



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO
DO GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

JOANA DE MELO ROSA

HIPERTIROIDISMO SUBCLÍNICO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROF. DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO
DR. FRANCISCO CARRILHO**

MARÇO DE 2013

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2012/2013

Hipertiroidismo Subclínico

Joana de Melo Rosa

Correio eletrónico: joanadmrosa@gmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde -

Azinhaga de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra – Portugal

Resumo

Introdução: O hipertiroidismo subclínico é uma entidade definida por concentrações séricas diminuídas e persistentes da hormona estimulante da tiroide e valores séricos normais das hormonas tiroideias. O termo “subclínico” está relacionado também com a presença subtil ou ausência de sintomatologia nos doentes com esta patologia.

Materiais e Métodos: Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o hipertiroidismo subclínico. Esta revisão bibliográfica teve como base a PubMed e alguns livros da área de endocrinologia, tendo a seleção dos artigos feita de acordo com a pertinência do título e resumo, ano de publicação e idioma.

Desenvolvimento: Esta entidade clínica tem tido um incremento na sua relevância, sendo imperativo a determinação dos riscos associados e do tratamento adequado para cada situação. Nesse sentido esta revisão tem como objetivo a análises dos estudos mais relevantes efetuados até ao momento e averiguar o conhecimento existente sobre esta entidade e quais os obstáculos presentes.

Conclusão: O hipertiroidismo subclínico apresenta um incremento com a idade. As associações observadas na maioria dos estudos estão relacionadas com a presença de fibrilhação auricular e diminuição da densidade mineral óssea. Todavia outros aspetos permanecem controversos, nomeadamente os relacionados com a progressão, mortalidade, risco de fratura e sistema nervoso.

O manuseamento da patologia subclínica permanece também alvo de discordância, sendo sugerido a implementação de tratamento nos doentes com idades mais avançadas, especialmente em mulheres pós menopausa, e com valores não mensuráveis da hormona hipofisária.

Palavras-chave: Hormonas tiroideias, Hipertiroidismo subclínico, TSH, fibrilhação auricular, osteoporose, iodo radiativo.

Abstract

Introduction: Subclinical hyperthyroidism is an entity defined by persistent and reduced serum concentrations of thyroid stimulating hormone and normal levels of thyroid hormones. The term “subclinical” is also related to the subtle presence or absence of symptoms in patients with this pathology.

Materials and Methods: To prepare this work we conducted a literature review on the subclinical hyperthyroidism. This literature review was based on PubMed and some books in the area of endocrinology, with a selection of articles made according to the relevance of the title and summary, publication year and language.

Development: This clinical entity has suffered an increase in its importance, it is imperative to determine the risks and appropriate treatment for each situation. In that sense, this review aims to analysis the most relevant studies carried out so far and ascertain existing knowledge of this entity and discover what obstacles observed.

Conclusion: Subclinical hyperthyroidism shows an increase with age. The associations observed in most studies are related to the presence of atrial fibrillation and reduction of bone mineral density. However other aspects remain controversial, particularly those related to progression, mortality, fracture risk and nervous system.

The management of subclinical pathology also remains the subject of disagreement, and the implementation of treatment suggested for patients with advanced age, especially in postmenopausal women, and with no measurable amounts of pituitary hormone.

Keywords: Thyroid hormones, Subclinical hyperthyroidism, TSH, atrial fibrillation, osteoporosis, radioactive iodine.

Índice

1. Introdução	6
2. Materiais e Métodos	10
3. Fisiologia das Hormonas Tiroideias.....	11
3.1. Conceitos Gerais	11
3.2. Síntese de hormonas tiroideias	12
3.3. Transporte do iodeto	12
3.3.1. Oxidação e iodação dos resíduos de tirosina na tiroglobulina	13
3.3.2. Ligação de pares de moléculas iodotirosinas	13
3.3.3. Libertação das iodotironinas.....	14
3.3.4. Conversão de T ₄ em T ₃	14
3.4. Transporte das hormonas tiroideias	16
3.5. Organismo e hormonas tiroideias	16
3.5.1. Sistema cardíaco	17
3.5.2. Sistema simpático	17
3.5.4. Aparelho gastro-intestinal	18
3.5.5. Aparelho músculo-esquelético	18
3.6. Controlo da função tiroideia	18
4. Hipertiroidismo	19
4.1. Conceito	19
4.2. Classificação	19
4.3. Apresentação clínica	22
4.4. Diagnóstico	23
4.5. Tratamento	25
4.5.1. Tratamento do Hipertiroidismo	25
4.5.2. Tratamento Sintomático	25
5. Doença Subclínica da Tireoide	27

5.1.	Conceito	27
5.2.	Determinação dos valores de referência de TSH.....	28
5.3.	Classificação	29
5.3.1.	Hipotiroidismo subclínico	29
6.	Hipertiroidismo subclínico.....	30
6.1.	Conceito	30
6.2.	Dados epidemiológicos.....	30
6.3.	Classificação	31
6.4.	Etiologia.....	32
6.5.	Diagnóstico	35
6.6.	Importância clínica	38
6.6.1.	Sistema Cardiovascular	38
6.6.2.	Mortalidade Cardiovascular e global no Hipertiroidismo subclínico.....	43
6.6.3.	Sistema ósseo.....	45
6.6.4.	Sistema nervoso.....	50
6.6.5.	Evolução do Hipertiroidismo subclínico	52
6.7.	Tratamento (Figura 3).....	54
6.7.1.	Tratamento do HSC exógeno	57
6.7.2.	Tratamento do HSC endógeno	58
7.	Conclusão.....	61
8.	Agradecimentos.....	64
9.	Referências Bibliográficas	65

1. Introdução

A tireoide é considerada um dos maiores órgãos endócrinos, com localização imediatamente abaixo da laringe e anteriormente e lateralmente à traqueia.¹ Do ponto de vista anatômico é constituída por dois lobos, cada um com aproximadamente 4 cm de comprimento, unidos através do istmo.²

É responsável pela produção de duas hormonas, triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄), que permitem ativar a transcrição nuclear de um elevado número de genes, promovendo, como resultado final, um aumento da atividade funcional de todo o organismo. Assim, qualquer lesão neste órgão origina repercussões na maioria dos sistemas, promovendo a instabilidade do equilíbrio interno.

Com o incremento das técnicas de diagnóstico e com o aumento da esperança média de vida, as patologias da tireoide têm tido um acréscimo da sua prevalência nos últimos anos, sendo admitido, por alguns autores, como a segunda condição mais comum na área de endocrinologia, sendo o primeiro lugar ocupado pela Diabetes Mellitus.³ Assim, torna-se imperativo o estudo mais detalhado de algumas etiologias, particularmente, o hipertiroidismo subclínico (HSC).

O hipertiroidismo subclínico é uma entidade caracterizada por valores séricos diminuídos de hormona estimulante da tireoide (TSH) e concentrações séricas normais das hormonas tiroideias. Apresenta uma prevalência de, aproximadamente, 1% na população em geral, sofrendo um aumento com a idade.^{4,5} O quadro clínico é caracterizado pela ausência de sintomatologia, contudo, por vezes, pode ser possível a visualização de alguns sintomas como perda de peso, ansiedade e palpitações.³

No entanto, o hipertiroidismo clínico é considerado uma condição relativamente recente, e como tal, permanecem algumas dúvidas em relação ao seu diagnóstico, implicações clínicas, evolução e terapêutica apropriada.

Esta revisão tem assim, um papel fundamental no desenvolvimento deste tema, uma vez que irá consistir num resumo sobre os dados analisados até ao momento, permitindo uma visão global e recente desta patologia. É importante salientar que o progresso da informação existente sobre o HSC irá possibilitar um diagnóstico eficaz, e, por consequente, uma abordagem correta no momento ideal, com prevenção de futuras complicações ou progressão para hipertiroidismo.

Lista de Abreviaturas

AT – Anti tiroideus

ATP - Trifosfato de adenosina

BMN – Bócio multinodular

CDT – Carcinoma diferenciado da tiroide

CV – Cardiovascular

DA – Doença de Alzheimer

DG - Doença de Graves-Basedow

DIT - Diiodotirosina

DMO – Densidade Mineral Óssea

FA – Fibrilhação auricular

HSC – Hipertiroidismo subclínico

IR – Iodo radioativo

MIT – Monoiodotirosina

MMI – Metimazol

NIS – Canal Na-I

OMS – Organização Mundial de Saúde

PTO – Propitiluracilo

RMN – Ressonância magnética nuclear

T₃ – Triiodotironina

T₄ – Tiroxina

TAC - Tomografia axial computadorizada

TBG - Globulina de ligação da tiroxina

TBPA - Pré-albumina de ligação da tiroxina

TG – Tiroglobulina

TPO – Tireoperoxidase

TSH - Hormona estimulante da tiroide

VE – Ventriculo Esquerdo

2. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica sobre o hipertiroidismo subclínico, salientando os tópicos mais relevantes sobre o tema. Esta revisão bibliográfica teve como base a PubMed e alguns livros da área de endocrinologia, tendo a seleção dos artigos sido feita de acordo com a pertinência do título e resumo, ano de publicação e idioma. Assim, inicialmente foi realizada uma pesquisa intitulada “Hipertiroidismo Subclínico”, com a seguinte filtragem: tipo de artigo (revisão, editorial, meta-análises, guidelines, artigos de jornal), ano de publicação (últimos 10 anos), idioma (inglês, português) e espécie humana. Desta pesquisa mais particularizada resultaram 53 artigos, dos quais foram selecionados cerca de 48 pelo nome do artigo e leitura dos respectivos resumos.

Posteriormente foram realizadas outras pesquisas com o título “Hipertiroidismo”, “Doença subclínica da tiroide”. Em conjunto foram analisados 59 documentos e informação obtida de 3 livros.

3. Fisiologia das Hormonas Tiroideias

3.1. Conceitos Gerais

Torna-se imperativo abordar alguns conceitos sobre o funcionamento da tiroide numa fase precedente ao desenvolvimento do tema propriamente dito. Este órgão que, numa primeira vista, parece unicamente uma glândula constituída por dois lobos de 4 cm e 2 cm em comprimento e altura, respetivamente, é um dos pontos fulcrais para a manutenção do equilíbrio do organismo humano, sendo considerada como o maior órgão especializado na produção de hormonas endócrinas.⁶ A sua ação nos diversos componentes do corpo humano é obtida através da presença de duas hormonas, triiodotironina (T₃) e tiroxina (T₄).

Primeiramente é fundamental salientar o facto de as duas hormonas citadas anteriormente terem como componente indispensável o iodo, constituindo 65% e 58% do peso de T₄ e T₃, respetivamente.⁷ Este elemento é reduzido a iodeto e posteriormente absorvido no intestino delgado, sendo em seguida transportado no plasma até à tiroide (10-25 ml/minuto), onde irá sofrer diversas ações (concentração, oxidação e incorporação na tiroglobulina).⁷

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), é recomendado uma ingestão diária de iodo de aproximadamente 150 µg nos adultos, 200 µg nas grávidas e no período de amamentação e 50-250 µg nas crianças.⁶ A avaliação da quantidade administrada é realizada através da excreção urinária (clearance = 30-50ml/min), uma vez que a maioria do iodo é eliminada pelos rins.⁷ Contudo existem outras localizações que extraem o iodo plasmático, como por exemplo, as glândulas salivares, estômago, suor e ar expirado, sendo nestes dois últimos em quantidades mínimas.⁷ Variações na ingestão de iodo podem promover o aparecimento de hipertiroidismo, doença auto

imune e provavelmente carcinoma da tireoide (no caso de administração de elevadas quantidades); bócio e hipotiroidismo na situação inversa.⁷

3.2. Síntese de hormonas tiroideias

Cooper e Landenson defendem a divisão da síntese em 6 etapas: Transporte ativo do iodo ao longo da membrana basal para o interior da célula tiroideia; oxidação do iodo e iodação dos resíduos de tirosina na tiroglobulina (organificação); ligação de pares de moléculas iodotirosinas com tiroglobulina, originando iodotironinas T₃ e T₄ (acoplamento); pinocitose seguida de proteólise da tiroglobulina com consequente libertação das iodotironinas; desiodização das iodotironinas dentro da célula tiroideia, com conservação e reutilização do iodo libertado e conversão de T₄ em T₃ como etapa final.⁶ Contudo, para a realização deste processo é fulcral a organização das células epiteliais tiroideias em unidades funcionais, os folículos tiroideus⁷, e a ação de três componentes essenciais, NIS (canal Na-I), tiroglobulina e TPO (tireoperoxidase).⁶ A tiroglobulina é uma proteína derivada do cromossoma 8 e é considerada a que apresenta maior concentração na tireoide (200-300g/L).^{6,7} A TPO é uma glicoproteína que catalisa 2 reações: oxidação do iodeto e ligação do iodeto aos resíduos de tirosina presentes na tiroglobulina.⁶

3.3. Transporte do iodeto

Estima-se que aproximadamente 20% do iodeto presente no plasma sanguíneo atinge a tireoide.⁷ É transportado através de uma proteína de membrana designada NIS ou co-transportador sódio-iodeto, codificada pelo gene SLC5A5.² Tem como localização a região basolateral da membrana plasmática das células tiroideias e permite a deslocação do iodeto contra o gradiente eletroquímico através de energia obtida pelo transporte ativo do sódio, mais especificamente, por uma Na-K ATPase.⁷ A atividade

deste co-transportador está dependente de uma hormona hipofisária, TSH, que promove a expressão do NIS e o consequente transporte do iodeto para o interior do órgão.⁷ Foi observado que a expressão de NIS sofria um incremento na doença de Graves e nos nódulos hiperativos e um decréscimo na presença de carcinomas e adenomas.⁷

Para além disso, alguns autores defendem que o fornecimento do iodeto à glândula depende de um segundo transportador passivo, localizado na região apical da membrana plasmática.⁷ A proteína que pode estar envolvida neste processo designa-se por pendrina e é codificada pelo gene PDS, da família SLC26A4.^{2,7}

3.3.1. Oxidação e iodação dos resíduos de tirosina na tiroglobulina

A etapa subsequente consiste na oxidação e posterior ligação a resíduos de tirosol na tiroglobulina e consequente conjugação de iodotirosinas, com formação de T₃ e T₄.⁷ Esta etapa é mediada por TPO e necessita H₂O₂, o qual é formado através de enzimas dependentes de cálcio e NADPH (DOUX1 e DUOX2).² A taxa de oxidação é dependente da estimulação da glândula pela TSH.⁶

3.3.2. Ligação de pares de moléculas iodotirosinas

A próxima etapa no processo de formação depara-se com a ligação do iodo com resíduos de tirosina presentes na tiroglobulina, com o intuito de produzir moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT).⁷ Por consequente, estas iodotirosinas são precursores de T₄ e T₃, sendo a T₄ criada pela união de 2 DIT e a T₃ através de 1 MIT e 1 DIT.^{2,7} Os intervenientes responsáveis pela ocorrência do processo são peróxido de hidrogénio, TPO e tiroglobulina, tendo como localização a zona apical da barreira entre membrana plasmática e lúmen.⁷ Assim como resultado final, a tiroide produz em média 100nmol de T₄ e 5nmol de T₃, por dia.⁶

Um incremento na quantidade de iodo induz um acréscimo na taxa de DIT, MIT, T₄ e T₃, enquanto que o contrário induz o efeito oposto.⁷

3.3.3. Liberação das iodotironinas

Com o propósito das hormonas, recém-sintetizadas, serem libertadas e adquirem a capacidade de atuar no organismo é necessário a sua liberação da tiroglobulina, processo que consiste numa conjugação de inúmeros passos.⁶ Assim é necessário que o colóide, numa primeira fase, seja captado para o interior de vesículas por pinocitose, etapa que ocorre na região apical da membrana.⁶ Em seguida ocorre a fusão do material com lisossomas com o objetivo de promover a liberação de T₃ e T₄ para circulação sanguínea, ação dependente de enzimas proteolíticas.⁶

Alguns autores tentaram averiguar quais as enzimas que desempenhavam o papel pretendido e concluíram que algumas endopeptidases, nomeadamente, catepsina D, H e L poderiam ter a capacidade de proceder à clivagem da tiroglobulina.⁷ Acrescento ainda que era admitido a condução das hormonas tiroideias até à circulação através de difusão simples, porém alguns estudos refutaram a ideia, concordando que T₄ e T₃ são constituídos, na sua porção proximal e distal, por compostos lipofílicos, e como tal, a sua saída da tiroide poderia envolver um transportador.⁷

Faço alusão ao fato dos compostos MIT e DIT, os quais são formados durante a síntese das hormonas tiroideas, sofrerem desiodização através da ação de deiodinase, flavoproteína dependente de NADPH, circunscrita a mitocôndrias e microssomas.⁶ Este fenómeno permite a conservação e reutilização de uma porção de iodeto para uma futura síntese.

3.3.4. Conversão de T₄ em T₃

Uma das últimas etapas do decurso da síntese das hormonas tiroideias consiste na conversão de uma fração de T₄ em T₃ nos tecidos periféricos.⁶ Esta ação é dependente de uma enzima, a 5' desiodinase, que oscila consoante as concentrações de iodeto.

Assim no caso de se observar um decréscimo da concentração de iodeto ou em estados de hipertiroidismo, a atividade da enzima aumenta com conseqüente incremento de T_3 .⁶

A maioria da concentração sérica de T_3 (80%) é proveniente da ação enzimática sobre T_4 , nos tecidos periféricos, primordialmente no rim, fígado e aparelho músculo-esquelético.⁶ Esta ação permite a criação de uma substância biologicamente mais ativa, pois a hormona T_3 apresenta uma maior afinidade para recetores nucleares.⁶ (Figura 1)

Atualmente são identificados três tipos de enzimas envolvidas no mecanismo, sendo a mais comum a 5' desiodinase do tipo I, a qual está circunscrita ao fígado e ao rim e em menor quantidade à tiroide, sistema músculo-esquelético e cardíaco, tendo como função primordial o fornecimento de T_3 na circulação.⁶ Na tiroide, o tipo I e II são responsáveis pela conversão de 10% de T_4 em T_3 .⁷ Relativamente aos restantes tipos, o tipo II limita-se fundamentalmente ao cérebro e a hipófise e possibilita a manutenção das concentrações de T_3 no sistema nervoso central, e o último tipo situa-se nas membranas coriônicas da placenta e nas células gliais do sistema nervoso, sendo uma das suas ações principais a degradação de T_3 .⁶

A tiroide apresenta ainda a habilidade de transformação de T_4 em 3,3'5'-triodotironina (T_3 reverso ou rT_3), um metabolito inativo.⁶ Em suma, aproximadamente 80% de T_4 converte-se em T_3 (35%) e em rT_3 (45%).⁶

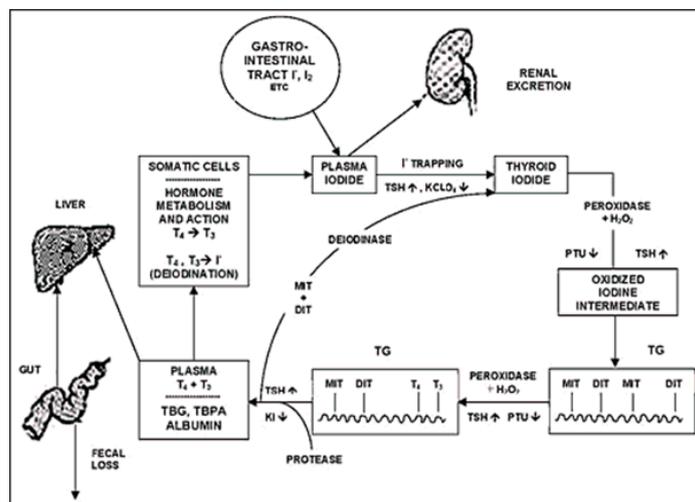


Figura 1. Esquema da síntese das hormonas tiroideias.⁷

3.4. Transporte das hormonas tiroideias

Após a sua libertação na circulação sanguínea, as hormonas tiroideias são transportadas através da sua ligação a proteínas, sendo apenas 0,04% de T_4 e 0,4% de T_3 que circulam livres.⁶ As principais proteínas que desempenham este papel são: globulina de ligação da tiroxina (TBG), a pré-albumina de ligação da tiroxina (TBPA) ou transtiretina e albumina, sendo a TBG considerada a proteína com maior afinidade para T_4 .^{6,8}

Os transportadores permitem o fornecimento imediato de uma fração (< 0,5% por minuto) de hormonas livres aos tecidos, sendo a sua ausência caracterizada por redução ou ausência, num intervalo de algumas horas, do reservatório hormonal.⁸ Uma segunda função foi atribuída às proteínas transportadoras, a qual consiste na diminuição do desperdício de iodo através da oferta de propriedades macromoleculares às hormonas tiroideias, promovendo uma restrição na sua extração urinária.⁸ Para além do anterior mencionado, foi proposta uma terceira ação, que está relacionada com a distribuição celular uniforme de T_4 , permitindo que mudanças dos níveis das hormonas sejam rapidamente transmitidas a todas as células no interior dos órgãos.⁸(Fig.1)

3.5. Organismo e hormonas tiroideias

As duas hormonas sintetizadas pela tiroide ingressam na célula e ativam a transcrição nuclear de um elevado número de genes, promovendo como resultado final, um aumento da atividade funcional de todo o organismo.¹ Porém, é fundamental realçar novamente a ideia que a maioria da tiroxina necessita de ser convertida em triiodotironina, através da remoção de um átomo de iodo, uma vez que os recetores intracelulares apresentam uma afinidade mais elevada com a T_3 .¹

Estas duas hormonas têm um papel fulcral no crescimento do organismo, atuando no desenvolvimento do cérebro. Assim a pequena concentração destes compostos que é

transmitida da mãe para o feto é crucial para o desenvolvimento precoce do cérebro, passando, num período posterior à 15^a-18^a semana de gestação, a secreção a ser maioritariamente dependente do feto.⁶

T₃ induz, na maioria dos tecidos do organismo humano, um aumento na atividade metabólica, promovendo uma elevação do consumo de oxigénio e produção de calor, ação dependente da ativação de Na-K ATPase, à exceção de 3 locais (cérebro, baço e testículos).⁶ Promovem ainda um aumento do número de mitocôndrias, com consequente produção de trifosfato de adenosina (ATP) e fornecimento de energia ao organismo.¹

3.5.1. Sistema cardíaco

As hormonas tiroideias atuam a nível cardíaco adquirindo efeitos inotrópico e cronotrópico positivos. Assim promovem um aumento do fluxo sanguíneo e débito cardíaco; acréscimo da força e frequência cardíaca e aumento da pressão arterial sanguínea.⁶

3.5.2. Sistema simpático

As hormonas tiroideias induzem um aumento dos recetores beta adrenérgicos no músculo cardíaco e esquelético, tecido adiposo e linfócitos, podendo ainda promover uma amplificação da ação das catecolaminas. Assim, é perceptível o uso de bloqueadores beta para o controlo dos efeitos simpaticomiméticos.⁶

3.5.3. Aparelho respiratório

Sob a influência das hormonas tiroideias, a taxa metabólica sofre um acréscimo com consequente utilização de oxigénio e aumento da concentração de dióxido de carbono. Estas ações promovem uma estimulação do sistema respiratório, com amplificação da frequência e profundidade dos movimentos.¹

3.5.4. Aparelho gastro-intestinal

Em relação ao aparelho digestivo, as hormonas promovem motilidade intestinal, havendo no hipertiroidismo um estado de hipermotilidade e no hipotiroidismo de obstipação. Refiro ainda que pode haver um incremento no apetite e ingestão de alimentos.⁶

3.5.5. Aparelho músculo-esquelético

A nível esquelético observa-se uma estimulação do turnover ósseo, com conseqüente incremento da reabsorção óssea. Nesse sentido, um aumento da síntese das hormonas pode cursar com hipercalciúria e um acréscimo prolongado pode promover o aparecimento de perda mineral óssea.⁶

3.6. Controlo da função tiroideia

O fator mais importante é o eixo hipotálamo-hipófise-tiroide, o qual inicia-se com a hormona TRH, localizada no núcleo paraventricular do hipotálamo, que irá estimular a produção de TSH na hipófise anterior, com conseqüente ação na tiroide (crescimento e síntese hormonal). A TSH é uma glicoproteína formada nos tirotrofos, constituída por 2 subunidades (alfa e beta) e é considerada o regulador mais importante do estado morfológico e funcional da tiroide.² A TRH estimula a transcrição de ambas as subunidades, enquanto as hormonas tiroideias induzem a interrupção na síntese. Porém existe outro fator igualmente importante, a autorregulação da síntese hormonal de acordo com a quantidade de iodo disponível, sendo constatado uma relação inversa do iodo com a taxa de formação das hormonas tiroideias.²

As desidinasas hipofisárias e periféricas também foram consideradas elementos de controlo da síntese das hormonas tiroideias, sendo a sua concentração variável de acordo com o grau de produção tiroideia.⁶

4. Hipertiroidismo

4.1. Conceito

O termo hipertiroidismo é reservado para as situações que resultam de um incremento da biossíntese e secreção das hormonas tiroideias numa glândula com metabolismo aumentado.⁹ É importante mencionar que o termo hipertiroidismo não é sinónimo de tirotoxicose, o qual é caracterizado por um conjunto de manifestações fisiológicas induzidas por excessiva quantidade de hormonas tiroideias.² Assim pode-se afirmar que o hipertiroidismo é uma forma de tirotoxicose.⁹

O hipertiroidismo tem maior prevalência no sexo feminino (2% nas mulheres e 0,2% nos homens)¹⁰ e em populações com carência de iodo.⁹ Nos Estados Unidos assumiu valores entre 0,4-12% (40% para o hipertiroidismo propriamente dito e 60% para o hipertiroidismo subclínico).¹¹ Porém a prevalência apresenta discrepâncias entre os diversos países.

Foi constatado a predisposição para o hipertiroidismo em indivíduos com fatores de risco como bócio nodular ou difuso, Diabetes Mellitus tipo I, patologia auto-imune e historial familiar de hiper ou hipotiroidismo.¹¹

4.2. Classificação

A etiologia da tirotoxicose pode ser classificada em 2 subtipos: as associadas ao hipertiroidismo e as que não se encontram ligadas (Tabela 1).¹²

1. Tirotoxicose associada a hipertiroidismo

TSH diminuído e teste de fixação de iodo radioativo (TFIR) aumentado:

- ✓ Doença de Graves-Basedow
- ✓ BMN tóxico
- ✓ Adenoma tóxico

- ✓ Carcinoma folicular da tiroide
- ✓ Adenoma hipofisário secretor de TSH
- ✓ Hipertiroidismo gestacional induzido por hCG
- ✓ Tumores do trofoblasto (Mola hidatiforme, coriocarcinoma)
- ✓ Struma ovari
- ✓ Hipertiroidismo causado por quantidades excessivas de iodo

2. Tirotoxicose sem associação ao hipertiroidismo

2.1. TSH diminuído e TFIR diminuído

- ✓ Tiroidite subaguda
- ✓ Tiroidite silenciosa
- ✓ Tiroidite induzida por fármacos (amiodarona, lítio, interferão- α , interleucina-2, GM-GSF).

2.2. Hormonas tiroideias exógenas

- ✓ Iatrogénica
- ✓ Tirotoxicose factícia
- ✓ Ingestão de produtos naturais que contêm HT

Tabela 1. Etiologia da tirotoxicose.^{2, 12}

O exemplo mais pragmático de hipertiroidismo é a doença de Graves-Basedow (DG), tendo uma incidência mais pronunciada nas classes etárias dos 40-60 anos e no sexo feminino.^{9, 13} Nas áreas com excesso de iodo, é considerada como a etiologia mais comum de doenças da tiroide, representando 50-80% de todas as causas de tirotoxicose.² É classificada como uma doença autoimune, apresentando anticorpos séricos contra os tecidos tiroideus - TPO (Thyroid peroxidase), Tiroglobulina (Tg) e recetor TSH (TSHR) - os quais fomentam a ativação da síntese de hormonas tiroideias.¹⁴ A DG é caracterizada pela presença de hipertiroidismo em concomitância com bócio, podendo ser acompanhada de exoftalmia e dermopatia (mixedema pré-tibial).¹³

As outras causas mais comuns de hipertiroidismo são o bócio multinodular (BMN) tóxico e o adenoma autónomo tóxico. O termo autónomo deriva do fato que os nódulos terem a capacidade de produzir HT em quantidade excessiva, na ausência de regulação pela hipófise, sendo atribuído como agente indutor a presença de mutações somáticas do recetor da TSH.^{12,15}

O bócio multinodular tóxico abrange 15% a 20% de todos os casos de hipertiroidismo.¹⁴ Noutra vertente, o adenoma tóxico reúne 3 a 5% dos casos de hipertiroidismo, tendo, em semelhança ao BMN, prevalência acentuada nas classes etárias mais avançadas e em regiões com carência de iodo.¹

Outra das patologias mais usuais da glândula tiroideia são as tiroidites. Qualquer forma de tiroidite pode ser considerada uma fase de tirotoxicose através de uma infiltração exuberante de células inflamatórias dentro dos folículos tiroideus, com conseqüente rotura folicular e libertação excessiva de HT na circulação.¹⁵ Esta fase pode ser prosseguida por hipotiroidismo transitório ou permanente.¹³ Relativamente à tiroidite subaguda, tiroidite de Quervain ou granulomatosa é precedida, na maioria das vezes, por uma infeção viral e inflamação que fomenta a destruição da glândula e libertação de hormonas pré-formadas, englobando aproximadamente 15% a 20% dos casos de hipertiroidismo.¹⁴

Atualmente com o aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico para deteção de alterações na glândula tiroideia, as patologias da tiroide têm tido um incremento na sua prevalência, havendo um aumento dos casos de hipertiroidismo factício ou iatrogénico, por ingestão exógena de hormonas tiroideias - terapêutica preconizada para o hipotiroidismo e para supressão de TSH nos doentes com carcinoma da tiroide.^{12,14}

Devido à prevalência reduzida das restantes etiologias não serão abordadas neste trabalho.

4.3. Apresentação clínica

A apresentação clínica do hipertiroidismo pode manifestar divergências nas diferentes classes etárias. Assim, nos indivíduos idosos com hipertiroidismo observa-se uma subtil apresentação clínica (hipertiroidismo apatético), enquanto nos jovens e nos que têm doenças associadas pronuncia-se com sintomatologia múltipla.^{11,14} Para além disso, a apresentação clínica depende da quantidade de órgãos afetados pelas hormonas tiroideias, sendo descrito em seguida os diversos sinais e sintomas que caracterizam esta patologia (Tabela 2).¹⁰

Manifestações clínicas de hipertiroidismo	
Geral	Intolerância ao calor, fadiga, tremores, perda de peso, queda de cabelo
Pele e anexos	Pele húmida e quente, eritema palmar, mixedema pretibial
Sistema ocular	Atraso da pálpebra, retração palpebral, fotofobia, irritação ocular, diplopia
Sistema Cardiovascular	Taquicardia, palpitações, edema, dispneia de esforço, hipertensão arterial
Sistema Digestivo	Diarreia, aumento de apetite
Sistema Osteotendinoso	Acropaquia, reflexos osteotendinosos hiperativos, fraqueza muscular, paralisia
Sistema Reprodutor	Infertilidade, oligomenorreia, ginecomastia
Sistema Nervoso	Nervosismo, diminuição da capacidade de concentração, insónia, irritabilidade e psicose (raramente)

Tabela 2. Manifestações Clínicas de Hipertiroidismo.¹³⁻¹⁴

Para além do que foi enunciado na tabela 2, o hipertiroidismo de longa duração está associado a uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), com possível aparecimento de osteoporose.¹³ Pode aumentar o risco de fratura da anca, contudo é invulgar.¹⁴ Para além do risco de osteoporose, as complicações do hipertiroidismo não

tratado consistem em fibrilação auricular (FA), eventos embólicos, colapso cardiovascular e provável aumento da taxa de mortalidade.⁴ Aproximadamente 2 a 20% dos doentes com tirotoxicose apresentam FA e 15% dos que apresentam FA não explicada têm tirotoxicose.¹³

Os sintomas mais comuns nos idosos são a fadiga, depressão, perda de peso e fibrilação auricular.¹¹

4.4. Diagnóstico

Para um diagnóstico correto é fundamental determinar a etiologia, excluindo numa primeira etapa as causas mais comuns, nomeadamente DG, BMN e nódulo autónomo tóxico. Assim para a sua diferenciação é necessário a realização de uma história clínica completa em conjunto com um exame objetivo correto, com medição da frequência de pulso e respiratória, tensão arterial e do peso, devem ser aspetos a ter em consideração nos doentes com suspeita ou hipertiroidismo conhecido.⁴ Através dos dados obtidos pela história clínico é possível a averiguação de determinados sintomas que suscitem um possível diagnóstico, como a presença de exoftalmia na doença de Graves.

Também deve ser efetuada a avaliação da dimensão da tiroide, a sua nodularidade e vascularização.¹⁴ Um dos achados clínicos plausíveis de ser observado é o bócio, o qual tem uma prevalência menor nos idosos, surgindo em menos de 50% dos indivíduos com idade inferior a 60 anos.¹⁴ O diagnóstico do bócio é maioritariamente clínico, através de palpação, ou com recurso a exames complementares.¹⁵ Pode ser classificado em difuso, caracteristicamente da doença de Graves ou em nodular se for detetado um nódulo isolado ou uma massa com múltiplos nódulos. Se houver queixas álgicas à palpação pode ser indicativo de tiroidite subaguda especialmente se o doente teve recentemente uma doença viral.¹⁴

Mas para um diagnóstico definitivo é fulcral, numa segunda fase, a avaliação laboratorial. O TSH de segunda ou terceira geração (normal=0,5-5mUI/L) é considerado o teste com maior sensibilidade e especificidade na suspeita de hipertiroidismo.¹⁴ No entanto, quando existe uma forte suspeita de hipertiroidismo deve ser realizado, em conjunto com a TSH, a medição da T₄ e T₃ livre.⁴ Na patologia em questão existe um aumento na síntese de hormonas tiroideias, que se traduz analiticamente por um aumento de T₄ e T₃ livres, com TSH não mensurável, por retrocontrolo negativo.⁴ Atualmente é fulcral o doseamento de TSH em indivíduos com idade superior a 60 anos e que se queixam de fadiga, fibrilação auricular, perda de peso e dispneia.¹⁴

A nível laboratorial também deve ser efetuado o estudo da imunidade para deteção de anticorpos anti tiroideus (anti-peroxidase, TRAb e tiroglobulina) para distinção da DG do BMN, ou deteção de outra doença autoimune.¹⁴

Se porventura a causa não fica esclarecida, existe a necessidade de realizar exames complementares de diagnóstico. A ecografia também é um exame complementar fundamental, para a averiguação das dimensões da glândulas e da possível presença de nódulos, nomeadamente da sua localização, dimensões e limites.⁴

Atualmente com o incremento dos meios de diagnóstico, o teste de fixação do iodo radioativo (IR) de 24 horas tem sofrido, na Europa, um decréscimo da sua utilização, sendo a sua principal funcionalidade a distinção entre tirotoxicose associada a hipertiroidismo e as outras causas de tirotoxicose. Assim este teste é normalmente elevado na DG, normal ou elevado no bócio nodular tóxico e diminuído nas tiroidites.^{2,4} A diminuição no último caso está associada com a rotura folicular que provoca incapacidade de transporte ou de concentração do IR.¹⁵

4.5. Tratamento

4.5.1. Tratamento do Hipertiroidismo

A terapêutica pode incluir fármacos anti tiroideus (AT), propitiluracilo (PTU) e o metimazol (MMI) e iodo radioativo. Atualmente na Europa, o tratamento de primeira linha são os fármacos anti tiroideus, sendo o IR utilizado nos doentes em que não se observe normalização dos parâmetros laboratoriais ou nos que recidivam após suspensão da terapêutica por normalização da patologia.

Antes de iniciar a terapêutica com IR é necessário o tratamento prévio com fármacos antitiroideus com o intuito de evitar o agravamento transitório dos sintomas de hipertiroidismo depois do IR. Porém os AT devem ser suspensos 7 dias¹¹ precedentes à introdução de IR, pois o seu uso em simultâneo associa-se com uma taxa superior de insucesso e persistência ou recidiva de hipertiroidismo.¹⁴ Apesar dos dois fármacos antitiroideus serem eficazes, é preferível a utilização de MMI devido à probabilidade de insuficiência hepática induzida pelo PTU. A duração do tratamento é de aproximadamente 12-18 meses, podendo ser interrompida ou dada de forma descontínua, após esse período, se o doente estiver assintomático e com valores de TSH normais.¹¹

A cirurgia, tireoidectomia total ou parcial, também pode ser uma das opções terapêuticas, principalmente nos casos refratários à terapêutica médica, na presença de nódulos tiroideus com suspeita de patologia maligna e se houver sintomas compressivos.¹¹

4.5.2. Tratamento Sintomático

Nos indivíduos com forte suspeita ou confirmação de hipertiroidismo, a terapêutica preconizada, para alívio sintomático, é a implementação de

betabloqueadores não seletivos (ex. propanolol, atenolol, metoprolol). Induzem uma melhoria da frequência cardíaca, pressão cardíaca sistólica, fraqueza muscular, tremor, grau de irritabilidade, labilidade emocional e da intolerância ao exercício.⁴

Em adição à terapêutica sintomática com beta bloqueadores pode ser necessário efetuar terapêutica com anticoagulação se houver presença de FA.⁴

5. Doença Subclínica da Tireoide

5.1. Conceito

Atualmente têm - se observado um incremento na sensibilidade e especificidade dos testes de diagnóstico e acréscimo da taxa de envelhecimento da população com consequente aumento da detecção de patologia tiroideia.³

O termo subclínico tem sido atribuído a diversas condições médicas, contudo o relacionado com a tireoide é provavelmente o mais estudado.¹⁶

A doença tiroideia subclínica representa uma condição de alteração do retrocontrolo entre as HT e a TSH que se caracteriza por valores de TSH alterados (normal: 0,45-4,5mUI/L) e concentrações normais de T₄ e T₃ livres, podendo estar associada a efeitos adversos significativos.^{3, 16-8}

Tem uma prevalência até 12%, na população adulta¹⁹ e apresenta um acréscimo da incidência com a idade.²⁰ A maioria dos doentes é assintomática ou manifestam sintomatologia fruste ou inespecífica.²⁰ Alguns autores admitem que esta entidade pode, por vezes, ser um estado inicial de patologia tiroideia propriamente dita.²¹

Aproximadamente 75% dos doentes com patologia subclínica têm disfunção moderada (valores de TSH diminuídos, mas detetáveis se HSC e valores de TSH ligeiramente aumentados, entre 5-9mUI/L no hipotiroidismo subclínico), estando associado a um menor risco de progressão da doença.¹⁷

A exclusão de condições que cursam com alterações de TSH é fundamental para o correto diagnóstico de condições subclínicas tiroideias. Alguns exemplos dessas condições são: síndrome de doença não tiroideia, gravidez e fatores exógenos, como determinados medicamentos (amiodarona, lítio, glucocorticoides, anticonvulsionantes) e ingestão de iodo.³

Atualmente ainda não existe consenso sobre o rastreamento para a patologia subclínica, contudo deveria ser proposto para os indivíduos de elevado risco, ou seja, idosos, antecedentes pessoais de FA, de doença auto-imune ou irradiação cervical, antecedentes familiares de doença tiroideia, gravidez com antecedentes familiares ou pessoais de patologia da tireoide.¹⁹

5.2. Determinação dos valores de referência de TSH

A determinação dos valores de referência de TSH é de extrema importância uma vez que o diagnóstico das patologias subclínicas é predominantemente laboratorial.²²

O estabelecimento deste valor deve ser realizado através de amostra de sangue colhida de manhã em indivíduos eutiroideus em jejum, sem antecedentes familiares de patologia tiroideia, sem medicação, sem a presença de bócio palpável e alterações ecográficas, ou positividade nos anticorpos anti peroxidase e anti-tiroglobulina.²²

Alguns autores têm direcionado o seu estudo para este tema, questionando-se se o limite superior dos valores de referência de TSH deve ser reduzido.³

Atualmente o valor de referência estabelecido para o limite superior é 4-5mUI/L, contudo foi sugerido uma redução deste valor.²³ Apesar de alguns autores sugerirem a diminuição desse valor, Brabant et al constatou a ausência de evidências coerentes que confirmassem benefícios a curto e longo prazo, para o doente, induzidos pelo decréscimo. Também foi demonstrado que ao diminuir o limite superior de referência, poderia haver um aumento do tratamento excessivo com tiroxina, induzindo o aparecimento de HSC.²³

5.3. Classificação

A patologia subclínica da tiroide pode ser classificada em dois tipos: hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo subclínico, sendo este último abordado pormenorizadamente no próximo capítulo.

5.3.1. Hipotiroidismo subclínico

O hipotiroidismo subclínico tem uma prevalência de 4-20% na população adulta¹⁶, havendo discrepâncias nos dois sexos (7,5% no sexo feminino e 2,8% no sexo masculino).³ No sexo feminino com idade avançada a prevalência é de 7-10%.²

A causal primordial, em 60-80% dos casos, está associada à tiroidite linfocítica/Hashimoto, que cursa com a presença de anticorpos anti peroxidase (TPO).¹⁶

Os doentes com hipotiroidismo subclínico são na maioria dos casos assintomáticos, podendo exibir sintomas como fadiga, pele seca, intolerância ao frio e obstipação.¹⁹

Em termos de classificação, foi dividido em duas categorias: doentes com TSH aumentado moderadamente (4,5-10mUI/L) e os que apresentam um acréscimo mais acentuado (> 10mUI/L).²²

6. Hipertiroidismo subclínico

6.1. Conceito

Como foi referido no capítulo anterior, o hipertiroidismo subclínico é classificado, à semelhança do hipotiroidismo subclínico, como uma doença subclínica da tiroide.

O HSC é uma entidade caracterizada por concentrações séricas diminuídas e persistentes de TSH e valores séricos normais das hormonas tiroideias (T_3 e T_4).^{3, 17, 24-27} É considerado um diagnóstico maioritariamente laboratorial, com sintomatologia ligeira ou ausente.^{15,18-19}

6.2. Dados epidemiológicos

A prevalência do hipertiroidismo subclínico apresenta algumas discrepâncias nos seus valores de acordo com determinados fatores, como a idade, sexo do indivíduo e localização geográfica.^{16,26} Para além destas variáveis, Biondi et al documentou que a determinação da prevalência desta entidade dependia dos critérios de diagnóstico, sensibilidade dos métodos utilizados para medição da TSH e ingestão de iodo.²⁸

Atualmente não existe concordância entre os diversos autores sobre a prevalência da entidade retratada. No US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) foi constatado que 0,7%, da população em estudo, tinha valores de TSH inferiores a 0,1mUI/L e 1,8% dos indivíduos apresentavam concentrações de TSH inferiores a 0,4mUI/L.¹⁶ Observou-se ainda a presença, em 4,4% das mulheres e em 1,8% dos homens, de valores de TSH inferiores a 0,40mUI/L, havendo o predomínio de HSC no sexo feminino.^{24,26} Para além disso o HSC apresentou frequência significativamente superior nos indivíduos de raça negra.²⁴ Contudo, num estudo realizado nos EUA, constituído por indivíduos com idades entre 71-79 anos, a

prevalência foi aproximadamente 1,1% nas mulheres e 0,7% nos homens e não foi observado diferenças entre a raça negra e caucasiana.²⁴

A maioria dos autores está em concordância quando se afirma que o HSC apresenta um incremento da sua frequência com a idade.^{16, 29} Nas classes etárias mais avançadas, o HSC abrangia cerca de 3-8% da população.³⁰

Recentemente, foi documentado, por Vadiveloo et al, uma prevalência de HSC de 0,63%, na Escócia, com uma incidência de 29 por 100.000 habitantes. Estes dados estão em conformidade com outras regiões que apresentam uma prevalência de 0,7-12,4%.²⁹

Na Jutlândia, uma área na Dinamarca, com escassez moderada de iodo, foi visualizado, em 10% dos indivíduos numa amostra constituída por um total de 423 pessoas, valores diminuídos de TSH, comparativamente com 1% de 100 indivíduos, de idade semelhante, numa região rica em iodo na Islândia.²⁴

Outro estudo evidenciou que o HSC é menos comum em populações sem patologias conhecidas e não medicadas com tiroxina, tendo uma prevalência de aproximadamente de 2%, com aumento para 5,5% nos homens e 7,5% nas mulheres, em idades superiores a 60 anos.³¹

A patologia em estudo é mais frequente em pessoas que realizam terapêutica com hormonas tiroideias, nas quais a prevalência pode atingir os 20%.³²

De acordo com Hyperthyroidism Management Guidelines, a prevalência do HSC é aproximadamente de 1%.⁴

6.3. Classificação

Atualmente estão estabelecidos dois tipos de classificação, o relacionado com a etiologia do HSC e que está associado com as concentrações séricas de TSH.

Assim, em termos etiológicos, o HSC pode ser dividido em duas categorias, exógena e endógena.¹⁶ A primeira é mais frequente e está relacionada com a terapêutica

com recurso a hormonas tiroideias, tendo sido observado uma diminuição dos valores de TSH séricos em 20-40% dos doentes que realizavam tratamento.¹⁶ A endógena resulta da produção interna de hormonas tiroideias e tem como causas condições responsáveis pelo hipertiroidismo.^{16, 32}

Os níveis de TSH apresentam algumas discrepâncias entre os diversos estudos devido à dificuldade em definir um valor de referência de TSH para caracterização do HSC, idades selecionadas para análise e o uso de hormonas tiroideias para terapêutica de patologia tiroideia.³² De acordo com American Association of Clinical Endocrinologists foi estabelecido os limites de referência para TSH (aproximadamente 0,45-4,5mIU/mL), permitindo a divisão dos doentes com HSC em dois subtipos: os que apresentam valores séricos diminuídos mas detetáveis de TSH (0,1 a 0,4mUI/L) e os que possuem valores séricos não mensuráveis de TSH (<0,1mUI/L).^{3,15,18,32} Outros autores classificaram estes dois subtipos em HSC moderado (com valores de TSH detetáveis), e uma forma mais severa, quando os doentes tinham valores de TSH <0,1mUI/L.¹⁷

De acordo com o NHANES III a prevalência de concentrações de TSH inferiores a 0,1mUI/L e 0,4mUI/L foi de 0,7% e 3,2%, respetivamente.³²

O HSC pode ainda ser classificado como reversível, persistente e/ou progressivo para hipertiroidismo.¹⁷

6.4. Etiologia

Como foi mencionado anteriormente, o hipertiroidismo subclínico pode ser classificado, do ponto de vista etiológico, em endógeno e exógeno, sendo a última considerada a causa mais comum.^{16,19,22,30}

As causas exógenas resultam da administração excessiva de HT como terapêutica de substituição, nos casos de hipotiroidismo ou como terapêutica supressiva de TSH,

nos carcinomas diferenciados da tiroide (CDT).¹⁵ Assim, a supressão de TSH a longo prazo é o tratamento preconizado para doentes com CDT e com risco de recorrência e progressão.¹⁷ O mecanismo assenta no conhecimento de que a TSH estimula proliferação das células tiroideias e produção de tiroglobulina, logo a sua supressão tem capacidade de inibir o crescimento de resíduos neoplásicos e permitir a regressão de tumores recorrentes.¹⁷ Assim, o HSC exógeno é considerado um estado metabólico induzido pela administração de L-tiroxina (T₄), sendo na maioria dos casos iatrogénico e reversível com a diminuição da dosagem.^{16,33}

A prevalência de HSC exógena ainda não está definida, sendo a maioria dos casos devido a implementação de terapêutica nos doentes diagnosticados com bócio nodular ou simples.³¹ Contudo, em 2007, aproximadamente 20% dos doentes que faziam terapêutica com T₄ tinham valores diminuídos de TSH.³⁴ Mais recentemente foi mencionado que a etiologia exógena está presente em aproximadamente 20-40% dos doentes que recebem L-tiroxina.¹⁷ Aproximadamente metade dos clínicos europeus, com o objetivo de suprimir as concentrações de TSH, receita T₄ aos seus doentes, de forma permanente.³¹

Algumas das diferenças entre os dois tipos de HSC assentam no facto de no exógeno a etiologia ser facilmente compreensível e diagnosticada; a duração no exógeno é rapidamente determinada tendo em conta o historial médico do doente. Para além disso, é possível alcançar rapidamente o estado eutiroide através da avaliação da dosagem da tiroxina, sendo imperativo a discriminação entre os dois tipos de HSC.³¹

Relativamente ao HSC endógeno, tem origem em condições que usualmente originam tireotoxicose.³⁵ As causas mais comuns de hipertiroidismo subclínico endógeno são a doença de Graves, o bócio multinodular tóxico e o adenoma tiroideu autónomo funcionante.³⁶ A doença de Graves é considerada a causa mais comum de

HSC nos doentes jovens e em áreas de ingestão elevada de iodo, enquanto o bócio multinodular tóxico e o adenoma autónomo são etiologias mais prevalentes com a idade e em áreas carenciadas de iodo.^{16,17,22} Contudo, de acordo com Hyperthyroidism Management Guidelines, o BMN tóxico é provavelmente a etiologia mais frequente de HSC endógeno.⁴

A prevalência é aproximadamente 0,7-9%, sendo este intervalo o reflexo da ingestão de iodo da população de estudo, grau de supressão de TSH, etiologia, idade do doente e sensibilidade dos métodos utilizados para a medição da TSH.^{17,22} Esta entidade também foi observada em 5% dos indivíduos com idade superior a 60 anos.³⁴

Nos doentes com adenoma tóxico e BMN, o HSC é frequentemente considerado uma patologia progressiva e pode levar diversos anos até que seja efetuado o diagnóstico.²⁸

É de extrema importância a diferenciação do HSC das diferentes causas que podem causar supressão temporária de TSH (tiroidite subaguda, pós parto). O diagnóstico diferencial de níveis diminuídos de TSH inclui, para além do HSC, nonthyroidal illness syndrome (NTIS) ou síndrome da doença não tiroideia; patologia psiquiátrica; administração de determinados fármacos (ex. doses elevadas de esteroides, dopamina, dobutamina, amiodarona) e disfunção pituitária.^{3,22} O síndrome da doença não tiroideia é um termo aplicado a uma variedade de doentes que têm uma patologia sistémica, a qual pode promover alteração dos testes de função tiroideia, com decréscimo dos valores de TSH em simultâneo com níveis baixos de HT.^{5,17} Por outro lado, a disfunção pituitária está relacionada na maioria dos casos com níveis diminuídos de TSH associado com valores diminuídos ou no limite inferior dos valores de referência de HT.²² A diferença primordial entre as entidades referidas e a patologia subclínica baseia-se no fato que nestes exemplos os valores séricos de T₄ e T₃ livres

estão diminuídos, em contraste com o HSC, cujos valores estão dentro dos parâmetros normais.³²

Para além disso, o decréscimo dos valores de TSH pode ser visualizado em condições fisiológicas, por exemplo, no primeiro trimestre de gravidez, devido à estimulação tiroideia pela gonadotrofina coriônica humana (hCG), glicoproteína com estrutura semelhante à TSH; e em classes etárias mais avançadas, como resultado da diminuição da clearance das HT com o envelhecimento ou alteração do eixo hipotálamo-hipófise-tiroide.^{3,16,22} Aproximadamente 1-3% dos idosos, com idade entre 60 e 80 anos, apresentaram valores séricos de TSH <0,4mUI/L e um comprometimento da resposta da TSH à TRH, por diminuição da secreção da TSH pela hipófise.¹⁷

6.5. Diagnóstico

O primeiro passo na avaliação de um doente com HSC consiste na averiguação se o doente não é medicado com HT exógenas. Em seguida, se não houver historial de medicação deve-se efetuar a exclusão dos diferentes diagnósticos diferenciais de hipertiroidismo.

Para a realização dos dois passos citados é importante efetuar uma história clínica detalhada, que permite, por vezes, a obtenção de determinados elementos, que permitem direcionar o diagnóstico para uma determinada causa, como por exemplo, no hipertiroidismo propriamente dito, a presença de bócio, oftalmopatia e afeção cutânea pode direcionar-nos para doença de Graves e sintomas como cervicalgia, mal-estar e febre, para tiroidite subaguda.¹¹ Todavia, no HSC raramente os doentes apresentam sintomatologia, e se houver é subtil, sendo o diagnóstico primordialmente laboratorial, nomeadamente os valores de referência de TSH. A entidade retratada é caracterizada por concentrações séricas diminuídas de TSH em simultâneo com valores normais de T₃ e T₄ livre, sendo o grau de supressão da hormona hipofisária um indicador indireto da

magnitude do excesso das hormonas e possíveis consequências.^{19,31} É de salientar que quando usada para confirmar uma suspeita de patologia tiroideia, a concentração de TSH apresenta uma sensibilidade de 98% e uma especificidade superior a 92%.²⁴

Para um correto diagnóstico é necessário o conhecimento sobre os diversos fatores que possam induzir decréscimo dos valores séricos de TSH, como por exemplo, a raça negra e fumadores saudáveis.¹⁶ É importante ainda, a noção de que um indivíduo pode apresentar TSH fora do seu valor de referência, e como tal, anormal para este indivíduo, no entanto esse valor pode ser considerado normal para os valores de referência da população em geral, demonstrado a presença de uma variação inter individual nas concentrações de TSH.^{31,37} Alguns autores constataram, nos doentes com HSC exógeno, a presença de níveis de T₄ livre no limite superior dos valores de referência, enquanto no HSC endógeno, as concentrações de T₃ livre situavam-se no limite superior.¹⁷ Em termos laboratoriais também é importante a deteção de anticorpos anti tiroideus (TRAb, TSI, TPO e Tg) para a averiguação de possível causa auto imune, principalmente DG.

Em seguida, em semelhança com o hipertiroidismo propriamente dito, pode ser necessário a execução de exames complementares relevantes para a determinação da etiologia de HSC. No HSC endógeno é fulcral a determinação da causa, uma vez que podem ter progressões e resultados clínicos diferentes, e assim é possível o planeamento de uma abordagem correta.³⁸ Atualmente os exames mais utilizados são a ecografia com Doppler e o cintigrama, que permitem a distinção entre DG e BMN ou nódulo autónomo tóxico. A ecografia com Doppler permite a observação do fluxo vascular, estando aumentado na DG e normal ou diminuído nas tiroidites, em fase de tirotoxicose.³⁹

No HSC endógeno pode ser necessário, numa minoria dos casos, a execução de exames como TAC e RMN, se houver presença de sintomas compressivos das vias áreas, na sequência de bóciós de elevadas dimensões, antes da decisão terapêutica.¹⁷ A punção aspirativa com agulha fina deve ser considerada nos doentes com nódulos suspeitos na ecografia.¹⁶

Relativamente ao teste de fixação do IR, como foi anteriormente referido, é um exame pouco utilizado, todavia permite a divisão do HSC em dois subtipos, os que cursam com aumento da captação de IR e os que sofrem decréscimo.¹⁵ Assim, no primeiro grupo estão inseridas algumas das patologias mais frequentes do HSC

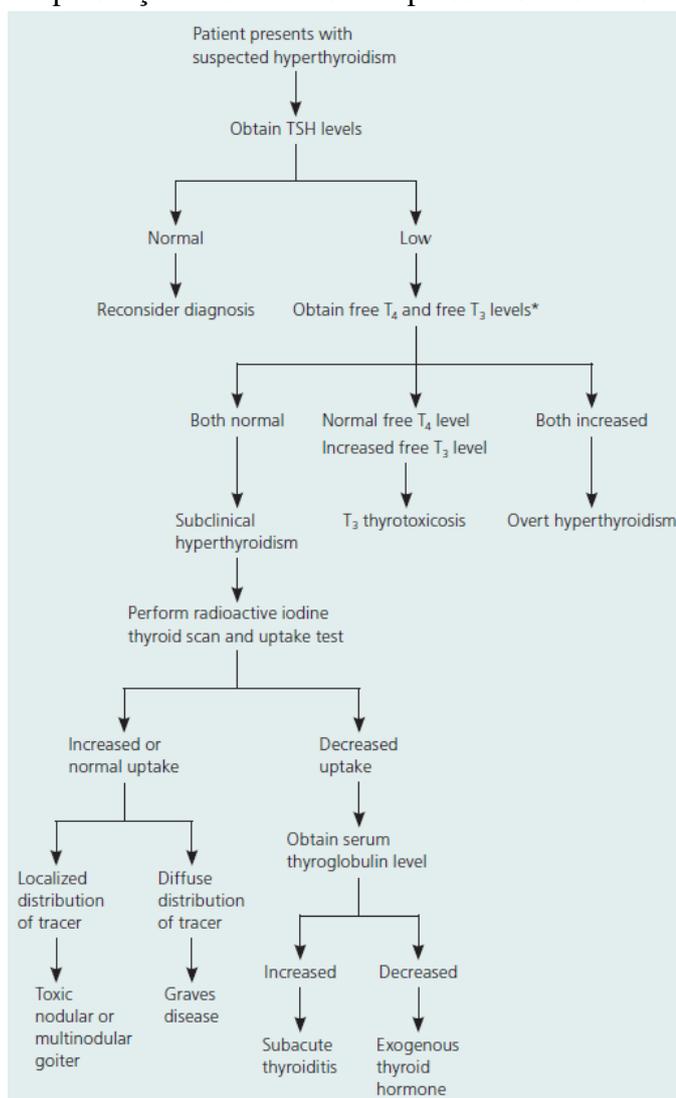


Figura 2. Algoritmo do diagnóstico do HSC.³²

endógeno como a Doença de Graves, BMN e nódulo autónomo tóxico, enquanto o segundo engloba as causas iatrogénicas e as tiroidites subagudas (Figura 2).^{11, 15}

Após o estabelecimento do diagnóstico é recomendado a repetição dos testes de função tiroideia dentro de 3 a 6 meses para confirmação da estabilidade e persistência.⁴

Relativamente ao HSC exógeno, os valores de TSH devem ser monitorizados, pelo menos, uma vez por ano, com o intuito de determinar se está a ser administrada a

dosagem correta de tiroxina. Porém, se a dose for alterada, a avaliação de TSH deve ser feita 2 meses depois, para assegurar a manutenção nos valores normais.²⁵

6.6. Importância clínica

O termo subclínico é caracterizado, na maioria dos doentes, pela ausência de sintomatologia, contudo, ocasionalmente, pode ser possível a visualização de sintomas subtis como perda de peso, ansiedade, tremores e palpitações, principalmente no HSC endógeno.^{3,22}

Nesse sentido, a importância clínica do hipertiroidismo subclínico está relacionada com a possibilidade de progressão para hipertiroidismo, bem como, o risco de complicações cardiovasculares e ósseas.³⁰ (Tabela 3) Assim é importante ter em conta diversos aspetos como o sexo do indivíduo, com acentuação da prevalência no sexo feminino; e a idade dos doentes, uma vez que a sintomatologia está oculta nas classes etárias mais avançadas. Todavia as consequências são mais significativas nos idosos, em comparação com os jovens.^{22,25}

6.6.1. Sistema Cardiovascular

O papel do hipertiroidismo subclínico nas patologias cardíacas é uma matéria de debate e um assunto que gera permanente controvérsia.⁴⁰

As hormonas tiroideias podem condicionar modificações hemodinâmicas, incluindo aumento da contratilidade do miocárdio, diminuição da resistência cardiovascular (CV) e elevação do débito cardíaco. Pode ocorrer ainda arritmias cardíacas, nomeadamente, taquicardia sinusal, batimentos prematuros ventriculares e auriculares e FA.⁴¹

Os efeitos cardíacos observados no hipertiroidismo, nomeadamente cronotrópicos e ionotrópicos positivos, estão presentes, numa forma mais ligeira, no HSC.^{16,42} Os

efeitos cardiovasculares do hipertiroidismo subclínico englobam um acréscimo da frequência cardíaca, arritmias cardíacas, alterações morfológicas, como o aumento da espessura do ventrículo esquerdo (VE) e diminuição da performance cardíaca diastólica.^{32,43}

Um dos problemas que se tem colocado é se as manifestações descritas são resultado de efeitos diretos das HT no sistema cardiovascular ou resultam da interação das HT com o sistema nervoso simpático. Alguns autores demonstraram que os doentes com HSC têm um desequilíbrio simpaticovagal, por diminuição da modulação vagal com aumento da atividade simpática.⁴³

Relativamente à fibrilhação auricular, as constatações de Parry CH, em 1825, podem ser consideradas como a primeira indicação que alguns doentes com HSC apresentavam FA, contudo devido à inexistência de ECG, não foi possível, na altura, o seu diagnóstico correto. Assim que o ECG foi inventado, surgiu a possibilidade do diagnóstico de diversos problemas cardíacos, tendo sido estabelecida a associação entre HSC e FA.⁴⁴ Atualmente é considerada uma conexão evidente, pelo menos nos indivíduos com idade ≥ 60 anos.⁴⁵⁻⁶ Assim a entidade subclínica em questão deve ser ponderada nos casos de arritmias supraventriculares recentes em idosos.¹⁵

Para além disso, o HSC foi descrito como um fator de risco independente de FA em doentes com fatores de risco cardíaco pré existentes (doença coronária, defeitos valvulares e hipertensão arterial).²⁸

Em dois estudos, Framingham Study e Cardiovascular Health Study, com duração de 10 e 13 anos, respetivamente, os quais englobavam idosos, com idade ≥ 60 anos e com TSH não mensurável, foi observado um aumento do risco de FA (2-3 vezes superior) em comparação com eutiroides.¹⁷ Vadiveloo et al descobriu um aumento do risco de arritmias cardíacas para pessoas com HSC endógeno, principalmente com TSH

inferior a 0,1mUI/L. Em conjunto estes estudos demonstram que o risco de FA nos indivíduos com HSC endógeno, é superior se os valores de TSH forem diminuídos, com maior evidência nas concentrações <0,1mUI/L.⁴⁷

Quatro estudos epidemiológicos demonstraram um aumento na prevalência de FA em idosos com HSC exógeno e endógeno, havendo uma diminuição do limiar desta arritmia com o envelhecimento. Fatores como, diagnóstico tardio e coexistência de patologia degenerativa ou isquêmica cardíaca podem, porventura, predispor indivíduos idosos com excesso moderado de HT, ao desenvolvimento de FA.²²

Quando existe FA, existe concomitantemente um risco, em especial nos idosos, de mortalidade e de enfarte. Este risco apresenta exacerbação se houver associação de patologias cardíacas, pelo menos no sexo feminino. Assim a identificação de hipertiroidismo subclínico é fulcral, pois o seu tratamento pode reverter a FA.⁴⁴

Mesmo que nem todos os indivíduos com valores diminuídos de TSH sejam diagnosticados com HSC, é importante ter a noção que concentrações diminuídas desta hormona é, por si, um fator de risco para fibrilhação auricular, e porventura, de outras patologias cardiovasculares.⁴⁴

As modificações cardíacas, na maioria dos casos, são resultantes de variações das concentrações séricas de TSH. Todavia, foi demonstrado uma associação entre FA e concentrações de T₄ livre, tendo sido considerado um fator de risco independente para a anomalia cardíaca em questão. Diversos mecanismos podem estar associados ao efeito de T₄ no aumento do risco de FA, entre eles, elevação da pressão auricular esquerda secundária ao aumento da espessura do VE, compromisso do relaxamento ventricular, isquemia por aumento da frequência cardíaca de repouso e aumento da atividade ectópica auricular. Nos indivíduos eutiroides, com TSH dentro da normalidade, foi descoberto um acréscimo do risco de FA nos que apresentavam valores elevados, mas

dentro dos parâmetros de referência de T₄ livre, promovendo uma nova abordagem para redução deste fator de risco.²⁰

Outras alterações cardíacas foram documentadas no HSC de longa duração e não sujeito a tratamento, nomeadamente incremento da massa ventricular esquerda.¹⁷ De acordo com Biondi et al, a alteração cardíaca documentada com mais consistência em doentes com HSC, independentemente da etiologia, foi aumento da massa VE com função sistólica em repouso inalterada ou aumentada e comprometimento da função diastólica devido principalmente a relaxamento ventricular lento.²⁸ No entanto, não foram visualizadas diferenças significativas entre os indivíduos com HSC e os eutiroides em três estudos (Tromso Study, Japanese-Brazilian Thyroid Study e Framingham Heart Study).⁴⁵

Um aumento significativo da massa VE tem sido documentado na maioria dos estudos de doentes com HSC exógeno em comparação com o grupo controlo. Botella-Carretero et al foram os primeiros a demonstrar que níveis supressivos de TSH com terapêutica T₄ resultavam num aumento da pressão arterial média e sistólica, no período noturno. À semelhança do HSC exógeno, também foi documentado um aumento da massa VE nos doentes com doença subclínica endógena.²² Contudo, Petretta et al não encontraram anormalidades cardíacas nos doentes com HSC endógeno.²⁸

O mecanismo responsável por esta modificação é incerto, porém é especulado que, a longo prazo, os efeitos negativos, induzidos pelo aumento crónico da carga de trabalho cardíaca na bomba cálcio-ATPase e com prejuízo na recaptção eficaz do cálcio durante a diástole, prevaleçam sobre os efeitos positivos das HT, originando um comprometimento no relaxamento do miocárdio e disfunção diastólica.²⁸

As consequências clínicas deste aumento nos doentes com HSC ainda não está estabelecida, contudo é um fator de mau prognóstico para mortalidade cardiovascular e

morbilidade na população em geral.²² Em seis estudos, o aumento da massa do VE foi responsável por disfunção diastólica.^{17,22}

Nos doentes com HSC e HTA, observou-se aumento da massa VE, sugerindo que a patologia em questão poderia contribuir para a hipertrofia VE. Assim nos doentes hipertensivos deve ser realizado um rastreio de HSC endógeno e uma avaliação precoce, através de ecocardiograma, para pesquisa de hipertrofia VE.²⁷

Dörr et al observou uma associação entre concentração das HT, massa cardíaca e HVE em indivíduos com idade entre 45-79 anos, considerando o hipertiroidismo um fator de risco para HVE. Contudo não foi documentado essa associação para níveis diminuídos de TSH.⁴⁸

Também tem sido documentado, no HSC endógeno, um aumento da atividade do fator X, Von Willebrand, aumento do fibrinogénio plasmático e D-dímeros, comparativamente aos indivíduos com função tiroideia normal.^{33,49} Estas alterações podem induzir um estado de hipercoagulação e promover o aumento do risco tromboembólico.^{33,45} Esta situação pode ser praticamente perigosa nos doentes com HSC e com maior propensão para desenvolver FA, devido ao risco aumentado de eventos embólicos.²² Assim é fundamental que o clínico adquira a noção que o sistema hemostático pode ser afetado pelas HT.⁵⁰

A possibilidade de um estado de hipercoagulação pode induzir um incremento do risco de enfarte em doentes com HSC e FA, especialmente se houver concomitante doença cardíaca.¹⁷ Leese et al demonstrou um acréscimo da incidência de doença isquémica cardíaca em indivíduos com idade inferior a 65 anos e medicados com L-T₄ em comparação com a população em geral.²⁹ Noutra análise foi observado uma amplificação da prevalência de enfartes ou placas de ateroma nas carótidas nos doentes com HSC.⁴⁵ Foi descrito um risco acrescido de 31% de doenças CV nos doentes com

HSC.⁴⁹ Recentemente também foi constatado associação entre HSC e desenvolvimento de insuficiência cardíaca, independentemente da existência de patologia cardíaca subjacente.⁵¹

Foram analisados outros parâmetros cardíacos, nomeadamente a frequência cardíaca, pressão arterial e tolerância ao exercício. Relativamente à frequência cardíaca foi constatado, em três estudos com doentes com HSC exógeno, uma subida dos valores de referência em comparação com o grupo de controlo. Contudo, outro estudo contestou a associação, ao verificar valores semelhantes entre os doentes e os indivíduos eutiroides. Os efeitos cardiovasculares no HSC endógeno são semelhantes aos descritos para o exógeno, não havendo consenso.²²

As investigações realizadas sobre a pressão arterial e o HSC também são controversas. De acordo com Busselton Thyroid Study, efetuado na Austrália, em indivíduos entre 17-89 anos e sem patologia tiroideia, a prevalência de hipertensão arterial foi maior (risco 2,8 vezes maior) nos com HSC em comparação com os eutiroides. Porém, noutros estudos (Tromso Study, na Noruega; Study of Health in Pomerania; Japanese-Brazilian Thyroid Study e EPIC-Norfolk Study) não houve associação do HSC com modificações na pressão arterial.^{40,45}

Em última análise, a tolerância ao exercício, o atingimento máximo de O₂ durante o exercício e o limiar anaeróbio foram significativamente reduzidos em doentes que recebiam doses supressivas de L-T₄.^{22,28,52}

6.6.2. Mortalidade Cardiovascular e global no Hipertiroidismo subclínico

O HSC foi considerado um fator independente de doença cardíaca, podendo, se não for sujeito a tratamento, aumentar a taxa de mortalidade e morbidade, a longo prazo, por doença coronária, enfarte, insuficiência cardíaca e morte súbita, especialmente nos idosos.⁵³ O risco de mortalidade global no HSC é aproximadamente

41% comparativamente à população eutiroide, apresentando um acréscimo com a idade.³²

Todavia, as análises sobre a mortalidade e morbidade CV no HSC têm originado resultados conflituosos.

A avaliação da mortalidade cardiovascular em doente com HSC, nos últimos anos, foi realizada através de diversas meta-análises. Duas destas análises, Völzke et al e Singh et al, não verificaram associação significativa entre HSC e mortalidade CV. Noutra vertente, a publicada em 2008 por Ochs, demonstrou um aumento modesto do risco de doença coronária, mortalidade CV e global em indivíduos com HSC. Haentjens et al, observou, em 2008, um aumento na probabilidade da mortalidade em doentes idosos com HSC e indivíduos com co morbidades.³⁶ Yang et al, sugeriu que o HSC poderia ser um fator de risco independente de doença CV.⁴⁹ A meta-análise de Collet et al estava em conformidade com os 2 últimos estudos, tendo verificado um aumento da mortalidade global, relacionada com doença coronária e incidência de FA nos doentes com HSC endógeno, sobretudo se os níveis séricos de TSH forem $<0,1\text{mUI/L}$.³⁶ Contudo, atualmente, os resultados mantêm-se inconclusivos e insuficientes para recomendar o tratamento de doentes jovens com HSC e valores baixos de TSH.^{17,36}

Recentemente, dois estudos efetuados na Alemanha e no Brasil, divergiram nas conclusões efetuadas sobre os níveis de TSH e o risco de mortalidade, não tendo sido presenciado um acréscimo no estudo na Alemanha, cuja amostra consistia em doentes com TSH inferior a $0,25\text{mUI/L}$. Em contraste, no estudo realizado com doentes com 60 anos em média, que habitavam no Brasil e tinham TSH $<0,45\text{mUI/L}$, observou-se um aumento de 20,3% do risco de mortalidade global num período de 7,5 anos, porém não se constatou um acréscimo no aparecimento de doença CV.³²

Particularizando para o HSC exógeno, Flynn et al constatou um aumento do risco de mortalidade e morbidade CV e disritmias em doentes, com 61,6 anos de média de idade e com concentrações permanentes de TSH $<0,03\text{mUI/L}$. Nessa mesma população, os doentes com valores de TSH entre $0,04\text{-}0,4\text{mUI/L}$ não apresentaram um aumento do risco de doença CV ou disritmias em comparação com indivíduos com valores normais de TSH. No entanto, Bauer et al, não documentou associação significativa com mortalidade aumentada em indivíduos com valores de TSH $<0,5\text{mUI/L}$ e idade ≥ 65 anos, após utilização de HT durante 15,8 anos.^{17,54} Em conjunto, sugerem um aumento da mortalidade apenas em idosos com HSC exógeno e com valores não mensuráveis de TSH.¹⁷ Simultaneamente ao que foi observado no HSC exógeno, no endógeno a associação com mortalidade é controversa. Três estudos analisaram a associação de HSC endógeno e mortalidade CV. Cappola et al e Walsh et al não observaram resultados adversos, nem acréscimo da mortalidade CV.^{35,53} Parle et al documentaram um aumento na mortalidade CV nos doentes idosos com HSC e seguidos durante 5 anos. Porém, após 10 anos de acompanhamento, não foi observada associação entre HSC e mortalidade global e circulatória.^{4,54}

A escassez de consenso em ambos os tipos de HSC é devida à heterogeneidade das diferentes populações de estudo, relativamente à etiologia, sexo, idade, raça, grau de supressão de TSH e duração do follow-up.¹⁷

6.6.3. Sistema ósseo

O excesso de hormonas tiroideias promove perda de massa óssea por aumento do turnover ósseo, o qual resulta do desequilíbrio entre a reabsorção e a formação, por efeito direto na função do osteoclasto.^{16,22,32} Como resultado final irá ser observado uma diminuição da DMO, com consequente desenvolvimento de osteoporose, aumento da vulnerabilidade óssea ao trauma e aumento dos marcadores de turnover ósseo.^{28,32}

Aproximadamente 8-13% e 30% das mulheres com idade superior a 50 anos apresentam evidências bioquímicas de disfunção tiroideia e de osteoporose, respetivamente, sendo estas duas entidades relativamente comuns no sexo feminino e em idades mais avançadas.⁵⁵

Apesar do hipertiroidismo ser um fator de risco conhecido para osteoporose e fraturas, ainda permanece em discussão se o HSC persistente pode afetar o metabolismo ósseo e promover um aumento do risco de fraturas.²² Diversos marcadores da síntese e reabsorção óssea (osteocalcina, telopeptido tipo I, piridinolina urinária e hidroxiprolina) estão aumentados nos doentes com HSC e correlacionados, de forma negativa, com concentrações séricas de TSH.^{28,32,55}

HSC pode reduzir densidade mineral óssea, particularmente na região cortical do osso, contudo o impacto é provavelmente influenciado pela duração da doença, associada com fatores de risco para perda óssea e grau de supressão da TSH.³² As mudanças são mais evidentes na região cortical do osso (punho), e em menor grau nas trabéculas ósseas (coluna lombar) e de forma moderada na bacia (osso cortical e trabecular).¹⁵

Do ponto de vista biológico, a TSH e a T₄ livre podem afetar diretamente o esqueleto ósseo e metabolismo. Assim, nos doentes com HSC, pequenas alterações nas HT e/ou TSH podem deteriorar a DMO.⁵⁶

Relativamente ao HSC exógeno foi abordado, numa revisão sistemática, a relação entre HSC e osteoporose em doentes com terapêutica supressiva de TSH, tendo sido sugerido que nas mulheres pós menopausa existe um risco maior, enquanto nos homens e mulheres pré menopausa este não foi observado.^{32,45} Num estudo recente, foi documentado a ausência de modificações da DMO em mulheres pré menopausa e no sexo masculino, mas a sua diminuição foi observada em mulheres pós menopausa.⁵⁷

Os efeitos de supressão de TSH podem ser mais pronunciados em doentes com CTD devido à supressão de TSH constante e a longo prazo. Quan et al não observou qualquer modificação ou apenas uma diminuição ligeira da DMO, como resultado da terapêutica de supressão de TSH a longo prazo, em mulheres pré-menopausa e com CTD. Heemstra et al procedeu à examinação de 21 estudos com doentes com CTD, que estavam, a receber tratamento de supressão de TSH, tendo sido demonstrado que a terapêutica instituída não afetava a DMO em homens e em mulheres pré menopausa, enquanto nas doentes pós menopausa tinham risco de perda óssea.²²

Em conclusão, a maioria dos estudos verificou que a terapêutica de supressão de TSH com L-T₄ provavelmente não afetava a DMO em mulheres pré-menopausa ou em homens, podendo existir uma aceleração do turnover ósseo, no sexo feminino pós-menopausa, dependendo do grau de supressão de TSH e da ingestão de cálcio na dieta.²²

Especificando para o HSC endógeno, três estudos revelaram que esta entidade não afetava a DMO em doentes femininos pré menopausa. Em contraste, em dois estudos, com mulheres pós menopausa, a densidade óssea do antebraço sofreu um decréscimo.²² Foi documentado, noutra análise, uma diminuição da DMO do antebraço em doentes com HSC por bócio multinodular tóxico, comparativamente com os eutiroideos.⁴⁵ Num estudo transversal com doentes do sexo feminino com HSC endógeno, observou-se que as mulheres pós menopausa apresentavam uma DMO baixa a nível do fémur e região lombar, enquanto as mulheres na pré-menopausa tinham apenas um modesto decréscimo da DMO na zona femoral, comparativamente com doentes eutiroides.³² Na maioria dos estudos relacionados com HSC endógeno e metabolismo ósseo, a DMO encontra-se diminuída, em mulheres pós menopausa, com predomínio no osso cortical, por exemplo na extremidade distal do rádio.¹⁶ Os efeitos do HSC endógeno são

provavelmente influenciados pela duração da doença e pelos fatores de risco associados a perda óssea.²²

No Study of Osteoporotic Fractures, que incluía mulheres com idade superior a 65 anos, foi documentado uma diminuição (6% inferior) da DMO na bacia, nas que apresentavam valores de TSH de 0,1mUI/L ou mais baixo, relativamente às eutiroides. No seguimento destes doentes, durante 4-6 anos, foi observado perda óssea de forma semelhante em mulheres pós menopausa com TSH 0,1mUI/L e com TSH 0,1-5,5mUI/L.⁴⁵ Um estudo de base populacional observou um acréscimo do risco de fratura da bacia e coluna lombar em indivíduos com HSC.³ Existem evidência que o HSC de longa duração pode ser um fator para o desenvolvimento de osteoporose nas mulheres pós-menopausa.¹⁵ Recentemente, foi documentado um risco acrescido de fraturas em mulheres pós-menopausa e sexo masculino.⁵⁷

Estudos transversais sobre a reabsorção óssea em mulheres pré menopausa, demonstraram redução da densidade óssea no colo femoral e antebraço, mas não na coluna lombar.²² Foldes et al documentaram, nas mulheres pré menopausa com HSC por nódulo autónomo funcionante, a ausência de diminuição significativa da DMO da coluna lombar, fémur e rádio.¹⁵ De acordo com Hyperthyroidism Management Guidelines foi sugerido por alguns estudos a possibilidade de um aumento do turnover ósseo, com conseqüente diminuição da DMO em mulheres pré-menopausa com HSC.⁴

A presença de outros fatores de risco de perda óssea (insuficiência de calcitonina, fator de crescimento de insulina tipo I, sulfato de dehidroepiandrosterona e estrogénio) pode interferir com o excesso de HT, acelerando ou atenuando o seu efeito.²⁸

Apesar do hipertiroidismo estar associado a aumento do risco de fratura, os estudos relacionados com HSC são inconclusivos.^{29,32} É plausível admitir que valores

baixos de TSH e moderadamente elevados de T₄ livre possam fomentar o turnover ósseo, com conseqüente diminuição da DMO e aumento do risco fraturas.⁵⁶

Numa análise por Bauer et al, em 2001, foi constatado em mulheres, com idade igual ou superior a 65 anos, TSH $\leq 0,1$ mUI/L e seguidas durante 4 anos, um aumento do risco 4 e 3 vezes maior de fraturas vertebrais e bacia, respetivamente. Todavia, nas que tinham valores de TSH entre 0,1-0,5mUI/L não houve risco de fratura. Para além disso os valores de T₄ e T₃ livres não foram determinados, podendo algumas mulheres da amostragem terem hipertiroidismo em vez de HSC.^{22,35,56} Foi também documentado por Flynn et al um risco duplo de fratura osteoporótica em mulheres pós-menopausa com HSC exógeno e com TSH $<0,03$ mUI/L. Contudo, nos doentes com TSH sérico diminuído, mas não totalmente suprimido (0,04-0,4mUI/L) não foi visualizado risco de fraturas.¹⁷ Também foi documentado um aumento na incidência de fraturas da anca em homens com idade ≥ 65 anos e com HSC endógeno em comparação com os indivíduos eutiroides.²⁹ Noutra análise, que abrangeu indivíduos com idade superior a 65 anos, presenciou-se igualmente o aumento da incidência de fraturas da anca nos indivíduos do sexo masculino com HSC.⁵⁶ Leese et al não documentou aumento do risco de fratura em doentes medicados com L-T₄ e TSH inferior a 0,05mUI/L ou entre 0,05 e 4,0mUI/L.²⁹ A maioria dos estudos está em concordância em relação ao aumento da probabilidade de fratura em idosos com TSH não mensurável.¹⁷

Nas guidelines mais recentes é referido que as mulheres pós menopausa podem apresentar um acréscimo da taxa de fraturas, mesmo que os níveis de supressão de TSH sejam moderados.⁴

Foram propostas algumas hipótese para explicitar a associação entre o HSC e o surgimento de fraturas. Uma delas consiste no fato de que quanto mais baixo for o valor de TSH, mais baixa será a DMO e maior será o risco de fratura, o qual parece ser

semelhante em ambos os tipos etiológicos de HSC.⁴⁵ Também foi sugerido que o aumento do turnover ósseo e perda óssea poderiam estar, em parte, relacionados com a deficiência em TSH, em vez do excesso de HT.¹⁶ Noutra vertente, as HT atuam nos osteoblastos e osteoclastos para aumentar o turnover ósseo, com consequente perda óssea, predispondo a fraturas.^{45,56} Também podem predispor ao aparecimento de fraturas através da indução de fraqueza muscular.⁴⁵ Contudo o interveniente primordial no mecanismo permanece incerto, sendo fundamental a execução de um maior número de estudos.

6.6.4. Sistema nervoso

A demência e a disfunção tiroideia são condições prevalentes na população idosa.⁵⁸ É do conhecimento geral que o hipertiroidismo fomenta o comprometimento da concentração, mudanças de humor e alterações na percepção, contudo uma das questões que ainda permanece por responder é se existe evidência de relação entre alterações subtis da tiroide ou concentrações diminuídas de TSH e comprometimento cognitivo.⁵⁹ Os níveis de TSH são considerados um teste de rastreio para a avaliação rotineira de doentes com suspeita de demência.⁵⁸

Rotterdam Study constatou em indivíduos com idade ≥ 55 anos, diagnosticados com HSC e com TSH $<0,4\text{mUI/L}$ um risco 3 vezes superior de demência e doença de Alzheimer (DA). Contudo o seguimento durante 5,5 anos deste estudo não demonstrou esta associação.^{3,45} Vadiveloo et al também verificou associação entre HSC e demência, porém não houve associação com concentrações de TSH, sendo plausível que a demência possa induzir diminuição dos valores desta hormona em vez do inverso.²⁹ Foi documentado uma forte associação entre demência vascular e níveis diminuídos de TSH ($\leq 0,5\text{mUI/L}$).²² O HSC também apresentou uma correlação positiva com demência e DA no sexo masculino.⁶⁰

Noutra vertente, o estudo Leiden 85-Plus não observou associação entre HSC e sintomas depressivos ou comprometimento cognitivo.⁴⁵ Roberts et al também não documentou nenhuma associação de valores diminuídos de TSH com o estado cognitivo, quando fatores como co-morbilidades e medicação foram tidos em consideração.³

Um estudo, realizado com a utilização da escala de Ansiedade de Beck, demonstrou que os indivíduos com HSC tinham um aumento significativo das pontuações em comparação com o grupo eutiroide. Contudo, noutro estudo, as pontuações de ansiedade não diferiram entre os dois grupos.²² Evidências indicam que o HSC reduz a qualidade de vida, afetando ambos os componentes psicológicos e somáticos do bem-estar.²⁸

Existe uma forte evidência, de acordo com alguns estudos, de associação entre HSC e comprometimento cognitivo, contudo o mecanismo ainda não está bem explicado, permanecendo como questão aberta. Um dos mecanismos defendido consiste no seguinte: HSC endógeno reflete uma atividade excessiva de HT no SNC. Os efeitos tóxicos induzidos, por estas hormonas, no cérebro, podem ser mediados pelo incremento do stress oxidativo cerebral, causado pelo HSC, produzindo espécies reativas de oxigénio. Outra teoria consistia nos efeitos das HT no sistema cardíaco, os quais poderiam induzir demência vascular por tromboembolismo, consequente de ação conjunta de FA, disfunção miocárdica e endotelial e hipercoagulabilidade.⁵⁹ The Honolulu-Asia Aging Study determinou que concentrações elevadas de T₄ total e livre estão relacionados com demência, doença de Alzheimer e neuropatologia.⁶⁰

Relativamente à DA, foi admitido que poderia originar uma redução na secreção de TRH pelo hipotálamo ou alterar resposta da hipófise à TRH com consequente diminuição da TSH e tiroxina. A depleção de TRH por si própria pode induzir DA ao

induzir fosforilação das proteínas TAU. Neste sentido, concentrações diminuídas de TSH podem ser consequência e não causa de DA.⁵⁸

6.6.5. Evolução do Hipertiroidismo subclínico

Doentes com HSC podem progredir de três formas: manutenção das concentrações de TSH, reversão para a normalidade ou em poucos casos, evolução para hipertiroidismo.¹⁵

O risco de progressão para o HSC está relacionado com o grau de supressão de TSH e etiologia, sendo os indivíduos com doença de Graves os que apresentam maior probabilidade.^{3,17,32} De acordo com Woeber, apenas 1 dos 7 doentes com doença de Graves e nenhum dos 9 com BMN, numa amostra de 16 pessoas com TSH <0,5mUI/L seguidas durante 11-36 meses, desenvolveram hipertiroidismo.²⁶ Assim na doença de Graves a progressão é ocasional e reversível, enquanto no BMN é mais provável não haver evolução para hipertiroidismo.²² Porém esta afirmação foi contestada por outros estudos, que informaram que o BMN apresentava uma maior propensão para a progressão.²¹

Numa análise que incluiu 102 mulheres, com idades superior a 60 anos com HSC e valores de TSH entre 0,1-0,4mUI/L, presenciou que 2,9% progrediram para hipertiroidismo, em contraste com 69,5% da amostragem, cujos valores de TSH permaneceram inalterados. Isto representa uma progressão para hipertiroidismo de 1% por ano.³² Parle et al, observou progressão para hipertiroidismo em apenas 1 de 66 doentes, com idade superior a 60 anos com concentração de TSH <0,5mUI/L, durante 1 ano de seguimento. Este autor também sugeriu que a progressão para o hipertiroidismo é menos frequente nos doentes com TSH diminuídos (1,2% por ano) em comparação com os doentes com TSH indetectável.^{22,26} Sawin et al não documentou, num

seguimento de 4 anos, nenhuma evolução para hipertiroidismo na sua amostra de 33 doentes com mais de 60 anos e TSH $<0,1\text{mUI/L}$.²⁶

Num seguimento de curta duração realizado a 102 mulheres no Brasil, com idade superior a 60 anos e com valores de TSH entre $0,1-0,4\text{mU/L}$, a progressão para hipertiroidismo clínico ocorreu a uma taxa de 1% por ano.²⁴ Foi ainda documentado, no HSC endógeno, uma progressão para hipertiroidismo de 29,6%, 7,4% e 4,1% nos grupos com concentrações de TSH $<0,1$; $0,1-0,29$ e $0,3-0,49\text{mU/L}$, respetivamente. Assim constatou-se uma menor probabilidade de evoluir para hipertiroidismo e maior propensão para normalização de TSH nos indivíduos com TSH entre $0,1-0,4\text{mUI/L}$.^{21,45}

Hyperthyroidism Management Guidelines documentou uma progressão para o hipertiroidismo, em doentes com HSC não sujeito a tratamento, de aproximadamente 0,5 e 1%.⁴ É plausível admitir que quanto maior for o período de observação, maior a probabilidade de desenvolver hipertiroidismo, sendo interessante a existência, na prática clínica, de marcadores para estratificar o risco de progressão.²⁶

Em relação à normalização dos valores de TSH, Stott et al documentou em 7 dos 15 doentes com TSH $<0,1\text{mUI/L}$. Sawin et al observou que 29 dos 33 doentes com TSH $<0,1\text{mUI/L}$ apresentavam um valor superior a $0,1\text{mUI/L}$ após reavaliação. Parle et al presenciou normalização da TSH em 38 dos 50 doentes com TSH entre $0,05-0,5\text{mUI/L}$ e 2 em 16 doentes (12,5%) com TSH inicial $<0,05\text{mUI/L}$. Este último resultado está em concordância com Tenerz et al que descobriu que 4 dos 40 (10%) dos doentes com TSH $<0,1\text{mUI/L}$ normalizaram os seus valores. Diez e Iglesias constataram que apenas 2 dos 19 indivíduos (10,5%) com TSH $<0,1\text{mUI/L}$ apresentaram retorno a concentrações normais, sugerindo que a normalização da função tiroideia é incomum em doentes com TSH não mensurável.²⁶

Condição	Grau de associação com HSC	
	TSH <0,1mUI/L	TSH 0,1-0,4mUI/L
1. Fibrilhação auricular	Elevado	Elevado
2. Outros efeitos CV	Controverso	Controverso
3. Mortalidade	Controverso	Controverso
4. Diminuição da DMO	Elevado (♀ pós menopausa)	Alto (♀ pós menopausa)
5. Fraturas	Controverso	Controverso
6. Demência	Controverso	Controverso
7. Progressão para hipertiroidismo	Controverso	Controverso

Tabela 3. Evidência de efeitos adversos no HSC.

6.7. Tratamento (Figura 3)

As decisões terapêuticas devem ser baseadas na idade, fatores de risco, valores de TSH, risco de progressão para hipertiroidismo e co morbidades associadas.^{15,17,19}

A abordagem do hipertiroidismo subclínico permanece largamente intuitiva e não baseada na evidência, sendo uma das causas a ausência de ensaios clínicos.⁶¹

É necessário que o clínico tenha em conta todas as evidências disponíveis, ponderando os prós e contras, com o intuito de chegar a uma conclusão que promova mais benefícios do que prejuízos para o doente.⁴⁵

O tratamento disponível para o hipertiroidismo subclínico segue os mesmos pressupostos do hipertiroidismo, incluindo terapêutica médica com tionamidas, betabloqueadores, iodo radioativo e raramente cirurgia.²⁴

O objetivo terapêutico do HSC é promover um retorno ao estado eutiroideu, sendo a decisão efetuada com base na evidência de benefícios.^{4,62} A implementação de terapêutica tem sido associado a reversão de FA para ritmo sinusal, diminuição da frequência cardíaca, estabilização ou melhoria da DMO, melhoria da qualidade de vida e prevenção da possibilidade de progressão para hipertiroidismo.^{4,22,27,43,62}

Atualmente ainda existe controvérsia em relação às indicações para o tratamento do HSC.¹⁷ Contudo determinados autores defendem a implementação de terapêutica em determinados grupos.

Na maioria dos doentes com HSC é empregue uma atitude de “wait and see”, o que permite evitar tratamento desnecessário.²⁴

Wartofsky defendeu que o tratamento deverá ser fortemente sugerido nos doentes com FA, idade superior a 60 anos ou o que apresentam osteopenia ou osteoporose, sendo mais consensual se os valores forem inferiores a 0,1mUI/L. Para as concentrações entre 0,1-0,4mUI/L este autor admitiu a necessidade de um maior número de estudos para comprovação dos benefícios.⁶² Noutra vertente, Wiersinga acreditou que o tratamento deveria ser considerado se TSH entre 0,1-0,4mUI/L e fatores de risco presentes (idade > 65 anos, pós menopausa, osteoporose, doença cardíaca), concluindo que o HSC deveria ser tratado TSH <0,1mUI/L ou se entre 0,1-0,4mUI/L se associada com fatores de risco para resultados adversos.⁴⁵

Intenzo et al constataram que se TSH <0,1mUI/mL, o tratamento é ponderado, especialmente se a captação do iodo é elevada ou se a densidade óssea é inferior. Porém, se o valor for entre 0,1 e 0,4mUI/mL a vigilância é a abordagem mais sensata.¹⁵

Jones et al defendem que na maioria dos casos não há necessidade de tratamento e podem ser monitorizados através de testes de função tiroideia e pela avaliação de sintomatologia. Contudo se houver valores de TSH <0,1mUI/L, BMN e condições cardíacas e esqueléticas associados a terapêutica deverá ser considerada.¹⁹

A maioria (84%) recomenda vigilância em vez de tratamento em mulheres jovens com valores diminuídos, mas detetáveis de TSH, independentemente da etiologia subjacente. Uma minoria recomenda vigilância em mulheres jovens mas com valores de TSH indetetáveis e em idosas mas com valores mensuráveis. Também é aconselhado,

pela generalidade das pessoas, intervenção ativa em idosos com valores não detetáveis de TSH.³⁸

Também foi sugerido que os doentes com TSH $<0,10\text{mUI/L}$ e/ou com a presença de sintomas deviam ser tratados com antitiroideus devido à elevada probabilidade de progressão para o hipertiroidismo.²⁶

Determinados estudos sugerem fortemente um aumento do risco CV nos idosos com HSC e suportam a ideia de que o tratamento deve ser considerado nesta classe etária, em indivíduos com patologia cardíaca ou Diabetes Mellitus associadas e nos que apresentam risco elevado tromboembólico (recuperação de enfarte, cirurgia de fratura da anca). Porém deve ser administrado anticoagulantes e antitiroideus num período anterior à administração de iodo em indivíduos idosos com FA, com o intuito de melhorar a função cardíaca e por consequente reduzir o risco tromboembólico. Nos indivíduos jovens e de idade média, deve ser feita a avaliação da presença de potenciais fatores de risco CV (doença cardíaca subjacente, FA, hipertrofia VE e co morbilidades associadas) com estabelecimento do risco existente e estimação dos possíveis efeitos benéficos da normalização de TSH com iodo radiativo ou cirurgia.⁵³

Um conjunto de peritos documentou algumas constatações, presentes no Hyperthyroidism Management Guidelines, sobre a melhor atuação nos doentes com HSC. Assim, o tratamento deverá ser fortemente sugerido quando TSH persistentemente $<0,1\text{mUI/L}$, e indivíduos com idade superior a 65 anos, mulheres pós menopausa, que não tomam estrogénios ou bifosfonados, indivíduos com fatores de risco cardíacos, doença cardíaca ou osteoporose e doentes com sintomatologia de hipertiroidismo.⁴ Alguns autores admitem que a indicação primordial para a implementação de terapêutica é a presença de risco cardiovascular.^{34,53}

Relativamente aos indivíduos mais jovens e mulheres pré menopausa com HSC e TSH $<0,1\text{mUI/L}$ não existem estudos suficientes que argumentem contra ou a favor do tratamento. Um estudo não controlado, de doentes em idade média demonstrou uma melhoria nos sintomas de hipertiroidismo com introdução de terapêutica.⁴

Resumindo, de acordo com as guidelines, o tratamento deve ser fortemente sugerido em indivíduos com idade superior a 65 anos e com níveis de TSH $<0,1\text{mUI/L}$ e considerado em indivíduos com TSH $\geq 0,1\text{mUI/L}$.⁴⁷

6.7.1. Tratamento do HSC exógeno

Os efeitos adversos de L-tiroxina podem ser reversíveis através da diminuição da dosagem.¹⁷ Esta redução pode normalizar a FC, com conseqüente redução insignificante da fração de ejeção VE.²⁷ Para além disso, em doentes com HSC exógeno, a administração de betabloqueadores reduz a frequência cardíaca e a espessura do VE, melhorando assim a função sistólica e diastólica durante o exercício físico.²² Assim concluiu-se que a individualização da terapêutica com L-T₄ previne modificações anatómicas e funcionais cardíacas.⁵² Alguns autores constataram que a suplementação com cálcio preveniu a perda óssea em mulheres pós-menopausa com ingestão inadequada de cálcio. Este efeito também foi observado com a administração de estrogénios no grupo descrito. A utilização de pamidronato (bifosfonado) permitiu a prevenção do aumento do turnover ósseo induzido pelas HT.^{22,28}

Especificando para as diversas etiologias do HSC exógeno, na presença de patologia nodular benigna, a dose de L-tiroxina deve ser sujeita a avaliação periódica com o objetivo de manutenção dos valores de TSH próximos, mas não abaixo do limite inferior dos valores de referência.²⁸ Guidelines, datadas de 2004, não recomendavam a terapêutica supressiva com L-T₄, por rotina, em nódulos benignos tiroideus.²²

Por outro lado, nos que efetuam terapêutica de substituição por hipotiroidismo, deve ser realizado avaliações periódicas para avaliar os níveis de TSH.²⁸

Terapia supressiva a longo prazo com concentrações de TSH $<0,1\text{mUI/L}$ é recomendado em doentes com CTD com doença persistente e elevado risco de recorrência.^{22,31} Nestes doentes e perante risco elevado de recorrência ou doença metastática diagnosticada, pode ser associado, à terapêutica de supressão, betabloqueadores e medicamentos que permitem a preservação da parte óssea, especialmente em doentes com idade superior a 45 anos, permitindo a prevenção de manifestações CV e redução do risco de osteoporose e fraturas.²⁸ Por outro lado, se houver remissão do CDT, as doses de L-T₄ devem ser diminuídas. Nos que apresentam baixo risco com remissão neoplásica, os níveis de TSH devem ser mantidos nos parâmetros de referência para evitar efeitos adversos.¹⁷

6.7.2. Tratamento do HSC endógeno

Assim que o diagnóstico de HSC endógeno é estabelecido o objetivo primordial é a determinação da etiologia para a escolha de terapêutica adequada.^{5,62}

De acordo com Hyperthyroidism Management Guidelines o iodo radiativo é o tratamento preconizado na maioria dos casos, especialmente se doentes idosos com BMN tóxico. Terapêutica a longo prazo com AT é uma alternativa ao IR nos casos de doença de Graves. Contudo estes doentes podem apresentar remissão espontânea podendo-se ponderar apenas vigilância nos doentes jovens.⁴

No estudo de Wiersinga, o tratamento predileto foi a administração de metimazol, em doses baixas, nos casos de doença de Graves e iodo radiativo no bócio nodular.⁴⁵ Cooper e Biondi também defendem que a terapêutica preconizada nos doentes com 65 anos ou mais, que apresentam concentrações inferiores de TSH ($<0,1\text{mUI/L}$), secundárias a bócio multinodular tóxico e nódulo solitário autónomo, é o iodo

radioativo uma vez que a resolução espontânea raramente ocorre.¹⁶⁻⁷ Nos doentes com doença de Graves, o tratamento podia englobar antiroideus ou iodo radiativo.¹⁶ Contudo, se a concentração de TSH estiver ligeiramente suprimida (0,1-0,4mUI/L) pode não haver necessidade de tratamento.^{16,28} Esta afirmação está em concordância com o estudo recente de Biondi que menciona que nos doentes jovens, assintomáticos e com valores de TSH detetáveis, deve ser recomendado a vigilância devido ao risco diminuído de progressão do hipertiroidismo e ausência de risco cardíaco e ósseo.¹⁷

A cirurgia pode ser uma opção nos doentes com HSC e sintomas compressivos por bócio.¹⁶

Os doentes, que não efetuam tratamento, necessitam de ser vigiados cada 6-12 meses.¹⁶ Com o intuito de alívio sintomático, algumas alternativas podem ser realizadas, nomeadamente administração de beta bloqueadores nos doentes com risco de fibrilhação auricular, e suplementos de cálcio, vitamina D e bifosfonados nas mulheres pós menopausa e com osteoporose.¹⁶⁻⁷ Foi observado melhoria da pontuação da escala de avaliação de sintomas nos doentes com HSC endógeno após a administração de um betabloqueador cardioseletivo (bisoprolol) durante 6 meses.²⁸ Terapêutica anticoagulante deve ser considerada em doentes com FA, principalmente se existem fatores de risco para enfarte, num período anterior ao tratamento com IR.¹⁷

Os riscos associados a terapêutica com AT assentam na possibilidade de reações alérgicas, incluindo agranulocitose. A terapêutica com iodo radiativo pode induzir hipotiroidismo e causar exacerbação da afeção ocular observada na doença de Graves.¹⁸

A implementação de tratamento com AT, num período de dois anos, ou IR, promoveu um aumento da DMO em mulheres com HSC endógeno, em comparação com mulheres não tratadas.²⁸ Dois estudos constataram que em mulheres, pós menopausa, não sujeitas a tratamento, houve uma perda óssea contínua significativa em

comparação com a estabilização óssea observada nas que foram tratadas. O tratamento com sucesso também induziu uma diminuição na frequência cardíaca e débito cardíaco e aumento da resistência vascular sistêmica.¹⁸ Foi também documentado a possibilidade de retorno a um ritmo sinusal nos doentes com FA e com terapêutica AT. Outros investigadores documentaram a presença de efeitos adversos na função cognitiva e no risco de mortalidade global, contudo ainda não existem estudos que comprovem que a implementação de tratamento diminui ou previne estes efeitos.¹⁸

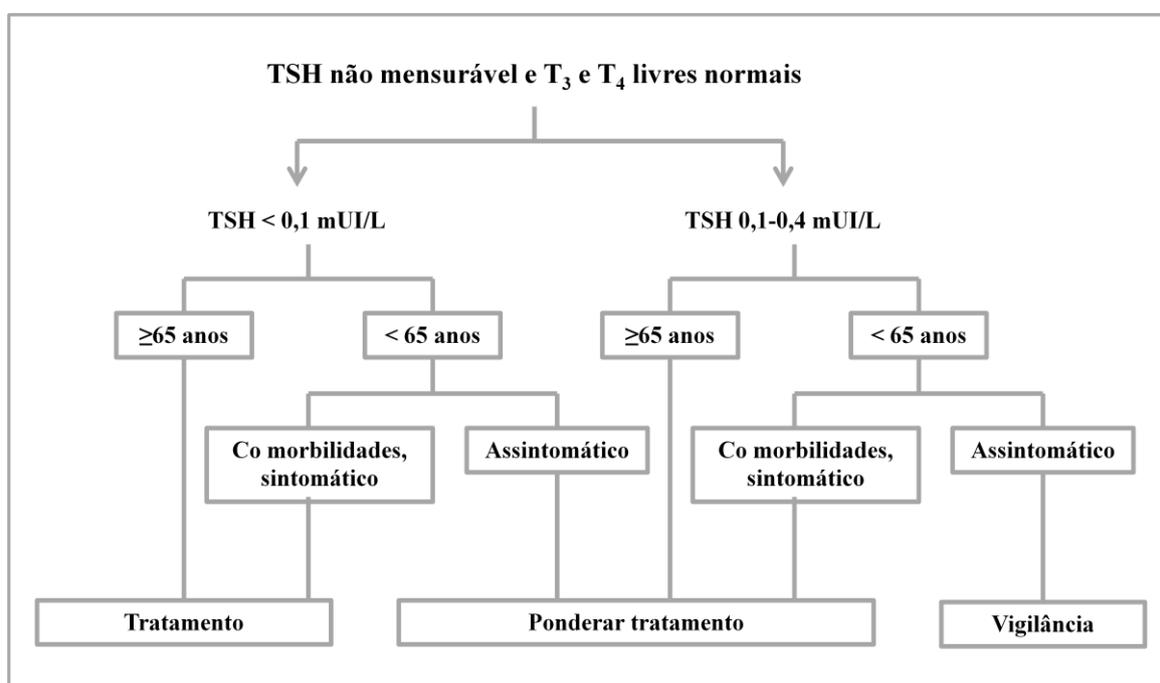


Figura 3. Esquema terapêutico no HSC.³⁹

7. Conclusão

O hipertiroidismo subclínico é uma entidade que teve um incremento da sua prevalência com o aperfeiçoamento dos meios de diagnóstico. Contudo muitos aspetos necessitam de revisão para que haja a possibilidade de aperfeiçoamento das capacidades de deteção desta patologia, por parte dos profissionais de saúde, e que adquiram competência para efetuar a atitude mais adequada dos diferentes doentes.

Atualmente observa-se uma concordância entre a maioria dos autores relativamente à existência de relação entre hipertiroidismo subclínico e fibrilhação auricular e diminuição da DMO, especialmente em classes etárias mais avançadas. Todavia muitos outros aspetos permanecem em debate entre os diversos investigadores, estando a base desta controvérsia assente em elementos relacionados com o próprio estudo, nomeadamente com o valor de referência da TSH admitido, o número de indivíduos englobados na amostragem, a idade média dos indivíduos analisados, a presença de antecedentes de patologia tiroideia e a duração do seguimento.

Para a promoção de um diagnóstico correto e manuseamento atempado, alguns elementos têm de ser revistos e ponderados, nomeadamente o método utilizado para determinação das concentrações de TSH, a definição universal dos valores de referência e a associação do grau de supressão com os diversos riscos que esta entidade clínica acarreta.³⁶

Outro ponto que fica para esclarecer é a necessidade de rastreio do HSC. Alguns autores defendem que deve ser implementado em determinados grupos, contudo antes da sua introdução é fulcral um estudo mais aprofundado sobre as consequências desta patologia, bem como a determinação da melhor forma de atuação com o intuito de atribuição de risco e necessidade de deteção precoce para prevenção.

Relativamente ao tratamento, é um dos tópicos que suscitou mais investigação, não havendo atualmente um consenso universal sobre a melhor atitude. Todavia, na generalidade dos casos é defendido a implementação de terapêutica em indivíduos idosos e com valores de TSH inferiores a 0,1mUI/L, ou se for observado a presença de fatores de risco, nomeadamente, fibrilhação auricular, osteoporose. A dúvida persiste nos grupos etários mais jovens e nos níveis da hormona hipofisária entre 0,1-0,4mUI/L. Alguns autores defenderam que a controvérsia na introdução de tratamento assentava em duas questões, sendo a primeira relativa ao limite atribuído para as hormonas tiroideias induzirem impacto clínico e a segunda questão assentava na ideia se a TSH será o melhor parâmetro de análise da resposta das HT nos tecidos periféricos. Por outras palavras, a incerteza existente consiste na comprovação se as consequências são clinicamente importantes o suficiente, que justifiquem identificação e intervenção precoce.⁴¹ Assim foi sugerido a necessidade de categorização dos doentes de acordo com o sexo, idade, historial médico e condição física com o intuito de alcançar a terapêutica mais adequada.³¹

Como foi descrito ao longo do artigo, este tema foi publicado nas últimas guidelines sobre o hipertiroidismo, datadas de 2011. Porém com o aumento do interesse deste assunto entre os diversos autores, torna-se fulcral a realização de conclusões coerentes e aceites mundialmente para que as sugestões existentes transformem-se em convicções, com possibilidade de realização de futuras guidelines coerentes.

Um dos últimos aspetos que gostaria de realçar é a ausência de estudos sobre o hipertiroidismo subclínico na população portuguesa. Seria um tema de extrema importância a ser analisado, especialmente em regiões com maior propensão para patologia tiroideia. Para além disso, a população portuguesa tem tido um acréscimo na esperança média de vida, promovendo nesse sentido, a deteção de diversas patologias

atribuíveis a classes etárias mais elevadas, com destaque para doenças da glândula em questão. Como consequência o número de indivíduos que efetua medicação com hormonas tiroideias tem sofrido um incremento, promovendo um maior número de casos de HSC exógeno.

Em conclusão, o hipertiroidismo subclínico é um tema atual e que promove controvérsia entre os diversos profissionais que se dedicam ao seu estudo, todavia, tem de existir uma consciencialização para a obtenção de um conhecimento mais aprofundado para que seja obtido alguma unanimidade das questões que permanecem em dissonância.

8. Agradecimentos

Primeiramente gostaria de prestar os meus agradecimentos ao Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, bem como à Valência de Endocrinologia, integrante na Unidade Curricular de Patologia Médica II e atualmente regida pela Professora Dr.^a Leonor Gomes, cujo papel motivador na escolha da área científica para a realização deste trabalho merece particular destaque.

Por fim, desejava expressar o meu sincero agradecimento à Prof. Doutora Manuela Carvalheiro e ao Dr. Francisco Carrilho pela orientação prestada e apoio dado nesta etapa da minha formação académica.

9. Referências Bibliográficas

1. Guyton A e Hall J. Hormônios metabólicos da tiroide. In: Tratado de Fisiologia Médica; 11th ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda; 2006. p. 931-943.
2. Salvatore D, Davies T, Schlumberger MJ, Hay I, Larsen P. Thyroid Physiology and Diagnostic Evaluation of Patients with Thyroid Disorders. In: Melmed S, Polonsky K, Larsen P e Kronenberg H, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Elsevier Saunders; 2011. p. 333-361
3. Ravzi S, Weaver J, Pearce S. Subclinical thyroid disorders: significance and clinic impact. J Clin Pathol. 2010;63: 379-386.
4. Bahn et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists. Endocr Pract. 2011;17(3):456-520.
5. Burnan K. What is the Clinical Importance of Subclinical Hyperthyroidism. ARCH INTER MED. 2012;172 (10):809-10.
6. Cooper D, Ladenson P. The Thyroid Gland. In: Gardner D, Shoback D, editors. Greenspan's Basic; Clinical Endocrinology: 9th ed.; Mcgraw-hill education; 2011 p. 198-214.
7. Endocrine Education, Inc. Miot F, Dupuy C, Dumont J e Rousset B. Thyroid Hormone Synthesis and Secretion. [document on the Internet] Thyroid Disease Manager. [updated 2012 December 26]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/>
8. Endocrine Education, Inc. Refetoff S. Hormone Serum Transport Proteins: Structure, Properties, Genes and Transcriptional regulation. [document on the Internet] Thyroid Disease Manager. [updated 2012 March 1]. Available from:

<http://www.thyroidmanager.org/>

9. Seigel S e Hodak S. Thyrotoxicosis. *Med Clin N Am*. 2012; 96:175-201.
10. Abraham-Nordling et al. Incidence of hyperthyroidism in Stockholm, Sweden, 2003-2005. *Society of the European Journal of Endocrinology*. 2008; 158:823-27.
11. McDermott M. Hyperthyroidism. *Ann Intern Med*. 2012; 157(1):1-16.
12. Endocrine Education, Inc. Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies. [document on the Internet] *Thyroid Disease Manager*. [updated 2010 December 1]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/>
13. Endocrine Education, Inc. DeGroot L. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. [document on the Internet] *Thyroid Disease Manager*. [updated 2012 November 1]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/>
14. Ghandour A. Abordagem sobre os progressos no tratamento do hipertiroidismo. *Postgraduate Medicine*. 2012; 37(5):44-52.
15. Intenzo et al. Subclinical Hyperthyroidism. Current Concepts and Scintigraphic Imaging. *Clinical Nuclear Medicine*. 2011,36(9):107-13.
16. Cooper D, Biondi B. Subclinical Thyroid disease. *Lancet*. 2012; 379:1142-54.
17. Biondi B. Natural history, diagnosis and management of subclinical thyroid dysfunction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;26:431-446.
18. Surks et al. Subclinical Thyroid Disease. Scientific Review and Guidelines for Diagnosis and Management. *JAMA*. 2004;291(2):228-38.
19. Gammage MD, Parle JV, Holder RL et al. Association between serum free thyroxine concentration and atrial fibrillation. *Archives of Internal Medicine*. 2007;167:928-34.
20. Jones D, May K, Geraci S. Subclinical Thyroid Disease. *The American Journal of*

Medicine. 2010;123(6):502-4.

21. Das G et al. Serum thyrotrophin at baseline predicts the natural course of subclinical hyperthyroidism. 2012; 77:146-51.

22. Biondi B, Cooper D. (2008) The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*. 2008; 29(1):76-131.

23. Brabant et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH? *European Journal of Endocrinology*. 2006; 154:633-637.

24. Vanderpump M. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? No. *European Journal of Internal Medicine*. 2011; 22:330-33.

25. Choi A, Manning P. Overshooting the mark: subclinical hyperthyroidism secondary to excess thyroid hormone treatment may be more prevalent than we realise. *Journal of the New Zealand Medical Association*. 2009; 122(1289):93-4.

26. Diez J, Iglesias P. An Analysis of the Natural Course of Subclinical Hyperthyroidism. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2009; 337(4):225-32.

27. Duggal et al. Cardiovascular Risk With Subclinical Hyperthyroidism and Hypothyroidism: Pathophysiology and Management. *The Journal of Cardiometabolic Syndrome*. 2007; 2:198-206.

28. Biondi B, Palmiere E, Klain M, Scumberger M, Filetti S e Lombardi G. Subclinical hyperthyroidism: clinical features and treatment options. *European Journal of Endocrinology*. 2005; 152:1-9.

29. Vadiveloo et al. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011; 96:1344-51.

30. Mitrou P, Raptis SA, Dimitriadis G. Thyroid disease in older people. *Maturitas*. 2011; 70(1):5-9.

31. Batrinos ML. The problem of exogenous subclinical hyperthyroidism. *Hormones (Athens)*. 2006; 5(2):119-25.
32. Donangelo I, Braunstein G. Update on Subclinical Hyperthyroidism. *Am Fam Physician*. 2011; 83(8):933-38.
33. Patanè S, Marte F, Sturiale M. Endogenous subclinical hyperthyroidism and cardiovascular system: Time to reconsider? *International Journal of Cardiology*. 2011; 149:108-44.
34. Franklyn J. Subclinical thyroid disorders – Consequence and implications for treatment. *Annales d'Endocrinologie*. 2007; 68:229-30.
35. Cooper D. Approach to the Patient with Subclinical Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(1):3-9.
36. Biondi B. How could we improve the increased cardiovascular mortality in patients with overt and subclinical hyperthyroidism? *European Journal of Endocrinology*. 2012; 167: 295-99.
37. Andersen S, Pedersen K, Bruun N e Lauberg P. Narrow Individual Variations in Serum T₄ and T₃ in Normal Subjects: A Clue to the Understand of Subclinical Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87(3):1068-72.
38. McDermott M, Woodmansee W, Haugen B, Smart A e Ridgway E. The Management of Subclinical Hyperthyroidism by Thyroid Specialists. *THYROID*. 2003, 13(12):1133-9.
39. Mai V, Burch H. A Stepwise approach to the evaluation and treatment of subclinical hyperthyroidism. *Endocrine Practice*. 2012; 18(5):772-80.
40. Völzke et al. Subclinical hyperthyroidism and blood pressure in a population-based prospective cohort study. *European Journal of Endocrinology*. 2009; 161:615-21.
41. Ladenson P. Cardiovascular Consequences of Subclinical Thyroid Dysfunction:

More Smoke but No Fire. American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2008; 148:880-1.

42. Vigário P, Chachamovitz D, Teixeira P, Satos M, Oliveira F, Vaisman M. Impaired functional and hemodynamic response to graded exercise testing and its recovery in patients with subclinical hyperthyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011; 55(3):203-12.

43. Galetta et al. Changes in autonomic regulation and ventricular repolarization induced by subclinical hyperthyroidism. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2010; 64:546-9.

44. Sawin C. Subclinical Hyperthyroidism and Atrial Fibrillation. *THYROID.* 2002; 12(6):501-3.

45. Wiersinga W. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes. *European Journal of Internal Medicine.* 2011; 22:324-9.

46. Walsh et al. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *ARCH INTER MED.* 2005; 165:2467-72.

47. Collet T et al. Subclinical Hyperthyroidism and the Risk of Coronary Heart Disease and Mortality. *ARCH INTERN MED.* 2012; 172(10):799-809.

48. Dörr et al. The Association of Thyroid Function with Cardiac Mass and Left Ventricular Hypertrophy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90(2): 673-7.

49. Yang L et al. Subclinical hyperthyroidism and the risk of cardiovascular events and all-cause mortality: an updated meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Endocrinology.* 2012; 167:75-84.

50. Squizzato A, Romualdi E, Büller H, Gerdes V. Clinical Review: Thyroid Dysfunction and Effects on Coagulation and Fibrinolysis: A Systematic Review. *The*

- Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2007; 92(7):2415-20.
51. Biondi B. Heart failure and thyroid dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2012; 167:609-18.
52. Mercurio et al. Cardiac Function, Physical Exercise Capacity, and Quality of Life during Long Term Thyrotropin-Suppressive Therapy with Levothyroxine: Effect of Individual Dose Tailoring. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 8(1):159-64.
53. Biondi B. Should we treat all subjects with subclinical thyroid disease the same way? *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159:343-5.
54. Biondi B. Invited Commentary: Cardiovascular mortality in subclinical hyperthyroidism: an ongoing dilemma. *European Journal of Endocrinology*. 2010; 162:587-9.
55. Bauer et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Annals of Internal Medicine*. 2001; 134:561–8.
56. Lee JS, Buzková P, Fink HA et al. Subclinical thyroid dysfunction and incident hip fracture in older adults. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170(21):1876–83.
57. Nicholls J, Brassill M, William G e Bassett J. The skeletal consequences of thyrotoxicosis. *Journal of Endocrinology*. 2012; 213:209-21.
58. Tan et al. Thyroid Function and the Risk of Alzheimer Disease. The Framingham Study. *ARCH INTER MED*. 2008; 168(14):1514-20.
59. Gan E, Pearce S. The Thyroid in Mind: Cognitive Function and Low Thyrotropin in Older People. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(10):3438-49.
60. Benseñor I, Lotufo P, Menezes P e Scazufca M. (2010) Subclinical hyperthyroidism and dementia: the São Paulo Ageing & Health Study (SPAHS), 10: 298;

1-8

61. Goichot B, Sapin R, Schlienger J. Subclinical Hyperthyroidism: Considerations in Defining the Lower Limit of the Thyrotropin Reference Interval. *Clinical Chemistry*. 2009; 55(3):420-4.
62. Wartofsky L. Management of Subclinical Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2011; 96(1):56-61.