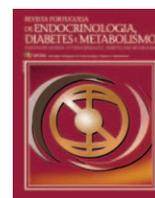




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Guidelines

Documento de Consenso da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo (SPEDM) e do Grupo de Estudos da Tiroide (GET) sobre Diagnóstico, Tratamento e Seguimento do Hipotiroidismo Primário no Adulto



Cláudia Freitas^a, Fernando Rodrigues^b, Gustavo Rocha^c, Helder Simões^{d,*}, Miguel Melo^e, Teresa Azevedo^f

Autores listados por ordem alfabética.

^a Médica Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar do Porto; Assistente Convidada do Instituto Ciências Biomédicas de Abel Salazar da Universidade do Porto, Porto, Portugal

^b Médico Director de Serviço de Endocrinologia do IPO de Coimbra, Coimbra, Portugal

^c Médico Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar de Gaia e Espinho, Vila Nova de Gaia, Portugal

^d Médico Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do IPO Lisboa Francisco Gentil; Assistente Convidado da Nova Medical School da Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

^e Médico Assistente Hospitalar Graduada de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Professor Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

^f Médica Assistente Hospitalar de Endocrinologia e Nutrição do Centro Hospitalar do Baixo Vouga, Aveiro, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2019-11-14

Accepted/Aceite: 2019-12-13

Online: 2020-01-22

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) 2019.

Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019.

Re-use permitted under CC BY-NC.

No commercial re-use.

Palavras-chave:

Adulto;
Hipotiroidismo/diagnóstico;
Hipotiroidismo/etiologia;
Hipotiroidismo/tratamento

Keywords:

Adult;
Hypothyroidism/diagnosis;
Hypothyroidism/etiology;
Hypothyroidism/therapy

R E S U M O

O hipotiroidismo é uma patologia frequente com uma prevalência aproximada de 5% e uma proporção elevada de casos está por diagnosticar. A doença pode reduzir a qualidade de vida e causar sintomas inespecíficos que requerem elevada suspeição diagnóstica. A confirmação da doença é laboratorial e assenta no doseamento de *thyroid-stimulating hormone* (TSH) e T4 livre. Os valores de referência para a TSH parecem variar de acordo com a idade. A tiroidite auto-imune é a principal causa de hipotiroidismo, mas existe um conjunto de outras situações clínicas que aumentam o risco de desenvolver a doença. A maioria dos casos de hipotiroidismo apresenta-se na forma de hipotiroidismo subclínico. Existe grande controvérsia em torno das consequências do hipotiroidismo subclínico e de eventuais benefícios do seu tratamento. As várias guidelines internacionais e análises sobre o tema divergem nas conclusões, e recentemente tem surgido evidência científica relevante nesta área. A levotiroxina constitui o tratamento essencial do hipotiroidismo e é um dos medicamentos mais prescritos a nível mundial. O tratamento obriga a monitorização de níveis de TSH e ajustes ocasionais. Verifica-se alguma controvérsia em torno do alvo de TSH ideal para alguns grupos populacionais, designadamente os idosos. Tendo em conta a complexidade dos aspectos supracitados, o subdiagnóstico que se verifica mesmo em populações de risco, as dificuldades que ocasionalmente existem na interpretação dos doseamentos hormonais, o facto de continuarem a verificar-se erros importantes na prescrição de levotiroxina, e a evidência científica importante que recentemente tem surgido sobre a doença, entenderam a Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo e o seu Grupo de Estudos de Tiroide emitir um documento de consenso sobre diagnóstico, tratamento e seguimento do hipotiroidismo primário no adulto, que possa servir de orientação clínica.

Diagnosis, Treatment and Follow-up of Primary Hypothyroidism in the Adult. Position Statement of the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism (SPEDM) and the Thyroid Study Group (GET).

A B S T R A C T

Hypothyroidism is a frequent disease with a prevalence around 5% and a large proportion of undiagnosed patients. Quality of life can be affected by the disease, but symptoms can be subtle or unspecific, requiring high diagnostic suspicion. The diagnosis of hypothyroidism requires laboratory analysis, based on thyroid-stimulating hormone (TSH) and FT4 measurement. TSH reference values can change according to age. Autoimmune thyroiditis is the main cause, but other clinical settings

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-Mail: helderffs@gmail.com (Helder Simões)

Serviço de Endocrinologia do

IPO Lisboa Francisco Gentil,

Rua Prof. Lima Basto, 1099-023 Lisboa, Portugal

<https://doi.org/10.26497/na190056>

1646-3439/© 2019 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

can increase the risk of developing hypothyroidism. Most of the cases of hypothyroidism are classified as subclinical hypothyroidism. The potential consequences of subclinical hypothyroidism and the benefits of its treatment are a matter of intense debate and controversy. International guidelines on the subject demonstrate substantial disagreement, and recently important scientific evidence has been published regarding subclinical hypothyroidism. Levothyroxine is the essential treatment for hypothyroidism, and is one of the most prescribed medicines worldwide. Treatment requires TSH measurements and occasional dose adjustments. There is some controversy regarding the appropriate TSH targets in specific populations, particularly in old patients. Bearing in mind some of these complex topics, the proportion of undiagnosed patients, even in high risk populations, the difficulties sometimes found in the interpretation of hormone results, the frequent occurrence of mistakes in levothyroxine treatment, and the amount of important and new scientific evidence addressing hypothyroidism, the Portuguese Society of Endocrinology, Diabetes and Metabolism and its Thyroid Study Group decided to publish a consensus position statement addressing diagnosis, treatment and follow-up of primary hypothyroidism in adult patients, expecting that it can guide clinical practice.

Introdução

A Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, através da sua Direção e do Grupo de Estudos da Tireoide (GET), tomou a decisão de elaborar um documento que resumiasse as recomendações gerais para o diagnóstico e tratamento do hipotireoidismo primário em 2019. São vários os fundamentos que levaram à elaboração deste documento. Em primeiro lugar, trata-se de uma patologia frequente e muitas vezes subdiagnosticada. Na Europa, uma meta-análise que incluiu dados de nove países europeus estimou que a prevalência de hipotireoidismo não diagnosticado seja de aproximadamente 5%.¹ Em Portugal existem poucos dados, mas um estudo que avaliou a prevalência de disfunção tireoideia como objetivo secundário encontrou uma prevalência sobreponível (4,9%), também com uma proporção elevada de casos por diagnosticar.² O facto de a sintomatologia do hipotireoidismo ser muitas vezes inespecífica, sendo os sintomas e sinais mais frequentes – fadiga, letargia, aumento de peso, intolerância ao frio, obstipação e alterações na voz – facilmente atribuíveis a outros quadros clínicos, contribui para a dificuldade no diagnóstico. No entanto, se um número importante de doentes apresenta poucos ou mesmo nenhuns sintomas, no outro extremo do espectro clínico o hipotireoidismo pode condicionar importante morbidade e mesmo mortalidade, pelo que um diagnóstico e um tratamento atempados e adequados são fundamentais para promover a saúde das pessoas atingidas por esta doença.

O segundo ponto principal que justifica a redação deste documento prende-se com a dificuldade em individualizar a terapêutica. Apesar do diagnóstico do hipotireoidismo ser confirmado por uma análise bioquímica simples, existem desde logo duas formas – o hipotireoidismo clínico e o subclínico – que são também elas definidas bioquimicamente e que apresentam indicações terapêuticas distintas. Se no caso da primeira a indicação para o tratamento é consensual, no caso da segunda a indicação vai depender não apenas dos valores hormonais mas também de uma série de características do doente. Para além disso, o intervalo de normalidade da *thyroid-stimulating hormone* (TSH) sérica, a principal hormona utilizada para o diagnóstico do hipotireoidismo primário, varia com vários fatores como a idade ou a gravidez, não sendo muitas vezes reportado nos valores analíticos o intervalo de normalidade ajustado às características da pessoa em causa.

Neste contexto, as recomendações têm como objetivos principais promover um diagnóstico correto e atempado do hipotireoidismo, assim como otimizar o tratamento das pessoas atingidas por esta doença.

Metodologia

A elaboração deste documento de consenso tem por base a reflexão dos autores sobre o diagnóstico, tratamento e seguimento do hipotireoidismo em Portugal. Cada um deles teve liberdade para refletir sobre as recomendações internacionais elaboradas pelas sociedades científicas mais relevantes na área, nomeadamente os documentos elaborados pela European Thyroid Association (ETA) e pela American Thyroid Association (ATA), assim como sobre toda a literatura que considerasse relevante. A redação final foi revista por todos os autores, tendo sido colocada à discussão dentro do Grupo de Estudos da Tireoide da Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. O documento final incorporou as sugestões formuladas pelos membros deste grupo, tendo sido aprovado por todos os autores.

Diagnóstico do hipotireoidismo

Definição de hipotireoidismo

O hipotireoidismo é uma síndrome que engloba um conjunto de sintomas e sinais resultantes do défice de hormonas tireoideias (tetraiodotironina e tri-iodotironina, ou T4 e T3, respetivamente) e das suas ações nos tecidos periféricos. Traduz-se numa lentificação global do metabolismo, sendo comum um conjunto de achados clínicos resultantes dessa lentificação geral, como a fadiga (ver adiante hipotireoidismo clínico). Este défice é na grande maioria das vezes devido a patologia da glândula tireoideia, sendo nestes casos denominado hipotireoidismo primário. A suspeita do diagnóstico deve ser baseada na história clínica e/ou exame físico, mas a confirmação da doença é laboratorial. O diagnóstico inicial assenta no doseamento no plasma da TSH, hormona produzida pela hipófise em estreita relação (*inversa ou log/linear complexa*), com os níveis circulantes de hormonas tireoideias e que estimula todos os passos do fabrico e libertação de T4 e T3. A TSH é o parâmetro mais sensível na deteção do hipotireoidismo primário e o primeiro a alterar-se perante qualquer decréscimo nos níveis de hormonas tireoideias. O diagnóstico laboratorial de hipotireoidismo primário assenta assim na elevação da TSH acima dos valores de referência, perante valores baixos ou ainda normais de T4 e T3.

Avaliação prática da função tireoideia

A função tireoideia é avaliada pelo doseamento de TSH juntamente com a T4Livre (T4L). Em casos complexos, de maior dificuldade diagnóstica ou gravidade clínica, ou em situações particulares de hipotireoidismo, avalia-se com a determinação da TSH, T4L e T3 (ou T3Livre; ver adiante).³ Com um intuito de mero “rastreo” o

doseamento da TSH seria suficiente para detetar disfunção tiroideia. O doseamento da T4L e eventualmente da T3 servem essencialmente para confirmar o hipotiroidismo ou hipertiroidismo de etiologia primária e aferir a sua magnitude. A T4L é ainda importante em situações em que o doseamento de TSH não seja fiável (exemplo doença hipofisária).

Com intuito de auxiliar no diagnóstico diferencial de disfunção tiroideia referem-se os seguintes cenários laboratoriais exemplificativos.

- O **hipotiroidismo central** (de causa hipofisária ou hipotalâmica, isto é, secundário e terciário, respetivamente) cursa com TSH inapropriadamente baixa para níveis baixos ou ainda relativamente normais de hormonas tiroideias. É comum a apresentação de hipotiroidismo central com doseamentos de TSH dentro dos valores de referência, com T4L e/ou T3 abaixo dos valores de referência. O hipotiroidismo central é mais evidente quando coexistem valores baixos de TSH e de T4L e/ou T3. Podemos ainda estar perante situações de hipotiroidismo central, no contexto clínico apropriado, com valores de TSH marginalmente elevados e níveis de T4L e/ou T3 baixos ou normais-baixos.
- O **hipertiroidismo primário** é definido pela presença de TSH diminuída, na presença de valores normais ou elevados de T4L e/ou T3.
- É importante alertar que existem algumas situações raras em que a elevação da TSH pode induzir o clínico em erro, como a presença de “macro-TSH” e a resistência às hormonas tiroideias. A “macro-TSH” (TSH de alto peso molecular) resulta de um complexo entre TSH e autoanticorpos ou outras macromoléculas, e pode resultar num doseamento de TSH elevado, mas sem significado biológico claro.⁴ Na resistência às hormonas tiroideias, habitualmente o valor de TSH é inapropriado para a concentração circulante de hormonas tiroideias, sendo mais comum encontrar uma TSH inapropriadamente elevada ou normal perante hormonas tiroideias elevadas, mas pode colocar-se a hipótese deste diagnóstico em alguns doentes com dificuldades na normalização da TSH e das hormonas tiroideias sob terapêutica com levotiroxina.⁵

Doseamento e valores de referência da TSH

Os métodos de doseamento da TSH mais utilizados e recomendados são ensaios imunoquimioluminescentes (ICMA) de terceira geração, recomendando-se uma sensibilidade funcional de 0,01 mUI/L de acordo com os padrões da International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Committee for Standardization of Thyroid Function Tests (IFCC C-STFT).

Múltiplos fatores podem influenciar as medições de TSH. Um limite superior universal da normalidade (percentil 97,5) é difícil de estabelecer. Pode variar de acordo com o método laboratorial utilizado, idade, etnia e padrão de ingestão de iodo da população. Os limites de referência populacionais foram estabelecidos procurando excluir indivíduos com doença clínica e subclínica, e em risco de doença tiroideia.

Deve salientar-se que, seguindo esta metodologia de estabelecimento de valores de referência, aproximadamente 5% dos indivíduos sem doença tiroideia ou fatores de risco para tal, apresentarão resultados de TSH situados acima ou abaixo dos percentis extremos, considerados como referência.⁶

Os valores de referência para a TSH determinados no estudo NHANES III (1988-1994) para a população dos EUA, sem doença tiroideia ou fatores de risco para tal, são 0,45 - 4,12 mUI/L que

correspondem, respetivamente, aos percentis 2,5 e 97,5.⁷ O mesmo tipo de estudo NHANES 2007-2012 mostrou a consistência destes resultados, com os percentis 2,5 e 97,5 para a população global, com um intervalo de confiança de 95%, correspondendo a 0,5 (0,4-0,5) e 4 (3,6 - 4,5) mUI/L, respetivamente.⁸

Estes intervalos de referência da TSH, são simultaneamente os alvos gerais da terapêutica de reposição com levotiroxina no hipotiroidismo (ver secção sobre tratamento).⁹ Os valores de referência supracitados para a globalidade da população são, contudo, ligeiramente diferentes em alguns subgrupos populacionais, como é o caso dos idosos, das grávidas e dos recém-nascidos.

Nos indivíduos idosos a amplitude da normalidade da TSH é maior, e a percentagem de indivíduos sem fatores de risco ou doença tiroideia com TSH < 0,4 ou > 4,5 mUI/L é superior à da restante população. Na população entre os 70 e 79 anos, nos estudos NHANES descritos, os percentis 2,5 e 97,5 para a TSH foram 0,44 e 5,77 mUI/L, respetivamente. Assim, é razoável recomendar que em pessoas com mais de 70 anos o alvo terapêutico também seja uma TSH ligeiramente mais elevada do que para a população global (ver adiante secção de tratamento sobre idosos).^{4,10}

Doseamento e valores de referência das hormonas tiroideias

Existem algumas diferenças nos métodos de doseamento da T4L. Estes podem sofrer interferências relacionadas, por exemplo, com a concentração de proteínas de transporte das hormonas tiroideias, mas ainda assim, essa interferência é bem menor do que no doseamento das frações totais.^{11, 12}

A maioria das metodologias de doseamento da fração livre das hormonas tiroideias atualmente empregues são métodos diretos de imunoensaios.

Para a T4L o método de referência proposto pela IFCC C-STFT é baseado na diálise de equilíbrio com isótopos - cromatografia líquida - espectrometria de massa (ED ID-LC/tandem MS), o qual está disponível apenas em laboratórios de referência.¹³ É em comparação com este método que as técnicas correntemente empregues de imunoensaios devem ser calibradas.¹⁴

O doseamento das concentrações totais das hormonas é tecnicamente mais fácil, e os valores de referência populacionais estão bem estabelecidos.¹⁵ Porém, estes doseamentos são grandemente determinados pelos níveis circulantes das proteínas transportadoras, as quais estão alteradas em inúmeras condições (ex. medicação com estrogénios, gravidez, doença hepática ou renal). A título de exemplo, é comum a elevação dos níveis de T4 e T3 totais em mulheres sob pilula contraceptiva, devendo nestes casos ser doseada a T4 Livre e TSH.¹⁶

Em algumas situações de disfunção tiroideia pode ser importante determinar os níveis séricos de tri-iodotironina (T3), o que acontece principalmente no hipertiroidismo primário. Nessas situações a medição da T3 total (ou T3T) é um parâmetro útil. Quanto ao doseamento de T3Livre (T3L), ele é menos suscetível de sofrer interferências por variações dos níveis circulantes de proteínas e por isso atrativo. Porém, o doseamento de T3L é tecnicamente mais exigente, e os métodos de doseamento de T3L disponíveis podem diferir entre laboratórios, sendo mais problemática uma padronização.¹⁷ Assim, em situações em que seja necessário um doseamento de T3, existindo um método de doseamento de T3L fiável, e principalmente em mulheres sob contraceptivos orais ou doentes com suspeita de alterações proteicas, deve ser preferível a utilização de T3L. Salienta-se o facto de o doseamento de T3 ser, em geral, desnecessário no contexto de hipotiroidismo.

É por estas razões que o doseamento de T4L é, na maioria dos

casos, o melhor representante dos níveis circulantes das hormonas tiroideias. Apesar de os níveis de T4L traduzirem melhor o estado das hormonas tiroideias, também podem sofrer algumas interferências. Destaca-se a possibilidade de suplementos nutricionais de biotina (B7) poderem causar resultados falsamente alterados de T4L (habitualmente falsamente elevados).¹⁸

Perante a dificuldade em estabelecer valores de referência universais para o doseamento de T4L e T3, deve o clínico basear-se nos valores de referência fornecidos por cada laboratório e na integração dos resultados à luz da situação global do indivíduo.

Definição de hipotiroidismo primário subclínico e clínico

O hipotiroidismo primário subclínico (HSC) define-se pela presença de valores de TSH elevados, coexistindo com níveis de hormonas tiroideias (T4L e/ou T3) normais. Em regra, nesta situação os achados clínicos serão nulos ou muito ténues, sendo uma condição de diagnóstico laboratorial. O HSC tem sido associado a diversas patologias e é frequentemente sugerida uma relação de causalidade relativamente a essas, que, todavia, na generalidade não se encontra comprovada. Entre as patologias/co-morbilidades mais associadas ao HSC destacam-se^{19, 20}:

- Sintomas associados ao hipotiroidismo (ex.: fadiga).
- Bócio e patologia nodular tiroideia.
- Progressão para hipotiroidismo clínico.
- Doença coronária e insuficiência cardíaca.
- Hipercolesterolemia.
- Irregularidades menstruais, infertilidade e problemas fetais.
- Alterações neurocognitivas e depressão.

O hipotiroidismo primário clínico define-se por valores baixos de hormonas tiroideias e elevação da TSH, coexistindo habitualmente sinais e sintomas sugestivos do défice de hormonas tiroideias. É uma doença multissistémica, que pode ter uma magnitude variável, que vai do coma mixedematoso (muito raro), a uma doença assintomática ou revestindo-se de sintomas inespecíficos. As seguintes alterações existem frequentemente no hipotiroidismo clínico^{21,22}:

Tabela 1. Achados clínicos no hipotiroidismo

Diversos	Reprodutivos
Fadiga / Intolerância ao esforço	Oligomenorreia/ irregularidades menstruais
Intolerância ao frio	Menorragias
Pele e faneras secas e quebradiças	Redução da libido
Aumento de peso	
Edemas / Mixedemas	Gastrointestinais
Bócio	Obstipação
Rouquidão	Ileus
Cardiovasculares	Sintomas Neurocognitivos
Derrame pericárdico	Lentificação neurocognitiva
Bradicardia	Depressão
HTA diastólica	
Insuficiência cardíaca	
Respiratórios	Alterações Laboratoriais
Roncopatia	Hipercolesterolemia
Apneia do sono	Rabdomiólise / CK elevada
Hipercapnia	

Justifica-se um rastreio universal de disfunção tiroideia?

Embora a disfunção tiroideia adquirida seja muito prevalente e exista tratamento eficaz para essa condição, não há evidência

suficiente que demonstre o benefício de uma estratégia de rastreio universal na população adulta assintomática.²³ A questão do hipotiroidismo congénito, pela sua implicação no desenvolvimento neurológico infantil, é uma exceção, estando implementado em Portugal um rastreio universal à nascença. Contudo, justifica-se que os médicos tenham um limiar baixo de suspeição para a hipótese de disfunção tiroideia. A prevalência de disfunção tiroideia em Portugal pode atingir 7,4% da população adulta, e a disfunção tiroideia não diagnosticada pode abranger mais de 5%. A maioria desta disfunção será subclínica.²

Existem situações que aumentam substancialmente o risco de disfunção tiroideia, designadamente de hipotiroidismo. Obviamente é recomendado que em qualquer pessoa com sintomas compatíveis com doença tiroideia, mesmo que algo inespecíficos, seja efetuada uma avaliação laboratorial. Assim, mesmo em doentes assintomáticos, recomenda-se que seja efetuada uma avaliação laboratorial oportuna, perante as seguintes situações^{3,24-27}:

- História pessoal de disfunção tiroideia ou de presença de anticorpos antitiroideos.
- História pessoal ou presença de bócio / nódulos tiroideos.
- História pessoal de cirurgia tiroideia ou afetando a tiroide.
- História pessoal de radioterapia afetando a região tiroideia.
- História pessoal sugestiva de doença hipotálamo-hipofisária (ex. tumores e radioterapia afetando a região selar).
- História familiar relevante de disfunção tiroideia (ex. pelo menos 2 familiares diretos afetados).
- Doentes com doenças autoimunes tais como: diabetes *mellitus* tipo 1, doença de Addison de origem autoimune, gastrite autoimune / anemia perniciosa, doença celíaca, miastenia *gravis*, hepatite autoimune, artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistémico, esclerose múltipla e vitiligo.

No caso destas doenças autoimunes, ao doseamento de TSH e T4L, deve juntar-se o dos anticorpos antitiroideos, pois permitem estabelecer o risco futuro de disfunção tiroideia. Caso estes anticorpos sejam negativos, uma vigilância adicional de disfunção tiroideia pode ser desnecessária ou deve ser substancialmente espaçada no tempo (intervalo de vários anos).

- Indivíduos medicados com fármacos que possam induzir disfunção tiroideia, designadamente: amiodarona, lítio, quimioterapia com inibidores de tirosina cinase ou com inibidores do *checkpoint* imunitário, interferão.
- Mulheres com irregularidades menstruais e casais com problemas de fertilidade.
- Crianças com problemas do desenvolvimento estato-ponderal e/ou pubertário.
- Hipercolesterolemia.
- Anemia ou osteoporose inexplicadas.
- Arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca ou doença coronária.
- Doentes obesos candidatos a cirurgia bariátrica/metabólica.
- Avaliação pré-anestésica de doentes propostos para intervenção cirúrgica major, se existir algum fator de risco para disfunção tiroideia.
- Mulheres a planearem gravidez e grávidas no primeiro trimestre, se tiverem algum fator de risco conhecido para disfunção tiroideia (especialmente se tiverem anticorpos antitiroideos, história de parto pré-termo ou aborto prévios). Atendendo à facilidade do diagnóstico de disfunção tiroideia e à frequência com que são pedidos exames a grávidas ou a mulheres em preconceção, defende-se que o doseamento oportuno de TSH e /ou T4L pode ser custo-eficaz.

O internamento hospitalar e a doença aguda não são o contexto ideal para rastrear a função tiroideia, devido a múltiplas inter-

ferências que podem ocorrer nos doseamentos e à ocorrência da síndrome do eutiroideu doente (o mesmo que *nonthyroid illness* ou *euthyroid-sick syndrome*), que habitualmente se resolve espontaneamente com a resolução da doença sistémica. Este fenómeno fisiológico é próprio de situações de doença sistémica relevante, e caracteriza-se habitualmente por decréscimo ligeiro da TSH e da T3 com persistência de T4L normal ou com níveis variáveis.²⁸ Obviamente, perante suspeita consistente de doença tiroideia que possa influenciar a condição do doente, o doseamento deve ser efetuado mesmo em internamento.

Causas de hipotiroidismo primário

O hipotiroidismo primário é responsável por cerca de 99% dos casos de hipotiroidismo. O hipotiroidismo primário pode ser transitório ou permanente. Enumeram-se as principais causas de hipotiroidismo primário (Tabela 2):

Tabela 2. Causas de hipotiroidismo primário.

Tiroidite autoimune (tiroidite linfocítica ou de Hashimoto)
Cirurgia da tiroide (tiroidectomia total ou parcial)
Sequela de tratamento com iodo radioactivo no hipertiroidismo
Radioterapia externa afectando a tiroide (habitualmente em tumores cervicais e da cabeça)
Hipotiroidismo por défice ou por excesso de aporte de iodo
Hipotiroidismo iatrogénico secundário a diversos fármacos (ex: amiodarona e antitiroideos de síntese)
Hipotiroidismo congénito

• Hipotiroidismo por tiroidite autoimune ou de Hashimoto.

A doença tiroideia autoimune caracteriza-se histologicamente pela presença de infiltrado linfocítico no tecido tiroideu (tiroidite linfocítica crónica). Clinicamente pode cursar com tiroide atrófica, normal ou bócio e analiticamente manifesta-se pela presença de anticorpos antitiroideos (anticorpos antiperoxidase e anticorpos antitiroglobulina, ou anti-TPO e anti-Tg, respetivamente). Em casos raros pode haver ausência de anticorpos por insensibilidade do ensaio laboratorial ou por processo autoimune totalmente intratiroideu.^{9,28} A autoimunidade é responsável por mais de 90% dos casos de hipotiroidismo não-iatrogénico em zonas sem défice de iodo. Uma variedade de fatores genéticos contribui para o aparecimento de tiroidite autoimune. Contudo, estudos epidemiológicos recentes sugerem uma forte influência de fatores ambientais no aumento da sua prevalência. A prevalência de tiroidite autoimune aumenta com a idade, sendo superior nas mulheres. O risco de progressão de hipotiroidismo subclínico para hipotiroidismo clínico está relacionado com o valor de TSH e a presença de anticorpos antitiroideos (4,3%/ano em doentes com anticorpos anti-TPO positivos vs 2,6%/ano sem anticorpos anti-TPO elevados).^{28, 29} Perante um hipotiroidismo primário de causa não esclarecida, está indicado o doseamento de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, uma vez que a tiroidite autoimune é de longe a causa mais frequente. Uma vez efetuado o diagnóstico, a sua repetição não é necessária.³

• **Hipotiroidismo pós-cirúrgico** (após tiroidectomia total ou parcial). O hipotiroidismo após hemitiroidectomia não ocorre sempre, mas sendo esta um factor de risco importante obriga a vigilância da função tiroideia. Salienta-se que é frequente uma subida compensatória da TSH de magnitude variável após ti-

roidectomia parcial, a qual deve ser valorizada de acordo com os objetivos definidos para a pessoa em causa.

• **Hipotiroidismo pós-tratamento com iodo radioactivo.** Ocorre frequentemente hipotiroidismo após tratamento com iodo radioactivo por hipertiroidismo (doença de Graves, adenoma tóxico ou bócio multinodular tóxico). Habitualmente o hipotiroidismo ocorre alguns meses após o tratamento, mas pode surgir ao fim de anos, recomendando-se uma vigilância periódica da função tiroideia.³⁰

• **Hipotiroidismo provocado por radioterapia externa** por tumores da cabeça e pescoço. O hipotiroidismo pode ocorrer meses ou anos após a radioterapia.

• **Hipotiroidismo por défice de iodo.** Sendo o iodo um elemento essencial à produção de hormonas tiroideias, o seu défice pode conduzir a situações de hipotiroidismo, cuja gravidade depende do grau de carência. Nestes casos verifica-se aumento do volume da glândula tiroideia (bócio). Esta situação tem vindo a diminuir pela implementação de medidas como utilização de sal iodado e suplementação de alguns alimentos com iodo como pão, leite e água.³¹

• **Hipotiroidismo provocado por excesso de aporte de iodo.**

A resposta tiroideia ao excesso de iodo pode ser variável e complexa, dependendo da existência ou não de patologia tiroideia e dos níveis de iodo prévios. O hipotiroidismo por sobrecarga iodada (em relação com o denominado efeito Wolff-Chaikoff) é uma causa a considerar, sobretudo em situações de doença tiroideia autoimune, no feto, em glândula previamente submetida a iodo radioactivo ou radioterapia externa, e em doentes medicados com suplementos alimentares ou submetidos a exames radiológicos com contraste iodado.

Salienta-se que as doses de suplementação de iodo preconizadas na gravidez são muito abaixo das necessárias para induzir este efeito nefasto, e portanto, seguras.³²

• **Hipotiroidismo provocado por amiodarona.** A amiodarona pode provocar hipotiroidismo quer pelo seu elevado conteúdo de iodo quer pelas suas propriedades farmacológicas (diminuição periférica da desiodação de T4 em T3, e toxicidade direta de metabolitos). Aproximadamente 15% - 20% dos doentes sob amiodarona desenvolvem hipotiroidismo ou hipertiroidismo. A prevalência de hipotiroidismo clínico e subclínico por amiodarona é de 5% e 26%, respetivamente.³³ O hipotiroidismo induzido pela amiodarona pode manifestar-se em fases precoces da sua administração ou ao fim de vários meses ou anos. Pode ocorrer em doentes sem patologia da tiroide, mas é mais frequente em casos de tiroidite crónica autoimune prévia, em mulheres e em zonas iodo-suficientes. Não é necessária a suspensão da amiodarona se esta for essencial para a patologia cardíaca subjacente.

• **Hipotiroidismo induzido por inibidores da tirosina-cinase.** A disfunção tiroideia é um importante efeito adverso desta classe farmacológica. Os mecanismos através dos quais os inibidores da tirosina-cinase induzem hipotiroidismo não estão totalmente esclarecidos, mas pensa-se que a diminuição de produção de hormonas tiroideias poderá ser provocada por inflamação tiroideia direta pelo fármaco, inibição da vascularização, diminuição da captação de iodo ou interferência com a peroxidase, entre outros.³⁴

• **Hipotiroidismo iatrogénico a antitiroideos de síntese.** Nos doentes com hipertiroidismo sob metimazol (também conhecido como tiamazol) ou propiltiouracilo, o excesso destes fármacos pode provocar hipotiroidismo iatrogénico.

- **Hipotiroidismo iatrogénico a outros fármacos.** Fármacos que interferem na produção e/ou secreção de hormonas tiroideias podem provocar hipotiroidismo, como é o caso do lítio. Pode haver ainda casos de hipotiroidismo iatrogénico provocado por fármacos que induzem fenómenos de tiroidite, como o interferão-alfa, as interleucinas e os inibidores do *checkpoint* imunitário.²⁸
- **Hipotiroidismo congénito.** A sua prevalência é de cerca de 1 em cada 3500 nascimentos, podendo ser permanente ou transitório. As suas principais causas são disgenesia da tiroide (aplasia, hipoplasia ou ectopia), defeitos enzimáticos no fabrico de hormonas tiroideias, deficiência do eixo hipotálamo-hipófise e casos de hipotiroidismo transitório (induzido por iodo, fármacos antitiroideos ou anticorpos maternos).³⁵

Tratamento

Objetivos e benefícios do tratamento

Recuperar o estado de eutiroidismo e normalizar os níveis circulantes de TSH e hormonas tiroideias são os principais objetivos do tratamento do hipotiroidismo. O eutiroidismo é alcançado quando a par de valores normais da função tiroideia, avaliada pelas concentrações séricas de TSH e T4 livre, existe uma resolução/melhoria dos sinais e sintomas do hipotiroidismo. Interessa também evitar o tratamento excessivo (tirotoxicose iatrogénica) especialmente em certas populações como os idosos.⁹ A maior parte dos casos de hipotiroidismo surgem e progredem de forma insidiosa pelo que é difícil caracterizar com rigor os sinais e sintomas causados por esta condição. Desta forma, avaliar a eficácia do tratamento do hipotiroidismo somente com base na avaliação da clínica pode ser falacioso e por isso esses sinais e sintomas devem ser sempre interpretados a par da avaliação laboratorial da função tiroideia.⁹

O marcador analítico mais fiável na avaliação do tratamento do hipotiroidismo primário é a TSH e na generalidade pode-se considerar como objetivo que este parâmetro se situe no intervalo de referência, ou seja, 0,4-4,0 mUI/mL, se considerarmos os valores mais consensuais.⁹ Na monitorização analítica do tratamento do hipotiroidismo é frequente observar-se níveis de T4 livre acima do intervalo de referência sem que isso implique efeitos adversos para o doente.⁹ Isto pode dever-se ao simples facto de a colheita de sangue e o doseamento de T4L serem efetuados após a ingestão diária de levotiroxina.

As hormonas tiroideias regulam variadíssimas funções em praticamente todos os sistemas do organismo e existem marcadores que permitem avaliar essas ações nos diferentes tecidos. A SHBG (*sex-hormone binding globulin*), colesterol total, colesterol-LDL, lipoproteína (a), creatina-cinase, ferritina, mioglobina, a função diastólica, a espessura da íntima da artéria braquial são alguns desses marcadores. Alguns são afetados de forma mais direta pelo tratamento com levotiroxina como é o caso do colesterol, porém, na generalidade carecem de sensibilidade e especificidade que permita usá-los como indicadores da eficácia terapêutica. No entanto, pode ser útil monitorizar o perfil lipídico durante o tratamento do hipotiroidismo particularmente em doentes com hipercolesterolemia pois esta costuma melhorar com o restabelecimento do eutiroidismo.²⁷

Hipotiroidismo subclínico – quem tratar?

Como foi descrito atrás, o HSC é um estado em que analiticamente existe uma TSH acima do intervalo de referência a par de níveis normais de hormonas tiroideias.¹⁹ O termo subclínico implica que é maioritariamente assintomático, no entanto é difícil atribuir

manifestações clínicas nesta entidade particularmente quando se avalia a função tiroideia para estudo de queixas inespecíficas como o cansaço. Estima-se que entre 5% - 10% da população tem HSC, sabe-se que é mais comum nas mulheres e que a sua incidência vai aumentando com a idade.⁹ A causa mais comum é a tiroidite autoimune.

O risco do HSC progredir para hipotiroidismo clínico está estimado em 2% - 6%/ano e é mais elevado nas mulheres, quanto maior for o valor da TSH, quando há níveis elevados de anticorpos anti-TPO e quanto mais baixo for o valor da T4L. Há, no entanto, uma probabilidade de 46% da TSH normalizar num espaço de dois anos se o seu valor inicial for inferior a 7 mUI/mL.²⁹

O HSC pode ser classificado em duas categorias de acordo com o valor da TSH: ligeiramente aumentada – TSH entre 4,0 e 10,0 mUI/L e marcadamente elevada se for superior a 10,0 mUI/L.¹⁹ Como existem outros fatores (tratamento com lítio ou amiodarona, fase de recuperação de uma tiroidite subaguda, recuperação de síndrome do eutiroides doente) que podem conduzir a elevações transitórias da TSH, é recomendado que para se fazer o diagnóstico se deva repetir a avaliação analítica 2 a 3 meses após a primeira avaliação. Este intervalo poderá ser encurtado para 1 a 2 semanas caso a TSH seja superior ou igual a 15 mUI/L. Nessa repetição deve-se associar o doseamento dos anticorpos anti-TPO e anti-Tg uma vez que a tiroidite autoimune é a principal etiologia. Esta avaliação dos anticorpos permite também estabelecer um prognóstico de progressão para hipotiroidismo clínico uma vez que em doentes com anti-TPO positivos a progressão é maior. Tal como assinalado previamente, uma elevação ligeira da TSH entre 4,0 e 7,0 mUI/L em indivíduos com mais de 80 anos deve ser considerada uma adaptação fisiológica ao envelhecimento.¹⁹

Os diversos relatos relativamente à associação entre HSC, sequências clínicas e benefícios do tratamento nem sempre estão de acordo, pelo que a decisão de tratar assenta em vários aspetos que devem ser avaliados individualmente como a idade, o grau de elevação da TSH, a presença de anticorpos antitiroideos, bócio, a existência de doença cardiovascular aterosclerótica, de insuficiência cardíaca ou de fatores de risco para estas doenças.²⁰ De referir que a maioria dos estudos de intervenção terapêutica no HSC em idosos falhou em demonstrar benefício clínico relevante.³⁶

Várias sociedades científicas internacionais têm proposto algumas estratégias para abordar o problema. Para valores de TSH inferiores a 10 mUI/L as recomendações conjuntas da ATA (American Thyroid Association) e da AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) recomenda considerar a suplementação quando há sinais ou sintomas de hipotiroidismo, anticorpos anti-tiroideos positivos, doença cardiovascular aterosclerótica, insuficiência cardíaca ou fatores de risco para estas doenças. As orientações da ETA (European Thyroid Association) recomendam uma prova terapêutica de 3 meses com levotiroxina em indivíduos com idade inferior a 65-70 anos, na presença de sintomas sugestivos de hipotiroidismo. Este mesmo documento, nos indivíduos com idade superior a 80-85 anos com TSH inferior a 10 mUI/L recomenda apenas vigilância clínica e analítica numa fase inicial. Para valores de TSH >10 mUI/L a ATA e AACE recomendam o tratamento com levotiroxina, já a ETA divide mais uma vez as situações pela idade e assim em indivíduos com menos de 65-70 anos o tratamento é recomendado mesmo que não existam manifestações clínicas de hipotiroidismo e nos indivíduos com mais de 70 anos a terapêutica deve ser considerada nos casos em que há sinais ou sintomas claros de hipotiroidismo ou nos casos de elevado risco de eventos vasculares. A ETA recomenda ainda que a terapêutica deve ser realizada em casos de HSC persistente associados a hemitiroideotomia, bócio difuso ou multinodular.

Tabela 3. Principais recomendações publicadas sobre HSC.

Organização / Publicação	Recomendação
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) CKS Guidelines 2018	TSH > 10 mUI/L • Idade < 70 anos: tratar. • Idade ≥ 70 anos: vigiar
	TSH 4,0 - 10 mUI/L • Idade < 65 anos: considerar tratar se sintomas. • Idade ≥ 65 anos: vigiar.
European Thyroid Association (ETA) 2013	Idade < 70 anos • TSH > 10 mUI/L: tratar. • TSH < 10 mUI/L com sintomas: considerar terapêutica durante 3 meses com levotiroxina e depois avaliar resposta. • TSH < 10 mUI/L assintomático: vigiar.
	Idade > 70 anos • TSH < 10 mUI/L: vigiar. • TSH > 10 mUI/L: considerar tratar se existirem sintomas ou risco cardiovascular elevado.
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), American Thyroid Association (ATA) Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults. 2012.	TSH < 10 mUI/L, considerar tratar se: Existirem sintomas, anticorpos anti-tiroideus positivos, risco cardiovascular elevado, insuficiência cardíaca ou doença aterosclerótica.
	TSH > 10 mUI/L: considerar tratar.
British Medical Journal. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. 2019	Não tratar hipotiroidismo subclínico. A recomendação não se aplica a indivíduos com TSH > 20 mUI/L ou mulheres que planeiam gravidez e pode não se aplicar a doentes muito sintomáticos ou com idade ≤ 30 anos.

É pertinente referir que a associação entre HSC e progressão para hipotiroidismo clínico, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (AVC), eventos coronários e mortalidade cardiovascular é mais forte para valores mais elevados de TSH, designadamente para valores maiores que 7-10 mUI/L.³⁷

O tratamento do HSC reveste-se assim de áreas de incerteza e controvérsia, sendo difícil assegurar que uma regra simples permita otimizar o tratamento da maioria dos casos. Ainda assim, e tendo presente que a decisão deve ser tomada numa base de individualização, no HSC que persista após a reavaliação laboratorial nos moldes já descritos, este grupo recomenda a abordagem seguinte:

- Doentes com > 65-70 anos, assintomáticos, sem doença tiroideia e sem fatores de risco para tal, e com TSH < 10 mUI/L, não devem ser tratados com levotiroxina por rotina, mas apenas vigiados;
- Sendo a evidência sobre o benefício do tratamento do hipotiroidismo subclínico controversa, a decisão de tratar deve ser tomada de forma individualizada. Em adultos mais jovens, determinadas situações como presença de sintomas claramente sugestivos de hipotiroidismo, bócio, anticorpos antitiroideus positivos, elevação marcada da TSH, dislipidemia ou doença cardiovascular (exceto taquidissritmia), poderão vir a beneficiar do tratamento do HSC, e, portanto, pesar favoravelmente na decisão de tratar.

Salienta-se ainda a possibilidade de o tratamento do HSC ser apenas transitório em alguns casos, como por exemplo, nos que não mostrem melhoria da sintomatologia, sem anticorpos antitiroideus, idosos e com TSH basal menos elevada.

Doses diárias de levotiroxina entre 25 e 75 µg poderão ser suficientes para compensar o hipotiroidismo subclínico. Em doentes com doença cardíaca ou em idosos é recomendado iniciar com doses mais baixas (25 µg/dia) e ir aumentando a cada 2-3 semanas a dose em mais 25 µg até se alcançar a dose diária pretendida. Cerca de 2 a 3 meses sob dose estável diária de levotiroxina deve-se fazer

nova reavaliação analítica. O objetivo é que a TSH se fixe dentro do intervalo de referência (0,4 - 4,0 mUI/L) para a maioria dos adultos, no entanto para doentes com mais de 70-75 anos o alvo poderá ser mais elevado (ver secção sobre alvos na população idosa).

Os ensaios terapêuticos comparando alvos de TSH normais-baixos com alvos de TSH normais-altos (por exemplo acima ou abaixo de 2,5 mUI/L, respetivamente), não resultaram em diferenças clínicas mensuráveis.³⁸

Uma análise de 162 369 doentes com hipotiroidismo, cada um com múltiplas medições de TSH ao longo do tempo, não encontrou diferença em termos de ocorrência de morte, fibrilhação auricular, doença coronária, insuficiência cardíaca, AVC) ou fraturas, quando a TSH estava dentro do intervalo de referência. No mesmo estudo, para valores de TSH fora do intervalo de referência o risco de ocorrência de alguns destes eventos parece aumentar.³⁹

Assim para a generalidade da população adulta não idosa o alvo laboratorial da terapêutica é uma TSH dentro do intervalo de referência (0,4 - 4,0 mUI/L). Exceção é o caso de mulheres idade fértil a tentarem engravidar, que beneficiam de valores de TSH normal-baixa (ver secção em detalhe).

O acompanhamento a longo prazo deve ser feito com avaliação da função tiroideia semestralmente nos primeiros dois anos depois de iniciado o tratamento e depois anualmente. Nos casos em que se decide não iniciar o tratamento deve-se monitorizar a função tiroideia semestralmente nos primeiros dois anos e depois anualmente.^{9,19,20}

Populações especiais

Idosos:

O envelhecimento cursa com alterações funcionais e morfológicas da tiroide. A capacidade de secreção de hormonas tiroideias vai diminuindo e o intervalo de referência da TSH aumenta mantendo

os níveis de T4 livre. Por outro lado, a conversão de T4 em T3 diminui com a idade. A evidência sugere que estas alterações traduzam um mecanismo protetor e adaptativo a idades mais avançadas ajudando a promover a longevidade.⁴⁰

O hipotireoidismo é mais comum em idades mais avançadas e a tireoidite crônica autoimune é a sua principal causa. Torna-se difícil em indivíduos mais idosos atribuir sintomas como a astenia, humor depressivo, perda de memória e a hipersônia ao hipotireoidismo ou à própria idade, sendo estas queixas frequentemente desvalorizadas pelos próprios pacientes. A revisão da literatura não clarifica a questão do HSC se relacionar com incapacidades cognitivas e depressão do estado de humor. Deve também ser referido que os idosos são mais suscetíveis à sintomatologia do hipotireoidismo se o tratamento não for iniciado atempadamente, sendo também verdade que estão mais vulneráveis aos efeitos secundários do tratamento excessivo ou indevido do hipotireoidismo.

Há certos sinais a que se deve prestar especial atenção no tratamento do hipotireoidismo no idoso como os tremores e o aumento da frequência cardíaca, os quais podem constituir uma evidência clara de excesso de levotiroxina; quando presentes devem levar a uma redução da dose do fármaco.⁴⁰ Particularidades das idades mais avançadas como a diminuição do índice de massa corporal, a diminuição da taxa de *clearance* metabólica, a lenta progressão do hipotireoidismo e as possíveis interações com outros fármacos devem ser tidas em linha de conta quando se prescreve o tratamento com levotiroxina, sendo aconselhada o seu aumento gradual em cerca de 25 mg em intervalos de 2-3 semanas até se alcançar a dose desejada para cada caso.^{19, 20} Por outro lado, se a pessoa com mais de 65-70 anos não tiver patologia cardíaca ou fatores de risco conhecidos para patologia cardíaca poder-se-á iniciar o tratamento com a dose final estimada *ab initio*.⁹

Importa também salientar que os idosos são mais suscetíveis à iatrogenia do tratamento excessivo com levotiroxina particularmente no que diz respeito ao risco de fraturas osteoporóticas e de fibrilhação auricular e por isso é essencial evitar a sobredosagem de levotiroxina nesta população.⁹ Não existem estudos comparativos de *outcomes* do tratamento do hipotireoidismo em idosos entre grupos com diferentes intervalos-alvo da TSH mas, à luz das evidências mais atuais, um intervalo-alvo de TSH os 4,0-6,0 mUI/L em pessoas com mais de 70-80 anos é defendido pelas recomendações da ATA, e um alvo de 1,0-5,0 mUI/L em indivíduos com mais de 70-75 anos é defendido pela ETA.^{9,19}

Embora seja difícil emitir uma recomendação universal, de modo a simplificar a abordagem do clínico e tendo em conta a importância de evitar a tireotoxicose iatrogénica no idoso, este grupo defende que um alvo terapêutico razoável no idoso será a segunda metade do intervalo da normalidade da TSH nos indivíduos com mais de 70 anos, isto é, uma TSH entre os 2,0 - 6,0 mUI/L, o que corresponde aproximadamente aos percentis 50 e 97,5, respetivamente, nesta faixa etária.

Doença cardiovascular:

As hormonas tiroideias desempenham um papel direto no sistema cardiovascular, existindo recetores destas hormonas quer no miócito cardíaco quer no endotélio de toda a árvore vascular. Fisiologicamente, as hormonas tiroideias melhoram o relaxamento ventricular, têm efeitos inotrópico e cronotrópico positivos e diminuem a resistência vascular periférica (pela produção de óxido nítrico endotelial) e estes efeitos em conjunto permitem melhorar o débito cardíaco.⁴¹ O hipotireoidismo clínico conduz a diminuição do débito cardíaco, aumento da resistência vascular periférica e associa-se a outras alterações que au-

mentam o risco cardiovascular como a hipercolesterolemia, a hipertensão diastólica, o aumento da espessura da íntima média carotídea e a diminuição da produção do óxido nítrico. Todas estas alterações são pelo menos parcialmente reversíveis com o tratamento com levotiroxina. O HSC pode aumentar o risco de eventos cardiovasculares e morte principalmente quando os níveis de TSH são mais elevados - acima dos 10 mUI/L. O hipotireoidismo pode ainda causar ou agravar um estado de hipercoagulabilidade.⁴¹ Por outro lado, estudos recentes em populações maioritariamente eutiroides, encontraram uma associação entre valores mais elevados de T4 livre, mas ainda dentro dos valores de referência, e aumento do risco de desenvolver fibrilhação auricular, e também um menor risco de doença cardiovascular e aumento da esperança de vida nos doentes com TSH normal-alta e/ou T4L normal-baixa.^{42,43}

O sobretreamento do hipotireoidismo pode pelos seus efeitos cronotrópicos e inotrópicos positivos reduzir o tempo de preenchimento das artérias coronárias e simultaneamente aumentar a demanda de oxigénio para o miocárdio. Por este motivo, o tratamento com levotiroxina de pessoas com patologia cardiovascular grave pode precipitar novos eventos isquémicos do miocárdio. Neste contexto, é aconselhado iniciar a reposição com levotiroxina em doses baixas e fazer-se um aumento progressivo da dose monitorizando sempre sintomas e sinais de isquemia miocárdica e de taquiarritmias.⁹ O uso concomitante de b-bloqueantes que ajudam a prevenir estes eventos permite que na maioria dos casos se consiga alcançar a dose de levotiroxina pretendida, mas se tal não for possível, o doente deve ser encaminhado para uma reavaliação e tratamento dirigidos para a sua patologia cardíaca.⁹

Mulheres em idade fértil:

O hipotireoidismo não tratado em mulheres em idade fértil pode originar uma série de perturbações na ovulação, galactorreia, hirsutismo, amenorreia ou menorragia.⁴⁴ Na gravidez as necessidades de T4 aumentam em média 40% - 50% para garantir o estado de eutiroidismo. Em mulheres saudáveis grávidas a gonadotrofina coriônica humana (hCG) garante parte desse incremento ao estimular diretamente a tireoide para essa secreção adicional e isso ocorre de forma mais marcada na primeira metade da gravidez. Em conjunto com a TSH a hCG garante o estado de eutiroidismo em mulheres saudáveis. Já em mulheres com hipotireoidismo conhecido estas duas hormonas não conseguem garantir esse acréscimo na produção e secreção de hormonas tiroideias, pelo que terá que haver compensação com ajuste na dose de levotiroxina idealmente logo desde o início da gravidez ou até mesmo previamente se a TSH não estiver dentro dos objetivos para uma gravidez.⁴⁵ Estas necessidades acrescidas de levotiroxina vão aumentando até por volta das 16-20 semanas e estabilizam desde aí até ao final da gestação.

Entre 50% e 85% das mulheres tratadas com levotiroxina necessitam de aumentar a dose do fármaco aquando da gravidez. As mulheres sem tecido tiroideu funcional (tireoidectomizadas ou tratadas com iodo radioativo) têm maior probabilidade de necessitar desse ajustamento da dose em comparação com as mulheres com hipotireoidismo por tireoidite crônica autoimune.⁴⁵ O aumento da dose de levotiroxina é também ditado pelo valor pré-concepcional da TSH. Na mulher que alcança uma gravidez não planeada o aumento de dose deve ser feito quando houver suspeita de gravidez e o objetivo é a normalização da TSH. Na mulher que estava com o hipotireoidismo bem compensado antes da gravidez esse incremento deve ser cerca de 20% - 30% na dose diária de levotiroxina. Todas as mulheres em idade fértil devem ser instruídas para estes passos assim como devem também ser alertadas para contactar o seu mé-

dico perante esta situação. Deve também proceder-se o mais rápido possível à confirmação bioquímica da gravidez. O valor ideal para a TSH numa mulher com hipotireoidismo que esteja a pensar em engravidar é abaixo de 2,5 mUI/L. Assim, a mulher deve informar o seu médico que está a planear a gravidez de forma a se fazer uma avaliação da função tiroideia e proceder aos ajustes posológicos necessários para este objetivo analítico.⁴⁵ Todos estes casos devem, idealmente, ser acompanhados por um endocrinologista.

Carcinoma diferenciado da tiroide:

A TSH para além de estimular as células foliculares em várias fases da cadeia de síntese das hormonas tiroideias exerce também ação trófica sobre o tecido tiroideu. Por este motivo a supressão da TSH pela toma de levotiroxina é uma prática usada para reduzir a probabilidade de recorrência ou progressão da neoplasia. Assim, o grau de supressão da TSH não deve ser o mesmo para doentes com diferentes categorias de risco e fases do seguimento.⁴⁶ A título de exemplo demonstram-se os alvos de TSH recomendados para os doentes em seguimento inicial após tiroidectomia:

Tabela 4. Alvos terapêuticos de TSH em doentes com carcinoma da tiroide no seguimento inicial

- TSH < 0,1 mUI/L nos doentes de alto risco. Estudos revelam que TSH < 0,03 mUI/L não traz benefícios adicionais nestes casos.
- TSH entre 0,1 e 0,5 mUI/L nos doentes de risco intermédio.
- TSH entre 0,5 e 2,0 mUI/L nos doentes de baixo risco com níveis indetetáveis de tiroglobulina. Este será também o alvo em doentes de baixo risco submetidos apenas a hemitiroidectomia.

De notar que uma hemitiroide remanescente, em alguns dos doentes, pode ter função suficiente para manter a TSH no intervalo desejável para o baixo risco de recidiva, enquanto outros necessitarão de levotiroxina. Nos doentes com carcinoma diferenciado da tiroide o objetivo terapêutico para a TSH e a dose de levotiroxina necessária para o atingir deverão ser definidos pela equipa médica que segue o doente por esta patologia, idealmente num centro especializado.

Existem cuidados a ter em consideração na terapêutica supressiva com levotiroxina de forma a evitar a iatrogenia das doses supra-fisiológicas. Há aumento do risco de agravamento de patologia isquémica cardíaca, de fibrilação auricular nos idosos e de osteoporose nas mulheres após a menopausa. Devem ser pesados os riscos e benefícios individualmente e decidir em conformidade. Os baixos alvos iniciais de TSH, para cada uma das categorias de risco de recorrência, devem ser aliviados a longo prazo em casos livres de doença, devendo ainda assim aplicar-se a regra geral de manter uma TSH < 2,0 mUI/L. Recomenda-se que doentes com persistência bioquímica ou estrutural de doença oncológica tiroideia, ou com alto risco de recorrência, sejam observados em centros especializados em Endocrinologia.

Terapêutica com levotiroxina

Consensualmente, as principais sociedades científicas de tiroideologia recomendam a levotiroxina sódica, a tiroxina (T4) exógena e sintética, como o tratamento de eleição para o hipotireoidismo. É eficaz, segura, barata e a sua semivida longa, associada à boa absorção intestinal, permitem uma posologia simples e cómoda.^{9,19,47,48}

Para além disso, é um tratamento substitutivo baseado nos fundamentos fisiológicos da síntese de hormonas tiroideias. A T4, a

hormona predominante na normal secreção endógena, é uma pró-hormona, posteriormente ativada em T3, a hormona ativa. Esta ativação é levada a cabo por 2 enzimas, as desidases tipos 1 e 2 com ampla distribuição corporal. Assim, menos de 20% da T3 circulante tem origem na secreção da glândula e mais de 80% advém da conversão periférica de T4 em T3.⁹

• Estimativa das doses necessárias

A dose final depende de fatores como o peso corporal, etiologia e gravidade do hipotireoidismo, presença ou não de doença digestiva ou cardíaca ou ainda, tratamento concomitante com outros fármacos.

Baseada no peso corporal e pressupondo ausência de tiroide ou apenas função residual, a dose necessária de levotiroxina será de 1,6-1,8 µg/kg/dia (nalguns doentes 2,0-2,1 µg/kg/dia). Será espetável que a dose necessária seja inferior num indivíduo com causas de hipotireoidismo que permitam manter alguma produção endógena.⁹ Esse cálculo pode também ter em conta o do valor de TSH, pois uma TSH mais elevada pressupõe menor função endógena e necessidade de uma maior dose total. Em consonância, um valor pouco elevado de TSH pode indicar a possibilidade de instituir uma dose de levotiroxina inferior à calculada em função do peso corporal.

No idoso ou em indivíduos com patologias do foro cardiovascular exige-se maior moderação no cálculo da dose e na sua implementação. Estes doentes deverão iniciar doses baixas (12,5 - 25 µg/dia) e progredir lentamente até à dose final. Pelo contrário, em jovens sem outras comorbilidades e em indivíduos que tenham estado pouco tempo em hipotireoidismo (após tiroidectomia ou tratamento com iodo radioativo), o início do tratamento pode ser com a dose estimada total.⁹

Doentes com patologia gastrointestinal que altere a absorção da levotiroxina, ou medicados com fármacos que interfiram com a absorção ou metabolização, podem necessitar de doses mais elevadas para atingir os objetivos.

• Horário da toma e absorção entérica

A absorção gastrointestinal de um comprimido de levotiroxina tomado em jejum é de 70% - 80%. A semivida longa de 7 dias permite uma toma diária e níveis estáveis de T3 e T4. Como o pico de absorção da levotiroxina ocorre 2 a 4 horas depois da toma, existirá uma subida dos níveis de T4 de 15% cerca de 4 horas depois.⁹

A absorção da levotiroxina ocorre no jejuno e *ileon* e a presença de ácido no estômago (como acontece em jejum) é importante para a sua absorção intestinal. A presença de alimentos reduz a absorção, por isso se recomenda que seja administrada 30-60 minutos antes do pequeno-almoço (idealmente 60) ou ao deitar, 3 horas após a última refeição. Alimentos como fibras ou café podem atuar como sequestradores da levotiroxina.⁹

Não menos importante é tentar que o horário seja exequível para favorecer a adesão à terapêutica. A dose pode ser ajustada para respeitar esse facto.

Em todas as circunstâncias em que tenha de ser administrada por via endovenosa, deve ser calculada 75% da dose habitual.⁹ Em casos raros foi também descrita administração intramuscular semanal como tendo potencial para alcançar eutireoidismo em doentes com má absorção intestinal de levotiroxina.

• Interferência com fármacos e patologia digestiva

Existe evidência de que alguns fármacos interfiram na absorção da levotiroxina: a toma de carbonato de cálcio, sulfato ferroso,

hidróxido de alumínio, sucralfato, inibidores da bomba de prótons, sequestradores dos sais biliares, deve ser afastada em 3 a 4 horas.⁹

Outros são passíveis de interferência por aumentarem as proteínas de transporte das hormonas tiroideias diminuindo a sua fração livre ativa, como é o caso dos estrogénios ou androgénios. Outro conjunto de fármacos, de que são exemplo inibidores da tirosina-cinase, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, rifampicina e sertralina, podem exigir aumento da dose de levotiroxina porque interferem no metabolismo da tiroxina ou na sua desiodização.⁹

Em certas patologias digestivas a dose necessária pode ser superior ao expectável. É o caso da gastrite por *Helicobacter pylori*, gastrite atrófica ou doença celíaca. Por outro lado, não parece haver grande alteração após cirurgia de *bypass* gástrico em Y de Roux, de acordo com o fato de a levotiroxina ser em grande parte absorvida no íleon.⁹

• Tipos de formulações

Em Portugal, as levotiroxinas sólicas comercializadas para administração oral são todas formulações sólidas em forma de comprimido. No entanto, têm excipientes diferentes (ex.: lactose) que em indivíduos suscetíveis podem fazer alterar a absorção do fármaco. A impossibilidade de troca de formulações é protegida pela legislação portuguesa (Deliberação nº 70/CD/2012 do INFARMED), devido ao facto de ser considerado medicamento com janela terapêutica estreita. Se a troca for necessária ou intencional, porque pode implicar variação na dose absorvida, deve ser seguida por monitorização analítica no espaço de 4 a 8 semanas.

Existem formulações de levotiroxina em cápsulas de gel (levotiroxina dissolvida em glicerina e embalada em cápsulas de gelatina, sem outros excipientes), ou líquida (embalada em ampolas de polietileno), as quais não estão disponíveis no nosso país. Poderão ser vantajosas em indivíduos com alergia a algum dos excipientes das formulações sólidas tradicionais, ou mais bem absorvidas, por exemplo, em pessoas tratadas com inibidores da bomba de prótons e em outros casos difíceis de má absorção.⁹

• Monitorização da terapêutica

A monitorização laboratorial deve ser feita com o doseamento plasmático de TSH e eventualmente de T4 livre. Na grande maioria dos casos o doseamento da TSH é suficiente. Excetua-se obviamente o caso da monitorização do hipotireoidismo central. Não há evidência que demonstre benefício no doseamento da T3 como alvo terapêutico.^{3,49}

Uma vez implementada aquela que se estima ser a dose final, TSH e eventualmente T4 livre devem ser doseadas 4 a 8 semanas depois por forma a fazer os ajustes necessários da dose de levotiroxina (habitualmente pequenos de cerca 12 a 25 µg).⁹ Situações como variações no peso, gravidez, associação de fármacos, patologia digestiva, cardiovascular ou envelhecimento exigirão reajustes. A nova dose implica nova monitorização, que idealmente deverá ser efetuada após 4-6 semanas, posteriormente aos 4-6 meses e anualmente daí em diante.⁹

• Efeitos adversos/sobredosagem

A sobredosagem de levotiroxina provoca tireotoxicose iatrogénica, evidenciada pela diminuição da TSH inferior ao limite de referência. O risco de fibrilação auricular e osteoporose estão aumentados nesta circunstância, podendo coexistir achados clínicos de hipertireoidismo ou não.⁹

Dificuldade no atingimento dos objetivos terapêuticos (laboriais e clínicos)

• Dificuldade na normalização da função tiroideia

Se determinado indivíduo necessita de uma dose de levotiroxina superior ao expectável, sem que atinja a normalidade da função tiroideia, há que verificar todos os passos relacionados com a formulação, absorção ou metabolismo do fármaco, como o são validade e estado de conservação do medicamento, troca de formulações, horário de toma, fármacos associados, bem como a possibilidade de existir patologia digestiva associada.⁹ Se estas possibilidades forem excluídas, podemos equacionar tratar-se de má adesão terapêutica. Alguns desses doentes poderão ser candidatos a um teste de pseudomalabsorção (sobrecarga de levotiroxina) o qual, atendendo aos seus riscos, deve ser conduzido em ambiente hospitalar e em centros de Endocrinologia.⁵⁰

Perante a má adesão terapêutica intencional ou não, existe a possibilidade de administração semanal da dose prevista para 7 dias num momento só, assistida por terceiros. Tratando-se a levotiroxina de uma pró-hormona, o procedimento é seguro.⁹

Ainda que sejam situações muito raras, o clínico deve ter em conta que a persistência de uma TSH elevada pode significar síndrome de resistência às hormonas tiroideias, adenoma hipofisário secretor de TSH (em ambas as situações encontrariam níveis de T4 livre elevados) ou a existência de “macro-TSH”.⁹

• Dificuldade na recuperação do bem-estar

Na generalidade dos casos, o tratamento com levotiroxina é bem tolerado, situação previsível porque a molécula de levotiroxina exógena é idêntica à endógena.

Ocasionalmente, há doentes tratados que apresentam queixas inespecíficas de cefaleias, palpitações ou ansiedade, apesar de manterem a normalidade laboratorial da função, ou de ainda não terem atingido a dose final. Uma abordagem possível nestas circunstâncias é a de reduzir ligeiramente a dose, tentando depois aumentá-la de forma mais lenta e gradual. Outra possibilidade é a alteração da formulação de levotiroxina para outra com excipientes diferentes.⁹

Uma minoria de doentes, cerca de 5% a 10%, apesar de laboratorialmente ter função normalizada, persiste com queixas compatíveis com hipotireoidismo.⁵⁰ Nestes casos, há que prioritariamente excluir patologias concomitantes passíveis de contribuir para o quadro clínico. No entanto, alguns estudos sugerem que a presença de anticorpos anti-TPO pode estar associada à presença dos sintomas. Outros sugerem que o tratamento com levotiroxina isolada pode não ser suficiente nestes doentes.

Existirá lugar para outras terapêuticas para além da levotiroxina no hipotireoidismo?

• Tratamento com T3 ou combinado: T4 e T3

Para a generalidade dos doentes, o tratamento recomendado é a levotiroxina sólica.

Casos excecionais em que o eutireoidismo clínico e/ou bioquímico não é atingido após otimização do tratamento com levotiroxina, poderão levar a que se equacione o tratamento combinado com T4 e T3. Isto pode abranger uma minoria de doentes tireoidectomizados (sem produção endógena de T3) ou com défices de funcionamento das desiodases. No entanto, salienta-se que existe pouca evidência de que a combinação seja vantajosa, para além de existirem proble-

mas de segurança relacionados com a administração de T3. Pelos motivos anteriormente mencionados e também pelo facto da T3 não se encontrar atualmente comercializada em Portugal, recomenda-se que os doentes em que se verifique uma dificuldade em normalizar a função tiroideia sejam referenciados a centros de endocrinologia.

• Tratamento com suplementos alimentares

Vários suplementos alimentares, de venda livre e de fácil aquisição, têm sido utilizados com o objetivo de tratar pretensão “hipotiroidismo funcional” ou seja, na presença de alguns sinais/sintomas de hipotiroidismo (por exemplo astenia) em indivíduos sem alterações laboratoriais: selénio, ácido carnósico, mirra, ácido linoleico, ácidos gordos ómega 3, iodo, metionina, tirosina, vitaminas A, D e E, glicinato de zinco e *Withania somnifera* (ginseng indiano).⁵¹ No momento atual, não há evidência de que a sua ingestão melhore a função tiroideia.

Interessa ainda esclarecer que a designação “hipotiroidismo funcional” não corresponde a nenhuma entidade nosológica e, como tal, não deverá ser utilizada.

Relativamente ao selénio, oligoelemento usado no tratamento de formas menos graves de oftalmopatia de Graves, há estudos em curso para avaliar o benefício da sua associação à levotiroxina no tratamento de doentes com hipotiroidismo por tiroidite autoimune.⁵² A evidência existente sobre o tratamento com selénio parece apontar no sentido de se obter alguma redução no título de anticorpos antitiroideos, sendo essa redução inconsistente nos diversos estudos efetuados e sem que isso se tenha traduzido em benefícios clínicos evidentes (por exemplo na normalização da TSH, etc.).⁵³

Para além da sua ineficácia, há que salientar os potenciais riscos associados a estes compostos. Substâncias com alto conteúdo de iodo (ex.: *kelp*) têm forte impacto na função tiroideia e podem induzir hipertiroidismo, hipotiroidismo ou tiroidites. O excesso de aporte iodado pode precipitar disfunção tiroideia, particularmente em indivíduos com patologia autoimune prévia ou bócio multinodular.⁹ Outro risco em doentes hipotiroideos sob tratamento convencional com levotiroxina e que associem estes suplementos, é o facto de que substâncias como plantas, levedura vermelha, *kelp*, ferro, cálcio, derivados de osso ou soja, possam interferir na absorção de levotiroxina.⁹

Em suma, estes suplementos estão contraindicados, não só por não haver evidência de que provem benefícios, mas também porque têm riscos potenciais.

• Tratamento com estratos de tiroide e TRIAC

Relativamente aos estratos de tiroide animal, a sua utilização baseia-se no facto de que, para além da T3 e T4, outras moléculas presentes na tiroide possam ter um papel importante na fisiologia animal: calcitonina, T2 e iodotironamina. No entanto, não há evidência de que em concentrações endógenas, estas moléculas tenham relevância fisiológica, nem que estejam presentes ou sejam absorvidas com a toma de estratos de tiroide animal. O conteúdo das cápsulas tem apenas quantidades vestigiais daquelas substâncias. Por outro lado, contêm T4 e T3 numa proporção de 4,2:1 bastante inferior à proporção fisiológica de 13 a 20:1. Deste facto resulta a preocupação de implicar níveis supra-fisiológicos de T3 e risco de tireotoxicose.⁹

O ácido 3, 5, 3 triiodotiroacético (TRIAC) é um metabolito ativo da T4, capaz de se ligar ao recetor da T3. Administrado em doses farmacológicas pode causar toxicidade. Em doentes com hipotiroidismo, não há evidência que demostre superioridade à levotiroxi-

na.⁹ Assim, nenhuma destas opções deve ser utilizada no tratamento do hipotiroidismo.

Em conclusão, o tratamento com levotiroxina continua a ser o tratamento de eleição, porque é seguro, eficaz, simples e racional. Na grande maioria dos doentes com hipotiroidismo, resulta na melhoria do seu bem-estar físico e mental.

Sumário das Recomendações e Conclusões

- O hipotiroidismo primário é uma doença multissistémica complexa com um espectro de manifestações muito variável. O diagnóstico deve estar na mente do clínico numa grande variedade de situações.
- O diagnóstico é efetuado através do doseamento de TSH e T4 livre. Uma TSH elevada perante uma T4 livre normal ou baixa estabelece o diagnóstico.
- A principal causa de hipotiroidismo é a tiroidite autoimune e o diagnóstico é feito através do doseamento de anticorpos anti-TPO e anti-Tg, não havendo necessidade de o repetir.
- A tiroidectomia (total e hemitiroidectomia) e o tratamento com amiodarona são outras causas frequentes de hipotiroidismo. Não é necessária a suspensão de amiodarona no hipotiroidismo.
- O hipotiroidismo subclínico (HSC) é definido pela presença de uma TSH elevada, com T4 livre normal, e muitas vezes não é definitivo. Os dados relativos à associação entre HSC, consequências clínicas e benefícios do tratamento são controversos, pelo que a decisão de tratar assenta em aspetos que devem ser avaliados individualmente. Assim, no HSC que persista após reavaliação laboratorial no espaço de 2 a 3 meses, este grupo recomenda a abordagem seguinte:
 - Doentes com > 65-70 anos, assintomáticos, sem doença tiroideia e sem fatores de risco para tal, e com TSH < 10 mUL/L, não devem ser tratados com levotiroxina por rotina, mas apenas vigiados.
 - Em adultos mais jovens, determinadas situações como presença de sintomas claramente sugestivos de hipotiroidismo, bócio, anticorpos antitiroideos positivos, elevação marcada da TSH, dislipidemia ou doença cardiovascular (exceto taquidissrritmia), poderão vir a beneficiar do tratamento do hipotiroidismo subclínico, e, portanto, pesar favoravelmente na decisão de tratar.
- Recuperar o estado de eutiroidismo e normalizar os níveis circulantes de TSH e hormonas tiroideias são os principais objetivos do tratamento do hipotiroidismo. Interessa também evitar a tireotoxicose iatrogénica, especialmente em idosos ou doentes cardíacos.
- O tratamento de escolha é a levotiroxina oral, hormona similar à T4 endógena. Tratando-se de um fármaco com margem terapêutica estreita, desaconselha-se a troca de marcas/formulações sem monitorização adequada.
- A monitorização laboratorial deve ser feita com o doseamento plasmático de TSH (e eventualmente da T4 livre), e no início do tratamento deve ser mais regular. Doentes em eutiroidismo e sob dose estável de levotiroxina devem fazer uma avaliação laboratorial anual.
- A dose final necessária de levotiroxina será aproximadamente de 1,6-1,8 µg/kg/dia nos doentes sem função tiroideia residual relevante.
- Os idosos ou indivíduos com doença cardiovascular deverão iniciar tratamento com doses mais baixas (12,5 - 25 µg/dia), e progredir lentamente até à dose final.
- A presença de alimentos reduz a absorção da levotiroxina, por

isso recomenda-se que seja administrada 30-60 minutos antes do pequeno-almoço (idealmente 60) ou, em alternativa, ao deitar, 3 horas após a última refeição.

- Vários fármacos e condições podem reduzir a absorção de levotiroxina, designadamente os inibidores da bomba de prótons, ferro, cálcio, gastrites e diversas síndromas de má absorção.
- Alguns fármacos podem interferir no metabolismo e transporte das hormonas tiroideias, designadamente, anticonvulsivantes, estrogénios e inibidores da tirosina-cinase.
- As recomendações de diagnóstico e tratamento para algumas subpopulações revestem-se de aspetos particulares:
 - Nos indivíduos com mais de 70 anos, defende-se como alvo terapêutico razoável a segunda metade do intervalo da normalidade da TSH nesta população, isto é, uma TSH entre os 2,0 - 6,0 mUI/L (com T4 livre normal).
 - Nas mulheres grávidas deve ser evitado a todo o custo o hipotiroidismo. Mulheres com hipotiroidismo devem ter uma avaliação da função tiroideia no período pré-concepcional sendo desejável nesta fase uma TSH < 2,5 mUI/L. Mulheres com hipotiroidismo que engravidem devem ter uma avaliação tão breve quanto possível da TSH, sendo habitual um aumento da necessidade de levotiroxina da ordem dos 30%.
 - A supressão da TSH é uma prática que pode reduzir a recorrência ou progressão de carcinomas da tiroide. O grau de supressão da TSH deve ser diferente para doentes em diferentes categorias de risco e fases do seguimento.
- De um modo geral, desaconselha-se o emprego de outras substâncias que não a levotiroxina para o tratamento do hipotiroidismo.
- Alguns casos particulares de hipotiroidismo, pela sua complexidade e por requererem alvos terapêuticos específicos, devem idealmente ser acompanhados por endocrinologistas, designadamente os seguintes:
 - Casos de hipotiroidismo com diagnóstico ou etiologia pouco clara.
 - Hipotiroidismo central ou casos de hipotiroidismo em doentes com patologia hipofisária.
 - Situações de hipotiroidismo clinicamente grave.
 - Mulheres com hipotiroidismo em preconceção ou grávidas.
 - Crianças.
 - Doentes com insuficiência cardíaca classes III e IV NYHA, história pessoal de enfarte ou com fibrilhação auricular.
 - Hipotiroidismo associados a inibidores do checkpoint imunitário ou inibidores da tirosina cinase.
 - Dificuldade na normalização da função tiroideia com a terapêutica.
 - Situações de hipotiroidismo subclínico em que a indicação do tratamento seja particularmente dúbia.
 - Doentes com história de carcinoma da tiroide com persistência de doença ou risco considerável de recidiva.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio o bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Nowson Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409.
2. Raposo L, Martins S, Ferreira D, Guimarães JT, Santos AC. Metabolic syndrome, thyroid function and autoimmunity - The PORMETS Study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019;19:75-83. doi: 10.2174/1871530318666180801125258.
3. Leite V, Gomes E, Bugalho MJ, Oliveira MJ, Rodrigues F, Carrilho F, et al. Norma da Direção Geral de Saúde nº 039/2011 de 30/09/2011 atualizada a 26/12/2012. Lisboa: DGS; 2012
4. Hattori N, Ishihara T, Yamagami K, Shimatsu A. Macro TSH in patients with subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol.* 2015;83:923-30. doi: 10.1111/cen.12643.
5. Singh BK, Yen PM. A clinician's guide to understanding resistance to thyroid hormone due to receptor mutations in the TR α and TR β isoforms. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2017;3:8. doi: 10.1186/s40842-017-0046-z.
6. Okosieme O, Gilbert J, Abraham P, Boelaert K, Dayan C, Gurnell M, et al. Management of Primary Hypothyroidism. Statement by the British Thyroid Association Executive Committee. *Clin Endocrinol.* 2016;84:799-808. doi: 10.1111/cen.12824.
7. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-99.
8. Jain RB. Thyroid Profile of the Reference United States Population: Data from NHANES 2007-2012. *Int Arch Endocrinol Clin Res.* 2015;1:2-8.
9. Jonklaas J, Bianco A, Bauer A, Burman K, Cappola A, Celi F, et al. The American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism. *Thyroid.* 2014;24:1670-751. doi: 10.1089/thy.2014.0028.
10. Gussekloo J, Van Exel E, de Craen AJ, Meinders AM, Frolich M, Westendorp RG, et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA.* 2004; 292:2591-9.
11. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Poppe K, Velkeniers B. Determination of free thyroid hormones. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013; 27:689-700. doi: 10.1016/j.beem.2013.05.012.
12. Thienpont LM, Beastall G, Christofides N, Leiri J, Jarrige V, et al. Proposal of a candidate international conventional reference measurement procedure for free thyroxine in serum. *Clin Chem Lab Med.* 2007; 45:934-6.
13. Van Houcke S, Van Uytvanghe K, Shimizu E, Tani W, Umamoto M, Thienpont LM, et al. IFCC international conventional reference procedure for the measurement of free thyroxine in serum: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests (WG-STFT). *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49:1275-81. doi: 10.1515/CCLM.2011.639.
14. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Van Houcke S, Das B, Faix J, MacKenzie F, et al. A progress report of the IFCC Committee for Standardization of Thyroid Function Tests. *Eur Thyroid J.* 2014;3:109-16. doi: 10.1159/000358270.
15. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix J, Leiri J, Miller W, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 3: total thyroxine and total triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010; 56:921-9.
16. Ross DS, Burch HB, Cooper DS, Grenlee MC, Laurberg P, Maia AL, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016;26:1343-21.
17. Thienpont LM, Van Uytvanghe K, Beastall G, Faix J, Leiri T, Miller W, et al. Report of the IFCC Working Group for Standardization of Thyroid Function Tests; part 2: Free thyroxine and Free triiodothyronine. *Clin Chem.* 2010;56:912-20. doi: 10.1373/clinchem.2009.140194.

18. Piketty ML, Polak M, Flechtner I, Gonzales-Briceño L, Souberbielle JC. False biochemical diagnosis of hyperthyroidism in streptavidin-biotin-based immunoassays: the problem of biotin intake and related interferences. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:780-8. doi: 10.1515/cclm-2016-0606.
19. Pearce S, Brabant G, Duntas L, Monzani F, Peeters, Razv S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013;2:215-28. doi: 10.1159/000356507.
20. Peeters R. Subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;377:1404. doi: 10.1056/NEJMc1709853.
21. Wiersinga WM. Thyroid manager. *Adult Hypothyroidism.* Endotext.org. 2014. [accessed Jan 2019] Available from: <https://www.endotext.org/chapter/adult-hypothyroidism/>
22. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1977; 7:481-93.
23. Rugge JB, Bougatsos C, Chou R. Screening and treatment of thyroid dysfunction: an evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162:35-45. doi: 10.7326/M14-1456.
24. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011;21:1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
25. 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 Whickham Survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
26. Danese MD, Powe NR, Landenson PW. Screening for mild thyroid failure at the periodic health examination: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 1996;276:285-92.
27. Li X, Wang Y, Guan Q, Zhao G, Gao L. The lipid-lowering effect of levothyroxine in patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol.* 2017;87:1-9. doi: 10.1111/cen.13338.
28. Salvatore D, Davies T, Schlumberger MJ, Hay I, Larsen R. Thyroid physiology and diagnostic evaluation of patients with thyroid disorders. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen PR, Kronenberg H, editors. *Williams Textbook of Endocrinology.* 13th ed. Amsterdam: Elsevier; 2015. p.354-55.
29. Garber JR, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Mechanick JI, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012;18:988-1028.
30. Husseni M. The incidence of hypothyroidism following the radioactive iodine treatment of Graves' disease and the predictive factors influencing its development. *World J Nucl Med.* 2016; 15: 30-7.
31. de Benoist B, McLean E, Andersson M, Rogers L. Iodine deficiency in 2007: Global progress since 2003. *Food Nutr Bull.* 2008;29:195-202.
32. Direção Geral de Saúde. Orientação da Direção geral de Saúde nº 011/2013. Aporte de iodo em mulheres na preconcepção, gravidez e amamentação. Lisboa: DGS; 2013.
33. Bartalena L, Bogazzi F, Chiovato L, Hubalewska-Dydejczyk A, Links TP, Vanderpump M. European Thyroid Association (ETA) Guidelines for the Management of Amiodarone-Associated Thyroid Dysfunction. *Eur Thyroid J.* 2018;7:55-66. doi: 10.1159/000486957.
34. Illouz F, Braun D, Briet C, Schweizer U, Rodien P. Endocrine side-effects of anti-cancer drugs: thyroid effects of tyrosine kinase inhibitors. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:R91-9. doi: 10.1530/EJE-14-0198.
35. Grüters A, Krude H. Update on the management of congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:107-11. doi: 10.1159/000110591.
36. Stott DJ, Rodondi N, Bauer DC; TRUST Study Group. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;377:e20. doi: 10.1056/NEJMc1709989.
37. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA.* 2019;322:153-60. doi: 10.1001/jama.2019.9052.
38. Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, Graf H, Amaral de Carvalho G. Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. *Thyroid.* 2011;21:355-60. doi: 10.1089/thy.2010.0315.
39. Thayakaran R, Adderley N, Sainsbury C, Torlinska B, Boelaert K, Sumilo D, Price M, et al. Thyroid replacement therapy, thyroid stimulating hormone concentrations, and long term health outcomes in patients with hypothyroidism: longitudinal study. *BMJ.* 2019;366:14892. doi: 10.1136/bmj.14892.
40. Duntas LH. Thyroid function in aging: a discerning approach. *Rejuvenation Res.* 2018;21:22-8. doi: 10.1089/rej.2017.1991.
41. Jabbar A, Pingitore A, Pearce SH, Zaman A, Iervasi G, Razvi S. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:39-55. doi: 10.1038/nrcardio.2016.174.
42. Bano A, Dhana K, Chaker L, Kavousi M, Ikram MA, Mattace-Raso FUS, Peeters RP, Franco OH. Association of Thyroid Function With Life Expectancy With and Without Cardiovascular Disease: The Rotterdam Study. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1650-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4836.
43. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, Feller M, Floriani C, Bauer DC, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017;136:2100-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
44. Medenica S, Nedeljkovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:977-87.
45. Alexander E, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiu C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2017;27:315-89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
46. Haugen B, Alexander E, Bible K, Doherty G, Mandel S, Nikiforov Y, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26:1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
47. Brenta G, Vaisman M, Sgarbi JA, Bergoglio LM, Andrada MC, Bravo PP, et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013; 57:265-91.
48. Wiersinga WM, Duntas L, Fadeyev V, Nygaard B, Vanderpump MP. 2012 ETA Guidelines: The use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2012; 1:55-71. doi: 10.1159/000339444.
49. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, et al. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid.* 2011; 21:161-7. doi: 10.1089/thy.2010.0191.
50. Van Wilder N, Bravenboer B, Herremans S, Vanderbruggen N, Velkeniers B. Pseudomalabsorption of levothyroxine: a challenge for the endocrinologist in the treatment of hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2017;6:52-6. doi: 10.1159/000452489.
51. Mechanick JI, Brett E, Chausmer A, Dickey R, Wallach S, Bergman D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical use of dietary supplements and nutraceuticals. *Endocr Pract.* 2003; 9:417-70.
52. Winther KH, Watt T, Bjørner JB, Cramon P, Feldt-Rasmussen U, Gluud C, et al. The chronic autoimmune thyroiditis quality of life selenium trial (CATALYST): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:115. doi: 10.1186/1745-6215-15-115.
53. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.