

Hipotireoidismo subclínico: uma revisão para o médico clínico*

Subclinical hypothyroidism: a review for the clinic physician

Guilherme Almeida Rosa da Silva¹, Thiago Boscher da Costa¹

*Recebido do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide e níveis normais de tiroxina livre. Pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que, em alguns casos, esta função pode permanecer inalterada ou mesmo normal. O objetivo deste estudo foi revisar a literatura para os aspectos epidemiológicos, diagnósticos, indicações do tratamento e o procedimento terapêutico aplicado ao hipotireoidismo subclínico. Os clínicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar, indicar a terapia em situações adequadas e dar seguimento aos casos. Será discutido o conceito de hipotireoidismo subclínico, rastreamento e epidemiologia. Serão abordadas evidências presentes em relação às alterações provocadas pelo hipotireoidismo subclínico: na dislipidemia, na resposta cardiovascular ao esforço físico e recuperação, no risco cardiovascular, em distúrbios psiquiátricos e em grupos especiais de idosos e gestantes, descrevendo-se o tratamento. O hipotireoidismo subclínico é uma condição frequente nos ambulatórios de clínica médica e por muitas vezes é assintomático ou apresentado por sintomas sutis e inespecíficos tais como: a disfunção sexual, parestesias, fadiga crônica, mialgia, sintomas psiquiátricos e disfunção cognitiva leve. É papel de o médico generalista estar capacitado para diagnosticar, analisar as variáveis que se impõem para decisão quanto ao início do tratamento e realizar acompanhamento periódico destes pacientes.

Descritores: Doença de Hashimoto; Hipotireoidismo; Tiroxina; Tireotropina; Receptores da tireotropina.

ABSTRACT

Subclinical hypothyroidism is a frequent pathology defined as an oligosymptomatic or asymptomatic condition with high serum levels of thyroid stimulating hormone, and normal free thyroxine levels. It can represent the initial stage of a progressive deterioration of thyroid function, and in some cases this function may remain unchanged or even become normal. The objective of this study is to review the literature for the epidemiological aspects, diagnosis, treatment indications and treatment procedure applied to subclinical hypothyroidism. Generalist physicians should be able to diagnose, indicate the therapy in appropriate situations and follow the cases. The concept, screening and epidemiology of subclinical hypothyroidism will be discussed. We will approach the current evidence regarding changes caused by the subclinical hypothyroidism in dyslipidemia, cardiovascular response to physical exercise and recovery, cardiovascular risk, psychiatric disorders, and in the special groups: elderly and pregnant women. The treatment will also be described. The subclinical hypothyroidism is a common condition in the outpatient clinic and is often asymptomatic or presented with subtle and nonspecific symptoms such as sexual dysfunction, paresthesias, chronic fatigue, myalgia, psychiatric symptoms and mild cognitive impairment. The generalist physician must be able to diagnose, analyze the variables that are needed for decision on the initiation of treatment, and regularly monitor the thyroid function of these patients.

Keywords: Hashimoto's disease; Hypothyroidism; Thyroxine; Thyrotropin; Thyrotropin receptors.

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do hormônio estimulador da tireoide (TSH) e níveis normais de tiroxina livre (T_4)^(1,2). Pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que, em alguns casos, esta função pode permanecer inalterada ou mesmo normal. O hipotireoidismo primário é definido por níveis séricos elevados de TSH e níveis baixos de T_4 ⁽¹⁾.

As causas frequentes do hipotireoidismo subclínico são as mesmas do hipotireoidismo primário. A causa mais comum é a tireoidite crônica autoimune ou doença de Hashimoto. A segunda maior é a iatrogênica, causada pelo tratamento com iodo radioativo ou cirurgia para doença nodular tóxica, doença nodular atóxica com compressão de estruturas cervicais ou do bócio difuso na doença de Graves. Outras possíveis causas incluem a reposição hormonal insuficiente em um estado de hipotireoidismo, terapia com lítio, uso de amiodarona e radioterapia em região cervical^(1,3).

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro; Hospital Universitário Gaffrée e Guinle. Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Apresentado em 16 de março de 2012.

Aceito para publicação em 17 de outubro de 2012.

Conflito de interesses: Nenhum; Fontes de fomento: Nenhuma.

Endereço para correspondência:

Dr. Guilherme Almeida Rosa da Silva
Rua Mariz e Barros, 775 – Tijuca
20270-004 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
E-mail: drguialmeida@gmail.com

O objetivo de um possível tratamento do hipotireoidismo subclínico consiste em evitar a progressão para a doença clinicamente manifesta⁽⁴⁾, melhorar o estado oligossintomático de disfunção tireoidiana⁽⁵⁻⁹⁾ e, por consequência, levar ao bem estar e a qualidade de vida dos pacientes⁽¹⁰⁾. As controvérsias encontram-se principalmente nos pacientes com TSH elevado, porém em níveis menores que 10 mUI/L, tendo em vista que o tratamento geralmente é preconizado quando se constata um TSH maior que 10 mUI/L⁽⁴⁾. Foram consultados os bancos de dados da Pubmed, *Google Scholar* e Scielo, bem como revistas científicas indexadas pelo descritor: hipotireoidismo subclínico e capítulos de livros texto sobre o tema. O presente estudo teve como objetivo revisar a literatura para os aspectos epidemiológicos, diagnósticos, as indicações do tratamento e o procedimento terapêutico aplicado ao hipotireoidismo subclínico. Trata-se de uma situação extremamente frequente e que não deve ficar restrita aos endocrinologistas. Os clínicos generalistas devem ser capazes de diagnosticar, indicar a terapia em situações adequadas e dar seguimento aos casos.

O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO

O hipotireoidismo subclínico é uma alteração frequente, definida como condição oligossintomática ou assintomática, com níveis séricos elevados do TSH e níveis normais de T₄I. O TSH é o exame mais sensível para detecção da disfunção tireoidiana e possui uma relação inversa *log-linear* ao T₄I presente no plasma sanguíneo^(1,2). As pequenas reduções da concentração de hormônios tireoidianos estão associadas com o aumento exponencial do TSH⁽¹¹⁾.

O manuseio do hipotireoidismo subclínico é controverso e pode representar o estágio inicial de uma deterioração progressiva da função tireoidiana, sendo que em alguns casos esta função pode permanecer inalterada durante anos ou mesmo se normalizar⁽¹⁾.

O limite superior da normalidade do TSH varia muito em diferentes populações. Grandes estudos, como o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III)⁽¹²⁾, que utilizaram dados de 13.344 pessoas e excluíram indivíduos com histórias de doenças da tireoide, bócio, uso de fármacos que influenciam na avaliação tireoidiana, gestantes e indivíduos com anticorpos antitireoidianos positivos, mostram limites superiores de TSH em torno de 4,2 mUI/L para a população branca e de 3,6 mUI/L para a população negra.

Cerca de 20% dos indivíduos com pequenas elevações de TSH, sinais ultrassonográficos e achados histopatológicos sugestivos de tireoidite não possuem níveis circulantes de anticorpos antitireoidianos detectáveis⁽¹³⁾. A *American Association of Clinical Endocrinologists*, levando em conta os níveis de TSH não associados à presença de anticorpo antitireoperoxidase (anti-TPO) em homens e mulheres, considera que o valor superior de normalidade deve ser de 3 mUI/L, que se assemelha ao valor de 2,5 mUI/L sugerido pela *Endocrine Society*⁽¹⁴⁾.

EPIDEMIOLOGIA

O hipotireoidismo subclínico é particularmente frequente nos idosos, acometendo mais mulheres do que homens⁽¹⁾. Sua prevalência na população geral varia de 2,5% a 10%, atingindo até 15% das mulheres com idade superior a 60 anos⁽¹⁵⁾.

Sua prevalência, além de variar com a idade e o sexo da população estudada, aumenta as chances de progressão para o hipotireoidismo primário em cerca de 5% ao ano quando acompanhado de níveis elevados de anticorpos antitireoidianos^(16,17).

Quando os valores de TSH forem superiores a 8 mUI/L na presença de anticorpo antitireoglobulina (anti-Tg) e/ou anti-TPO, o hipotireoidismo primário deverá ocorrer na proporção de 7% ao ano. No caso de valores de TSH maiores que 14 mUI/L ou quando está associado a indivíduos com mais de 65 anos de idade somado a um TSH acima de 20 mUI/L, a progressão para o hipotireoidismo primário deverá ser de 20% ao ano e 80% ao ano respectivamente⁽¹⁸⁾.

Apesar da existência destes dados epidemiológicos, o curso natural do hipotireoidismo subclínico ainda não está bem esclarecido^(16,19).

RASTREIO

Não foram estabelecidas diretrizes nacionais uniformes para a triagem de doenças da tireoide através da medição dos níveis séricos de TSH. No entanto, devido a alta prevalência do hipotireoidismo subclínico e fatores de risco metabólicos associados como a dislipidemia, a *American Thyroid Association* recomenda o rastreio a partir dos 35 anos com repetição dos exames a cada cinco anos⁽²⁰⁾.

As mulheres aparentemente são o grupo mais favorecido pelo rastreio, mas os exames também podem ser justificados para os homens⁽²¹⁾. O Colégio Americano de Medicina sugere que a triagem para detectar a disfunção tireoidiana pode ser indicada em mulheres com mais de 50 anos⁽²²⁾. Devido às potenciais implicações neuropsiquiátricas em fetos de mãe portadoras de hipotireoidismo subclínico, tem sido sugerido o rastreio desta condição em gestantes ou em mulheres que pretendem gerar⁽²³⁾. Pessoas com sinais e sintomas de suspeição para disfunção tireoidiana e aqueles com fatores epidemiológicos de risco para o seu desenvolvimento podem exigir testes de função tireoidiana com maior frequência⁽²¹⁾.

Antes de recomendar a triagem de rotina para a população em geral, são necessários ensaios clínicos em larga escala para constatar que o tratamento irá melhorar a qualidade de vida dos pacientes assintomáticos e que possuam o nível de TSH levemente elevado (5-10 mUI/L). Enquanto isso, os ensaios clínicos estão focados em obter um alvo de TSH para grupos específicos, tal como gestantes, as mulheres que pretendem gerar ou as que apresentam forte história familiar de doença autoimune tireoidiana⁽²³⁾.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISLIPIDEMIA

A associação entre hipotireoidismo e aumento dos níveis séricos de colesterol total e lipoproteína de baixa densidade (LDL) é conhecida há mais de seis décadas. Seu papel como fator de risco para doença arterial coronariana (DAC) também já foi estabelecido⁽²⁴⁾.

Os hormônios tireoidianos podem influenciar quase todas as fases do metabolismo lipídico, com efeitos nas células adiposas e hepatócitos. As concentrações plasmáticas reduzidas dos

hormônios da tireoide acarretam na diminuição da atividade da lipase lipoproteica e da lipase hepática. Este processo resulta na redução do metabolismo das lipoproteínas ricas em triglicerídeos: remanescentes dos quilomícrons, das lipoproteínas de densidade intermediária (IDL) e principalmente da lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Embora não seja a manifestação mais comum da dislipidemia secundária ao hipotireoidismo, pode haver aumento da concentração sérica de triglicerídeos carregados pelas VLDL e, eventualmente, pelas IDL⁽²⁴⁾.

A produção de colesterol e de LDL não se encontra aumentada, entretanto a sua remoção do plasma sanguíneo realizado por receptores celulares específicos está bastante reduzida. Os hormônios tireoidianos diminuem a síntese e a expressão desses receptores de membrana levando ao aumento das LDL e conseqüentemente do colesterol total. Também pode haver uma alteração qualitativa da apoproteína B-100, responsável pela afinidade do LDL por seu receptor. Além disso, a lipoproteína (a) encontra-se elevada⁽²⁵⁾.

No hipotireoidismo primário ou subclínico, a atividade da enzima lecitina-colesterol-aciltransferase (LCAT), responsável pela esterificação do colesterol para melhor armazenamento celular e transporte nas lipoproteínas, está diminuída. Isso acarreta, em última instância, a redução do transporte reverso do colesterol, processo antiaterogênico no qual a lipoproteína de alta densidade (HDL) remove o colesterol das células periféricas de volta para o fígado. Os hormônios da tireoide não afetam a conversão do colesterol em ácidos biliares, nem a absorção de colesterol no intestino, de modo que sua excreção é normal⁽²⁶⁾.

O tratamento de reposição com hormônio tireoidiano mostrou-se capaz de levar a diminuição do colesterol total, alteração metabólica mais comum e precoce relacionada ao hipotireoidismo subclínico em pacientes com dosagem inicial de TSH acima de 2,77 mUI/L^(14,27).

O efeito do tratamento do hipotireoidismo subclínico no perfil lipídico é ainda um assunto controverso. Um estudo utilizou levotiroxina durante 6 meses em 40 mulheres com níveis de TSH entre 5 e 10 mUI/L não observando mudanças no lipidograma e nas medidas antropométricas em relação ao grupo placebo⁽²⁸⁾. Em contrapartida, duas recentes metanálises que analisaram estudos que relacionavam reposição de levotiroxina em pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico demonstraram benefícios da reposição sobre os níveis de colesterol total e LDL^(29,30).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RESPOSTA CARDIOVASCULAR AO ESFORÇO FÍSICO E RECUPERAÇÃO

Diversos estudos analisaram uma variedade de sinais e sintomas possivelmente associados ao hipotireoidismo subclínico, mas são raras as investigações sobre a resposta cardiovascular ao esforço e recuperação. Entende-se como resposta cardiovascular ao esforço e recuperação, as alterações integradas dos sistemas cardiovascular, pulmonar e metabólico em decorrência de um esforço físico. Ela pode ser medida pelo teste ergoespirométrico, que é caracterizado pela medida direta das trocas gasosas. A ergoespirometria é um teste de fácil aplicação que permite a medida de parâmetros ventilatórios, tais como volumes e concentrações gasosas. A partir

destas medidas, são obtidos parâmetros como a capacidade máxima de transportar e consumir o oxigênio (VO_2 máx), produção de gás carbônico (VCO_2), limiar anaeróbio, tempo de exercício e resposta hemodinâmica⁽³¹⁾.

Estudos anteriores demonstraram que pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico apresentam alteração do sistema cardiopulmonar, como também altos índices de fadiga precoce ao exercício⁽³²⁾, baixo VO_2 máx e limiar anaeróbio precoce⁽³³⁾. Apesar das evidências apresentadas, um maior número de dados é necessário para avaliar mais detalhadamente esta condição^(34,35).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E RISCO CARDIOVASCULAR

Os hormônios tireoidianos são moléculas reguladoras das ações metabólicas e hemodinâmicas. Os miócitos cardíacos e as células musculares lisas presentes na aorta e nas artérias coronarianas podem ser afetados por variações na função tireoidiana. O hormônio tireoidiano modula a expressão de isoformas alfa e beta da cadeia pesada de miosina, da Ca^{++} ATPase do retículo sarcoplasmático, Na^+/K^+ ATPase, canais de trocas Na^+/Ca^{++} e alguns canais de K^+ (Kv 1.5; Kv 4.2 e Kv 4.3) que desempenham um papel crucial na atividade fisiológica dos miócitos. Além disso, apresentam ação permissiva às catecolaminas, aumentam a expressão de receptores β -adrenérgicos e reduzem a expressão de receptores α -adrenérgicos no miocárdio. O hipotireoidismo subclínico pode atuar diretamente no coração alterando tanto o cronotropismo quanto o inotropismo, assim como o consumo metabólico e a resistência vascular periférica⁽³⁶⁾.

Apesar da doença subclínica geralmente apresentar-se de forma assintomática, alguns pacientes apresentam capacidade de exercício reduzido e até disfunção ventricular diastólica. O metabolismo lipídico encontra-se alterado, havendo correlação entre aumento do nível de colesterol e o aumento dos níveis de TSH⁽³⁷⁾. A proteína C-reativa, um fator de risco cardiovascular, está aumentado nestes pacientes⁽³⁸⁾. A disfunção tireoidiana pode resultar em elevação dos níveis de homocisteína e aumento nos valores da tensão arterial⁽³⁹⁾. Estas alterações podem contribuir para o desenvolvimento ou agravamento da aterosclerose, resultando em doença coronariana, acidente vascular encefálico ou doença vascular periférica. Apesar da plausibilidade biológica destas condições, devido seu caráter multifatorial, pode ser uma condição difícil de ser observada como dado científico⁽⁴⁰⁾.

Foram publicados dois grandes estudos epidemiológicos, com mais de 2.000 pacientes, discordando quanto à associação do hipotireoidismo subclínico e a doença cardiovascular. Quando avaliada a relação entre hipotireoidismo subclínico e doença coronariana através da angiografia, não foi encontrada associação estatisticamente significativa na população estudada^(39,41).

Apesar da dificuldade em demonstrar benefícios em grandes estudos populacionais e devido a característica multivariada do risco cardiovascular, o risco de doença aterosclerótica, DAC e infarto agudo do miocárdio parecem estar aumentados principalmente nos pacientes com níveis maiores que 10 mUI/L. A terapia de reposição hormonal pode exercer proteção cardiovascular quando indicada para os pacientes com TSH maior ou igual a 10 mUI/mL^(40,41).

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS

Entre as manifestações psiquiátricas descritas em pacientes com hipotireoidismo subclínico encontram-se os distúrbios do humor, atenuação da resposta terapêutica ao tratamento antidepressivo, além de vários graus de déficits cognitivos⁽⁴²⁾.

Alguns estudos relataram que os pacientes com hipotireoidismo subclínico apresentaram maior incidência de sintomas neuropsiquiátricos, incluindo depressão e diminuição da memória, que eram melhoradas após a reposição do hormônio tireoidiano⁽⁴³⁾. Entretanto, outras avaliações são conflitantes com estes achados⁽⁴³⁾.

Em estudo onde foram avaliados os sintomas psiquiátricos, os resultados sustentaram independente da causa do distúrbio tireoidiano ou da presença de anti-TPO, a hipótese de associação entre hipotireoidismo subclínico e sintomas de depressão e ansiedade. Os sintomas de depressão e ansiedade foram proporcionais à elevação dos níveis séricos de TSH. O estudo constatou melhora em 25% dos pacientes durante o período de tratamento, sugerindo que as deficiências cognitivas foram causadas pela escassez de hormônios tireoidianos e possuem algum grau de reversibilidade⁽⁴⁴⁾. Por outro lado, um estudo do tratamento de pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico⁽⁴⁵⁾ avaliou como insuficientes os dados disponíveis para confirmar ou refutar uma associação entre esta condição e sintomas neuropsiquiátricos. Esta afirmação está relacionada especialmente aos idosos, tendo em vista a alta probabilidade da existência de comorbidades neurodegenerativas ou outros fatores que influenciem o estado cognitivo.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E O IDOSO

O tratamento do hipotireoidismo subclínico para idosos não foi avaliado ostensivamente. Entretanto, como já foi relatado, pode prevenir a progressão para hipotireoidismo primário, tratar sintomas neuropsiquiátricos sutis, minimizar efeitos deletérios no sistema cardiovascular e melhorar o perfil lipídico⁽⁴⁶⁾.

Caso se opte por tratar um paciente idoso com hipotireoidismo subclínico, deve-se realizar uma avaliação individualizada do custo, risco e benefício terapêutico, tendo em vista que muitas destas pessoas já utilizam quantidade grande de fármacos e apresentam uma gama de comorbidades⁽⁴⁶⁾.

É prudente iniciar lentamente e com doses baixas de hormônio devido ao risco elevado de aumentar o consumo metabólico miocárdico e desencadear eventos cardiovasculares indesejados. Em decorrência da menor taxa metabólica dos idosos, as doses de reposição hormonal acabam sendo inferiores aos pacientes jovens, estabilizando em torno de 20% menos que a dose média para um adulto⁽⁴⁶⁾.

Principalmente nesta população, os níveis de TSH devem ser observados rotineiramente para adequação do tratamento já que doses excessivas devem ser evitadas, mantendo-se o TSH dentro limites da normalidade⁽⁴⁶⁾.

HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO E GESTAÇÃO

O hipotireoidismo primário possui prevalência de 0,3% a 0,7% na gestação. Estudos sobre o hipotireoidismo subclínico apresentam prevalência bem maior, estando em torno de 2,5%⁽⁴⁷⁾.

A gestação leva a modificações funcionais e estruturais na tireoide que simulam alterações patológicas. O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide da gestante sofre uma série de adaptações, assim como o feto, que irá desenvolver seu próprio eixo. A placenta desempenha um papel ativo no transporte e metabolismo do iodo e do T₄I de modo que no curso da gestação existem três entidades integradas atuando na fisiologia tireoidiana: gestante, feto e placenta. Inicialmente, ocorre aumento de duas a três vezes na concentração plasmática da globulina transportadora de tiroxina (TBG) em decorrência do aumento da produção hepática e do aumento da depuração em resposta ao estrogênio. Assim, a dosagem da tiroxina total (T₄) aumenta, apesar de sua fração livre permanecer normal. Em seguida, devido ao aumento da gonadotrofina coriônica (hCG), que possui estrutura e ação semelhante ao TSH, ocorre aumento dos níveis séricos de triiodotironina (T₃), T₄ e suas respectivas frações livres no primeiro trimestre⁽⁴⁸⁾.

O TSH pode estar diminuído no 1º trimestre, especialmente entre a 8ª e a 14ª semana de gestação. Esta condição decorre da ação *TSH-símile* da hCG, retornando ao nível normal ou mesmo elevado ao término da gestação^(48,49).

Outro dado a ser analisado, encontra-se na relação fetoplacentária. Classicamente, considerava-se que a triiodotironina livre (T₃I) e o T₄I não atravessariam a barreira fetoplacentária, sendo assim, não se dava importância à possibilidade da função tireoidiana da gestante influenciar no desenvolvimento fetal. Entretanto, evidências clínicas e experimentais demonstraram a importância da passagem transplacentária de hormônios tireoidianos para o desenvolvimento fetal, principalmente em relação ao sistema nervoso central^(50,51). Dessa forma, o T₄I pode ser mensurado no líquido celômico desde a 4ª semana de gestação⁽⁵⁰⁾, podendo ainda ser detectado no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos com agenesia ou disgenesia tireoidiana⁽⁵²⁾.

Algumas publicações têm chamado atenção para a função tireoidiana da gestante em relação ao prognóstico neuropsicomotor fetal⁽⁵³⁾. Foi demonstrada redução média de sete pontos no quociente de inteligência de crianças de sete a nove anos cujas mães apresentaram hipotireoidismo subclínico na gestação em comparação com os filhos de mães eutireoidianas. O rastreamento em mulheres que desejam gestar ou já no pré-natal tem sido utilizado no sentido de detectar precocemente o hipotireoidismo primário ou hipotireoidismo subclínico em gestantes, objetivando prevenir prejuízos ao desenvolvimento fetal^(54,55).

O hipotireoidismo primário não tratado durante a gravidez pode aumentar a incidência de hipertensão materna, pré-eclampsia, anemia, hemorragia pós-parto, disfunção cardíaca ventricular, aborto espontâneo, morte fetal ou ao nascimento, baixo peso ao nascer e desenvolvimento neurológico anormal. Evidências de que hipotireoidismo subclínico pode favorecer a estas alterações são escassas⁽⁵³⁻⁵⁵⁾.

Durante a gestação é obrigatório o tratamento a qualquer sinal de disfunção tireoidiana, tendo em vista um possível déficit no desenvolvimento neuropsicomotor do feto⁽⁵³⁾. Aliado a isto, existe a possibilidade da gestante desenvolver hipotireoidismo durante a gestação, especialmente quando o anti-TPO está presente⁽⁵⁶⁾. O tratamento do hipotireoidismo subclínico é essencial e seguro para a gestante e para o feto⁽⁵⁷⁾.

TRATAMENTO

O consenso entre a *American Thyroid Association*, *American Association of Clinical Endocrinologists* e *The Endocrine Society* recomendou o tratamento do hipotireoidismo subclínico caso os níveis de TSH forem superiores a 10 mUI/mL. Outra indicação de tratamento são os pacientes com sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo somados a dosagem de TSH entre 4,5 e 10 mUI/L, especialmente se o anti-TPO for positivo. Os sintomas relacionáveis ao hipotireoidismo são muitos, dentre os quais se destacam a fadiga crônica, mialgia, disfunção sexual, dislipidemia, parestesias e déficit cognitivo leve. As organizações concordam que gestantes ou mulheres que desejam gestar com hipotireoidismo subclínico devem ser tratadas visando alcançar um valor de TSH dentro da faixa de normalidade. Nos casos em que não for indicado o tratamento, a função tireoideana deve ser reavaliada em intervalos de 6 a 12 meses^(55,58,59).

Os riscos associados à reposição hormonal no hipotireoidismo subclínico devem ser sempre ponderados. Deve-se ter atenção para o risco de agravar disfunções em paciente com doença coronariana estabelecida, arritmias ou insuficiência cardíaca subjacente, principalmente na população idosa. O clínico deve estar atento aos malefícios de um hipertireoidismo iatrogênico, como por exemplo, a osteoporose e a miosite^(54,59).

O tratamento é realizado com levotiroxina matinal em jejum e deve ser iniciado dependendo da idade, do grau de disfunção tireoideana e das condições gerais de saúde do indivíduo. Pacientes jovens e sem comorbidades podem receber de uma vez a dose de 1,7 µg/kg do peso ideal por dia. Por outro lado, pacientes idosos com alto risco coronariano devem receber uma dose inicial de 25 µg/dia com adição de 12,5 µg a cada um ou dois meses. O alvo deve ser um TSH na faixa de normalidade. O resultado final da reposição ou reajuste de dose em um exame laboratorial de TSH e T₄ pode levar de cinco a seis semanas para se estabelecer⁽⁶⁰⁾.

CONCLUSÃO

O hipotireoidismo subclínico é uma condição frequente nos ambulatórios de clínica médica e por muitas vezes é assintomático ou apresentado por sintomas sutis e inespecíficos, tais como a disfunção sexual, parestesias, fadiga crônica, mialgia, sintomas psiquiátricos e disfunção cognitiva leve. É papel de o médico generalista ser capacitado para diagnosticar, analisar as variáveis que se impõem para decisão quanto ao início do tratamento e realizar acompanhamento periódico destes pacientes. É uma condição que exige uma visão global das comorbidades a fim de prevenir desfechos desfavoráveis no futuro e melhorar a qualidade de vida do paciente. Devido à falta de consensos claros e indubitáveis sobre os benefícios ou indicações do tratamento, o custo, os riscos e benefícios devem ser analisados individualmente.

REFERÊNCIAS

1. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):65-71.
2. Kostoglou-Athanassiou I, Ntalles K. Hypothyroidism: new aspects of an old disease. *Hippokratia.* 2010;14(2):82-7.
3. Shin DY, Kim EK, Lee EJ. Role of ultrasonography in outcome prediction in subclinical hypothyroid patients treated with levothyroxine. *Endocr J.* 2010;57(1):15-22.
4. Brent GA, Larsen PR. Treatment of hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinic text.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 853-8.
5. 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(6):2064-7.
6. Centanni M, Cesareo R, Verallo O, Brinelli M, Canettieri G, Viceconti N, et al. Reversible increase of intraocular pressure in subclinical hypothyroid patients. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(6):595-8.
7. Monzani F, Caraccio N, Del Guerra P, Casolaro A, Ferrannini, et al. Neuromuscular symptoms and dysfunction in subclinical hypothyroid patients: beneficial effect of L-T4 replacement therapy. *Clin Endocrinol.* 1999;51(2):237-42.
8. Monzani F, Caraccio N, Siciliano G, Manca L, Murri L, Ferrannini E. Clinical and biochemical features of muscle dysfunction in subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(10):3315-8. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1823.
9. Teixeira PF, Reuters VS, Almeida CP, Ferreira MM, Wagman MB, Reis FA, et al. Evaluation of clinical and psychiatric symptoms in sub clinical hypothyroidism. *Rev Assoc Med Bras.* 2006;52(4):222-8.
10. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Projeto Diretrizes. Hipotireoidismo [Internet]. São Paulo: Associação Médica Brasileira; Brasília: Conselho Federal de Medicina; 2005. [citado 2008 Nov 21]. Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/4_volume/17-Hipotireoidismo.pdf
11. 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(2):453-60.
12. 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(2):489-99.
13. Vejbjerg P, Knudsen N, Perrild H, Laurberg P, Pedersen IB, Rasmussen LB, et al. The association between hypoechogenicity or irregular echo pattern at thyroid ultrasonography and thyroid function in the general population. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(4):547-52.
14. Mariotti S, Cambuli VM. Cardiovascular risk in elderly hypothyroid patients. *Thyroid.* 2007;17(11):1067-73.
15. Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, Satterfield S, Harris TB, Rodondi N, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. *Arch Intern Med.* 2009;169(21):2011-7. Comment in: *Arch Intern Med.* 2009;169(21):1949-51.
16. 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 Wickham Survey. *J Clin Endocrinol Metab (Oxf).* 1995;43(1):55-68. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):478-9. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(3):478.
17. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, McNamara P, Bacharach P. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med.* 1985;145(8):1386-8.
18. Trumbidge WM, Brewis M, French JM, Appleton D, Bird T, Clark F, et al. Natural history of autoimmune thyroiditis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282(6260):258-62.

19. 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(7):3221-6.
20. 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(11):1573-5. Erratum in: *Arch Intern Med* 2001;161(2):284. Comment in: *Arch Intern Med.* 2001; 161(1):130.
21. Helfand M, Redfern CC. Clinical guideline, part 2. Screening for thyroid disease: an update. American College of Physician. *Ann Intern Med.* 1998;129(2):144-58. Erratum in: *Ann Intern Med* 1999;130(3):246. Comment in: *Ann Intern Med.* 1998;129(2):135-8; *Ann Intern Med.* 1999;130(2):161; author reply 162; *Ann Intern Med.* 1999;130(2):162.
22. Andrade LJ, Cruz T, Daltro C, França CS, Nascimento AO. Detection of subclinical hypothyroidism in pregnant women with different gestational ages. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2005;49(6):923-9.
23. 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(1):203-7. Comment in: *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007;3(3):216-7. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(1):39-41.
24. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am.* 1994;78(1):117-41.
25. Kung AW, Pang RW, Janus ED. Elevated serum lipoprotein(a) in subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(4):445-9. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995; 43(4):443-4.
26. Rabelo MM. Dislipidemias e hipotireoidismo. In: Martinez TL, editor. *Conduitas clínicas nas dislipidemias.* Belo Horizonte: Health Ed; 1997. p. 249-70.
27. Yildirimkaya M, Ozata M, Yilmaz K, Kiliç C, Gündoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein(a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocr J.* 1996;43(6):731-6.
28. 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(5):348-54. Erratum in: *Am J Med* 2002;113(5):442. *Am J Med* 2002;113(3):264. Comment in: *Am J Med.* 2002; 112(5):422-3. *Am J Med.* 2003;114(1):76; author reply 77. *Am J Med.* 2003;114(1):76-7; author reply 77.
29. Danese MD, Ladenson PW, Meinert CL, Powe NR. Clinical review 115: effect of thyroxine therapy on serum lipoproteins in patients with mild thyroid failure: a quantitative review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):2993-3001.
30. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol.* 1996;44(6):643-9.
31. Silva P, Romano A, Yazbek P Jr, Cordeiro JR, Battistella LR. Ergoespirometria computadorizada ou calorimetria indireta: um método não invasivo de crescente valorização na avaliação cardiorrespiratória ao exercício. *Rev Bras Med Esporte.* 1998;4(5):147-58.
32. Akbar DH, Ahmed MM, Hijazi NA. Subclinical hypothyroidism in elderly women attending an outpatient clinic. *Med Sci Monit.* 2004;10(5):CR229-32.
33. Caraccio N, Natali A, Sironi A, Baldi S, Frascerra S, Dardano A, et al. Muscle metabolism and exercise tolerance in subclinical hypothyroidism: a controlled trial of levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(7):4057-62.
34. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000;10(8):665-79.
35. Mainenti MR, Teixeira PF, Oliveira FP, Vaisman M. [Impact of subclinical hypothyroidism in cardiopulmonary response during effort and its recovery]. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(9):1485-92. Portuguese.
36. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid.* 2002;12(6):447-52.
37. Tagami T, Tamanaha T, Shimazu S, Honda K, Nanba K, Nomura H, et al. Lipid profiles in the untreated patients with Hashimoto thyroiditis and the effects of thyroxine treatment on subclinical hypothyroidism with Hashimoto thyroiditis. *Endocr J.* 2010;57(3):253-8.
38. Christ-Crain M, Meier C, Guglielmetti M, Huber PR, Riesen W, Staub JJ, et al. Elevated C-reactive protein and homocysteine values: cardiovascular risk factors in hypothyroidism? A cross-sectional and a double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis.* 2003;166(2):379-86.
39. Fiarresga AJ, Feliciano J, Fernandes R, Martins A, Pelicano N, Timóteo A, et al. Relationship between coronary disease and subclinical hypothyroidism: an angiographic study. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(5):535-43. Portuguese.
40. Crapo LM. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2451-2. Comment in: *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2467-72. *Arch Intern Med.* 2005;165(21):2460-6.
41. 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(7):541-51.
42. 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(8):573-81.
43. Haggerty JJ Jr, Stern RA, Mason GA, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry.* 1993;150(3):508-10. Comment in: *Am J Psychiatry.* 1994;151(3):453-4.
44. Jackson IM. The thyroid axis and depression. *Thyroid.* 1998;10(10):951-6.
45. 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(2):228-38. Comment in: *JAMA.* 2005;293(9):1059-60; author reply 1060; *JAMA.* 2004;292(21):2651-4; *JAMA.* 2004;291(13):1562; author reply 1562-3.
46. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in elderly. *Thyroid.* 1998;8(9):803-13.
47. Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurkovic D, Campbell S, de Escobar GM. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;77(6):1719-22.
48. Becks GP, Burrow GN. Thyroid disease in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1991;75(1):121-50.
49. Rabelo LM, Araújo L, Rabelo MM. Disfunções tireoidianas na gravidez. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 1995;39(2):184-7.
50. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulmsa T, van Baar AL, de Vijlder JJI. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):282-8. Comment in: *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;59(3):280-1.

51. Obregón MJ, Ruiz de Oña C, Calvo R, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Outer ring iodothyronine deiodinases and thyroid hormone economy: responses to iodine deficiency in the rat fetus and neonate. *Endocrinology*. 1991;129(5):2663-73.
52. Vulsma T, Gons MH, de Vijlder JJ. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism: due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*. 1989;321(1):13-6. Comment in: *N Engl J Med*. 1989;321(22):1549-50. *N Engl J Med*. 1989; 321(1):44-6.
53. 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(8):549-55. Comment in: *N Engl J Med*. 1999;341(26):2015-6; author reply 2017. *N Engl J Med*. 1999;341(26):2016; author reply 2017; *N Engl J Med*. 1999;341(26):2016-7; *N Engl J Med*. 1999;341(26):2015; author reply 2017; *N Engl J Med*. 1999;341(8):601-2.
54. Cooper DS. Clinical practice. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2001;345(4):260-5. Comment in: *N Engl J Med*. 2001;345(25):1855; discussion 1855-6; *N Engl J Med*. 2001;345(25):1855; author reply 1855-6.
55. Glinioer D. The systematic screening and management of hypothyroidism and hyperthyroidism during pregnancy. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(10):403-11.
56. Lazarus JH, Ludgate M, Parkes AB. Autoimmune thyroiditis: repercussions during and after pregnancy. In: Pinchera A, Mann K, Hostalek U, editors. *The thyroid and age*. Stuttgart: Schattauer; 1998. p. 15-27.
57. Abolavich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid*. 2002;12(1):63-8.
58. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):581-5; discussion 586-7. Comment in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):588-90.
59. 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(2):228-38. Comment in: *JAMA*. 2005;293(9):1059-60; author reply 1060. *JAMA*. 2004;292(21):2651-4. *JAMA*. 2004; 291(13):1562; author reply 1562-3. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4. *JAMA*. 2004 Dec 1; 292(21):2651-4.
60. Brent GA, Larsen PR, Davies TF. Hypothyroidism and thyroiditis. In: Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 11th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 398-9.