

V. Hipotireoidismo: Diagnóstico

Autoria:	Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabolismo Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade Associação Brasileira de Psiquiatria
Elaboração final:	31 de agosto de 2009
Participantes:	Nogueira CR, Kimura ET, Carvalho GA, Sgarbi JA, Ward LS, Maciel LMZ, Silva MRD, Stein AT, Wagner HL, Hetem LAB, Andrada NC

DESCRIÇÃO DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA

Foram revisados artigos nas bases de dados do MEDLINE (PubMed) e outras fontes de pesquisa, sem limite de tempo. A estratégia de busca utilizada baseou-se em perguntas estruturadas na forma P.I.C.O. (das iniciais “Paciente”, “Intervenção”, “Controle”, “Outcome”). Foram utilizados como descritores: hypothyroidism; thyroidites; thyroidites autoimmune; Hashimoto disease; thyroid nodule; hyperprolactinemia; galactorrhea; Euthyroid Sick Syndromes; depression disorder; thyrotrophs, receptors, thyrotropin; thyrotropin-releasing hormone; prolactinoma; autoantibodies; Ultrasonography; lithium; signs and symptoms; diagnosis; diagnosis diferencial; therapy (subheading).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A. Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B. Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C. Relatos de casos (estudos não controlados).
- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO

Apresentar as melhores recomendações de diagnóstico focando o hipotireoidismo primário, central e subclínico. Estudos foram analisados para as associações hipotireoidismo e depressão e para a síndrome do eutireoidismo doente. O diagnóstico de hipotireoidismo congênito será abordado em outra diretriz.

CONFLITO DE INTERESSE

Ward LS: Recebeu honorários por apresentação em conferência patrocinado pelo Laboratório Aché; Sgarbi JA: Recebeu honorários por apresentação em palestra, participação em simpósios e pesquisa patrocinados pelos Laboratórios Abbott, Aché, Merck, Merck Sharp Dhome, Glaxo, Novartis, Novo,-Nordisk, Sanofi-Aventis e Takeda.

INTRODUÇÃO

Hipotireoidismo é definido como um estado clínico resultante de quantidade insuficiente de hormônios circulantes da glândula tireóide para suprir uma função orgânica normal. A forma mais prevalente é a doença tireoidiana primária, denominado de hipotireoidismo primário e ocasionado por uma falência da própria glândula, mas também pode ocorrer hipotireoidismo devido a doença hipotalâmica ou hipofisária (denominado hipotireoidismo central)¹(D).

As principais etiologias do hipotireoidismo primário são: doença auto-imune da tireóide, também denominada de Tireoidite de Hashimoto (caracterizada pela presença de auto-anticorpos), deficiência de iodo, redução do tecido tireoidiano por iodo radioativo ou por cirurgia usada no tratamento de Doença de Graves ou do câncer da tireóide. Raramente a etiologia é devido a doença infiltrativa ou infecciosa da tireóide²(B).

O hipotireoidismo central ocorre por estímulo insuficiente da glândula tireóide pelo TSH, por prejuízo na secreção ou função do hipotálamo (hipotireoidismo terciário) ou hipófise (hipotireoidismo secundário). A clínica do hipotireoidismo central é menos exuberante que a do primário³(D).

O hipotireoidismo subclínico, também denominado de doença tireoidiana mínima, é diagnosticado quando os níveis de hormônios tireoidianos estão dentro do valor de referência do laboratório embora o hormônio estimulante da tireóide (TSH) esteja elevado⁴(B). Não existe na literatura nível de TSH definido para o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico. Pode representar uma falência inicial da glândula tireóide, principalmente por tireoidite auto-imune e pode ocorrer na ausência de sintomas²(B).

1. QUANDO SUSPEITAR DE HIPOTIREOIDISMO?

Os sintomas clínicos do hipotireoidismo primário, geralmente por doença autoimune, evoluem de maneira insidiosa ao longo de vários anos⁵(B). O seguimento do TSH elevado apresenta risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 8 (IC 95% 3-20) e em homens com OR de 44 (IC 95% 19-109). O seguimento feito por presença de anticorpo antimicrosomal positivo apresenta risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 8 (IC 95% 5-15) e em homens de 25 (IC 95%10-63). Quando o seguimento é feito em pacientes que apresentam conjuntamente TSH elevado e anticorpo antimicrosomal positivo, encontramos risco de desenvolvimento de hipotireoidismo em mulheres com OR de 38 (IC 95% 22-65) e em homens OR de 173 (IC 95% 81-370)⁵(B).

As manifestações clínicas se distribuem numa ampla gama de sinais e sintomas (tabela 1) que podem se apresentar isoladamente ou em combinações e intensidade diversas⁶(B). Sinal clínico com importante valor diagnóstico no hipotireoidismo é a alteração do reflexo de Aquiles⁶(B). Os sintomas referidos pelos indivíduos idosos, faixa etária de maior incidência, merecem ser valorizados⁷(A)⁸(B). Mulheres em idade fértil que apresentam sintomas de distúrbio menstrual e de infertilidade devem ser investigadas bioquimicamente para hipotireoidismo⁹(C), assim como todos pacientes com hipercolesterolemia¹⁰(A).

Pelo fato de que muitos dos sintomas no hipotireoidismo, principalmente na fase inicial da doença, são queixas comuns (por ex: como fadiga, cansaço, pele seca, ganho de peso) mesmo em indivíduos eutireoidianos, a alteração da função tireoidiana só pode ser confirmada pela dosagem de TSH⁸(B).

Recomendação:

Devem ser investigados bioquimicamente para hipotireoidismo todos os pacientes que apresentam isoladamente ou em combinação as manifestações citadas no quadro clínico⁷(A), além de mulheres com distúrbios menstruais e de infertilidade⁹(C) e portadores de hipercolesterolemia¹⁰(A).

Tabela 1 Manifestações Clínicas no Hipotireoidismo

Cansaço/Fadiga/Exaustão
Sonolência
Perda de concentração/memória
Intolerância ao frio
Constipação
Depressão
Ganho de Peso
Aumento de volume da tireóide
Menstruação Irregular
Síndrome do tunel do carpo
Déficit de audição
Pele seca
Unhas quebradiças
Edema palpebral/ pretibial não compressivo
Bradicardia
Pressão alta
Alteração do Reflexo de Aquiles

2. HÁ CORRELAÇÃO ENTRE HIPOTIREOIDISMO PRIMÁRIO E GALACTORRÉIA?

No hipotireoidismo primário clínico e subclínico observa-se uma certa frequência de hiperprolactinemia e parte destes pacientes, principalmente mulheres, podem apresentar galactorréia¹¹(B). Este quadro se normaliza com o tratamento do hipotireoidismo.

A hiperprolactinemia seria resultante dos níveis elevados de TRH, um mediador de liberação de prolactina (PRL)¹²(B), e é observada predominantemente em mulheres antes da menopausa. Pelo fato de ser menos frequente em mulheres menopausadas e nos homens¹³(B), o estrógeno¹⁴(D) deve ter uma participação na ação estimulatória do hormônio liberador de tireotropina (TRH) no lactótrofo.

Recomendação:

Pacientes que apresentam galactorréia¹¹(B), principalmente em mulheres, devem ser investigados para a possibilidade de hipotireoidismo primário¹²(B). Se confirmado a correlação, não há necessidade de tratamento específico da galactorréia, somente do hipotireoidismo.

3. COMO PREDIZER SE O HIPOTIREOIDISMO SUBCLÍNICO IRÁ PROGREDIR PARA O HIPOTIREOIDISMO?

A taxa de progressão anual hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo em mulheres com níveis séricos elevados do TSH ($\geq 6,0$ mU/L) e anticorpos antitireoidianos positivos foi de 4,3%; com níveis séricos elevados do TSH e anticorpos antitireoidianos negativos foi de 2,6%, e com somente anticorpos antitireoidianos positivos, foi de 2,1%. Ao final do seguimento de 20 anos,

55% das mulheres com concentrações séricas elevadas do TSH e anticorpos tireoidianos positivos na avaliação basal progrediram ao hipotireoidismo, contra apenas 33% e 27% daquelas com aumento isolado do TSH ou dos anticorpos tireoidianos, respectivamente⁵(B). História familiar positiva de doença tireoidiana, presença de bócio e paridade não foram associados ao risco de progressão para hipotireoidismo¹⁵(B). Em homens, o número reduzido de casos além de intervalo de confiança largo limitou o poder estatístico das evidências de associação⁵(B).

Mulheres com hipotireoidismo subclínico foram seguidas por período médio de 9,2 anos. Ao final do seguimento, 28% progrediram para o hipotireoidismo, 68% mantiveram-se em hipotireoidismo subclínico e 4% regrediram ao eutireoidismo. O valor inicial do TSH constituiu-se no principal fator de risco para predição de progressão ao hipotireoidismo, seguido por anticorpos antimicrosossomais positivos e pela reserva tireoidiana diminuída¹⁵(B).

Ao estudar mulheres com mais de 55 anos e hipotireoidismo subclínico persistente, a taxa de incidência de hipotireoidismo foi de 9,9 casos por 100 pacientes-ano para toda amostra. Pacientes com níveis séricos iniciais de TSH entre 5,0 e 9,9 mIU/L tiveram menores taxas de progressão (1,8%). Por outro lado, pacientes com níveis séricos iniciais do TSH acima de 10 mIU/L apresentaram taxas mais elevadas de progressão (19,7%) com 73,5 casos por 100 pacientes-ano. Análise de regressão logística multivariada de Cox mostrou que o único fator independente associado com a progressão ao hipotireoidismo foi a concentração sérica inicial do TSH¹⁶(B).

Aspectos ultrassonográficos também foram associados ao risco de progressão para o hipotireoidismo. A presença de aspectos ultrassonográficos compatíveis com tireoidite crônica aumentou o risco de evolução do hipotireoidismo subclínico para o hipotireoidismo entre pacientes com níveis séricos do TSH entre 5 e 10 mIU/L durante três anos de seguimento¹⁷(B).

Em crianças e adolescentes a normalização ou manutenção dos níveis basais do TSH foram observadas na maioria dos pacientes e a progressão ao hipotireoidismo parece ocorrer menos frequentemente¹⁸(B).

Idade, sexo feminino, presença de anticorpos antitireoidianos positivos e concentração sérica do TSH na avaliação inicial são fatores preditivos independentes de progressão do hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo⁵(B).

Recomendação:

A taxa de risco de progressão do hipotireoidismo subclínico ao hipotireoidismo aumenta com a idade, sexo feminino, e na presença de anticorpos antitireoidianos positivos⁵(B). O único fator independente que se associa à progressão para hipotireoidismo foi a concentração sérica inicial do TSH, com maiores taxas quando o TSH inicial for acima de 10 mIU/L¹⁶(B).

4. O TSH É O EXAME INDICADO PARA O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO?

O TSH é o exame de escolha utilizado no rastreamento para disfunção tireoidiana. É possível detectar alterações mínimas ou subclínicas de deficiência de hormônios tireoidianos com a dosagem sérica do TSH¹⁹(B). Apresenta sensibilidade de 62% (IC 95% de 60-63), especificidade de 97% (IC 95% de 97-98), valor preditivo positivo de 81% (IC 95% 80-83) e valor preditivo negativo de 93% (IC 95% de 93-94). Razão de verossimilhança positiva de 23,68 (IC 95% de 21,76 -25,77), razão de verossimilhança negativa de 0,39 (IC 95% de 0,38 – 0,41). Com a prevalência pré teste de 15%, chega-se a probabilidade pós teste positivo de 81%. Assim, por ser maior que 75%, não necessitamos de outro exame e pode confirmar a disfunção tireoidiana¹⁹(B).

Os novos métodos para dosar TSH são baseados em ensaios imunométricos não isotópicos (IMA) com sensibilidade funcional de 0.02 mIU/L ou menos. Os ensaios com IMA utilizam anticorpos monoclonais que eliminam reação cruzada com outras glicoproteínas²⁰(B). Estes métodos, entretanto, podem detectar epítomos de isoformas anormais de TSH secretadas por alguns indivíduos eutireoidianos ou pacientes com alguma disfunção hipofisária ou hipotalâmica²¹(B).

Independente da sensibilidade do ensaio de TSH, não se deve centrar a estratégia diagnóstica apenas na dosagem de TSH, porque neste caso, o eixo hipotálamo-hipófise-tireóide teria que estar sempre intacto e normal²²(D).

A relação log/linear entre TSH e T4 livre (T4L) comprova que o TSH é o melhor exame para detectar hipofunção tireoidiana²⁰(B).

A dosagem do TSH e do T4L é importante para afastar alterações hipofisárias não dependentes de disfunção tireoidiana como o uso de dopamina, corticóides e doenças hipofisárias ou hipotalâmicas²³⁻²⁵(B).

Deve-se confirmar elevação do TSH com um segundo exame, principalmente se não houver alteração do T4L, pela incidência variável de reversão do TSH elevado para TSH normal, como ocorre espontaneamente em doença sistêmica prévia, tireoidite subaguda e uso de alguns medicamentos como glicocorticóides, somatostatina, dopamina entre outros^{24, 25}(B).

Recomendação:

os métodos de análise permitem uma utilização conveniente e econômica do TSH e do T4L²⁰(B) para o diagnóstico de hipotireoidismo. Já para o rastreamento de hipotireoidismo o TSH é suficiente¹⁹(B).

5. QUAL O MELHOR MÉTODO PARA DOSAR O TSH E QUAL O PONTO DE CORTE PARA DEFINIR O INDIVÍDUO NORMAL?

O método utilizado atualmente para dosar TSH é o imunométrico não isotópico (IMA) e deve ter sensibilidade funcional de pelo menos 0,02 mIU/L, esta sensibilidade deve ser estabelecida de forma independente pelos laboratórios²⁶(B).

O limites inferiores normais do TSH estão entre 0,2 e 0,4 mIU/L, estudos atuais sugerem que valor de TSH entre 0,1 e 0,4 mIU/L podem representar excesso de hormônio tireoidiano²⁷(B) e nos idosos pode estar associado a risco aumentado de fibrilação atrial e mortalidade cardiovascular²⁸(A).

Nas últimas duas décadas o limite superior do TSH diminuiu de 10 para 4- 4.5 mIU/L, sendo este o limite superior atual, refletindo uma melhora na sensibilidade e especificidade do método, como especificado na questão acima²⁹(B). Para a população sã, o valor médio do TSH é de 1.50 mIU/litros (IC 95%, 1,46-1,54), sendo mais elevado nas mulheres do que em homens, onde o TSH médio é de 1,57 mIU/litros (IC 95%,1,52-1,62)²⁹(B).

Utilizando a regressão logística, a prevalência dos valores de TSH <4.5 mIU / litro foi associada com a presença de autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) (OR de 8,4, 5,8-12,1) (P < 0,0001) e menos associada à anticorpo antitireoglobulina positivo (OR de 1,8, 1,3-2,7) (P < 0,01). A prevalência de hipotireoidismo clínico foi fortemente associada com ATPO positivo (OR de 39,7, 11,6-136,1) (P < 0,0001), mas não foi associada com anticorpo antitireoglobulina (P < 0,3)²⁹(B).

Quando indivíduos com anticorpos antitireoidianos positivos ou história familiar de doença autoimune são excluídos da amostra, 95% da população normal apresenta TSH entre 0,4 e 2,5 mIU/L, sugerindo que no futuro TSH igual à 2,5 mIU/L poderá ser o limite superior normal^{30,31}(D).

Recomendação:

Fazer a dosagem de TSH pelo método de ensaio imunométrico não isotópico (IMA). O valor da normalidade hoje está na faixa de 0,2 – 4,5 mIU/L²⁶(B).

6. TODO PACIENTE COM SUSPEITA DE HIPOTIREOIDISMO NECESSITA FAZER DOSAGEM DE AUTOANTICORPOS? QUAL SOLICITAR E QUAL A SUA IMPORTÂNCIA?

São conhecidos três tipos de antígenos tireoideanos: antígeno da tireoglobulina, antígeno microssomal da tireóide e o receptor do TSH. As doenças autoimunes respondem produzindo anticorpos contra estes antígenos. Anticorpos antitireoglobulina não devem ser solicitados quando da suspeita de hipotireoidismo, e anticorpos antireceptores de TSH ainda não são utilizados na prática clínica.

Portanto, o anticorpo antimicrossomal, chamado de autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) é o autoanticorpo que deve ser solicitado em toda suspeita de doença autoimune (DAT)³²(B).

O aTPO está alterado em todas as situações de citotoxicidade celular. É encontrado claramente elevado (ATPO >500 U/ml) em 59% dos casos de tireoidites de qualquer tipo³³(B).

Nos casos de Tireoidite de Hashimoto temos aTPO alterado em 88% dos casos; considerando-se o ponto de corte de 200 U/ml, encontra-se sensibilidade de 96% e especificidade de 100%³³(B).

Autoanticorpo antiperoxidase (aTPO) é um marcador importante para diagnóstico de doenças autoimunes e se não utilizado, um número apreciável de pacientes permanecerão sem o diagnóstico correto³⁴(B).

Paciente portador de hipotireoidismo por Tireoidite de Hashimoto, após 50 meses em tratamento com levotiroxina, tem declínio do nível do aTPO, apesar de somente a minoria negativá-lo totalmente³⁵(B). Por isto, não é recomendada monitorização seriada de seu nível. O tratamento é direcionado para a consequência (disfunção tireoidiana) e não para a causa (autoimunidade).

Os autoanticorpos devem ser solicitados quando TSH > 4 mIU/L, após confirmação com uma segunda dosagem, para estabelecer a presença de doença autoimune como causa do hipotireoidismo clínico ou subclínico³⁵(B).

O ATPO é um fator de risco para disfunção tireoidiana futura, que pode ocorrer na tireoidite pós-parto³⁶(B) e com o uso de medicamentos como amiodarona³⁷(D), interferon- α ³⁸(B) e lítio³⁹(B).

Como há aumento de prevalência de doença autoimune (DAT) em pacientes que possuem outras doenças como vitiligo, artrite reumatóide e anemia perniciosa, nestes casos há necessidade de dosagem de ATPO, independente do nível de TSH⁴⁰(A).

Pacientes com Síndrome de Down tem prevalência aumentada de DAT, desta forma é importante fazer o rastreamento anual com TSH e ATPO nestes casos⁴¹(B).

No caso de hipotireoidismo subclínico com ATPO positivo a taxa de evolução para hipotireoidismo clínico é em torno de 5%/ano, confirmando o caráter autoimune e progressivo da disfunção tireoidiana⁴²(B).

Recomendação:

O autoanticorpo antiperoxidase (ATPO) deve ser solicitado após segunda dosagem de TSH > 4 mIU/L e a sua presença estabelece diagnóstico de doença autoimune como causa do hipotireoidismo primário³⁵(B). Nos casos de hipotireoidismo subclínico, a presença de ATPO aumenta a taxa de evolução para hipotireoidismo clínico⁴²(B).

O ATPO deve ser solicitado para os pacientes com Síndrome de Down⁴¹(B), e nos pacientes com doenças autoimunes não tireoidianas, independentes do nível de TSH⁴⁰(B).

7. A ULTRASSONOGRAFIA DEVE FAZER PARTE DOS EXAMES DIAGNÓSTICOS DE HIPOTIREIODISMO ?

A ultrassonografia, tanto a convencional (US) quanto a ultrassonografia com Doppler (US/Doppler) tem sido desenvolvida como método simples, não-invasivo, reprodutível e com alta sensibilidade para o diagnóstico das doenças da tireóide⁴³(B).

Tireoidites autoimunes podem recuperar-se espontaneamente, sem complicações. Entretanto, em alguns casos, evoluem para hipotireoidismo seis meses após a fase aguda. O acompanhamento

com US e/ou US/Doppler é útil na detecção destes pacientes com maior risco de desenvolver hipotireoidismo após as tireoidites⁴⁴(B).

Se o aumento do volume da tireóide na fase aguda tiver mais que 5 cm de diminuição no seguimento, temos possibilidade de desenvolvimento de hipotireoidismo, com $p < 0,05$ ⁴⁴(B).

Outra característica avaliada pelo US e/ou US Doppler no paciente portador de hipotireoidismo é a ecogenicidade. A presença de hipoecogenicidade teve valor preditivo positivo de 94% para hipotireoidismo clínico e 96% para qualquer tipo de hipotireoidismo. A presença de ecogenicidade normal teve valor preditivo negativo para hipotireoidismo de 91%⁴⁵(B).

A sensibilidade (proporção de pacientes que tem hipotireoidismo e apresentam padrão anormal à ultrassonografia) depende da mudança da ecogenicidade.

Ecogenicidade grau 1 (normal): ecogenicidade da tireóide semelhante à glândula submandibular e hipercóica em relação aos músculos do pescoço. Tem especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 78% e valor preditivo negativo de 91%.

Ecogenicidade grau 2: tireóide hipoecóica em relação à glândula submandibular e hipercóica em relação aos músculos do pescoço. Tem sensibilidade de 84%, especificidade de 82%, valor preditivo positivo de 87% e valor preditivo negativo de 78%.

Ecogenicidade grau 3: hipoecóica em relação aos músculos do pescoço. Tem sensibilidade de 56%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 95% e valor preditivo negativo de 61%⁴⁵(B).

Pacientes portadores de hipotireoidismo também necessitam fazer US e/ou US Doppler para avaliação de associação com doença nodular da tireóide. A associação de Hashimoto e câncer diferenciado da tireóide é de 23,8%, contra somente 6,7% de doença nodular benigna ($p = 0,0001$). Portanto, o seguimento ultrassonográfico de portadores de hipotireoidismo após tireoidite de Hashimoto permite diagnóstico precoce de câncer de tireóide⁴⁶(B).

Recomendação:

Recomenda-se o acompanhamento com US e/ou US/Doppler, pois este exame é útil na detecção de pacientes com maior risco de desenvolver hipotireoidismo após as tireoidites⁴⁴(B).

Recomenda-se para paciente portador de hipotireoidismo o acompanhamento com US e/ou US/Doppler pela associação deste com doença nodular da tireóide e câncer diferenciado da tireóide⁴⁶(B).

8. COMO FAZER O DIAGNÓSTICO DE HIPOTIREOIDISMO CENTRAL?

Apesar do hipotireoidismo central (HC) ter uma prevalência baixa, 1:150.000, na presença de sintomas sugestivos de hipotireoidismo mesmo com níveis séricos de TSH não elevados, devemos dosar T4L para diagnóstico de provável de HC. Pacientes com hipotireoidismo central apresentam clínica de hipotireoidismo e exames laboratoriais apresentando níveis séricos baixos de T4L sem elevação dos níveis séricos de TSH ou com elevação inapropriadamente baixa do TSH. Nesta situação o TSH tem atividade biológica diminuída, não tem ritmo circadiano, mas mantém a sua imunotividade⁴⁷(C).

O T4L é o melhor indicador de hipotireoidismo central, geralmente encontra-se reduzido, entretanto em até um terço dos casos pode estar normal⁴⁸(B).

Em pacientes com doença hipotalâmica ou hipofisária, o controle da reposição de T4 deve ser feito unicamente pela medida dos hormônios livres, não existindo papel para o TSH sérico⁴⁹(D).

Pacientes com HC apresentam, com frequência, deficiência de outras trofinas hipofisárias (panhipopituitarismo), portanto os outros hormônios hipofisários devem ser avaliados²¹(B).

Recomendação:

Para fazer diagnóstico de hipotireoidismo central deve-se dosar o T4L, na presença de um achado de TSH sem elevação, em paciente com quadro clínico suspeito de hipotireoidismo⁴⁸(B).

Paciente deve ser tratado com reposição de hormônio da tireóide e seguido somente com dosagens de T4L, sem necessidade de solicitar o TSH no acompanhamento⁴⁹(D).

9. EM PACIENTES DEPRIMIDOS É MANDATÓRIO SOLICITAR TSH?

Desde há muito se reconhece que as duas condições possuem sobreposição de sinais e sintomas⁵⁰(D), mas a relação entre depressão e hipotireoidismo não está clara e os dados da literatura são controversos.

Existem relatos de maior prevalência de hipotireoidismo clínico e subclínico em quadros depressivos, com elevação nos níveis de TSH e queda de T4 livre em pacientes depressivos, particularmente nas depressões mais graves⁵¹⁻⁵⁶(B), assim como de maior prevalência de anticorpos ATPO positivos em depressivos^{51,52}(B). Alguns autores acreditam em uma associação dos quadros depressivos com anormalidades do eixo hipotálamo-hipófise, tendo encontrado respostas anormalmente elevadas do TSH ao estímulo com TRH em pacientes com hipotireoidismo e depressão^{57,58}(B), enquanto outros relacionam as alterações de TSH em indivíduos com quadros depressivos leves a alterações dos sistemas de estresse⁵⁸(B).

Trabalhos psiquiátricos que relacionam hipotireoidismo com depressão grave sugerem que o tratamento do hipotireoidismo poderia melhorar a resposta terapêutica aos antidepressivos^{59,60}(B). No entanto, grande número de pesquisadores não encontra anormalidades de função tireoidiana nos pacientes depressivos, sugerindo que exista um fator de confusão importante, produzido pela hospitalização de casos de depressão mais graves⁵⁹(B). Por outro lado, o hipotireoidismo aumenta o risco para depressão em idosos, condição denominada por alguns de pseudodemência^{61,62}(B). A depressão foi observada mais freqüentemente entre idosos com hipoSC ($p < 0.001$), aumentando o risco para depressão em quatro vezes (OR = 4.886; intervalo de confiança de 95% = 2.768-8.627). Como o hipotireoidismo subclínico aumenta o risco de depressão, enfatizamos a importância de testes da tireóide nas pessoas idosas⁶²(B).

Assim, embora não seja mandatória, a solicitação de TSH em pacientes depressivos é interessante, particularmente nos idosos e nos indivíduos em tratamento com drogas antidepressivas.

Recomendação:

Ainda há controvérsias na literatura sobre a correlação entre hipotireoidismo⁵⁴(B) e depressão⁶⁰(B). Porém, como existe sobreposição de sinais e sintomas entre hipotireoidismo e depressão⁵⁰(D), além do hipotireoidismo aumentar o risco de depressão em idosos⁶²(B), a solicitação de TSH não é mandatória, mas é interessante, principalmente para os pacientes que fazem uso de antidepressivos.

10. HÁ ASSOCIAÇÃO DO USO DE LÍLIO COM HIPOTIREOIDISMO?

Estudos mostram que tanto hipotireoidismo clínico quanto subclínico ocorrem em aproximadamente 25% dos pacientes em uso de lítio^{63,64}(D). Estima-se que o hipotireoidismo clínico possa ocorrer em até 19% dos pacientes usando o medicamento, e hipotireoidismo subclínico em cerca de 23%⁶⁴(D), sendo a incidência de hipotireoidismo mais precoce em indivíduos que possuem familiares com doenças tireoidianas⁶⁵(C) e em indivíduos que possuem anticorpos anti-tireoidianos⁶⁶(C).

Bócio visível e palpável ou detectável pela ultrasonografia também pode aparecer em usuários de lítio sendo descrito em até 51% dos casos⁶⁷(B).

O maior fator de risco de desenvolvimento de hipotireoidismo clínico parece ser o sexo feminino³⁹(B).

O mecanismo de ação do lítio envolve o eixo hipotálamo-hipófise levando a elevação da resposta do TSH ao estímulo com TRH em mais de 50% dos pacientes³⁹(B). Também se sugeriu que o lítio possa desencadear uma resposta autoimune em pacientes geneticamente predispostos, ou causar

uma tireoidite silenciosa já que, embora menos freqüente, também existem várias descrições de quadros de tireotoxicose associados ao uso da droga⁶⁸(D).

Recomendação:

O uso de lítio facilita o aparecimento de hipotireoidismo, principalmente em mulheres⁶⁸(D), pacientes onde há história familiar de doenças de tireóide⁶⁵(C) e em indivíduos que possuam anticorpos antitireoidianos⁶⁶(C). Há necessidade de controle destes pacientes, pois diagnosticando hipotireoidismo, ele necessita ser tratado.

11. QUANDO A SÍNDROME DO EUTIREOIDISMO DOENTE OCORRE E QUANDO DEVE SER PESQUISADA?

A Síndrome do eutireoidismo doente (SDE) ocorre em pacientes com doença de etiologia não tireoidiana com quadro sistêmico grave, pacientes cirúrgicos e no jejum⁶⁹(B)⁷⁰(D). A SDE caracteriza-se pelas alterações nos testes funcionais tireoidiano, que revertem com a melhora clínica do paciente⁷¹(B).

Na SDE os exames laboratoriais podem ser identificados como Síndrome do T3 baixo, Síndrome do T3 e T4 baixos ou ainda Síndrome do T4 alto⁷²(B).

Observa-se com frequência nos doentes internados a Síndrome do T3 baixo; nos pacientes em cuidados intensivos ou terminais a Síndrome do T3 e T4 baixos⁷³(B). A SDE com níveis elevados de T4, associa-se a níveis baixo de globulina transportadora de hormônio tireoidianos (TBG) e T3 reverso (rT3) elevado e é observado em pacientes com doenças hepáticas graves (hepatite crônica, cirrose) e em porfiria⁷⁴(D), além de casos de desnutrição protéico-calórica⁷⁵(C).

Os exames laboratoriais com níveis alterados de T3 e/ou T4, e sem alteração de TSH, caracterizam um quadro de SDE e afasta uma doença tireoidiana. Nos pacientes em estado muito grave, baixos níveis séricos de T3, T4 e aumento de rT3 podem ter valor prognóstico, indicando uma pior evolução clínica^{76,77}(A).

Recomendação:

Investigar a Síndrome do Eutireoidismo Doente (SDE) diante de pacientes com quadros clínico grave, em pós-operatórios e nos quadros de jejum prolongado⁷⁰(B). Encontram-se alterações dos níveis de T3 e/ou T4, com TSH normal. Esta síndrome tem valor prognóstico para piora da evolução clínica⁷⁷(A).

REFERÊNCIAS

1. Muller AF, Berghout A, Wiersinga WM, Kooy A, Smits JW, Hermus AR; working group Thyroid Function Disorders of the Netherlands Association of Internal Medicine. Thyroid function disorders – Guidelines of the Netherlands Association of Internal Medicine. *Neth J Med* 2008;66:134-42.
2. Nys P, Cordray JP. Etiologic discussion and clinical relevance of thyroid ultrasonography in subclinical hypothyroidism. A retrospective study in 1845 patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2009;70:59-63.
3. Pimentel L, Hansen KW. Thyroid disease in the emergency department: a clinical and laboratory review. *J Emerg Med* 2005;28:201-9.
4. Falaschi P, Martocchio A, Proietti A, D'Urso R, Gargano S, Culosso F, et al. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in subjects with subclinical thyroid diseases: the impact of the negative feedback mechanism. *Neuro Endocrinol Lett* 2004;25:292-6.
5. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55-68.
6. Zulewski H, Muller 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;82:771-6.
7. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991;34:77-83.
8. Eggertsen R, Petersen K, Lundberg PA, Nystrom E, Lindstedt G. Screening for thyroid disease in a primary care unit with a thyroid stimulating hormone assay with a low detection limit. *BMJ* 1988;297:1586-92.
9. Edwards CR, Forsyth IA, Besser GM. Amenorrhoea, galactorrhoea, and primary hypothyroidism with high circulating levels of prolactin. *Br Med J* 1971;3:462-4.
10. Tanis BC, Westendorp GJ, Smelt HM. Effect of thyroid substitution on hypercholesterolaemia in patients with subclinical hypothyroidism: a reanalysis of intervention studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;44:643-9.
11. Staub JJ, Althaus BU, Engler H, Ryff AS, Trabucco P, Marquardt K, et al. Spectrum of subclinical and overt hypothyroidism: effect on thyrotropin, prolactin, and thyroid reserve, and metabolic impact on peripheral target tissues. *Am J Med* 1992;92:631-42.
12. Dare GL, de Castro M, Maciel LM. Hypothalamic-pituitary axis and peripheral tissue responses to TRH stimulation and liothyronine suppression tests in normal subjects evaluated by current methods. *Thyroid* 2008;18:401-9.
13. Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis J. Robustness of the male lactotropic axis to the hyperprolactinemic stimulus of primary thyroidal failure. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:559-64.

14. Carlson HE, Jacobs LS, Daughaday WH. Growth hormone, thyrotropin, and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone following diethylstilbestrol pretreatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;37:488-90.
15. Huber G, Staub JJ, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221-26.
16. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890-97.
17. Rosário PW, Bessa B, Valadão MM, Purisch S. Natural history of mild subclinical hypothyroidism: prognostic value of ultrasound. *Thyroid* 2009;9:9-12.
18. Wasniewska M, Salerno M, Cassio A, Corrias A, Aversa T, Zirilli G, et al. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2009;160:417-21.
19. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med* 2000;160:19-27.
20. Spencer CA, LoPresti JS, Patel A, Guttler RB, Eigen A, Shen D, et al. Applications of a new chemiluminometric thyrotroin assay to subnormal measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:453-60
21. Persani L, Ferretti E, Borgato S, Faglia G, Beck-Peccoz P. Circulating thyrotropin bioactivity in sporadic central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3631-5.
22. Wardle CA, Fraser WD, Squire CR. Pitfalls in the use of thyrotropin concentration as a first-line thyroid-function test. *Lancet* 2001;357:1013-4.
23. Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid hormone economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:387-93.
24. Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3700-4.
25. Brabant A, Brabant G, Schuermeyer T, Ranft U, Schmidt FW, Hesch RD, et al. The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin. *Acta Endocrinol* 1989;121:95-100.
26. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996;42:140-5.
27. Sawin CT, Geller A, Kaplan MM, Bacharach P, Wilson PW, Hershman JM. Low serum thyrotropin (thyroid stimulation hormone) in older persons without hyperthyroidism. *Arch Intern Med* 1991;151:165-8.
28. Parle JV, Maisonneuve P, Sheppard MC, Boyle P, Franklyn JA. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: a 10-year study. *Lancet* 2001;358:861-5.

29. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, 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.
30. Wartofsky L, Dickey RA. The Evidence for a Narrower Thyrotropin Reference Range is Compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-8.
31. Sinclair D. Analytical aspects of thyroid antibodies estimation. *Autoimmunity* 2008;41:46-54.
32. Engler H, Riesen WF, Keller B. Anti-thyroid peroxidase (anti-TPO) antibodies in thyroid diseases, non-thyroidal illness and controls. Clinical validity of a new commercial method for detection of anti-TPO (thyroid microsomal) autoantibodies. *Clin Chim Acta* 1994;225:123-36.
33. Hasanat MA, Rumi MA, Alam MN, Hasan KN, Salimullah M, Salam MA, et al. Status of antithyroid antibodies in Bangladesh. *Posgrad Med J* 2000;76:345-9.
34. Schmidt M, Voell M, Rahlff I, Dietlein M, Kobe C, Faust M, Schicha H. Long-term follow-up of antithyroid peroxidase antibodies in patients with chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) treated with levothyroxine. *Thyroid* 2008;18:755-60.
35. Mariotti S, Caturegli P, Piccolo P, Barbesino G, Pinchera A. Antithyroid peroxidase autoantibodies in thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:661-9.
36. Premawardhana LD, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, Lazarus JH. Postpartum thyroiditis and long-term thyroid status: prognostic influence of thyroid peroxidase antibodies and ultrasound echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:71-75.
37. Harjai KJ, Licata AA. Effects of amiodarone on thyroid function. *Ann Intern Med* 1997;126:63-73.
38. Bell TM, Bansal AS, Shorthouse C, Sandford N, Powell EE. Low titre autoantibodies predict autoimmune disease during interferon alpha treatment of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:419-22.
39. Johnston AM, Eagles JM. Lithium-associated clinical hypothyroidism. Prevalence and risk factors. *Br J Psychiatry* 1999;175:336-9.
40. Estienne V, Duthoit C, Costanzo VD, Lejeune PJ, Rotondi M, Kornfeld S, et al. Multicenter study on TGPO autoantibodies prevalence in various thyroid and non-thyroid diseases: relationships with thyroglobulin and thyroperoxidase autoantibody parameters. *Eur J Endocrinol* 1999;141:563-9.
41. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-5.
42. Kabadi UM. Subclinical hypothyroidism: natural course of the syndrome during a prolonged follow-up study. *Arch Intern Med* 1993;153:957-61.
43. Nordmeyer JP, Shafah TA, Heckmann C. Thyroid ultrasonography in autoimmune thyroiditis. A prospective study on 123 patients. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1990;122:391-5.

44. Cordray JP, Nys P, Merceron RE, Augusti A. Frequency of hypothyroidism after De Quervain thyroiditis and contribution of ultrasonographic thyroid volume measurement. *Ann Med Interne* 2001;152:84-8.
45. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H. Thyroid ultrasound versus antithyroid peroxidase antibody determination: a cohort study of four hundred fifty-one subjects. *Thyroid* 2002;12:725-31.
46. Pisanu A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases: indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003;55:365-72.
47. Faglia G, Bitensky L, Pinchera A, Ferrari C, Paracchi A, Beck-Peccoz P, et al Thyrotropin secretion in patients with central hypothyroidism: Evidence for reduced biologic activity of immunoreactive thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 1979;48:989-98.
48. Alexopoulou O, Beguin CL, De Nayer P, Maiter D. Clinical and hormonal characteristics of central hypothyroidism at diagnosis and during follow-up in adults patients. *Eur J Endocrinol* 2004;150:1-8.
49. Topliss DJ, Eastman CD. Diagnosis and management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Med J Aust* 2004;180:186-93.
50. Asher R. Myxoedematous madness. *Br Med J* 1949;9:555-62.
51. Nemeroff C, Simon J, Haggerty J Jr, Evans D. Antithyroid antibodies in depressed patients. *Am J Psychiatry* 1985;142:840-3.
52. Haggerty J Jr, Simon J, Evans D, Nemeroff C. Relationship of serum TSH. concentration and antithyroid antibodies to diagnosis and DST response in psychiatric inpatients. *Am J Psychiatry* 1987;144:1491-3.
53. Oomen HA, Schipperijn AJ, Drexhage HA. The prevalence of affective disorder and in particular of a rapid cycling of bipolar disorder in patients with abnormal thyroid function tests. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:215-23.
54. Brouwer JP, Appelhof BC, Hoogendijk WJ, Huyser J, Endert E, Zuketto C, et al. Thyroid and adrenal axis in major depression: a controlled study in outpatients. *Eur J Endocrinol* 2005;152:185-91.
55. Haggerty JJ Jr, Stern R, Mason G, Beckwith J, Morey CE, Prange AJ Jr. Subclinical hypothyroidism: a modifiable risk factor for depression? *Am J Psychiatry* 1993;150:508-10.
56. Maes M, Meltzer HY, Cosyns P, Suy E, Schotte C. An evaluation of basal hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in depression: results of a large-scaled and controlled study. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:607-20.
57. Kraus RP, Phoenix E, Edmonds MW, Nicholson IR, Chandarana PC, Tokmakejian S. Exaggerated TSH responses to TRH in depressed patients with "normal" baseline TSH. *J Clin Psychiatry* 1997;58:266-70.
58. Hermann D, Hewer W, Lederbogen F. Testing the association between thyroid dysfunction and psychiatric diagnostic group in an iodine-deficient area. *J Clin Psychiatry* 1997;58:266-70.

59. Iosifescu DV, Bolo NR, Nierenberg AA, Jensen JE, Fava M, Renshaw PF. Brain bioenergetics and response to triiodothyronine augmentation in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2008;63:1127-34.
60. Engum A, Bjoro T, Mykletun A, Dahl A. An association between depression anxiety and thyroid function – a clinical fact or an artefact? *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2002;106:27-34.
61. Chueire VB, Silva ETB, Perotta E, Romaldini JH, Ward LS. High serum TSH levels are associated with depression in the elderly. *Arch Geron Ger* 2003;36:281-8.
62. Chueire VB, Romaldini JH, Ward LS. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 2007;44:21-8.
63. Lazarus JH, Kirov G, Harris BB. Effect of lithium on the thyroid and endocrine glands. In: Bauer M, Grof P, Müller-Oerlinghausen B, editors. *Lithium in neuropsychiatry: the comprehensive guide*. Abingdon: Informa; 2006. p. 259-70.
64. Kleiner J, Altshuler L, Hendrick V, Hershman JM. Lithium-induced subclinical hypothyroidism: review of the literature and guidelines for treatment. *J Clin Psychiatry* 1999;60:249-55.
65. Kusalic M, Engelsmann F. Effect of lithium maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:227-33.
66. Bocchetta A, Bernardi F, Pedditzi M, Loviselli A, Velluzzi F, Martino E, et al. Thyroid abnormalities during lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:193-8.
67. Bauer M, Blumentritt H, Finke R, Schlattmann P, Adli M, Baethge C, Bschor T, et al. Using ultrasonography to determine thyroid size and prevalence of goiter in lithium-treated patients with affective disorders. *J Affect Disord* 2007;104:45-51.
68. Lazarus JH. The effects of lithium therapy on thyroid and thyrotropin-releasing hormone. *Thyroid* 1998;8:909-13.
69. Fontana L, Klein S, Holloszy JO, Premachandra BN. Effect of long-term calorie restriction with adequate protein and micronutrients on thyroid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3232-5.
70. Chopra IJ. Clinical review 86: Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:329-34.
71. Hamblin PS, Dyer SA, Mohr VS, Le Grand BA, Lim CF, Tuxen DV, et al. Relationship between thyrotropin and thyroxine changes during recovery from severe hypothyroxinemia of critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:717-22.
72. Ray DC, Macduff A, Drummond GB, Wilkinson E, Adams B, Beckett GJ. Endocrine measurements in survivors and non-survivors from critical illness. *Intensive Care Med* 2002;28:1301-8.
73. Plikat K, Langgartner J, Buettner R, Bollheimer LC, Woenckhaus U, Scholmerich J, et al. Frequency and outcome of patients with nonthyroidal illness syndrome in a medical intensive care unit. *Metabolism* 2007;56:239-44.

74. Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T3 and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome. *J Biol Chem* 2000;275:38296-301.
75. Hama S, Kitaoka T, Shigenobu M, Watanabe A, Imura I, Seno H, et al. Malnutrition and nonthyroidal illness syndrome after stroke. *Metabolism* 2005;54:699-704.
76. Bennett-Guerrero E, Jimenez JL, White WD, D'Amico EB, Baldwin BI, Schwinn DA. Cardiovascular effects of intravenous triiodothyronine in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. A randomized, double-blind, placebo- controlled trial. Duke T3 study group. *JAMA* 1996;275:687-92.
77. Mullis-Jansson SL, Argenziano M, Corwin S, Homma S, Weinberg AD, Williams M, et al. A randomized double-blind study of the effect of triiodothyronine on cardiac function and morbidity after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1128-34.