

Tratamento do hipotireoidismo baseado em evidência

Orsine Valente¹Flávia de Oliveira Facuri Valente²

Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM) e Faculdade de Medicina do ABC

INTRODUÇÃO

O hipotireoidismo primário é a disfunção tireoidiana mais frequente, caracterizada pela diminuição dos níveis circulantes de tiroxina (T4) e triiodotironina (T3),¹ levando a um aumento da produção de tireotrofina (hormônio tireoestimulante, TSH). Mais raramente, o hipotireoidismo pode ser causado por uma diminuição da produção do TSH pela hipófise ou do TRH (hormônio liberador do TSH) pelo hipotálamo, sendo denominado hipotireoidismo central ou secundário. Nessa situação, as concentrações séricas dos hormônios tireoidianos se encontram diminuídas e a do TSH, diminuída, inapropriadamente normal ou até discretamente elevada devido à secreção de TSH biologicamente inativo.²

A causa mais frequente de hipotireoidismo primário no mundo é a deficiência de iodo. No entanto, em áreas iodo-suficientes como na maior parte do Brasil — já que o iodo é suplementado no sal de cozinha — a tireoidite auto-imune (doença de Hashimoto) torna-se a causa mais comum, em que anticorpos antitireoidianos (antitireoperoxidase e antitireoglobulina) levam a uma destruição do tecido tireoidiano. Outra causa comum é a destruição do parênquima tireoidiano pela radioterapia externa para tratamento de câncer de cabeça e pescoço ou iodo radioativo para tratamento de hipertireoidismo. Defeitos na síntese dos hormônios tireoidianos, tireoidectomia total ou parcial e o uso de drogas que interfiram na síntese ou liberação do T3 e T4 pela tireóide — carbonato de lítio, contrastes iodados, tionamidas, amiodarona — também devem ser lembrados como causas possíveis de hipotireoidismo primário.

DIAGNÓSTICO DO HIPOTIREOIDISMO

Os sintomas clínicos do hipotireoidismo são geralmente inespecíficos,³ como fadiga, cansaço, queda de cabelos, constipação intestinal, diminuição de memória, alteração de peso, intolerância ao frio e irregularidade menstrual, entre outros. Sinais sugestivos incluem bradicardia, pele ressecada, unhas que-

bradiças, edema não-compressível (mixedema), hiporreflexia, rouquidão, bócio. Dessa forma, a presença de vários desses sinais e sintomas deve levantar a suspeita do hipotireoidismo, cujo diagnóstico deve ser confirmado com a dosagem sérica do T4 livre (T4L) diminuída e do TSH elevada. Em alguns pacientes, o TSH pode estar ligeiramente elevado, enquanto o T4L ainda se encontra normal, condição que caracteriza o hipotireoidismo subclínico e a questão se deve ou não ser tratado será abordada posteriormente (Figura 1).

Algumas situações merecem especial atenção ao se analisar o resultado do TSH na avaliação do hipotireoidismo: 1) Quando existe doença hipofisária ou hipotalâmica — nesses casos, o TSH pode não se elevar; 2) Em pacientes hospitalizados com doença sistêmica grave, já que vários fatores podem interferir na dosagem do TSH;^{4,5} 3) Em pacientes recebendo drogas que afetem a secreção do TSH, principalmente dopamina, glicocorticóides, fenitoína e análogos da somatostatina, entre outras.

A fim de se evitar tais situações de interferências e/ou erros laboratoriais e situações de hipotireoidismo transitório, como tireoidite subaguda ou outras tireoidites, recomenda-se repetir a dosagem do TSH, juntamente com a do T4L⁶ após dois meses e assim decidir pela necessidade ou não do tratamento.

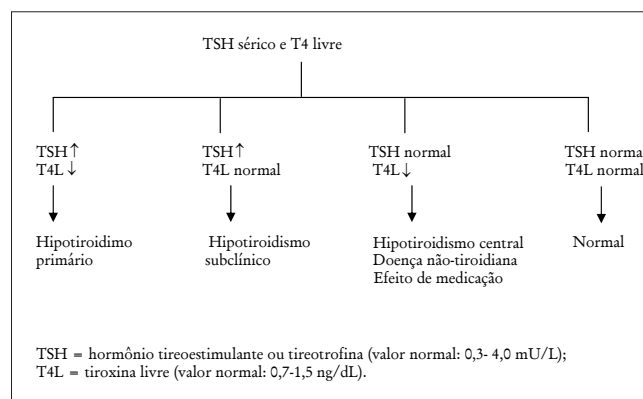


Figura 1. Avaliação laboratorial do hipotireoidismo.

¹ Professor associado da Disciplina de Medicina de Urgência da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). Professor adjunto da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC.

² Professora colaboradora da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina do ABC. Pós-graduanda da disciplina de Endocrinologia da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM). E-mail: flaviafacuri@terra.com.br

TRATAMENTO DO HIPOTIREOIDISMO

O tratamento do hipotireoidismo, em geral, é necessário por toda a vida, a menos que seja transitório, como após uma tireoidite subaguda, ou reversível, induzido pelo uso de uma medicação que possa ser descontinuada. Consiste na administração de levotiroxina sintética via oral, preferencialmente em jejum, pois a administração concomitante à alimentação pode diminuir em até 40% a sua absorção.⁷ Em situações habituais, aproximadamente 80% da dose ingerida é absorvida no intestino proximal e, devido à sua longa meia-vida de sete dias, a administração única diária resulta em concentrações constantes e estáveis de T3 e T4.⁸

A dose deve ser estimada em cerca de 1,6 µg/kg de peso (podendo variar de 0,8 µg/kg a 2,0 µg/kg), geralmente sendo necessária uma dose mais elevada nos pacientes com câncer de tireóide tireoidectomizados e com hipotireoidismo central.⁹ Os valores de T4L se normalizam antes do TSH. O TSH sérico é o melhor parâmetro para monitorar o tratamento do hipotireoidismo. Deve ser reavaliado após três a seis semanas a fim de se ajustar a dose até a obtenção de concentrações normais do TSH, salvo nas situações específicas que serão discutidas posteriormente. A partir daí, deve ser monitorado anualmente.⁹ O TSH acima dos valores normais indica a necessidade do aumento da dose de levotiroxina e o TSH suprimido indica a necessidade de diminuição da dose. O monitoramento do hipotireoidismo central, no entanto, deve ser feito através da dosagem do T4L e não do TSH. Existem várias apresentações comerciais da levotiroxina no Brasil, de 25 µg a 200 µg, o que permite facilidade no controle preciso da dose necessária. O paciente deve ser orientado a manter a mesma marca de levotiroxina, devido à possibilidade de pequenas variações entre os fabricantes.

Pode-se iniciar a reposição de levotiroxina na dose plena nos pacientes mais jovens, porém pacientes idosos devem iniciar com doses menores.¹⁰ Após a introdução do tratamento, os pacientes já começam a notar melhora nos sintomas a partir da segunda semana, mas a recuperação completa pode levar meses no hipotireoidismo grave. O tratamento adequado reverte todos os sintomas do hipotireoidismo, exceto em casos de hipotireoidismo por tempo prolongado ou de demora no tratamento do hipotireoidismo congênito, que pode acarretar danos irreversíveis ao sistema nervoso central.

Doses acima do normal podem induzir hipertireoidismo subclínico (T4L normal e TSH diminuído) ou mesmo hipertireoidismo clínico. O principal risco nessa situação é a fibrilação atrial, que ocorre três vezes mais frequentemente em pacientes idosos com valores suprimidos do TSH do que em controles eutireoidianos.¹¹ Pacientes com hipertireoidismo subclínico, especialmente mulheres na pós-menopausa, podem ter uma aceleração na perda de massa óssea.¹²⁻¹⁴

Tratamento do hipotireoidismo em situações especiais

Pacientes idosos e aqueles com doença coronariana ou múltiplos fatores de risco exigem um ajuste gradual ao estado eu-

tireoidiano. O hormônio tireoidiano aumenta o consumo de O₂ pelo miocárdio, o que se associa a um pequeno risco de induzir arritmias cardíacas, *angina pectoris* ou infarto agudo do miocárdio em pacientes idosos.¹⁰ Os pacientes acima de 50 ou 60 anos devem ser tratados inicialmente com a dose de 50 µg de levotiroxina ao dia. Coronariopatas devem iniciar com 12,5 µg a 25 µg ao dia. Em ambos os grupos, a dose pode ser aumentada em 12,5 µg a 25 µg/dia a cada três a seis semanas até que a reposição seja completa, determinada pela normalização do TSH, ou então pela dose máxima tolerada pelo paciente desde que não apresente sintomas cardíacos, mesmo que o TSH não tenha atingido os valores de referência.¹⁰

Tratamento do hipotireoidismo na gestação

Durante a gestação há um aumento na necessidade de hormônio tireoidiano e as mulheres com hipotireoidismo são incapazes de compensar essa necessidade com o aumento da produção de T3 e T4. Essa maior demanda se deve ao aumento das concentrações circulantes da proteína ligadora dos hormônios tireoidianos (TBG) induzido pelos estrógenos, ao aumento da depuração do T4, além da passagem de iodo e T4 para o feto. Assim, as concentrações do TSH sérico se elevam no início da gestação na maioria das mulheres com hipotireoidismo, levando à necessidade do aumento da dose de levotiroxina em até 30% a 50%.¹⁵⁻¹⁷ Caso o hipotireoidismo clínico seja diagnosticado durante a gestação, os valores dos exames de função tireoidiana devem ser normalizados o mais rapidamente possível até o TSH atingir e se manter abaixo de 2,5 µU/ml no primeiro trimestre e abaixo de 3,0 µU/ml no segundo e terceiro trimestres.¹⁸ Os exames de função tireoidiana devem ser repetidos em 30 a 40 dias.

Mulheres com tireoidite autoimune que se encontrem em eutireoidismo no início da gestação têm um risco maior de desenvolver hipotireoidismo e devem ser monitoradas quanto à elevação do TSH acima dos limites normais. Em gestantes, o hipotireoidismo subclínico se associou a desfechos adversos tanto para a mãe quanto para o feto. Por isso, recomenda-se tratar o hipotireoidismo subclínico durante o período gestacional.¹⁸

Após o parto, a maioria das mulheres com hipotireoidismo necessita de uma diminuição da dose de levotiroxina, geralmente retornando às doses utilizadas antes da gravidez.¹⁹

Pacientes cirúrgicos

Vários estudos investigaram a segurança de anestesia geral e cirurgia em pacientes com hipotireoidismo.²⁰⁻²² Surpreendentemente, foram relatados poucos efeitos adversos, embora os pacientes com hipotireoidismo tivessem uma maior frequência de íleo parálítico peri e pós-operatório, hipotensão, hiponatremia e disfunção de sistema nervoso central do que os eutireoides. Eles também apresentaram menos febre durante infecções graves e maior sensibilidade à anestesia e aos analgésicos opioides.^{20,21}

Por isso, não se deve postergar uma cirurgia de urgência em pacientes hipotireoides, mas deve-se estar preparado para as

possíveis complicações mencionadas. Por outro lado, é prudente adiar a cirurgia até se atingir o eutiroidismo caso o hipotireoidismo seja diagnosticado durante avaliação pré-operatória.

Hipotiroidismo subclínico

O hipotiroidismo subclínico (HSC) é uma situação comum, especialmente entre as mulheres conforme o avançar da idade.²³ O tratamento pode ser indicado para prevenir a progressão para o hipotiroidismo clínico, especialmente nos pacientes com concentrações séricas do TSH acima de 10 mU/L e altas concentrações séricas de anticorpos antitiroidianos. O tratamento também pode ser indicado em pacientes com vários sintomas sugestivos de hipotiroidismo, bócio, depressão,²³ dislipidemia²⁴ e em mulheres que planejam engravidar ou com infertilidade (Figura 2).

Revisão sistemática e metanálise recente realizada no Centro Cochrane do Brasil por Villar e colaboradores,²⁵ sobre a reposição do hormônio tireoideano nos indivíduos com HSC, chegou às seguintes conclusões: 1) No momento, não há evidências de que a reposição da levotiroxina em pacientes sintomáticos ou assintomáticos com HSC resulte em melhora da sobrevida. Entretanto, não podemos descartar o possível benefício do seu uso em pacientes sintomáticos. 2) Os resultados da revisão sugerem que a reposição de levotiroxina melhora o perfil lipídico do paciente com HSC, com redução dos níveis séricos do colesterol total e LDL (lipoproteína de baixa densidade) colesterol. 3) O uso de levotiroxina baseado no julgamento clínico individual é a melhor maneira de se decidir a favor do tratamento ou do acompanhamento clínico. O médico deve praticar a medicina individualizando cada caso e aplicar a melhor evidência disponível no momento, somado ao seu conhecimento e experiência para a tomada de decisão. Caso o tratamento seja iniciado, é imperioso o monitoramento cuidadoso para se evitar possíveis efeitos adversos de tireotoxicose subclínica.

Câncer da tireóide

O crescimento do câncer diferenciado da tireóide (CDT) é diretamente estimulado pelo TSH. Desta forma, a terapia com levotiroxina após a tireoidectomia total deve ter como objetivos o controle do hipotiroidismo e a supressão dos níveis de TSH abaixo dos valores normais. Uma metanálise recente demonstrou a eficácia da supressão do TSH na prevenção da recidiva do CDT.^{26,27} No entanto, deve-se atentar à prevenção dos efeitos colaterais do hipertireoidismo subclínico e suas consequências nesses pacientes.

Recomenda-se a supressão inicial do TSH abaixo de 0,1 mU/L para os pacientes de alto risco e/ou com doença persistente, enquanto que a manutenção do TSH no limite inferior do normal ou ligeiramente abaixo (0,1–0,5 mU/L) é indicada para pacientes de baixo risco.²⁸ Nos pacientes de muito baixo risco livres de doença, os níveis de TSH podem ser mantidos entre 0,3 e 2,0 mU/L.

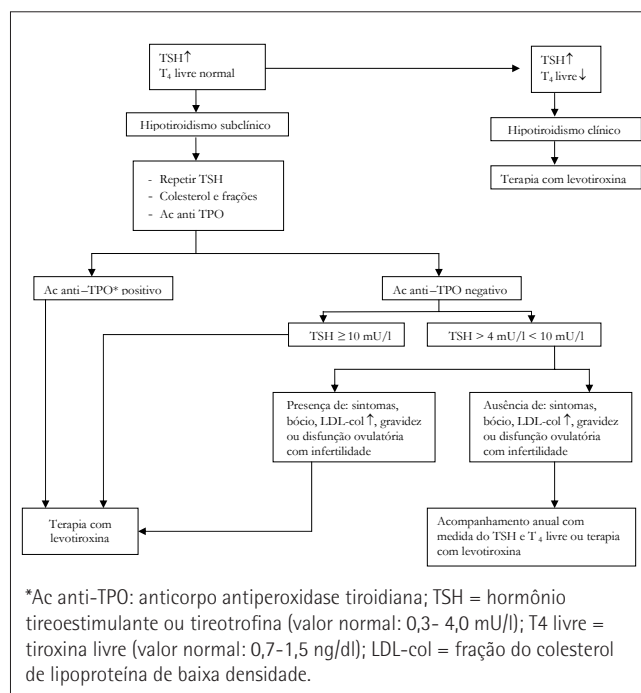


Figura 2. Tratamento do hipotiroidismo.

INFORMAÇÕES

Endereço para correspondência:

Orsine Valente
Av Moema, 265 – 3º andar – conjunto 33/34
Moema – São Paulo (SP)
CEP 04077-020
Tel. (11) 5051-1904/5052-2670
E-mail: orsine.ops@terra.com.br

Fontes de fomento: nenhuma declarada

Conflito de interesse: nenhum declarado

REFERÊNCIAS

- Braverman LE, Utiger RD. Introduction to Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 719–20.
- 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(17):1085–90.
- 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(3):771–6.
- Spencer CA. Clinical utility and cost-effectiveness of sensitive thyrotropin assays in ambulatory and hospitalized patients. *Mayo Clin Proc*. 1988;63(12):1214–22.
- Ehrmann DA, Weinberg M, Sarne DH. Limitations to the use of a sensitive assay for serum thyrotropin in the assessment of thyroid status. *Arch Intern Med*. 1989;149(2):369–72.
- Valente O, Furnaletto RP, Sá JR, Fraige Filho F. Disfunções tireoidianas. [Thyroid disease]. *RBM Rev Bras Med*. 1999;56(1/2):14–28.
- Ross DS. Treatment of hypothyroidism. UptoDate for Patients. Disponível em: <http://www.uptodateonline.com/patients/content/topic>.

- do?topicKey=~g00ZIRvjyunA5. Acessado em 2008 (24 set).
8. Fish LH, Schwartz HL, Cavanaugh J, Steffes MW, Bantle JP, Oppenheimer JH. Replacement dose, metabolism, and bioavailability of levothyroxine in the treatment of hypothyroidism. Role of triiodothyronine in pituitary feedback in humans. *N Engl J Med.* 1987;316(13):764-70.
 9. Gordon MB, Gordon MS. Variations in adequate levothyroxine replacement therapy in patients with different causes of hypothyroidism. *Endocr Pract.* 1999;5(5):233-8.
 10. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, et al. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1522-7.
 11. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor of atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1249-52.
 12. Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, Daniels GH. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med.* 1987;82(6):1167-70.
 13. Schneider DL, Barrett-Connor EL, Morton DJ. Thyroid hormone use and bone mineral density in elderly women. Effects of estrogen. *JAMA.* 1994;271(16):1245-9.
 14. Faber J, Gallo AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994;130(4):350-6.
 15. Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol.* 2005;58(5):449-52.
 16. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, 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.
 17. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2004;351(3):241-9.
 18. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(8 Suppl):S1-47.
 19. Kaplan MM. Management of thyroxine therapy during pregnancy. *Endocr Pract.* 1996;2(4):281-6.
 20. Weinberg AD, Brennan MD, Gorman CA, Marsh HM, O'Fallon WM. Outcome of anesthesia and surgery in hypothyroid patients. *Arch Intern Med.* 1983;143(5):893-7.
 21. Ladenson PW, Lewin AA, Ridgway EC, Daniels GH. Complications of surgery in hypothyroid patients. *Am J Med.* 1984;77(2):261-6.
 22. Drucker DJ, Burrow GN. Cardiovascular surgery in the hypothyroid patient. *Arch Intern Med.* 1985;145(9):1585-7.
 23. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1995;43(1):55-68.
 24. Romaldini JH, Biancalana MM, Figueiredo DI, Farah CS, Mathias PC. Effect of L-thyroxine administration on antithyroid antibody levels, lipid profile, and thyroid volume in patients with Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 1996;6(3):183-8.
 25. Villar HC, Saconato H, Valente O, Atallah AN. Thyroid hormone replacement for subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003419.
 26. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med.* 2002;34(7-8):554-64.
 27. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid.* 1998;8(9):737-44.
 28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2006;16(2):109-42.

Data de entrada: 3/9/2008

Data da última modificação: 18/11/2008

Data de aceitação: 27/11/2008

RESUMO DIDÁTICO

1. O hipotireoidismo primário é a disfunção tireoidiana mais frequente.
2. A tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo primário na maior parte do Brasil.
3. Amiodarona e carbonato de lítio podem ser causa de hipotireoidismo.
4. O hipotireoidismo subclínico é caracterizado por T4 (tiroxina) livre normal e TSH (hormônio tireoestimulante) elevado.
5. O TSH (hormônio tireoestimulante) sérico é o melhor exame para diagnosticar e monitorar o hipotireoidismo primário.
6. O monitoramento do hipotireoidismo central ou secundário deve ser feito através da dosagem de T4 (tiroxina) livre e não do TSH (hormônio tireoestimulante).
7. As necessidades de levotiroxina aumentam de 30% a 50% durante o período gestacional nas mulheres com hipotireoidismo.