ingestão de L-T₄²³(D).

RASTREAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO CONGÊNITO (HC)

O rastreamento para o HC é realizado com uma gota de sangue total em papel filtro utilizando dosagem de T₄ total ou TSH como teste inicial. Os programas de rastreamento para HC, na América do Norte, utilizam inicialmente dosagem de T₄ total enquanto que Europa e demais continentes utilizam o TSH como teste inicial²⁴⁻²⁶(B).

TESTES DIAGNÓSTICOS^{27,28} (D)

- Valor de corte do TSH em neonatos com mais de 48 horas de idade no sangue total:
 - TSH < 10mIU/L = nada a fazer;
 - TSH 10 e 20 mIU/L = repetir teste;
 - TSH > 20mIU/L = encaminhar para avaliação com endocrinopediatra.

Projeto Diretrizes

Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina

*Necessário aumentar 30% a 50% das unidades para aproximar medida no soro.

- Confirmação do teste diagnóstico anormal:
 - Colher amostras de sangue total por venopunção: TSH e T₄ livre;
 - Utilizar intervalo de referência relacionado à idade para os testes de TSH e T₄ livre.
- Testes para estabelecer o diagnóstico do HC:
 - Na mãe e no recém-nascido: TSH, T₄ livre e TPOAb.
- Testes para estabelecer a etiologia do HC:
 - Determinação do tamanho e posição da glândula: ultra-sonografia e/ou cintilografia;
 - Estudos funcionais: captação de iodo¹²³ e tiroglobulina sérica.
- Quando há suspeita de disormo-nogênese: captação de iodo¹²³ e teste do perclorato.
- Quando há suspeita de superexposição ou deficiência de iodo: dosar iodo urinário.

TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO DO HC

- Iniciar tratamento com L-T₄ na dose de 10 a 15 µg/kg/dia. Elevar o T₄ total sérico acima de 10 µg/dl até o final da primeira semana²⁹(C).

- Durante o primeiro ano de vida: manter o T₄ total entre 10 e 16 µg/dl ou T₄ livre entre 1,4 e 2,3 ng/dl (dependendo do limite de referência)²⁹(C).
- Monitoramento das crianças com HC³⁰(C):
 - Utilizar medidas séricas de TSH e T₄ livre;
 - Avaliar com intervalos de: 1 a 2 meses no primeiro ano de vida; 1 a 3 meses no segundo ano de vida; 3 a 6 meses até completar o crescimento.
 - Quando persistir T₄ livre baixo e TSH elevado, apesar de elevação da dose de L-T₄, checar: má aderência e administração concomitante de medicamentos, principalmente aqueles que contêm ferro ou leite à base de soja ou outros alimentos.
- Checar se HC é transitório, ou seja, resultante da passagem de anticorpos maternos^{31,32}(B):
 - Aos dois anos dosar TSH e T₄ livre séricos, suspender tratamento com L-T₄ e dosar novamente TSH e T₄ livre duas semanas após. 100% das crianças com HC verdadeiro apresentam níveis séricos elevados de TSH duas semanas após a suspensão do tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Demers LM, Spencer CA, et al. The National Academic Clinical and Biochemistry 2001. Disponível em: URL: www.thyroid.org
2. Beck-Peccoz P, Amr S, Menezes-Ferreira MM, Faglia G, Weintraub BD. Decreased receptor binding of biologically inactive thyrotropin in central hypothyroidism. Effect of treatment with thyrotropin-releasing hormone. *N Engl J Med* 1985; 312:1085-90.
3. 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.
4. Oliveira JH, Persani L, Beck-Peccoz P, Abucham J. Investigating the paradox of hypothyroidism and increased serum thyrotropin (TSH) levels in Sheehan's syndrome: characterization of TSH carbohydrate content and bioactivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1694-9.
5. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, Nagasaki 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.
6. 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.
7. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160:526-34.
8. 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.
9. Glinoe D. Pregnancy and iodine. *Thyroid* 2001; 11:471-81.
10. 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.
11. Stockigt JR. Free thyroid hormone measurement. A critical appraisal. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:265-89.
12. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:661-9.
13. 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.
14. Danese M, Powe N, Sawin CT, Ladenson PW. Screening for mild thyroid failure at periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 1996; 276:285-91.

15. Laurberg P, Nygaard B, Glinoe 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.
16. Pop VJ, De Vries E, Van Baar AL, Waelkens JJ, de Rooy HA, Horsten M, et al. Maternal thyroid peroxidase antibodies during pregnancy: a marker of impaired child development? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3561-6.
17. 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 Screening* 2000; 7:127-30.
18. Nohr SB, Jorgensen A, Pedersen KM, Laurberg P. Postpartum thyroid dysfunction in pregnant thyroid peroxidase antibody-positive women living in an area with mild to moderate iodine deficiency: is iodine supplementation safe? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3191-8.
19. Fish LH, Schwarz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med* 1987; 316:764-70.
20. Arafah BM. Increased need for thyroxine in women hypothyroidism during estrogen therapy. *N Engl J Med* 2001; 344:1743-9.
21. Scheithauer BW, Kovacs K, Randall RV, Ryan N. Pituitary gland in hypothyroidism. Histologic and immunocytologic study. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109:499-504.
22. Browning MC, Bennet WM, Kirkaldy AJ, Jung RT. Intra-individual variation of thyroxine, triiodothyronine, and thyrotropin in treated hypothyroid patients: implications for monitoring replacement therapy. *Clin Chem* 1988; 34:696-9.
23. Dulgeroff AJ, and Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Rev* 1994; 15:500-15.
24. Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, Bengolea A, Bossi G, Bergada C. Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. *J Med Screen* 2000; 7:78-81.
25. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of the degree of iodine deficiency and of its control. *Thyroid* 1998; 8:1185-92.
26. Ward LS, Maciel RM, Magalhaes RF, Kunii IS, Kurazawa GK, Matsumura LK, et al. [Comparison of two strategies for the early detection of congenital hypothyroidism]. *Rev Assoc Med Bras* 1998; 44:81-6.
27. American Academy of Pediatrics AAP Section on Endocrinology and Committee on Genetics, and American Thyroid Association Committee on Public Health: Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993; 91:1203-9.

28. Toublanc JE. Guidelines for neonatal screening programs for congenital hypothyroidism. Working Group for Neonatal Screening in Paediatric Endocrinology of the European Society for Paediatric Endocrinology. Acta Paediatr Suppl 1999; 88:13-4.
29. Vogiatzi MG, Kirkland JL. Frequency and necessity of thyroid function tests in neonates and infants with congenital hypothyroidism. Pediatrics 1997; 100:E6.
30. Lu FL, Yau KI, Tsai KS, Tang JR, Tsao PN, Tsai WY. Longitudinal study of serum free thyroxine and thyrotropin levels by chemiluminescent immunoassay during infancy. Acta Paediatr Taiwan 1999; 40:255-7.
31. Ueta Y, Fukui H, Murakami M, Yamanouchi Y, Yamamoto R, Murao A, et al. Development of primary hypothyroidism with the appearance of blocking-type antibody to thyrotropin receptor in Graves' disease in late pregnancy. Thyroid 1999; 9:179-82.
32. Brown RS, Bellisario RL, Botero D, Fournier L, Abrams CA, Cowger ML, et al. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:1147-51.